

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

Sandra Monetti Dumont Sanches

ASSOCIAÇÃO ENTRE COMPROMETIMENTO DA MOTILIDADE ESOFÁGICA E MORBIDADE CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS

**Belo Horizonte
2018**

Sandra Monetti Dumont Sanches

ASSOCIAÇÃO ENTRE COMPROMETIMENTO DA MOTILIDADE ESOFÁGICA E MORBIDADE CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha.
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Viviane Santuari Parisotto Marino.

**Belo Horizonte
2018**

S211a Sanches, Sandra Monetti Dumont.
Associação entre comprometimento da motilidade esofágica e morbidade cardíaca na Doença de Chagas [manuscrito]. / Sandra Monetti Dumont Sanches. - - Belo Horizonte: 2018.

102f.: il.

Orientador: Manoel Otávio da Costa Rocha.

Coorientador: Viviane Santuari Parisotto Marino.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Chagas. 2. Denervação Autônoma. 3. Cintilografia. 4. Transtornos da Motilidade Esofágica. 5. Morbidade. 6. Insuficiência Cardíaca. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Rocha, Manoel Otávio da Costa. II. Marino, Viviane Santuari Parisotto. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 705

Bibliotecária Responsável: Cibele de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Vice-reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-reitor de pós-graduação: Prof^a. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-reitor de pesquisa: Prof. Ado Jório de Vasconcelos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Vice-diretora: Prof^a. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Selmo Geber

Chefe do departamento de Clínica Médica: Prof^a. Valeria Maria Augusto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Coordenador: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Subcoordenador: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Colegiado:

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (coordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (subcoordenador)

Prof^a. Beatriz Cristina Silveira Salles

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Thaís Teodoro de Oliveira Santos (representante discente titular)

*Ao Marcelo, meu esposo e companheiro, por me apoiar em todos os momentos decisivos, você é meu porto seguro. Obrigada pelo seu amor, carinho e cumplicidade.
À Beatriz e à Laura, minhas filhas tão amadas, que, tão novas, souberam entender minhas ausências para me dedicar a este trabalho.
Que eu possa inspirá-las a serem dedicadas em tudo que se propuserem a fazer.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida.

Ao Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha, meu eterno orientador, me inspirando sempre à reflexão e ao espírito crítico. Ele foi o grande responsável pela elaboração deste trabalho. Agradeço por ter confiado no meu trabalho e se tornado, acima de tudo, um amigo.

À Prof^a. Viviane Santuari Parisotto Marino, pelos anos de parceria, ensinando-me a exercer uma Medicina Nuclear de excelência, e pelo exemplo de entusiasmo e dedicação à vida acadêmica.

Aos residentes e todos os funcionários do Setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas (HC-UFMG), pelo empenho de vocês na realização dos exames cintilográficos e pela ajuda na solução dos pequenos contratemplos que eventualmente apareciam.

Aos pacientes do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, pela cooperação, sempre disponíveis e confiantes.

Aos funcionários da UF Cardiologia, 5º andar do HC-UFMG, por serem sempre tão prestativos no agendamento dos exames.

A todos os funcionários do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP), por serem, também, tão solícitos.

Aos Drs. Alda Cristina de Azevedo, Rodrigo Giffoni, Paulo Sérgio de Oliveira Cavalcanti e Omar Ribeiro pela inestimável contribuição no recrutamento e atendimento dos pacientes.

A todos aqueles que, de alguma maneira, contribuíram para minha formação ética, profissional e científica, em especial aos meus pais e irmãs, minha eterna gratidão.

Labor omnia vincit

FIGURAS

FIGURA 1 – ESQUEMA DE CONTRAÇÃO E DISTENSÃO DO ESÔFAGO DURANTE O PERISTALTISMO INDUZIDO PELA DEGLUTIÇÃO	29
FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA CURVA “ATIVIDADE RADIOATIVA VERSUS TEMPO” DERIVADA DAS REGIÕES DE INTERESSE (ROIs)	32
FIGURA 3 – CURVA “ATIVIDADE RADIOATIVA VERSUS TEMPO” EM VOLUNTÁRIO SAUDÁVEL	33
FIGURA 4 – REGIÃO DE INTERESSE (ROI) NO ESÔFAGO E CURVA “ATIVIDADE RADIOATIVA VERSUS TEMPO” COM PADRÃO DE ADINAMIA	34
FIGURA 5 – REGIÃO DE INTERESSE (ROI) NO ESÔFAGO E CURVA “ATIVIDADE RADIOATIVA VERSUS TEMPO” COM PADRÃO DE INCOORDENAÇÃO.....	35
FIGURA 6 – IMAGEM CONDENSADA DE UM ESTUDO DE CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFÁGICO.....	45
FIGURA 7 – REGIÃO DE INTERESSE (ROI) DESENHADA EM TORNO DE TODO ESÔFAGO	46
FIGURA 8 – BOX-PLOT DOS VALORES DE TTE, POR FORMA CLÍNICA.	51
FIGURA 9 – BOX-PLOT DOS VALORES DE %EE POR FORMA CLÍNICA.....	52
FIGURA 10 – DISPERSÃO COMPARANDO OS VALORES DE TTE E FEVE NO GRUPO CCC5	53
FIGURA 11 – DISPERSÃO COMPARANDO OS VALORES DE %EE E FEVE NO GRUPO CCC5	54

QUADROS

QUADRO 1 – ESTADIAMENTO DO COMPROMETIMENTO MIOCÁRDICO NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA	24
QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA	40

TABELAS

TABELA 1 – CÁLCULO DO PODER DE DETECÇÃO DA AMOSTRA CONSIDERANDO AS DUAS MEDIDAS ANALISADAS (TTE e %EE) E AS DIFERENTES COMPARAÇÕES REALIZADAS	47
TABELA 2 – CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA POR GRUPO (N=95).....	50
TABELA 3 – COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS DOS VALORES DE TTE e %EE POR GRUPO.....	50
TABELA 4 – CORRELAÇÃO ENTRE TTE e %EE	52
TABELA 5 – CORRELAÇÃO ENTRE VALORES DE TTE e RESULTADOS DE FEVE e VEd PARA OS GRUPOS FCI e CCC5	53
TABELA 6 – CORRELAÇÃO ENTRE VALORES DO %EE e RESULTADOS DE FEVE e VEd PARA OS GRUPOS FCI e CCC5	54
TABELA 7 – TTE e %EE ENTRE PACIENTES COM FEVE \leq 45%.....	55
TABELA 8 – TTE e %EE ENTRE PACIENTES COM AE \geq 40MM NO GRUPO CCC5.....	55
TABELA 9 – COMPARAÇÃO TTE MAIOR QUE 15 s e %EE MENOR QUE 87% POR GRUPO	56
TABELA 10 – PREDITORES DO TTE (LOG10) e %EE (COS)	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%EE – Percentagem de Esvaziamento Esofágico

^{99m}Tc – Tecnécio 99 metaestável

^{99m}Tc - Snc – Estanho Coloidal marcado com Tecnécio 99 metaestável

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

AE – Átrio Esquerdo

BAV – Bloqueio Átrio-Ventricular

BAVT – Bloqueio Átrio-Ventricular Total

BCRD – Bloqueio Completo do Ramo Direito

BCRE – Bloqueio Completo do Ramo Esquerdo

CCC – Cardiopatia Chagásica Crônica

CCC5 – Forma Cardíaca Dilatada

CMDCh – Cardiomiopatia Dilatada Chagásica

CMDI – Cardiomiopatia Dilatada Idiopática

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CTR-DIP – Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias

DC – Doença de Chagas

dL – Decilitros

ECG – Eletrocardiograma

EIE – Esfíncter Inferior do Esôfago

Elisa – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FCI – Forma Crônica Indeterminada

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

g – Gramas

GE – General Electric

Gy – Gray

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

HBAE – Hemibloqueio Anterior Esquerdo

HC-UFMG – Hospital das Clínicas da UFMG

IC – Insuficiência Cardíaca
IFI – Imunofluorescência Indireta
IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
KeV - Kiloelétron-volt
mBq – Megabecquerel
mCi – Millicurie
MHz – Mega-hertz
mL – Mililitro
mm – Milímetros
mmHg - Milímetro de Mercúrio
mSv - Millisievert
NCh – Não Chagásicos
NYHA – *New York Heart Association*
ROI – Região de Interesse
s – Segundos
SnC – Estanho Coloidal
SNE – Sistema Nervoso Entérico
T. cruzi – *Trypanosoma cruzi*
T4 – Tiroxina
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
TSH – Hormônio estimulante da tireoide
TTE – Tempo de Trânsito Esofágico
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
USA - *United States of America*
VE – Ventrículo Esquerdo
VEd – Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

RESUMO

Este estudo foi desenhado para avaliar se alterações na motilidade esofágiana, à cintilografia, marcadoras indiretas de disfunção autonômica no esôfago, correlacionam-se com diferentes formas da doença de Chagas e associam-se a marcadores ecocardiográficos de morbidade cardíaca nessa doença. Pacientes, com idade variando entre 28 e 77 anos (média de $55,1 \pm 11,8$), foram agrupados em forma indeterminada (FCI), forma cardíaca dilatada (CCC5) e controles saudáveis (NCh). Constituíram o grupo-controle (NCh) 20 indivíduos saudáveis, com testes sorológicos negativos para infecção pelo *T. cruzi*, provenientes de área não endêmica, com idade entre 28 e 77 anos (média $48,2 \pm 13,9$). O grupo FCI incluiu 33 pacientes assintomáticos, com idade entre 39 e 77 anos (média de $56,7 \pm 10,1$), sem alterações significantes ao eletrocardiograma, à radiografia do tórax e ao ecocardiograma. O grupo CCC5 incluiu 42 pacientes, com idade entre 31 e 76 anos (média de $57,1 \pm 11,1$), com achados ecocardiográficos de dilatação do ventrículo esquerdo e comprometimento da função ventricular sistólica. Observou-se diferença nos valores de tempo de trânsito esofágico (TTE) e no percentual de esvaziamento do esôfago (%EE) por grupo (valor $-p < 0,001$). O menor valor mediano de TTE foi observado no grupo controle (mediana = 8,0), seguido pelo grupo FCI (mediana = 16,5) e pelo CCC5 (mediana=60,0). Com relação ao %EE, observou-se maior valor mediano para o grupo controle (mediana = 92,3), seguida pelos grupos FCI (mediana = 86,7) e CCC5 (mediana=56,9). Após ajuste por sexo e idade, observou-se que as diferenças das medidas TTE e %EE por grupo se mantiveram ($p < 0,05$). Os resultados sugerem que alterações funcionais do esôfago, marcadores prováveis de desnervação, devem-se à própria doença, e não ao envelhecimento, e associam-se à morbidade cardíaca expressa pela classificação clínica da doença de Chagas, sendo mais prevalentes e de maior magnitude com o aumento da morbidade cardíaca (NCh < FCI < CCC5). Observou-se, ainda, que quanto maior a morbidade cardíaca, expressa pelos valores de FEVE, mais prevalente é a alteração funcional do esôfago, o que fala a favor do caráter global, sistematizado, do acometimento do sistema nervoso autônomo, restando saber se o comprometimento funcional esofágiano teria relação com marcadores de desnervação cardíaca.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Desnervação autonômica. Cintilografia de trânsito esofágico. Morbidade cardíaca.

ABSTRACT

This study was designed to assess whether alterations in esophageal motility, a surrogate marker of autonomic dysfunction, correlate with different forms of Chagas disease, and are associated with echocardiographic morbidity markers in this disease. Patients, aged between 28 - 77 years (mean $55,1 \pm 11,8$) were grouped in indeterminate form (FCI), dilated heart form (CCC5) and healthy controls (NCh). Twenty healthy individuals with negative serological tests for *T. cruzi* infection from a non-endemic area, aged 28-77 years (mean 48.2 ± 13.9), were the control group (NCh). The FCI group included 33 asymptomatic patients, aged between 39-77 years (mean of 56.0 ± 10.0), without significant electrocardiogram changes, chest radiograph and echocardiogram. The CCC5 group included 42 patients, aged between 31 - 76 years (mean of 57.6 ± 11.0) with dilated cardiomyopathy, characterized by echocardiographic findings of left ventricular dilation with impairment of systolic ventricular function. The results showed a difference in TTE values and percentage of esophageal emptying (%EE) per group (p-value <0.001). The lowest median TTE was observed for the normal group (median = 8.0), followed by the FCI (median = 16.5) and CCC5 (median = 60.0) groups. Regarding % EE, a higher median value was observed for the normal group (median = 92.3), followed by the FCI (median = 86.7) and CCC5 (median = 56.9) groups. Even after adjusting for sex and age, differences in TTE measurements and emptying by group remained (p <0.05). The results suggest that functional alterations of the esophagus, probable markers of denervation, of the disease itself, and not related to aging, and are associated with cardiac morbidity expressed by the clinical classification of Chagas disease, being more prevalent and of greater magnitude with the grade of the cardiac morbidity (NCh $<$ FCI $<$ CCC5). The higher the cardiac morbidity, expressed by the LVEF and LVD values, the more prevalent the functional esophageal change. This suggests a systematized and global involvement of the autonomic nervous system. Focus on now if esophageal functional impairment would be related to cardiac denervation markers.

Keywords: Chagas disease. Autonomic denervation. Esophageal transit scintigraphy. Cardiac morbidity.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
FIGURAS	7
QUADROS	8
TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	13
RESUMO	15
ABSTRACT	16
SUMÁRIO	17
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 DOENÇA DE CHAGAS	16
2.2 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CHAGAS	17
2.3 PATOGENIA DA DOENÇA DE CHAGAS.....	19
2.4 CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA	22
2.5 FORMA DIGESTIVA DA DOENÇA DE CHAGAS.....	26
2.6 CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFÁGICO.....	28
2.7 RELAÇÃO ENTRE COMPROMETIMENTO DIGESTIVO E CARDÍACO.....	35
3 HIPÓTESE	38
4 OBJETIVOS	39
4.1 OBJETIVO GERAL	39
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
5 MÉTODOS	40
5.1 TIPO DE DELINEAMENTO.....	40
5.2 CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA E SELEÇÃO DOS PACIENTES	40
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
5.3.1 <i>Critérios de inclusão gerais para todos os pacientes</i>	41
5.3.2 <i>Critérios de inclusão específicos para os controles saudáveis</i>	41
5.3.3 <i>Critérios de inclusão específicos para os pacientes chagásicos</i>	41
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	42
5.5 GRUPO CLÍNICO.....	43
5.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA	43
5.7 ELETROCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL	43
5.8 ECOCARDIOGRAFIA	43
5.9 CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFAGÁGICO	44
5.10 CÁLCULO DO PODER DE DETECÇÃO DA AMOSTRA.....	46
5.11 SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	47
5.11.1 <i>Variáveis explicativas (independentes)</i>	47
5.11.2 <i>Variáveis-resposta (dependentes)</i>	47
5.12 NORMATIZAÇÃO TÉCNICA	47
5.13 ASPECTOS ÉTICOS.....	48
5.14 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48

6	RESULTADOS	50
6.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	50
7	DISCUSSÃO	57
8	CONCLUSÕES	63
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
10	PROPOSIÇÕES	65
	REFERÊNCIAS	66
	ANEXOS E APÊNDICES	81

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma doença tropical negligenciada e um reconhecido problema de saúde pública na América Latina (MONCAYO; SILVEIRA, 2009). Nos últimos 30 anos, observou-se redução na proporção de novos casos devido a vigilância e controle sistemáticos em áreas endêmicas no Brasil (MARTINS-MELO *et al.*, 2014). No entanto, ela persiste como importante problema médico-social, afetando indivíduos economicamente produtivos tanto no Brasil como nos demais países endêmicos da América Latina (RIBEIRO; ROCHA, 1998; MARTINS-MELO *et al.*, 2014).

A DC apresenta, classicamente, uma fase aguda, geralmente oligossintomática, e uma fase crônica. No curso da vida, aproximadamente 30% dos indivíduos cronicamente infectados desenvolverão manifestações da doença. Envolvimento visceral digestivo é detectado em quase 6% da população chagásica, sendo que a cardiopatia constitui a mais séria complicação, atingindo, em algum momento de suas vidas, um terço dos indivíduos sorologicamente positivos para *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), o parasita responsável pela doença (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

A expressão clínica da doença é variável. No Brasil, Bolívia, Argentina, Chile e Peru, uma parcela variável de chagásicos crônicos manifesta distúrbios funcionais, especialmente do esôfago (esofagopatia chagásica) e do cólon (colopatia chagásica), aos quais podem seguir-se, ou não, dilatação dessas vísceras (megas). Em outras áreas geográficas, como na Venezuela e no Panamá, onde ocorre cardiopatia chagásica crônica, não se observam manifestações digestivas da DC, o que sugere a existência de diferenças regionais, ligadas ao parasita, ao hospedeiro ou a ambos, ainda não comprovadas (CAMPBELL; WESTENBERGER; STURM, 2004; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação mais grave, com elevada morbimortalidade associada a eventos como insuficiência cardíaca, arritmia, bloqueio cardíaco, tromboembolismo, acidente vascular cerebral e morte súbita (ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007; BIOLO; RIBEIRO; CLAUSELL, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2012).

A patogenia da CCC não está completamente esclarecida; acredita-se que o substrato morfológico fundamental seja uma inflamação progressiva e fibrosante do miocárdio (BOGLIOLO, 1976a, b). O acúmulo continuado de colágeno intersticial pode

ser considerado o principal fator responsável pela piora gradativa da função contrátil do miocárdio que nela se observa (TAFURI, 1987). Outro aspecto relevante seria a ativação crônica de fatores inflamatórios no miocárdio, o que poderia implicar no pior prognóstico observado na CCC quando comparada a cardiopatias de outras etiologias (MOCELIN *et al.*, 2005). As manifestações clínicas cardíacas resultam das alterações fundamentais (inflamação, lesões celulares e fibrose) que o *T. cruzi* provoca, direta ou indiretamente, nas células especializadas de condução, no miocárdio contrátil e no sistema nervoso autônomo intracardíaco (RASO *et al.*, 1985).

A disfunção autonômica cardíaca constitui achado característico da doença de Chagas, acometendo precocemente o controle vagal cardíaco (KOEBERLE, 1959; LOPES; TAFURI, 1983; RIBEIRO *et al.*, 2001; JUNQUEIRA JR, 2012).

Fritz Koeberle, patologista austríaco que mudou-se para Ribeirão Preto na década de 1950, realizou estudos sistemáticos do sistema nervoso intrínseco em órgãos com alterações patológicas causadas pela DC. Observou, no esôfago, intensa destruição neuronal que, ao atingir certa intensidade, determinaria alterações morfológicas no órgão (KOEBERLE, 1959, 1963, 1974).

As observações de Koeberle levaram-no a postular que o principal mecanismo responsável pela cardiomegalia e enteromegalia, na DC, seria a privação parassimpática. De acordo com esta teoria, conhecida como teoria neurogênica, semelhante ao envolvimento orgânico digestivo, a cardiopatia chagásica seria “parassimpatico-priva”: em essência, ele postulou que o desequilíbrio autonômico duradouro conduziria à cardiomiopatia induzida por catecolamina. Contudo, sabe-se que a patogênese da cardiopatia chagásica é mais complexa, e a teoria neurogênica, nesse contexto, encontra alguns obstáculos conceituais ainda sem resposta. Verifica-se que, até o momento, não se conseguiu comprovar correlação entre depressão parassimpática e disfunção miocárdica inicial ou, ainda, redução na contratilidade do ventrículo esquerdo (VE) mais avançada (KOEBERLE, 1963; MENEGHELLI, 2004; MARIN-NETO *et al.*, 2007; JUNQUEIRA JR, 2012).

Em pacientes chagásicos, o estudo das alterações motoras do esôfago e da consequente repercussão na função esofagiana de transporte do material deglutido tem sido realizado predominantemente por meio de métodos radiológicos. No entanto, outros exames, como manometria e cintilografia de trânsito esofágico, podem ser utilizados para avaliar a sua função motora e identificar complicações iniciais da doença (REZENDE-FILHO, 1985). Aproximadamente 66% dos pacientes com a forma crônica

indeterminada (FCI) – por definição, assintomáticos (MARIN-NETO *et al.*, 2002) – apresentam algum grau de comprometimento motor do esôfago, quando estudados por métodos mais sensíveis (REZENDE-FILHO, 1985; SANCHEZ-LERMEN *et al.*, 2007).

A cintilografia de trânsito esofágico é um método não invasivo, que não altera a fisiologia normal do esôfago e avalia com precisão o trânsito do líquido radioativo da boca ao estômago (MAURER, 2015). Apresenta vantagens em relação aos outros métodos diagnósticos comumente usados para avaliar a motilidade esofágica: permite quantificações, emprega baixa dose de radiação, além da rapidez e facilidade de execução, sendo muito bem tolerado pelos pacientes (DATZ, 1984). Tolin *et al.* (1979) encontraram sensibilidade de 100% do método cintilográfico para detectar acalasia comprovada manométricamente, espasmo esofágico difuso e esclerodermia.

Rezende-Filho (1985), estudando pacientes com diferentes graus da esofagopatia chagásica, encontrou concordância do estudo cintilográfico com a manometria, constatando sensibilidade de 86,3% e especificidade de 93,3% na detecção de anormalidades motoras da esofagopatia chagásica evidenciadas pela manometria. A manometria tem sido o método de escolha na avaliação da função motora esofágica, por permitir uma avaliação da atividade peristáltica e, muitas vezes, fazer o diagnóstico diferencial com disfunções e alterações anatômicas do órgão (ROHOF; BREDENOORD, 2017). Apenas dois estudos, Marioni Filho *et al.* e Rezende-Filho, utilizaram a cintilografia de trânsito esofágico em pacientes chagásicos (MARIONI FILHO *et al.*, 1984; REZENDE-FILHO, 1985).

Não se sabe bem sobre a existência de possível associação ou inter-relação entre o comprometimento autonômico do trato digestivo e do coração e suas possíveis consequências na doença de Chagas. Por que o parasita afetaria seletivamente o sistema nervoso autônomo do coração ou do trato digestivo, isoladamente, como se observa em algumas regiões endêmicas?

Como hipótese, assumimos a possibilidade de a disfunção autonômica, na doença de Chagas, ser um processo patogenético global.

Nesse contexto, desenhou-se este estudo para avaliar, indiretamente, a desnervação autonômica esofágica empregando a cintilografia de trânsito esofágico em controles sadios e nas formas indeterminada e cardíaca dilatada – estágios evolutivos polares da forma crônica da DC – e sua possível associação com fatores prognósticos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas (DC) é um dos principais problemas médico-sociais brasileiros, representando importante endemia no nosso país (ROCHA, 1994; RIBEIRO; ROCHA, 1998).

Dados oficiais da Organização Mundial da Saúde estimam que cerca de seis a sete milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo *T. cruzi*; destas, cerca de 1,2 milhão se encontram no Brasil (WHO, 2017).

Historicamente a DC se restringia a áreas endêmicas de 21 países da América Latina. Nas últimas décadas, no entanto, países como Estados Unidos da América, Canadá, muitos europeus e alguns países do Pacífico Ocidental passaram a notificar casos da doença. Isto se deve, principalmente, à globalização e crescente mobilidade populacional entre a América Latina e o resto do mundo. Com isso a preocupação com essa doença reconhecidamente negligenciada ganhou crescente e maior destaque (COURA; VINAS, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2012; WHO, 2017).

A transmissão vetorial do *T. cruzi* é a de maior importância epidemiológica e acontece pelas fezes do inseto hematófago da subfamília *Triatominae*, principalmente dos gêneros *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*, durante o hematofagismo. A transmissão também pode ocorrer por transfusão sanguínea, transplante de órgãos, transmissão congênita e, mais raramente, pela ingestão de alimentos contaminados com fezes ou urina de triatomíneos infectados. (RIBEIRO *et al.*, 2012; DIAS *et al.*, 2016). O diagnóstico se baseia na detecção de anticorpos parasito-específicos por técnicas como *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (Elisa), imunofluorescência indireta e hemaglutinação (DIAS *et al.*, 2016).

Com as medidas de controle da doença, a prevalência e a incidência da doença de Chagas vêm diminuindo progressivamente, mas ainda permanece como um grande problema de saúde nos países da América Latina, onde se estima ocorrer cerca de 30 mil novos casos por ano e aproximadamente 12 mil mortes/ano (DIAS *et al.*, 2016).

A mortalidade no Brasil persiste elevada, a despeito das ações de controle empreendidas. Minas Gerais figura entre os nove estados da região central do país com alto risco de mortalidade por doença de Chagas (MARTINS-MELO *et al.*, 2012;

MARTINS-MELO *et al.*, 2014; DIAS *et al.*, 2016). A maior prevalência entre indivíduos na fase mais produtiva de suas vidas gera questões trabalhistas de grande impacto socioeconômico (RIBEIRO; ROCHA, 1998; FRANCO-PAREDES *et al.*, 2007; ROCHA; NUNES; RIBEIRO, 2009; NUNES *et al.*, 2013; DIAS *et al.*, 2016).

2.2 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CHAGAS

A história natural da doença de Chagas compreende classicamente uma fase aguda ou inicial, que é seguida por uma fase crônica que, por sua vez, pode ser dividida nas formas indeterminada, cardíaca e digestiva, com diferentes manifestações clínicas (PRATA, 2001; COURA, 2007).

A fase aguda é caracterizada por elevada parasitemia confirmada pelo exame direto do sangue periférico (PRATA, 2001; COURA; BORGES-PEREIRA, 2010). Os sintomas geralmente estão ausentes ou são leves, e a doença aguda grave é incomum (PRATA, 2001; COURA; BORGES-PEREIRA, 2010).

A doença de Chagas aguda vem se tornando evento cada vez menos frequente nos países endêmicos, inclusive no Brasil, o que se deve principalmente ao controle da transmissão vetorial e sanguínea do parasito (DIAS, 1989).

As manifestações clínicas da fase aguda da doença de Chagas se resolvem espontaneamente após quatro a oito semanas. Posteriormente, os pacientes entram na fase crônica da doença (PRATA, 2001; COURA, 2007; COURA; BORGES-PEREIRA, 2010).

A forma crônica indeterminada (FCI) tem relevância, por ser a forma clínica de maior prevalência, apresentando caráter benigno e baixo potencial evolutivo em curto e médio prazos (DIAS *et al.*, 2016). Cerca de 50% dos indivíduos infectados com *T. cruzi* em áreas endêmicas apresentam a FCI, sendo que sua expectativa de vida se assemelha a de indivíduos sem doença de Chagas (DIAS, 1989; RIBEIRO; ROCHA, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2012).

Embora vários estudos longitudinais tenham demonstrado o bom prognóstico dos pacientes com FCI, aproximadamente 2% a 5% deles evoluem anualmente para uma das formas clínicas manifestas da doença, mais comumente cardiopatia incipiente ou graus iniciais de disfunção esofágica (DIAS, 1989).

São considerados com a FCI da doença de Chagas os indivíduos na fase crônica com sorologia reagente e/ou exame parasitológico positivo para *T. cruzi* (Validade

do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas, 1985; DIAS, 1989; DIAS *et al.*, 2016) que não apresentam síndrome clínica específica da doença, e com resultados de ECG convencional, estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon normais (Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas, 1985). Não há a necessidade de utilização de outros exames complementares, além destes mencionados, para a definição da FCI (DIAS *et al.*, 2016).

Embora a ausência de manifestações clínicas seja a característica mais importante da FCI, sabe-se que, quando estudados por métodos propedêuticos mais sofisticados, uma proporção variável de pacientes na FCI ou sem cardiopatia aparente (MARIN-NETO *et al.*, 2002) – estes definidos como aqueles assintomáticos com eletrocardiograma e radiografia de tórax normais – mostra alterações estruturais ou funcionais do coração e/ou do trato digestivo (LOPES *et al.*, 1975; DIAS, 1989; BARRETTO; IANNI, 1995; RIBEIRO; ROCHA, 1998).

A progressão da FCI para uma forma sintomática pode levar anos ou mesmo décadas. A doença torna-se clinicamente evidente de 10 a 30 anos após a infecção aguda, afetando órgãos específicos, particularmente o coração, esôfago ou cólon (PRATA, 2001; COURA, 2007).

No Brasil, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes desenvolvem a forma cardíaca, 5% a 8% desenvolvem megaesôfago e 4% a 6% megacólon (DIAS, 1989; RIBEIRO; ROCHA, 1998; DIAS *et al.*, 2016).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é, assim, a forma clínica sintomática mais prevalente (PINTO DIAS, 1995; PRATA, 2001). A morte súbita e a insuficiência cardíaca progressiva são causas de morte bem reconhecidas em pacientes com esta forma da doença, especialmente naqueles com comprometimento da função sistólica ventricular esquerda (COURA, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2012).

Pela sua elevada morbimortalidade, a CCC é a forma clínica mais estudada, mas sua patogênese ainda não se encontra completamente esclarecida. Aspecto desafiador da complexa patogênese da CCC consiste na identificação dos mecanismos determinantes da progressão da miocardite crônica focal de baixa intensidade, identificável na FCI, para o dano miocárdico extenso e progressivo da forma crônica cardíaca (MARIN-NETO *et al.*, 2007).

Diferentemente daqueles pacientes com CCC, aqueles que desenvolvem as formas digestivas geralmente apresentam bom prognóstico (REZENDE, 1959, 1997; DIAS *et al.*, 2016).

A doença de Chagas não constitui uma entidade patológica única, nem mesmo uma doença uniforme, com padrão semelhante de alterações para todos os pacientes que se encontram na mesma fase da doença (KIERSZENBAUM, 2007). Entre os aspectos intrigantes relacionados à doença, destaca-se a evolução clínica diferenciada em indivíduos cronicamente infectados. Considera-se que a expressão clínica da DC e seu prognóstico resultam de fatores múltiplos e complexos ligados ao parasito, ao hospedeiro e à modalidade de interação entre eles (RIBEIRO; ROCHA, 1998).

2.3 PATOGENIA DA DOENÇA DE CHAGAS

Os mecanismos pelo qual o *T. cruzi* produz lesões são diversos, dependentes de numerosos fatores que, direta ou indiretamente, interferem na determinação e evolução da infecção pelo parasito (TAFURI, 1987).

Dentre os fatores que dependem do parasito, estão o seu polimorfismo, tropismo, virulência, constituição antigênica, carga inoculada. Dentre os fatores inerentes ao hospedeiro, estariam constituição genética, sexo, idade, raça, espécie, resposta imunológica, fatores nutricionais (TAFURI, 1987).

Segundo Koeberle (1961), o destino do paciente chagásico decide-se na fase aguda da doença.

Alteração patológica comum e característica, presente em graus e extensões variáveis nas formas agudas e crônicas da doença de Chagas, é a desnervação autonômica, expressão de inflamação e destruição neuronal e ganglionar com perda variável de células nervosas, em especial do seu ramo parassimpático, afetando tanto o trato digestivo como o coração. Esse dano se inicia na fase aguda e continua na fase crônica, ocorrendo por meio de mecanismos não imunes, ou parasitários, e imunológicos, que atuam de maneira exclusiva ou combinada (KOEBERLE, 1968; JUNQUEIRA JR, 2012).

Koeberle (1957) demonstrou que 90% dos neurônios do plexo de Auerbach estão destruídos em pacientes com megaesôfago e que, mesmo naqueles pacientes chagásicos com esôfago não dilatado, já se observa algum grau de desnervação. Os estudos quantitativos e comparativos de Koeberle demonstraram que, na DC, ocorre destruição dos neurônios esofágicos que, ao atingir certa intensidade, determina alterações morfológicas que culminam com o megaesôfago (KOEBERLE, 1957, 1968).

Koeberle (1957) também observou que a desnervação necessária para o aparecimento de distúrbios funcionais, seguidos de alterações morfológicas, varia nos diferentes órgãos, enquanto para o desenvolvimento do megaesôfago, seria necessária desnervação de pelo menos 90% dos neurônios. Por outro lado, a destruição de apenas 25% dos neurônios no coração seria necessária para o aparecimento da cardiopatia chagásica (KOEBERLE, 1957, 1968).

Portanto, o mecanismo patogênico das alterações que ocorrem no trato digestivo na DC decorre da desnervação intrínseca das vísceras comprometidas, envolvendo o sistema nervoso autonômico, principalmente o parassimpático, por meio da destruição dos plexos mioentéricos, em particular do plexo de Auerbach. As células nervosas deste plexo sofrem fenômenos degenerativos em meio ao processo inflamatório encontrado em suas vizinhanças, e seu número se reduz acentuadamente (ANDRADE; ANDRADE, 1966; TAFURI; BRENER, 1967; KOEBERLE, 1974).

As lesões dos plexos nervosos com desnervação acarretam hipersensibilidade dos órgãos do tubo digestivo. Quando a destruição neuronal compromete 50% dos neurônios do plexo de Auerbach do esôfago, desorganiza-se toda a atividade motora do órgão e, se a destruição atinge 90%, surge dilatação progressiva (KOEBERLE, 1957; BRASILEIRO FILHO *et al.*, 1994).

A desnervação ocorre de maneira irregular e em intensidade variável, em função de fatores ligados ao parasito e ao hospedeiro. No esôfago, a degeneração e consequente redução do número de neurônios do plexo mioentérico ocasiona perda do peristaltismo no corpo do esôfago (aperistalse) e falta de relaxamento do esfíncter esofágico inferior às deglutições – acalasia – (REZENDE, 1959, 1997).

A despopulação neuronal explica satisfatoriamente a gênese do megaesôfago e megacólon chagásicos e, por analogia, tem sido implicada na teoria neurogênica da CCC: a destruição preferencial do sistema parassimpático cardíaco, instalando-se de forma intensa e precoce, levaria a prolongado desequilíbrio autonômico e, como consequência, provocaria uma cardiomiopatia induzida por catecolamina (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999; JUNQUEIRA JR, 2012). Esta desnervação tem sido demonstrada anatomicamente por estudos morfológicos nos vários estágios evolutivos da doença (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999; JUNQUEIRA JR, 2012). Em acréscimo aos estudos anatomopatológicos, vários estímulos fisiológicos e farmacológicos foram usados para demonstrar a redução na regulação parassimpá-

tica do coração. Esses estudos mostraram que pacientes chagásicos geralmente privados da ação inibitória tônica, normalmente exercida pelo sistema parassimpático no nó sinusal, não apresentam mecanismo vagal de resposta e cursam com rápida bradicardia ou taquicardia a transitórias alterações na pressão arterial ou no retorno venoso (AMORIM *et al.*, 1982; AMORIM; MARIN NETO, 1995).

Contudo, acredita-se atualmente que a patogênese da cardiopatia chagásica seja mais complexa e que a “teoria neurogênica”, conforme entendida com base nos estudos pioneiros de Koeberle, encontraria alguns obstáculos conceituais, ainda sem resposta, para explicar o que se observa na forma cardíaca da doença (MARIN-NETO *et al.*, 2007; JUNQUEIRA JR, 2012).

A patogênese da CCC é multifatorial. Além dos mecanismos neurogênicos com disfunção parassimpática e, em menor escala, simpática, ocorre ainda lesão direta causada pelo parasito, autoimunidade induzida por seus antígenos, com consequente destruição de miócitos e doença microvascular. Também estariam implicados na patogênese as lesões inflamatórias determinadas por eosinófilos, macrófagos e monócitos mediadas por óxido nítrico, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas e quimiocinas (HIGUCHI *et al.*, 2003; RASSI; MARIN-NETO, 2010; RASSI; MARIN-NETO; RASSI, 2017).

Dentre esses fatores, o dano miocárdico devido à persistência do parasita é considerado o mecanismo mais importante no desenvolvimento da cardiomiopatia chagásica (ZHANG; TARLETON, 1999). O processo inflamatório, necessário para o controle da proliferação dos parasitos, resulta em danos teciduais que levam à fibrose miocárdica e ao remodelamento cardíaco e, em última instância, à miocardiopatia chagásica (TANOWITZ *et al.*, 2015; BENZIGER; DO CARMO; RIBEIRO, 2017). A resposta autoimune também pode desempenhar papel significativo na patogênese da CCC (RASSI; MARIN-NETO, 2010; BENZIGER; DO CARMO; RIBEIRO, 2017; RASSI; MARIN-NETO; RASSI, 2017).

Esses mecanismos ocorreriam conjuntamente e parecem não ser excludentes (ZHANG; TARLETON, 1999). Em síntese, o que se acredita atualmente é que a presença de elementos parasitários constituiria fator patogenético da maior importância, determinando a eclosão de mecanismos que levariam à inflamação tecidual crônica e progressiva, resultando em degeneração e necrose celulares, fibrose, disfunção da

microcirculação e do sistema nervoso autônomo, culminando em acometimento cardíaco mais ou menos intenso e grave, dependendo da conjunção dos diversos elementos envolvidos (MACHADO *et al.*, 2012; DUTRA *et al.*, 2014).

2.4 CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

A CCC é a forma clínica sintomática mais prevalente da doença de Chagas, afetando aproximadamente 20% a 30% dos pacientes na fase crônica, com elevados índices de morbimortalidade e impactos social e médico-trabalhista (DIAS *et al.*, 2016). As manifestações clínicas observadas nesta forma derivam de três síndromes essenciais e que podem coexistir no mesmo paciente: insuficiência cardíaca, arritmias e tromboembolismo sistêmico e/ou pulmonar (MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

A morte súbita é responsável por cerca de 55% a 65% das mortes, percentual que pode ser maior, uma vez que existe subnotificação, particularmente nas áreas rurais (STANAWAY; ROTH, 2015; BENZIGER; DO CARMO; RIBEIRO, 2017). A insuficiência cardíaca progressiva representa 25% a 30% das mortes e o acidente vascular cerebral 10% a 15% (BENZIGER; DO CARMO; RIBEIRO, 2017).

É possível que a alta taxa de morte súbita seja, pelo menos em parte, devida à disfunção autonômica cardíaca, achado característico da doença de Chagas e que pode acometer precocemente o controle vagal cardíaco (RIBEIRO *et al.*, 2001), levando ao predomínio da atividade simpática e à possível redução do limiar para arritmias (SCHWARTZ *et al.*, 1988; ROCHA; NUNES; RIBEIRO, 2009). No entanto, não há dados experimentais ou clínicos suficientes para a comprovação desta hipótese, ou seja, que o comprometimento parassimpático seja responsável por desencadear a morte súbita na doença de Chagas (MARIN-NETO, 1998).

A cardiomiopatia dilatada chagásica (CMDCh), estágio mais avançado da CCC, se caracteriza por aumento das câmaras ventriculares e insuficiência cardíaca sistólica com manifestações clínicas semelhantes à cardiomiopatia dilatada idiopática (CMDI), embora exiba pior prognóstico quando comparada às cardiomiopatias de outras etiologias (BESTETTI; MUCCILLO, 1997; BARBOSA *et al.*, 2011).

Nunes *et al.* (2010) compararam pacientes com CMDCh e CMDI quanto ao desfecho e observaram melhor prognóstico no grupo de CMDI. A avaliação prognóstica desempenha importante papel na tomada de decisão terapêutica e definição de prioridades nos pacientes com CMDCh.

Diante da elevada morbimortalidade ligada à CCC, vários estudos tentaram correlacionar variáveis prognósticas que implicariam em medidas terapêuticas para melhora da sobrevida (VIOTTI *et al.*, 2004; RASSI, 2006; RASSI; RASSI; RASSI, 2007; BESTETTI, 2011; RIBEIRO, 2011; NUNES, 2012).

O ecocardiograma, método não invasivo e de baixo custo, permite avaliar tanto a função miocárdica global quanto a segmentar, além de identificar marcadores importantes para o estadiamento da cardiopatia (DIAS *et al.*, 2016). Insuficiência cardíaca grave (classe funcional III e IV da New York Heart Association – NYHA) e disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo estão entre os fatores prognósticos mais importantes na CCC (MADY *et al.*, 1994; RASSI *et al.*, 2006) e que podem ser estudados por meio de variáveis ecocardiográficas como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), parâmetro mais importante para quantificação da função sistólica do VE, e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE_d). Ambos permitem avaliar o coração como bomba mecânica. Diversos autores demonstraram que a FEVE e VE_d são fatores prognósticos e preditores de eventos desfavoráveis em pacientes chagásicos (VIOTTI *et al.*, 2004; VIOTTI *et al.*, 2005; RASSI *et al.*, 2006; BENCHIMOL BARBOSA, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2008).

Sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico, é possível classificar os pacientes com a CCC em cinco estágios distintos (A, B1, B2, C e D) apresentados no quadro 1 (XAVIER; SOUSA; HASSLOCHER-MORENO, 2005; ANDRADE *et al.*, 2011; RIBEIRO *et al.*, 2013; DIAS *et al.*, 2016).

Pacientes com a FCI apresentam eletrocardiograma (ECG) normal (estágio A). O aparecimento de anormalidades ao ECG implica progressão da doença (estágio B) e precede o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca (estágios C e D). A morte súbita pode interromper o curso natural da doença a qualquer momento, mesmo antes do desenvolvimento dos sintomas (estágio A ou B), e, como já mencionado, a morte ainda pode ocorrer por insuficiência cardíaca progressiva ou acidente vascular cerebral (ANDRADE *et al.*, 2011).

Quadro 1 – Estadiamento do comprometimento miocárdico na cardiopatia chagásica crônica

ESTÁGIOS	ECG	ECOCARDIOGRAMA	INSUF. CARDÍACA
A	Alterado	Normal	Ausente
B1	Alterado	Alterado FEVE > 45%	Ausente
B2	Alterado	Alterado FEVE < 45%	Ausente
C	Alterado	Alterado	Compensável
D	Alterado	Alterado	Refratária

Fonte: adaptado de ANDRADE *et al.*, 2011.

Os motivos pelos quais a CCC apresenta prognóstico mais reservado ainda precisam ser melhor esclarecidos, mas a disfunção autonômica parece estar implicada, assim como arritmias graves e alterações perfusionais do miocárdio (NUNES *et al.*, 2010). A associação de infiltrado de células mononucleares por todo o miocárdio com grandes áreas confluentes de fibrose (ROSSI; RAMOS; BESTETTI, 2003; BARBOSA *et al.*, 2011) pode levar a um processo de remodelação ventricular mais grave e, por fim, à morte. Além disso, a hiperatividade simpática, vista apenas em pacientes com cardiopatia chagásica, pode agravar o processo de remodelagem (BESTETTI *et al.*, 1995; BARBOSA *et al.*, 2011).

O controle autonômico encontra-se alterado nos pacientes não chagásicos com disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca (FRANCIS *et al.*, 1984; TUININGA *et al.*, 1993). Em casos de dilatação ventricular, mesmo na ausência de franca insuficiência cardíaca, ocorre redução do tônus vagal e consequente diminuição do limiar de fibrilação ventricular (SCHWARTZ *et al.*, 1988). Uma vez que a desnervação se inicia em estágios mais precoces da DC (LOPES; TAFURI, 1983; AMORIM; MARIN NETO, 1995; MARIN-NETO, 1998) e seria agravada com a evolução da doença e instalação da disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, é de se esperar que a disfunção autonômica em pacientes chagásicos seja mais evidente e se torne mais acentuada à medida que se aumente a morbidade cardíaca, contribuindo para o pior prognóstico da doença. Dávila *et al.* (1998) afirmaram que a disfunção autonômica seria consequência da disfunção ventricular do VE, no entanto, a disautonomia cardíaca parece ser um fenômeno primário, que pode ocorrer de forma exclusiva ou preceder distúrbios mecânicos ventriculares (MARIN-NETO *et al.*, 1998;

RIBEIRO *et al.*, 2001; MOLINA, 2006; ROCHA, 2006; VASCONCELOS; JUNQUEIRA JR, 2012).

O sistema nervoso autônomo desempenha papel importante na fisiologia do coração, seu automatismo, condutibilidade e excitabilidade, bem como sobre a contractilidade do miocárdio (JUNQUEIRA JR, 1998).

Os componentes autonômicos simpático e parassimpático interagem de forma complexa. Enquanto a atividade parassimpática, ou vagal, exerce efeitos inibidores, a simpática é estimuladora de todas as propriedades do coração, sendo potencialmente capaz de induzir instabilidade elétrica e arritmias. Na DC, o que se observa, geralmente, é a depressão absoluta da atividade parassimpática com hiperatividade simpática relativa e, com o avançar da doença, depressão combinada dos componentes simpáticos e parassimpáticos (JUNQUEIRA JR, 1998).

Disfunções parassimpática e simpática na doença de Chagas foram demonstradas em diferentes estudos (JUNQUEIRA JR *et al.*, 1985; JUNQUEIRA JR, 1990; MARIN-NETO *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2001; ROCHA, 2006).

Ribeiro *et al.* (2001) demonstraram comprometimento vagal em pacientes com doença de Chagas, independente de dilatação ventricular esquerda ou fração de ejeção deprimida, e até mesmo de anormalidades esofágicas radiológicas. Marin Neto *et al.* (1998) encontraram disfunção autonômica significativa, na ausência de disfunção ventricular esquerda, na forma digestiva da doença de Chagas.

Não são conhecidos os mecanismos responsáveis pela disfunção vagal observada na ausência de comprometimento sistólico do ventrículo esquerdo (RIBEIRO *et al.*, 2001). Alguns estudos demonstraram, em pacientes chagásicos, a existência de anticorpos circulantes que se ligam aos receptores β -adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos. Esses autoanticorpos poderiam induzir a dessensibilização e bloqueio progressivo dos receptores, determinando desnervações parassimpática e simpática parcial (MACHADO; GOMEZ; MACHADO, 1987; BORDA; STERIN-BORDA, 1996; RIBEIRO *et al.*, 2007).

Em estudo utilizando radiotraçadores de perfusão miocárdica ($^{201}\text{Tálio}$) e análogo da norepinefrina ($^{123}\text{I-MIBG}$) realizado por (SIMÕES *et al.*, 2000), em pacientes chagásicos, observou-se que alterações na contratilidade miocárdica regional, que contribuem para a disfunção mecânica do coração, parecem estar associadas com áreas com fibrose miocárdica mural, na mesma topografia das áreas que apresentam déficit perfusional e comprometimento da inervação simpática.

Percebe-se que embora não mais se aceite, em sua plenitude, a idéia de Koeberle (1959) atribuindo à desnervação parassimpática papel exclusivo na patogênese da CCC, muitos são os indícios de seu papel relevante em processos só observados em pacientes chagásicos e que conferem à doença maior morbimortalidade (BESTETTI, 1997).

2.5 FORMA DIGESTIVA DA DOENÇA DE CHAGAS

A esofagopatia ocorre em aproximadamente 5% a 8% dos casos com a forma digestiva, acometendo indivíduos na sua maioria com idade entre 20 e 59 anos, com maior incidência no sexo masculino e notadamente nas regiões abaixo da linha equatorial, principalmente nas zonas rurais da região central do Brasil (SCHMUNIS, 1994; SCHMUNIS; YADON, 2010).

A patogênese da forma digestiva da doença de Chagas foi basicamente esclarecida nos estudos de Koeberle (KOEBERLE, 1959, 1963, 1974), que estabeleceram, de forma convincente, a relação entre infecção pelo tripanosoma e alterações nos gânglios intramurais, responsáveis pelos “megas”, frequentemente ocorrendo em regiões endêmicas da doença de Chagas (CARLUCCI *et al.*, 2011).

O esôfago e o cólon são os órgãos mais comumente acometidos na forma digestiva da DC (MENEGHELLI, 2004). Em razão da fisiologia motora desses segmentos (REZENDE, 1997), tanto o esôfago como o cólon distal necessitam de uma perfeita coordenação motora para a progressão do seu conteúdo semissólido. Ambos possuem um esfíncter distal, que deve abrir-se por mecanismo reflexo, permitindo a passagem deste conteúdo. Como consequência da desnervação intrínseca nesses segmentos, verifica-se incoordenação motora, acalasia esfíncteriana, retenção de alimentos no esôfago e de fezes no reto e cólon sigmoide, hipertrofia muscular e, por fim, dilatação, levando ao megaesôfago e ao megacólon, que caracterizam os estágios mais avançados da forma digestiva da DC (REZENDE, 1959, 1997). Essa desnervação intrínseca torna a musculatura da parede esofágica hiperreativa aos estímulos físicos e farmacológicos, sendo que a retenção de alimentos na luz do órgão determina o aparecimento de contrações incoordenadas, não propulsivas, denominadas ondas terciárias (REZENDE, 1997).

O sistema nervoso entérico (SNE) se divide em dois plexos, o mioentérico – ou de Auerbach – e o submucoso – ou de Meissner. O primeiro situa-se entre as camadas

musculares longitudinal e circular do tubo digestivo, controlando principalmente os movimentos gastrointestinais. Já o último se encontra na submucosa, e controla a secreção gastrointestinal local (STENDAL, 1997; MARIANI *et al.*, 2004; GUYTON; HALL; GUYTON, 2006). Na camada muscular do trato gastrointestinal de pacientes com doença de Chagas, encontram-se focos de miosite em intensidade variável, com degeneração e necrose de fibrocélulas e fibrose intramuscular focal ou difusa (ADAD *et al.*, 1991). Portanto, as alterações do sistema nervoso autônomo intramural são frequentemente observadas, repercutindo na fisiologia dos órgãos atingidos.

Entre o esôfago normal, com inervação preservada, e o megaesôfago, com destruição de quase totalidade dos neurônios do plexo intramural, existem casos intermediários (REZENDE-FILHO, 1985), considerando que a intensidade de destruição neuronal é variável.

As lesões do plexo de Auerbach nos “megas” não são sistematizadas, mas apresentam distribuição irregular e imprevisível. Tafuri *et al.* (1971), em estudo histopatológico, encontraram, no mesmo gânglio, neurônios lesados ao lado de outros pouco alterados, fenômeno explicado pela capacidade do tripanosoma parasitar qualquer órgão e qualquer parte do órgão, a depender de diferentes fatores, como o tropismo ou cepa.

O *T. cruzi* pertence a uma espécie heterogênea, constituída por um grupo de cepas, o que poderia explicar, ao menos em parte, as diversas manifestações clínicas e as diferenças geográficas na morbidade e mortalidade (MACEDO *et al.*, 2004). No entanto, até o momento, nenhuma correlação definitiva foi estabelecida entre morbidade ou forma clínica da doença e linhagem do parasita (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Os estudos das alterações motoras do esôfago e da conseqüente repercussão na função esofágica de transporte do material deglutido têm sido realizados principalmente por meio de métodos radiológicos e manométricos (REZENDE, 1959; REZENDE-FILHO, 1985). Os métodos radiográficos fornecem informações classicamente anatômicas, não permitindo a obtenção de dados quantitativos. Além disso, em pacientes assintomáticos e com escassa possibilidade de benefício com a realização desse exame, é questionável o valor das informações diagnósticas obtidas pela realização rotineira do estudo contrastado do trato gastrointestinal, sendo motivo de embaraço ético a solicitação de estudo radiológico contrastado nestes pacientes (RIBEIRO; ROCHA, 1998).

A manometria apresenta, também, suas limitações. A própria presença do tubo manométrico na luz do órgão poderia afetar sua fisiologia, além de não ser possível quantificar o volume de líquido retido na luz do órgão (MAURER, 2015).

A cintilografia de trânsito esofágico é um método de estudo da função de transporte desempenhada pelo esôfago, que apresenta sensibilidade capaz de detectar distúrbios leves, além da obtenção de dados quantitativos (MAURER, 2015).

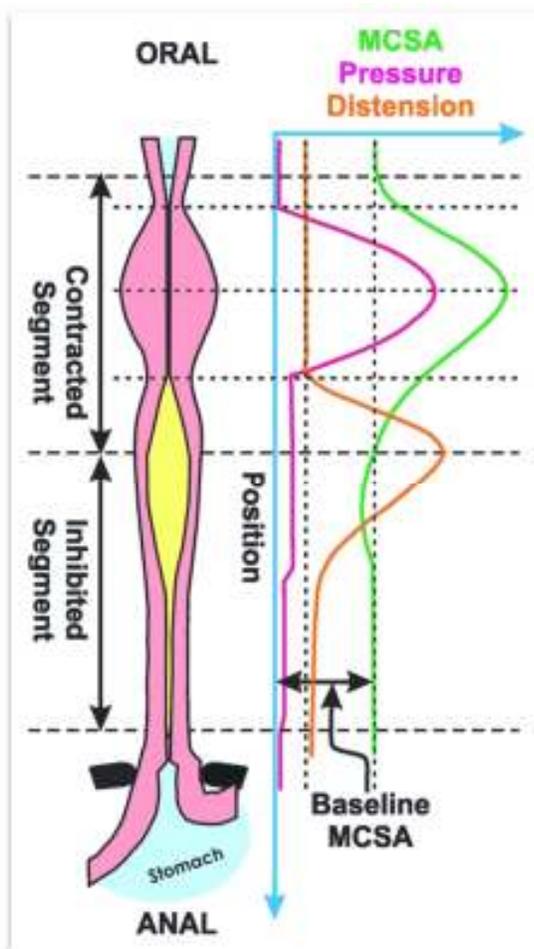
2.6 CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFÁGICO

O esôfago é um canal muscular condutor de alimentos da faringe ao estômago cujo comprimento, em adultos, mede cerca de 25 cm e o diâmetro aproximadamente 2,5 cm. Inicia-se na região cervical, no limite inferior da cartilagem cricoide, estendendo-se até o diafragma e unindo-se ao estômago ao nível de sua curvatura menor, em uma zona de transição esofagogástrica onde se encontra o esfíncter inferior do esôfago – EIE – (FATTINI; DANGELO, 2007).

O bolo alimentar é conduzido de maneira reflexa, por ondas peristálticas, processo que se inicia com a deglutição, na faringe, propagando-se pelas camadas musculares interna, circular e externa – longitudinal – do esôfago. A pressão e a área da seção transversal do músculo, marcadoras indiretas da contração das camadas musculares circular e longitudinal, respectivamente, precedem a distensão (FIGURA 1). A distensão é distal à contração no sentido craniocaudal. O movimento coordenado das ondas peristálticas primárias e o relaxamento do esfíncter inferior do esôfago permite a passagem do bolo alimentar ao estômago (MORAGAS, 1998; MARIANI *et al.*, 2004).

Pacientes com doença de Chagas apresentam diferentes graus de comprometimento motor ao longo de todo o tubo digestivo. As alterações frequentemente descritas pelo estudo de manometria, tido como padrão ouro na avaliação da motilidade esofágica, são perda da coordenação peristáltica (incoordenação) e comprometimento da coordenação da contração do esôfago distal, associado, ou não, ao relaxamento incompleto do EIE – incoordenação e acalasia – (DANTAS, 2003; MADRID S *et al.*, 2004; SANCHEZ-LERMEN *et al.*, 2007).

Figura 1 – Esquema de contração e distensão do esôfago durante o peristaltismo induzido pela deglutição



*MCSA –“muscle cross-sectional area”. Fonte: ABRAHAO JR et al., 2011.

Há muito poucos estudos que objetivaram analisar a disfunção motora na doença de Chagas com emprego da cintilografia de trânsito esofágico. (MARIONI FILHO *et al.*, 1984; REZENDE-FILHO, 1985). Por outro lado, vários pesquisadores utilizaram a cintilografia para estudar a motilidade do esôfago em diferentes situações clínicas, comparando-a com a manometria (TOLIN *et al.*, 1979; RUSSELL *et al.*, 1981; BLACKWELL *et al.*, 1983; MARIANI *et al.*, 2004), observando-se, respectivamente, sensibilidade e especificidade de 95% e 96% (TATSCH *et al.*, 1996).

A cintilografia de trânsito esofágico foi descrita pela primeira vez por Kazem *et al.* (1972).

Tolin *et al.* (1979) foram os primeiros a utilizar um coloide, traçador não absorvido pelo trato gastrointestinal. Adquirindo as imagens na posição supina, minimizaram

possíveis interferências, tanto do material deglutido quanto da gravidade, na interpretação do exame.

Russell *et al.* (1981) utilizaram enxofre coloidal marcado com tecnécio ^{99m}Tc me-taestável, diluído em um pequeno volume de água, material que era deglutido de uma única vez. Neste protocolo, foi possível observar o trajeto do líquido radioativo desde a boca ao fundo gástrico, medir o tempo médio de trânsito e analisar a dinâmica do líquido dentro do órgão. Pela primeira vez, o esôfago foi estudado como um todo, mas também dividido em terços superior, médio e inferior. Os autores concluíram que a cintilografia apresentava sensibilidade superior aos estudos radiológicos com bário ou à manometria.

Blackwell *et al.* (1983) encontraram concordância entre os resultados de cintilografia e manometria em 84% dos casos estudados, observando, ainda, que o estudo com radionuclídeos apresentava simples execução, sendo mais rápido, mais seguro, além de ser de caráter não invasivo.

Marioni Filho *et al.* (1984) foram os primeiros a empregar a cintilografia de trânsito esofágico em pacientes chagásicos, encontrando alterações no exame de 50% dos pacientes estudados. Os parâmetros analisados foram o tempo de trânsito esofágico e o tempo decorrido entre a deglutição e o início da passagem do líquido radioativo do esôfago para o estômago.

Rezende-Filho (1985), também empregando o método em pacientes chagásicos, observou concordância de 88,6% entre manometria e cintilografia nos casos estudados.

Não existe um protocolo padronizado para realização do exame (MARIANI *et al.*, 2004; MAURER, 2015), recomendando-se jejum prévio de no mínimo três horas (BLACKWELL *et al.*, 1983). O traçador utilizado não deve aderir-se à parede do órgão, tampouco ser absorvido pelo trato gastrointestinal (TOLIN *et al.*, 1979). Os colóides marcados com ^{99m}Tc apresentam propriedades físicas ideais para o exame, sendo disponibilizados, no Brasil, pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). A dose administrada varia entre 18,5 e 37 MBq (0,5 a 1 mCi) diluída em 10 mL a 20 mL de água destilada. O volume a ser deglutido pode interferir na dinâmica do estudo (ARGON *et al.*, 2004; MARIANI *et al.*, 2004). Alimentos sólidos ou semisólidos seriam mais fisiológicos; no entanto, os bólus líquidos são mais homogêneos e apresentam resultados mais reprodutíveis (MORAGAS, 1998).

Klein (1995) demonstrou que, na aquisição das imagens, a realização de uma deglutição do bólus líquido, seguida de três deglutições secas a intervalos de 30 segundos, seria suficiente para estimar de forma confiável os parâmetros quantitativos do exame. Deve ser dada atenção ao intervalo entre as deglutições, sendo que uma segunda deglutição a intervalo de tempo inferior a quatro segundos inibe a primeira onda peristáltica (VANEK; DIAMANT, 1987). O paciente deve treinar a deglutição usando água não marcada com radiação. Essa abordagem ajuda a educar o paciente sobre o procedimento, evitando deglutições fragmentadas que comprometam a interpretação do exame (RUSSELL *et al.*, 1981; BLACKWELL *et al.*, 1983; MARIANI *et al.*, 2004).

A aquisição das imagens é dinâmica, com duração que pode variar de um a cinco minutos (RUSSELL *et al.*, 1981; MORAGAS, 1998). Como as porções proximal e distal do esôfago situam-se anteriormente e apenas o seu terço médio move-se posteriormente, as imagens adquiridas na projeção anterior apresentam menor atenuação da radiação (MORAGAS, 1998; MARIANI *et al.*, 2004).

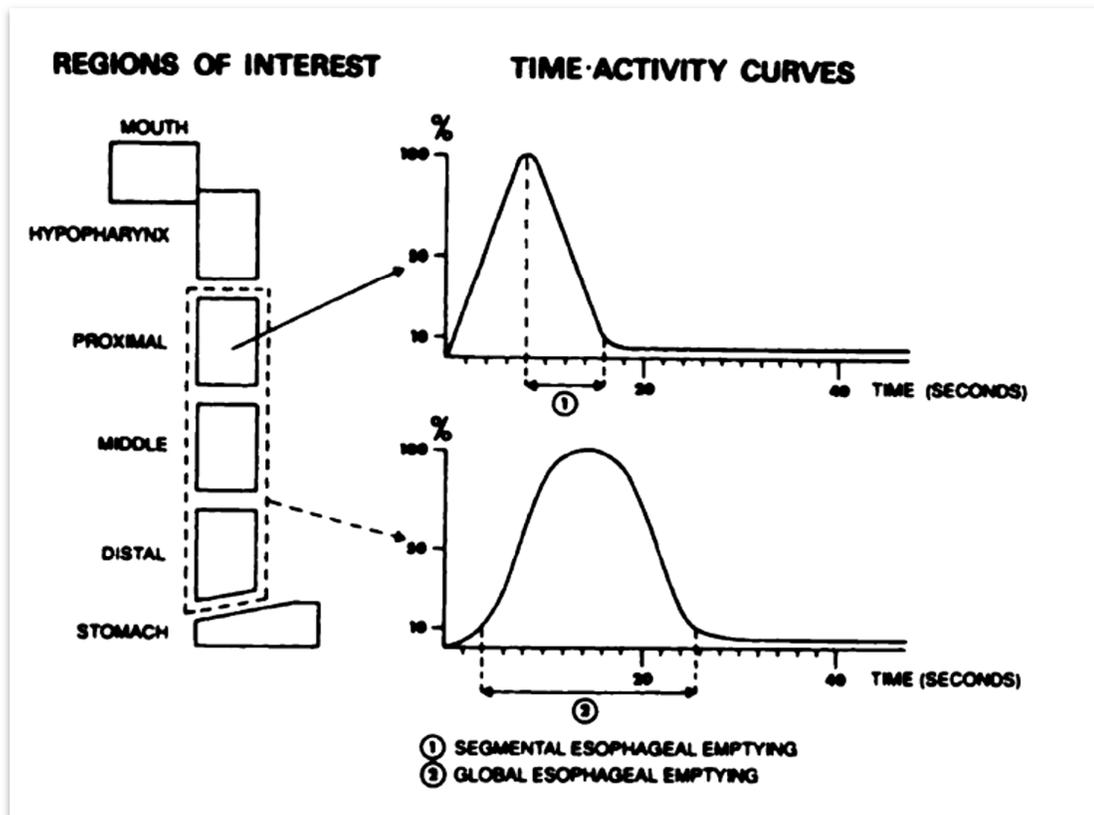
Embora a posição ortostática simule a condição fisiológica em que a deglutição ocorre, a aquisição das imagens na posição supina elimina a ação da gravidade, sensibilizando o método para detecção mais precoce dos distúrbios de motilidade do esôfago (TOLIN *et al.*, 1979; LAMKI, 1985; MARIANI *et al.*, 2004).

Após o término do exame, realiza-se a revisão das imagens em modo “cine”, que ajuda a identificar padrões aberrantes de deglutição, refluxo gastroesofágico e aspiração traqueal (MARIANI *et al.*, 2004).

A grande vantagem do estudo cintilográfico em relação aos outros métodos de análise morfofuncional do esôfago está na possibilidade de se fazer quantificações. Os parâmetros estudados são o tempo de trânsito esofágico e a porcentagem de esvaziamento do esôfago (MARIANI *et al.*, 2004; MAURER, 2015). Além disso, a dose absorvida no exame radiológico é muito superior, cerca de 1,25 mSv gray, quando comparada à dose de 0,025 mSv, no estudo cintilográfico do esôfago (DATZ, 1984).

Curvas de atividade radioativa *versus* tempo podem ser geradas a partir de regiões de interesse (ROIs), desenhadas nos terços proximal, médio e distal (FIGURA 2), possibilitando o cálculo dos tempos de trânsito nestas diferentes regiões (RUSSELL *et al.*, 1981; MORAGAS, 1998; MARIANI *et al.*, 2004; MAURER, 2015).

Figura 2 – Representação esquemática da curva “atividade radioativa versus tempo” derivada das regiões de interesse (ROIs)



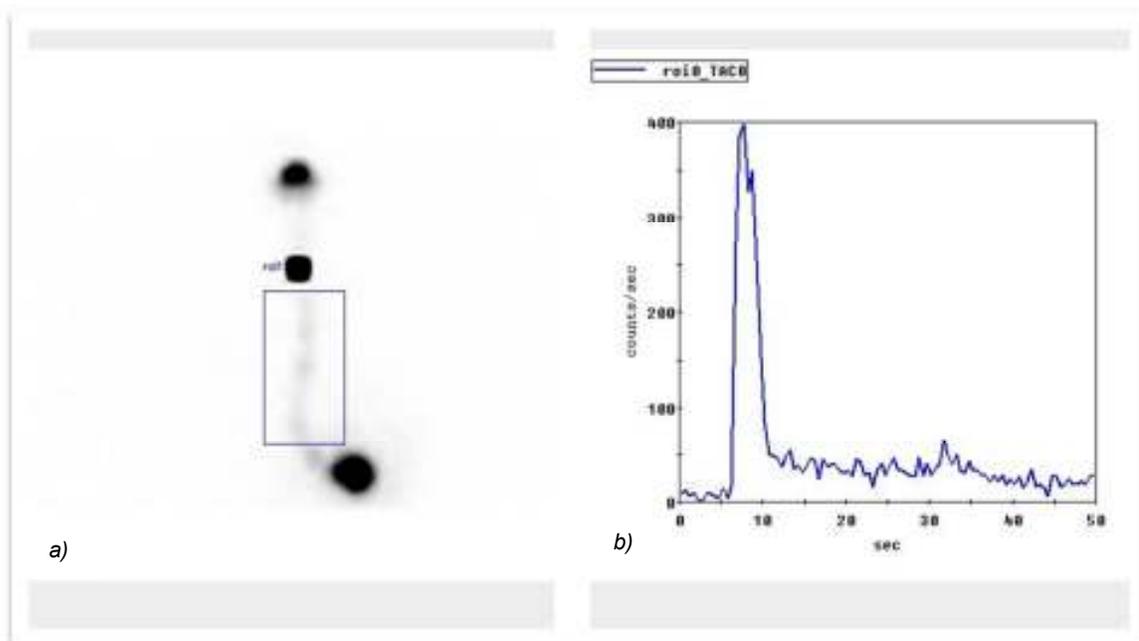
Regiões de interesse (ROIs) desenhadas englobando todo esôfago e seus segmentos para obtenção dos parâmetros quantitativos. Fonte: TAILLEFER *et al.*, 1990.

O tempo de trânsito esofágico (TTE) é definido como aquele transcorrido entre o pico de atividade radioativa máximo até se atingir 10% deste valor. A percentagem de esvaziamento esofágico (%EE) é obtida a partir da fração de radiação presente na luz do esôfago 10 segundos após o pico de atividade radioativa máxima, sendo que, para este cálculo, é feita a subtração da radiação de fundo – “background” – (TATSCH; SCHROETTLE; KIRSCH, 1991; TATSCH *et al.*, 1996).

O esvaziamento global de 87% ou mais da atividade radioativa ingerida, 10 segundos após o pico de atividade radioativa máxima, foi considerado dentro dos limites da normalidade, e um tempo de trânsito esofágico inferior a 15 segundos foi considerado normal (RUSSELL *et al.*, 1981; REZENDE-FILHO, 1985; ANTONIOU *et al.*, 2015).

A curva atividade radioativa *versus* tempo de um paciente normal apresenta pico único (FIGURA 3).

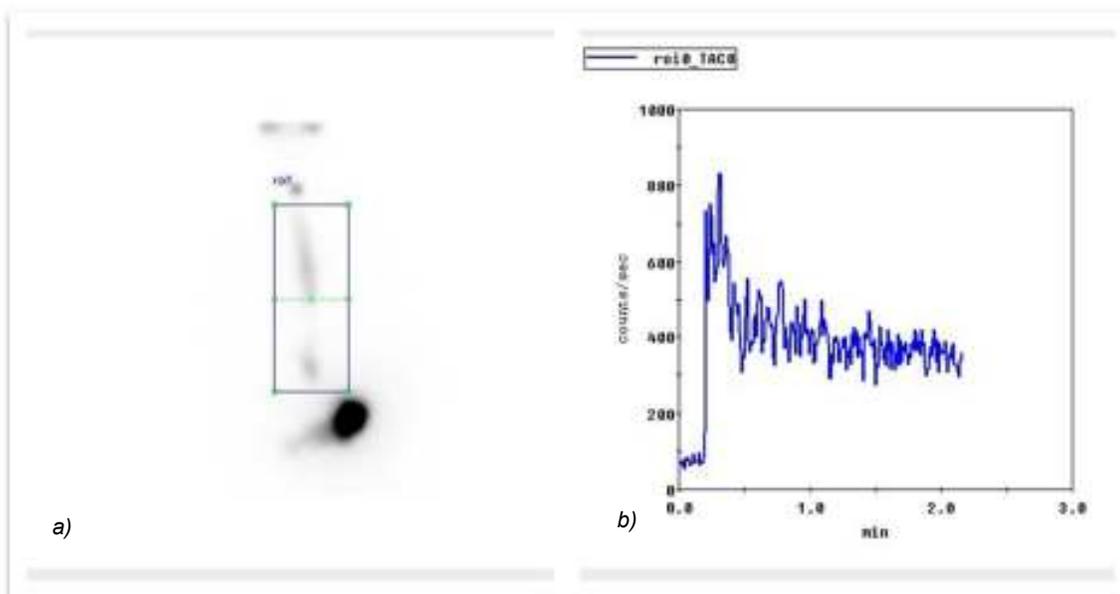
Figura 3 – Curva “atividade radioativa versus tempo” em voluntário saudável



a) Região de interesse (ROI) no esôfago. b) Curva “atividade radioativa versus tempo”: o eixo vertical representa a atividade radioativa em contagens/segundos e o eixo horizontal o tempo em segundos. Observa-se pico único de atividade radioativa, indicando a passagem suave do bólus em uma direção aboral com entrada precoce no estômago. Fonte: própria autora.

O padrão cintilográfico que corresponde à adinamia é caracterizado pela progressão lenta do bólus líquido ao longo do esôfago, mas obedecendo uma direção craniocaudal. Esse padrão é observado em pacientes com acalasia ou esclerodermia (MARIANI *et al.*, 2004) – (FIGURA 4). Quando há acalasia, o relaxamento do EIE está comprometido, observando-se aumento do tempo de trânsito esofágico associado com menor percentual de esvaziamento do material deglutido.

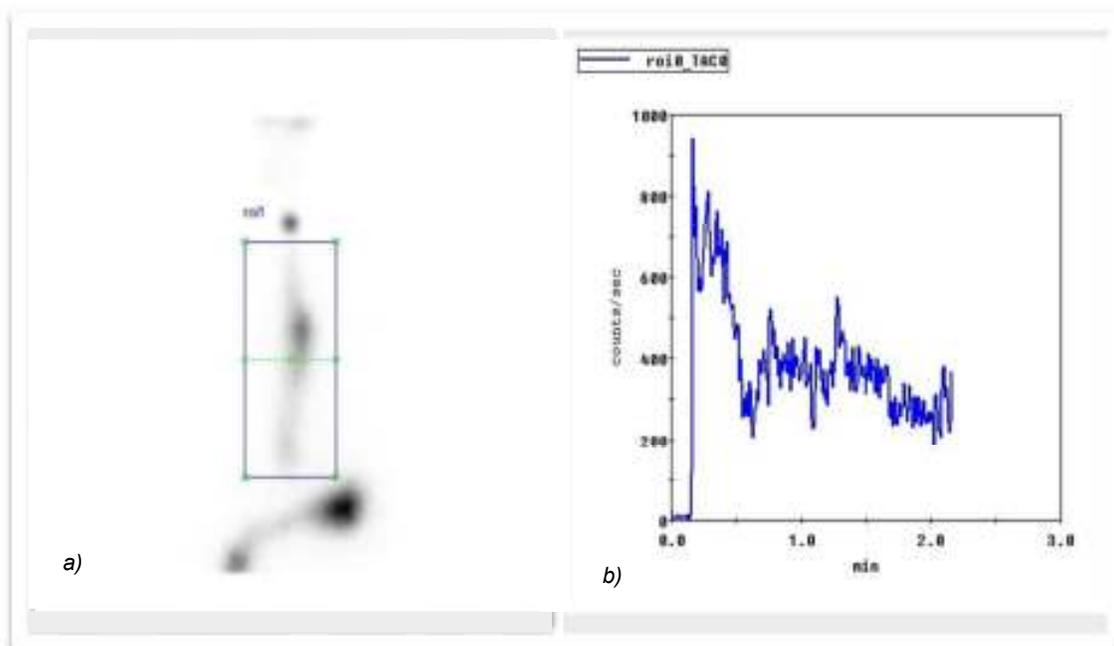
Figura 4 – Região de interesse (ROI) no esôfago e curva “atividade radioativa versus tempo” com padrão de adinamia



a) Região de interesse (ROI) no esôfago. b) Curva “atividade radioativa versus tempo”: os eixos vertical e horizontal representam a atividade radioativa e o tempo em segundos, respectivamente. Observa-se progressão lenta do bólus líquido ao longo do esôfago, mas obedecendo uma direção craniocaudal. Fonte: própria autora.

O padrão de incoordenação é caracterizado por movimento desorganizado e aleatório do bólus, para cima e para baixo no esôfago, não havendo a sequência completa dos picos de atividade radioativa no sentido craniocaudal. Esse padrão pode ser observado no espasmo esofágico difuso, em pacientes idosos (KLEIN; WALD, 1987) ou, ainda, ser consequência da presença de material retido na luz do esôfago – (FIGURA 5) – (MORAGAS, 1998). O tempo de trânsito esofágico encontra-se aumentado, mas se nesta fase não houver comprometimento do relaxamento do EIE, não se espera observar retenção importante do material deglutido.

Figura 5 – Região de interesse (ROI) no esôfago e curva “atividade radioativa versus tempo” com padrão de incoordenação



a) Região de interesse (ROI) no esôfago. b) Curva “atividade radioativa versus tempo”: os eixos vertical e horizontal representam a atividade radioativa e o tempo em segundos, respectivamente. Observam-se múltiplos picos de atividade radioativa, caracterizados por movimentos de “vai e vem”, para cima e para baixo no esôfago, indicando o trânsito desorganizado do bôlus. Fonte: própria autora.

2.7 RELAÇÃO ENTRE COMPROMETIMENTO DIGESTIVO E CARDÍACO

Apesar da DC ser de caráter endêmico, os casos de megaesôfago chagásico e megacólon tendem a ser confinados a algumas áreas geográficas. É difícil explicar por que o *T. cruzi*, um patógeno com cobertura geográfica extensa, apresentaria regiões com maior prevalência de uma ou outra forma da doença por ele causada (ANDRADE; ANDRADE, 1968; KIERSZENBAUM, 2007).

O curso clínico da DC é variável, desde formas persistentemente assintomáticas a evolução precoce e significativa, com grave comprometimento cardiovascular ou gastrointestinal. Na região central do Brasil e no Chile, predomina a forma digestiva, enquanto na Venezuela e na América Central essa forma clínica praticamente inexistente (WENDEL *et al.*, 1992). Os possíveis fatores que influenciam essa variabilidade clínica e geográfica permanecem não completamente esclarecidos (MACEDO *et al.*, 2004).

Uma pergunta que continua sem resposta é por que, aparentemente, a infecção por *T. cruzi* afetaria seletivamente, no mesmo paciente, os neurônios vagais ou do

trato digestivo ou do sistema excitocondutor cardíaco? Seria a desnervação autonômica um processo patogênético limitado e circunscrito ou global e sistematizado?

A variabilidade genética do hospedeiro e do parasito, possíveis fatores relacionados com a expressão clínica da doença, seria capaz de produzir formas cardíacas ou digestiva verdadeiramente exclusivas?

Em algumas zonas endêmicas, a forma cardiodigestiva com concomitância de “megas” e cardiopatia é relativamente comum, mas não há dados suficientes para explicar o real significado de possíveis elos fisiopatológicos entre as manifestações cardíacas e digestivas na DC.

Os estudos que correlacionam a desnervação parassimpática digestiva e alterações na função cardíaca são escassos (SOUSA *et al.*, 1987; MARIN-NETO *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2001).

O comprometimento do sistema nervoso entérico é essencial para o desenvolvimento do megaesôfago e megacólon, que caracterizam a forma digestiva da DC (KOEBERLE, 1968; CREMA *et al.*, 2004). No entanto, não foi ainda definitivamente comprovada a associação entre a desnervação do trato digestivo e o envolvimento do coração, com depressão da função miocárdica e arritmias. Poucos estudos foram feitos para avaliar se o controle autonômico do coração também estaria prejudicado em pacientes com a forma digestiva, tampouco se estudou se o grau de desnervação parassimpática do tubo digestivo correlaciona-se com alterações funcionais do coração (MARIN-NETO *et al.*, 1986; SOUSA *et al.*, 1987; MARIN-NETO *et al.*, 1998).

Sousa *et al.* (1987) compararam a resposta da frequência cardíaca ao esforço isométrico sustentado em pacientes com megaesôfago chagásico e/ou megacólon, indivíduos saudáveis e pacientes exclusivamente com a forma cardíaca da DC. Encontraram uma perda do controle autonômico cardíaco, com resposta cronotrópica reduzida, em pacientes aparentemente com doença isolada do aparelho digestivo.

Com base no exposto, considerando-se o que já se sabe sobre o assunto e as lacunas ainda restantes, algumas considerações nortearam a realização desta linha de estudos.

Acreditando-se que a desnervação do plexo mioentérico faça parte de um processo patogênético global na doença de Chagas, seria plausível considerar a possibilidade da existência alterações no trânsito esofágico, com aumento do tempo de trânsito esofágico, em pacientes aparentemente com a forma cardíaca, submetidos à

avaliação padrão básica. Ademais, quanto maior o grau de morbidade cardíaca, avaliada pela classificação clínica e, ainda, por meio de índices prognósticos como a FEVE e o diâmetro ventricular do VE, maiores seriam as alterações observadas do trânsito esofágico. É também possível que a presença e magnitude das alterações da motilidade esofágica se correlacionem com alteração de contratilidade miocárdica segmentar – cuja patogenia na CCC é discutida e controversa (SIMÕES *et al.*, 2000) –, alteração de variabilidade da frequência cardíaca, densidade arritmica à eletrocardiografia dinâmica – alterações possivelmente relacionadas à desnervação autonômica – e, ainda, com o grau de desnervação simpática do coração.

Considerando-se, ainda, que a disfunção autonômica digestiva possa relacionar-se com a fisiopatologia e prognóstico do paciente com DC, este estudo tem por objetivo estudar, indiretamente, a desnervação parassimpática do esôfago nestes pacientes, empregando a cintilografia de trânsito esofágico com estanho coloidal marcado com tecnécio 99 metaestável ($^{99m}\text{Tc-SNC}$), comparando-se três grupos: a) forma crônica indeterminada ou sem cardiopatia aparente (FCI); b) cardiomiopatia dilatada chagásica (CCC5); e c) controles sadios, não chagásicos (NCh).

3 HIPÓTESE

A presença e grau de comprometimento da motilidade esofágiana guarda relação com a morbidade cardíaca em pacientes com doença de Chagas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a dismotilidade esofágica, marcador indireto de desnervação autonômica, empregando a cintilografia de trânsito esofágico com $^{99m}\text{Tc-SNC}$, em pacientes com doença de Chagas e diversos graus de comprometimento cardíaco e controles sadios.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar a motilidade esofagiana, expressa pelo tempo de trânsito esofágico e percentagem de esvaziamento, em pacientes com formas clínicas polares da doença – forma indeterminada ou sem cardiopatia aparente e cardiomiopatia dilatada – tendo como controle pacientes não chagásicos, com perfil demográfico semelhante.

Dentre os pacientes com cardiomiopatia, verificar associação entre a motilidade esofagiana e grau de disfunção ventricular, expressa pela FEVE e o VEd.

5 MÉTODOS

5.1 TIPO DE DELINEAMENTO

Trata-se de pesquisa observacional, analítica, com corte transversal. As variáveis clínicas e os resultados dos exames de cintilografia e ecocardiografia foram armazenadas em um banco de dados único e específico.

5.2 CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA E SELEÇÃO DOS PACIENTES

O recrutamento de pacientes foi feito no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) “Orestes Diniz”, convênio entre a Prefeitura de Belo Horizonte, gestora local do Sistema Único de Saúde, e o Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG). Os exames de ecocardiograma foram realizados no Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do HC-UFMG e os exames de cintilografia de trânsito esofágico no Setor de Medicina Nuclear do HC-UFMG. Os pacientes foram classificados de acordo com a classe funcional da *New York Heart Association* e com a classificação clínica da cardiopatia chagásica crônica, adotada no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas e descrita no quadro 2 (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

Quadro 2 – Classificação clínica da cardiopatia chagásica crônica

Grupo clínico	Características
CCC 1	Assintomático e sem alteração ao exame físico, ECG, radiografia do tórax, esofagograma e enema opaco. Exames mais sensíveis detectam anormalidade de variável gravidade.
CCC 2	Assintomático ou em classe funcional NYHA I, sem cardiomegalia, mas com alterações menores ao ECG, tais como baixa voltagem, bloqueio divisional do ramo esquerdo, alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T
CCC 3	NYHA I ou NYHA II. Sem cardiomegalia mas com predominância de transtornos avançados da condução do estímulo ao ECG: BCRD, BCRD + HBAE, BCRE, BAV 2° GRAU OU BAVT, pausas frequentes. Pode haver arritmia ventricular isolada e pouco frequente.
CCC 4	NYHA I ou NYHA II. Sem cardiomegalia, mas com arritmogenicidade frequente, dominando o quadro clínico. EV frequente e polimorfa, TVNS, TVS, fibrilação atrial. Habitualmente há concomitância de transtornos de condução.
CCC 5	Manifestações clínicas, radiológicas e especialmente ecocardiográficas de dilatação cardíaca e disfunção ventricular sistólica. Assintomático ou com manifestações clínicas de IC.

BCRD = Bloqueio completo do ramo direito; BAV = Bloqueio átrio-ventricular; BAVT = Bloqueio átrio-ventricular total; BCRE = Bloqueio completo do ramo esquerdo; CCC = Cardiopatia chagásica crônica; ECG = Eletrocardiograma, FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HBAE = Hemibloqueio anterior esquerdo; NYHA = New York Heart Association. Fonte: adaptado de ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003.

Os exames complementares relacionados à seleção e classificação dos pacientes em grupos foram feitos conforme rotina do Ambulatório, nos diversos setores do HC-UFMG, incluindo realização de hemograma completo, dosagem bioquímica de creatinina, uréia, glicemia de jejum, potássio e sódio, dosagem de TSH e exames sorológicos para detecção de infecção pelo *T. cruzi* por pelo menos dois métodos diferentes, os quais foram realizados no Laboratório Central do HC-UFMG.

Foram considerados chagásicos os pacientes que apresentaram positividade sorológica para *T. cruzi* em duas ou mais técnicas diferentes, incluindo as reações de imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta e enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa), em exames realizados no Laboratório Central do HC-UFMG ou no Laboratório da Fundação Ezequiel Dias. Foram considerados não chagásicos (NCh) indivíduos que não apresentaram positividade em qualquer uma das reações sorológicas.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

5.3.1 Critérios de inclusão gerais para todos os pacientes

- Idade superior a 18 anos.
- Consentimento, voluntário e por escrito, para participação nos estudos realizados, após esclarecimento de suas finalidades.
- Ausência de sintomas dispépticos, disfagia ou constipação intestinal ou uso de drogas procinéticas.

5.3.2 Critérios de inclusão específicos para os controles saudáveis

- Indivíduos saudáveis, não chagásicos (NCh), definidos como indivíduos com sorologia negativa para *T. cruzi* em qualquer uma das reações sorológicas (IFI, hemaglutinação indireta, Elisa), que não apresentavam qualquer um dos critérios de exclusão e com características demográficas semelhantes às dos pacientes chagásicos.

5.3.3 Critérios de inclusão específicos para os pacientes chagásicos

- Diagnóstico sorológico de infecção por *T. cruzi*, confirmado por dois métodos diferentes – Elisa, imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta – (BRASIL, 2005).

- Pacientes chagásicos com forma indeterminada ou sem cardiopatia aparente (estes definidos como indivíduos assintomáticos, sem disfagia ou constipação intestinal, com eletrocardiograma, radiografia do tórax e ecocardiograma normais) ou Diagnóstico de CCC5, de acordo com classificação habitual no Ambulatório de Referência em Doenças de Chagas (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003) por exames laboratoriais, eletrocardiográficos, ecocardiográficos.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Hipertensão arterial sistêmica (HAS), definida operacionalmente como pressão arterial igual ou superior a 140/90 mmHg, medida em mais de uma oportunidade, durante o exame físico.

- História compatível com doença arterial coronariana, conforme anamnese dirigida ou evidências clínicas, eletrocardiográficas e/ou ergométricas de cardiopatia isquêmica.

- Disfunção tireoidiana manifestada por níveis anormais de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e da tiroxina (T4) livre, associados ou não a quadro clínico sugestivo de hiper ou hipotireoidismo.

- Diabetes mellitus ou tolerância reduzida à glicose, conforme anamnese, dosagem de glicemia em jejum e, se necessário, prova de tolerância oral à glicose (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

- Quadro sugestivo de doença cardíaca reumática.

- Doença pulmonar obstrutiva crônica, evidenciada pela história clínica, exame físico, ECG e alterações radiológicas sugestivas.

- Alcoolismo, definido como consumo médio semanal acima de 420 g de etanol – média diária acima de 60 g (SKINNER *et al.*, 1984).

- Gravidez definida por critérios laboratoriais.

- Qualquer outra doença cardiológica, do trato gastrointestinal ou sistêmica significativa, crônica ou aguda, que pudesse interferir nos resultados das provas específicas.

- Anemia significativa, definida como hemoglobina abaixo de 10 g/dL.

- Níveis séricos anormais de potássio e sódio.

- Insuficiência renal definida pelo aumento dos níveis de creatinina e uréia plasmáticas, associadas ou não às manifestações clássicas de uremia.

Para a comparação das variáveis cintilográficas e ecocardiográficas em pacientes chagásicos com FCI e CCC5, foi considerado o limite de intervalo de um ano entre a realização do ecocardiograma e cintilografia de trânsito esofágico.

5.5 GRUPO CLÍNICO

Avaliação criteriosa de todos os pacientes. Para fins de definição do grau de comprometimento cardíaco dos pacientes chagásicos, adotou-se a classificação habitual no Ambulatório de Referência em Doenças de Chagas (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003). Pacientes que atenderam a todos os critérios de inclusão e não apresentaram nenhum dos critérios de exclusão estabelecidos foram convidados a participar do estudo sendo-lhes oferecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A realização dos exames foi otimizada visando causar o menor transtorno possível à rotina dos pacientes.

5.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Realizou-se avaliação clínica criteriosa de todos os pacientes com realização de anamnese e exame físico completos, dando-se ênfase à ausculta cardíaca, com duração de dois minutos, para detecção de extrassístolia em repouso, à caracterização do *ictus cordis* e à pesquisa de sinais de congestão periférica e visceral. À anamnese, todos os pacientes foram questionados quanto aos sintomas dispépticos ou uso de medicações que pudessem comprometer a avaliação da motilidade esofágica.

5.7 ELETROCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL

Os pacientes foram submetidos a exame pelo eletrocardiograma convencional em 12 derivações, após repouso em decúbito dorsal, o qual foi interpretado de acordo com as normas da *New York Heart Association* (NEW YORK HEART ASSOCIATION, 1979). Empregou-se aparelho do modelo 1504, marca *Hewlett Packard*.

5.8 ECOCARDIOGRAFIA

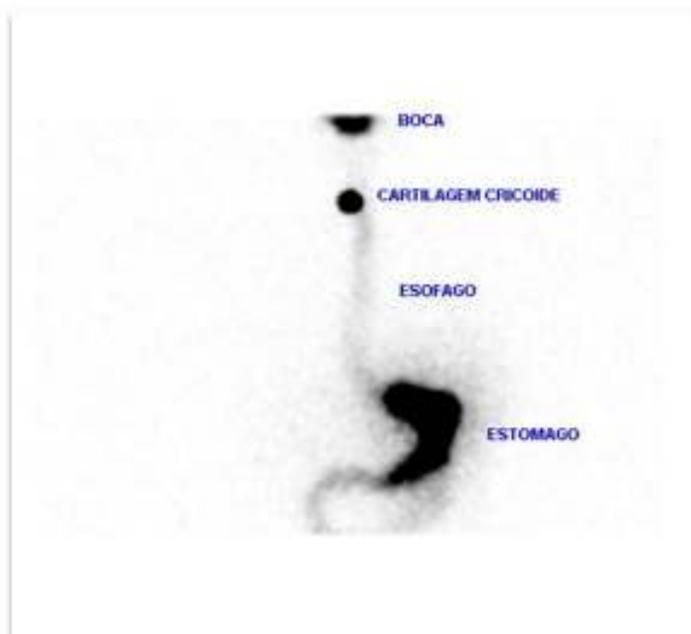
Todos os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica, realizada segundo a rotina do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das

Clínicas da UFMG. Os estudos ecocardiográficos foram realizados por ecocardiografistas experientes no exame de pacientes chagásicos, utilizando o aparelho GE Vivid Q, através de transdutores de 2,5 e 3,0 MHz, analisado por *software* disponível comercialmente (EchoPAC; GE Healthcare, Milwaukee, WI). Os estudos envolveram o emprego de técnicas de ecocardiografia uni e bidimensional, Doppler pulsado e contínuo guiados por mapeamento do fluxo em cores. Todas as medidas foram realizadas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (LANG *et al.*, 2015). As variáveis ecocardiográficas escolhidas para correlação clínica e funcional cardiocirculatórias foram o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e a função sistólica do ventrículo esquerdo, por meio do cálculo da fração de ejeção pelo método de Simpson (LANG *et al.*, 2015). O acometimento cardíaco foi definido pelo diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior que 58.4 mm para homens e maior que 52.2 mm para mulheres (LANG *et al.*, 2015), e fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 52% para homens e menor ou igual a 54% para mulheres (LANG *et al.*, 2015). Os estudos ao modo M foram guiados pela imagem bidimensional para obtenção do diâmetro do átrio esquerdo (AE), apenas para avaliar uma possível interferência do aumento no AE na dinâmica do trânsito esofágico. Foi considerado normal o valor do AE até 40 mm (SAHN *et al.*, 1978; LANG *et al.*, 2015).

5.9 CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFAGÓGICO

Os estudos de trânsito esofágico foram realizados no Setor de Medicina Nuclear do HC-UFMG, em aparelho gama-câmera Infinia Hawkeye® (GE Healthcare, Milwaukee, USA). Após jejum de quatro a seis horas, os pacientes foram colocados em posição supina e o detector da gama-camera na projeção anterior do tórax/abdome, de modo a visualizar a boca, hipofaringe, esôfago inteiro e a parte proximal do fundo gástrico. Um marcador radioativo externo foi posicionado na projeção da cartilagem cricoide a fim de adequadamente delimitarem-se as regiões de interesse no esôfago. (FIGURA 6).

Figura 6 – Imagem condensada de um estudo de cintilografia de trânsito esofágico



Projeção anterior do tórax/abdome, permitindo visualizar boca, hipofaringe, marcador radiativo externo na projeção da cartilagem cricoide, esôfago inteiro e estômago. Fonte: própria autora.

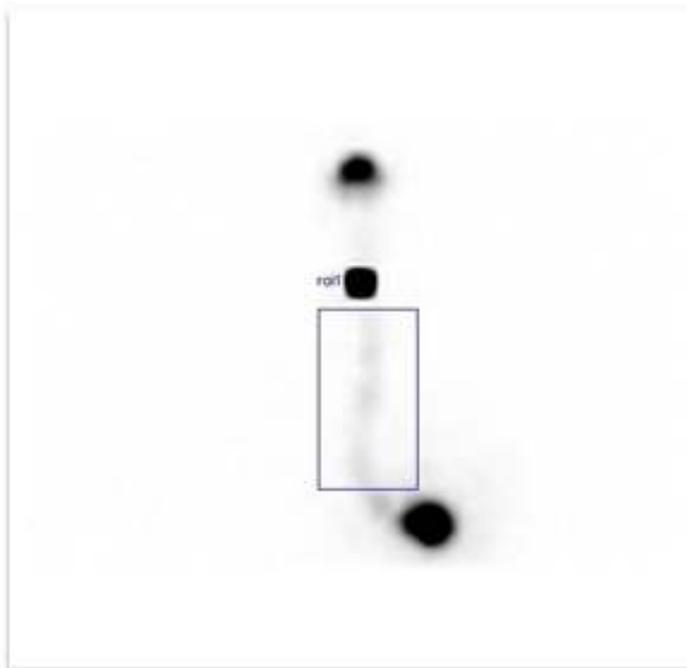
Empregou-se gama câmera equipada com colimador de furos paralelos, baixa energia e alta resolução, fotópico de 140 keV e janela de 20%, ideal para imagens com radiofármacos marcados com tecnécio 99 metaestável. Os pacientes foram orientados a deglutir um copo com 18,5 a 37 Mbq (0,5 a 1,0 mCi) de estanho coloidal marcado com tecnécio 99 metaestável ($^{99m}\text{Tc-SNC}$) diluído em 10 mL de água destilada. Para se obter uma deglutição eficaz, inicialmente cada paciente treinou a deglutição com água não marcada com radiação.

Cerca de três segundos após o início da aquisição dos dados, os pacientes foram instruídos a deglutir o bólus inteiro em apenas uma fase (deglutição monofásica) e não se mover por dois minutos. Após 30 segundos, os pacientes foram convidados a proceder nova deglutição a seco em intervalos de 30 segundos, por dois minutos, totalizando quatro deglutições.

Após aquisição das imagens, procedeu-se ao processamento dos dados utilizando o software de trânsito esofágico Xeleris® (GE Healthcare). Curvas de atividade radioativa em função do tempo (atividade radioativa *versus* tempo) foram geradas a partir de regiões de interesse (ROIs) desenhadas em torno de todo o esôfago. Como

referência, utilizou-se o marcador na cartilagem cricóide como limite superior, finalizando a alguns centímetros do fundo gástrico para se evitar interferências dos movimentos respiratórios (FIGURA 7).

Figura 7 – Região de interesse (ROI) desenhada em torno de todo esôfago



Utilizou-se o marcador na cartilagem cricoide como limite superior, finalizando alguns centímetros do fundo gástrico para se evitar interferências dos movimentos respiratórios. Fonte: própria autora.

Antes da confecção dos ROIs, foi observada a eficácia da deglutição em bólus, sendo que deglutições fragmentadas (multifásicas) não foram utilizadas na análise dos dados.

5.10 CÁLCULO DO PODER DE DETECÇÃO DA AMOSTRA

O cálculo amostral foi feito para detectar-se alteração (diferença) do tempo de esvaziamento esofágico entre os pacientes nos três grupos estudados: a) forma crônica indeterminada ou sem cardiopatia aparente, b) cardiopatia chagásica crônica (CCC5); c) controles sadios. Baseando-se em estudo prévio, a média dos tempos de esvaziamento foi de 13,2 s e desvio-padrão de 1,35 s (MARIONI FILHO *et. al*, 1984). Utilizando-se o Teste F (Análise de variância – ANOVA), as medias seriam 13,2 e

14,52, estimando-se um aumento de 10% desse tempo nos pacientes com cardiopatia (CCC5) e forma indeterminada quando comparados aos controles sadios. Assim, considerando-se erro alfa de 0,05, beta de 0,10 (poder estatístico de 90%), obteve-se amostra total de 84 pacientes, sendo 21 pacientes em cada grupo. Para os cálculos, utilizou-se software G Power, versão 3.1.0.

Para o cálculo do poder de detecção da amostra foram consideradas as diferenças nos valores médios de TTE e percentual de esvaziamento entre os grupos controle (NCh) e FCI, e FCI e CCC (grupos com menores diferenças).

Considerando o nível usual de significância de 5%, o tamanho de amostra atingido em cada grupo e os valores médios (e desvio-padrão) de TTE e %EE, estimou-se poder variando entre 91,1% e 99,8%, conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1 – Cálculo do poder de detecção da amostra considerando as duas medidas analisadas (TTE e %EE) e as diferentes comparações realizadas

Parâmetros utilizados no cálculo	Grupos comparados	
	NCh x FCI (n=20) x (n=33)	FCI x CCC (n=33) x (n=42)
TTE	99,8%*	99,2%*
%EE	91,1%*	95,2%*

*poder de detecção da amostra.

5.11 SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.11.1 Variáveis explicativas (independentes)

Foram descritas em: forma clínica (NCh, FCI e CCC5); idade (anos), sexo, resultados do ecocardiograma: FEVE (%), VEd (mm) e AE (mm).

5.11.2 Variáveis-resposta (dependentes)

Quantitativas: tempo de trânsito esofágico (em segundos), percentagem de esvaziamento esofágico.

5.12 NORMATIZAÇÃO TÉCNICA

Foram adotadas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) na elaboração do texto, quadros, figuras, tabelas e nas referências bibliográficas, conforme NBR 6023, 6028, 10719, 14724, 15287. Para conferência da redação,

adotou-se o Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa, acessado no site da Academia Brasileira de Letras.

5.13 ASPECTOS ÉTICOS

Para execução do projeto foram utilizadas as normas de pesquisas envolvendo seres humanos estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde, na Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012, buscando salvaguardar os direitos, a autonomia e o bem-estar das pessoas estudadas. Os pacientes selecionados para participar deste projeto foram devidamente esclarecidos quanto à natureza do estudo e ao que seria feito. Todas as participações foram voluntárias e iniciadas a partir da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG com parecer número CAAE: 66026117.3.0000.5149 (ANEXO A), pela Gerência de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas nº024/2017 (ANEXO B) e pela Câmara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO C).

5.14 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para caracterização da amostra analisada, inicialmente realizou-se análise descritiva das variáveis sexo, idade, FEVE, VEd, TTE e %EE por meio de tabelas de distribuição de frequências e medidas de tendência central e variabilidade. Essa análise foi estratificada por grupo (NCh, FCI e CCC5). Na comparação dos três grupos, para a variável categórica sexo, foi realizado o teste Qui-quadrado de Pearson. Para a variável numérica idade, utilizou-se o teste ANOVA, apropriado para comparação de três ou mais grupos nos casos em que a variável apresenta distribuição normal. Para testar a normalidade foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação dos resultados do TTE e %EE entre os três grupos estudados (NCh, FCI e CCC5), foi realizado o teste de Kruskal-Wallis, por se tratar da comparação entre três grupos de valores numéricos e que não apresentavam distribuição normal. Na comparação dos grupos dois a dois, utilizou-se o teste Mann-Whitney com correção de Bonferroni (valor-p <0,017).

A regressão linear uni e multivariada foi realizada para verificar os preditores do TTE e %EE na amostra estudada. As variáveis com valor-p inferior a 0,1 na regressão univariada foram incluídas no modelo multivariado. As variáveis TTE e %EE de esvaziamento, de distribuição não normal, foram transformadas em log10 e cos, respectivamente.

Na avaliação de correlação entre as medidas de TTE e percentual de esvaziamento, por grupo, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman e seu respectivo valor-p.

Na comparação dos valores de FEVE e VEd entre os dois grupos (FCI e CCC) utilizou-se o teste Mann-Whitney, apropriado para comparação de dois grupos nos casos em que a variável não apresenta distribuição normal, ou o teste t-Student, nos casos em que a hipótese de normalidade era válida.

Para avaliar a correlação entre as medidas de TTE e %EE e os valores de FEVE e VEd, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman e seu respectivo valor-p. Essa análise foi realizada para os grupos FCI e CCC5 separadamente (PAGANO; GAUVREAU, 2004).

Em todas as análises considerou-se o nível de significância de 5% e utilizou-se o software estatístico SPSS versão 19.0.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram selecionados 95 indivíduos que se submeteram à cintilografia de trânsito esofágico, sendo 20 do grupo NCh (21,1%), 33 do grupo FCI (34,7 %) e 42 do grupo CCC5 (44,2%). Os pacientes chagásicos eram ligeiramente mais velhos que os controles, mas com distribuição por sexo semelhante. A caracterização da amostra, avaliada de acordo com a forma clínica, é apresentada na tabela 2.

Tabela 2 – Caracterização da amostra por grupo (n=95)

	NCh (n=20)	FCI (n=33)	CCC (n=42)	Valor-p
Idade (anos)	48,2±13,9	56,7±10,1	57,1±11,1	0,010
Sexo feminino^a, n (%)	11 (55,0)	18 (54,5)	21 (50,0)	0,900
FEVE^b (%)	—	65 (62,5 – 70,5)	46,0 (38,0 – 49,0)	<0,001
VE^d (mm)	—	48,5±4,9	59,7±6,4	<0,001
AE^b (mm)	—	37 (34,0 – 38,0)	40 (35,2 – 44,7)	0,002
TTE^b (s)	8,0 (6,0 – 9,8)	16,5 (10,0 – 47,2)	60,0 (18,3 – 60,0)	<0,001
%EE^b (%)	92,3 (91,4 – 94,5)	86,7 (66,7 – 91,6)	56,9 (40,0 – 82,0)	<0,001

Os valores foram expressos como média ± DP quando apropriado. A) exceto quando expressos como proporções; B) quando expresso como mediana (intervalo interquartilico). FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE^d = diâmetro distólico final do ventrículo esquerdo; AE = diâmetro do átrio esquerdo; TTE = tempo de trânsito esofágico; %EE = percentagem de esvaziamento.

Observou-se diferença significativa entre todos os grupos comparados (valores-p <0,017) (TABELA 3).

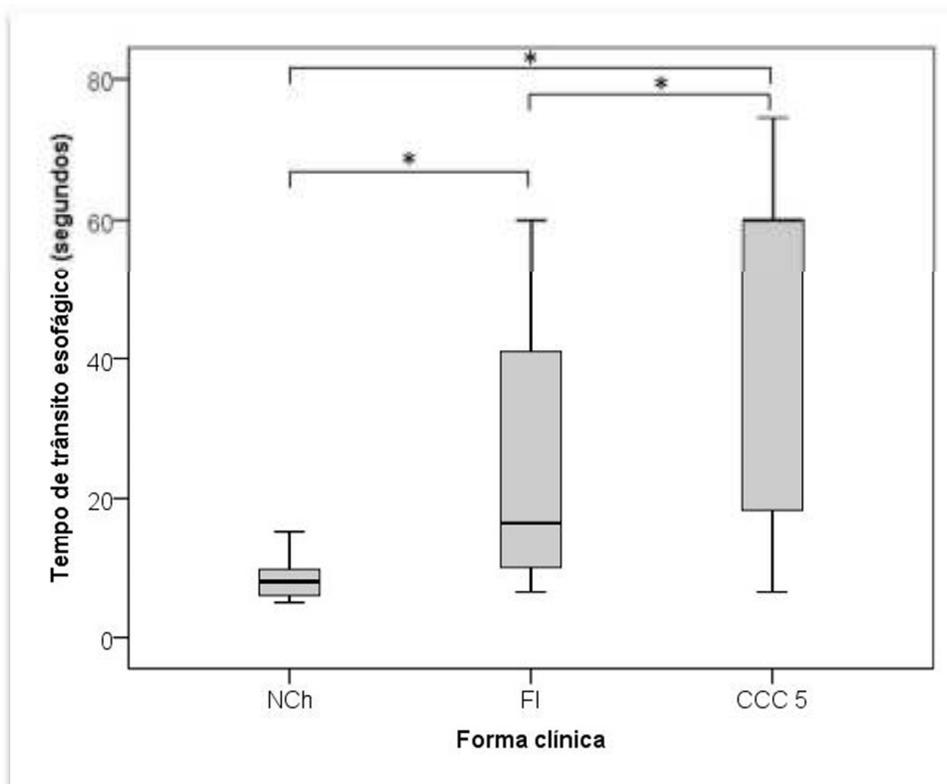
Tabela 3 – Comparações múltiplas dos valores de TTE e %EE por grupo

	NCh x FCI	NCh x CCC5	FCI x CCC5
TTE	<0,001*	<0,001*	0,002*
%EE	<0,001*	<0,001*	0,001*

*Teste de Mann-Whitney com correção de Bonferroni (diferença significativa – valor-p <0,017).

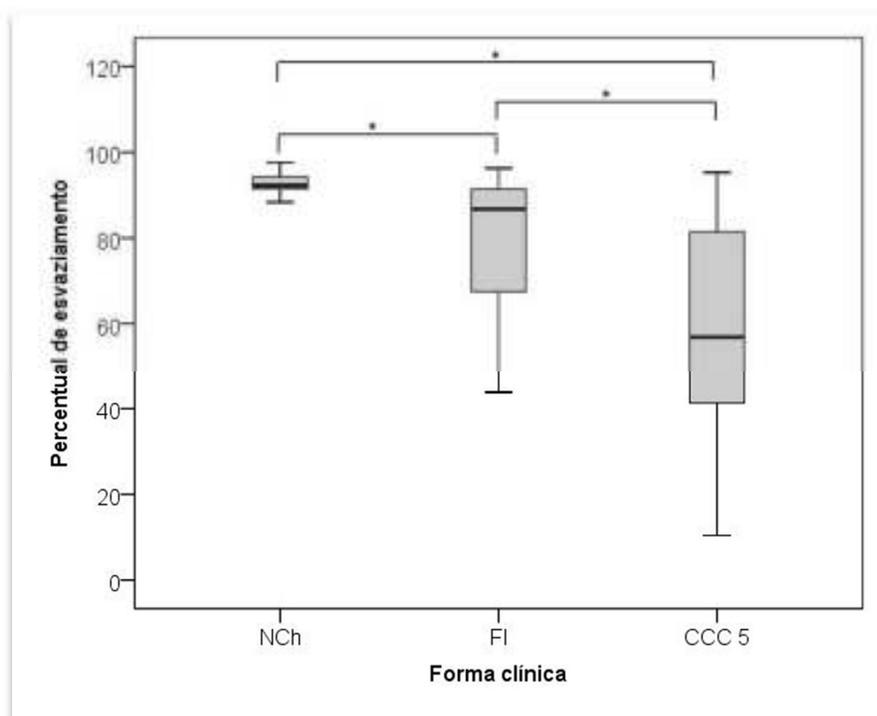
Os pacientes chagásicos com cardiopatia dilatada (CCC5) apresentaram os maiores valores de TTE e menores valores de %EE em comparação com os chagásicos assintomáticos (FCI) e com os controles. As diferenças entre os grupos quanto ao TTE e %EE são explicitadas nas figuras 8 e 9.

Figura 8 – Box-plot dos valores de TTE, por forma clínica.



* $p < 0,05$. Fonte: própria autora.

Figura 9 – Box-plot dos valores de %EE por forma clínica



* $p < 0,05$. Fonte: própria autora.

Após ajuste por sexo e idade, observou-se que as diferenças das medidas TTE e %EE, por grupo, se mantinham, com valores-p menores que 0,05 em ambos os casos.

Evidenciou-se correlação significativa e inversa (coeficiente negativo) entre os valores de TTE e %EE para os grupos FCI e CCC5. A correlação não foi significativa apenas no grupo NCh (TABELA 4)

Tabela 4 – Correlação entre TTE e %EE

TTE x %EE	Coeficiente	Valor-p
NCh	-0,332	0,152*
FCI	-0,747	<0,001*
CCC5	-0,647	<0,001*

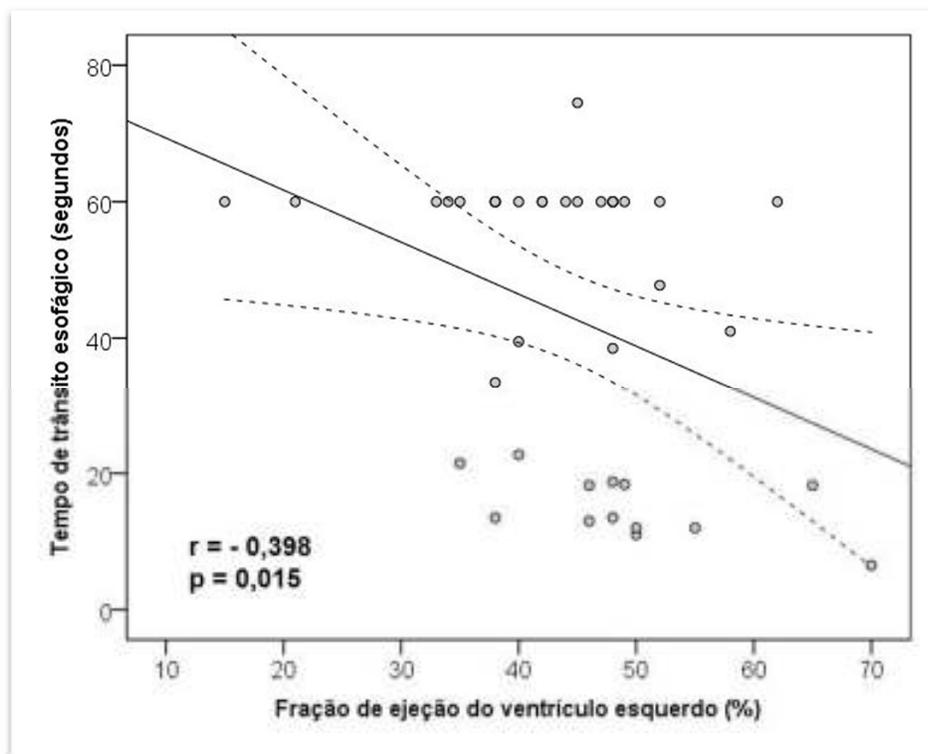
*Coeficiente de correlação de Spearman.

Os valores de FEVE foram menores no grupo CCC5, grupo que apresentou maiores valores de VEd, como esperado pelas características deste grupo (TABELA 2).

Não se observou correlação significativa entre os valores de TTE e os resultados de FEVE e VEd no grupo de pacientes com FCI.

No grupo CCC5, observou-se correlação significativa e inversa (coeficiente negativo) entre os valores de TTE e FEVE (FIGURA 10).

Figura 10 – Dispersão comparando os valores de TTE e FEVE no grupo CCC5



Fonte: própria autora.

A correlação não foi significativa entre os valores de TTE e VEd, neste grupo (TABELA 5).

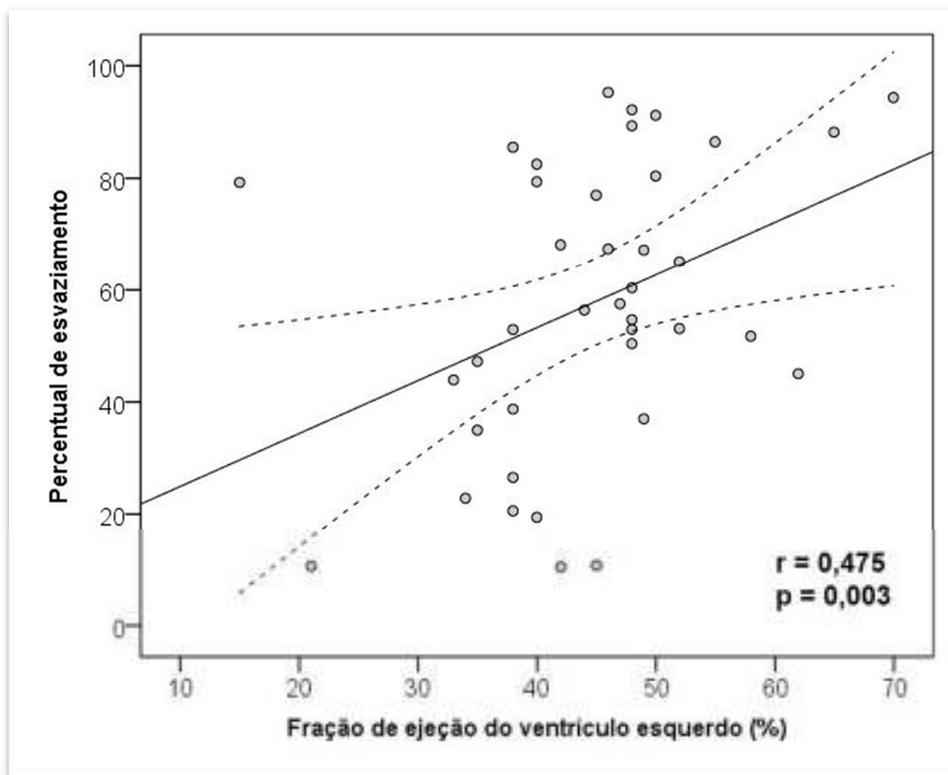
Tabela 5 – Correlação entre valores de TTE e resultados de FEVE e VEd para os grupos FCI e CCC5

Comparações	Pacientes FCI		Pacientes CCC5	
	Coeficiente*	Valor-p	Coeficiente*	Valor-p
TTE x FEVE	0,045	0,816	-0,398	0,015
TTE x VEd	0,024	0,903	0,213	0,206

*Coeficiente de correlação de Spearman.

A análise de correlação entre %EE e FEVE e VEd também não foi significativa no grupo de pacientes FCI. Já no grupo CCC5, observou-se correlação significativa e direta (coeficiente positivo) entre os valores de %EE e FEVE (FIGURA 11).

Figura 11 – Dispersão comparando os valores de %EE e FEVE no grupo CCC5



Fonte: própria autora.

Ainda considerando o grupo CCC5, não se verificou correlação entre os valores de %EE e VEd (TABELA 6).

Tabela 6 – Correlação entre valores do %EE e resultados de FEVE e VEd para os grupos FCI e CCC5

Comparações	Pacientes FCI		Pacientes CCC5	
	Coeficiente*	Valor-p	Coeficiente*	Valor-p
% EE x FEVE	0,062	0,750	0,475	0,003
% EE x VEd	0,062	0,751	-0,310	0,062

*Coeficiente de correlação de Spearman.

Os pacientes que apresentaram FEVE $\leq 45\%$ tiveram maiores valores de TTE e menores valores de percentual de esvaziamento que aqueles com FEVE acima deste valor (TABELA 7).

Tabela 7 – TTE e %EE entre pacientes com FEVE $\leq 45\%$

	FEVE		Valor-p
	$\leq 45\%$	$> 45\%$	
TTE ^a	60,0 (36,5 - 60,0)	18,4 (6,5 - 74,5)	0,001*
%EE ^a	44,0 (21,7 - 73,7)	83,0 (53,1 - 91,2)	$<0,001^*$

*Teste Mann-Whitney. ^a Os valores foram expressos como mediana (intervalo interquartilico). TTE = tempo de trânsito esofágico; %EE = percentagem de esvaziamento.

Os pacientes do grupo CCC5 com AE $\geq 40\text{mm}$ tiveram maiores valores médios de TTE e maiores valores de percentual de esvaziamento que aqueles com AE menor que esse valor. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa (TABELA 8).

Tabela 8 – TTE e %EE entre pacientes com AE $\geq 40\text{mm}$ no grupo CCC5

	AE		Valor-p
	$\geq 40\text{mm}$	$< 40\text{mm}$	
TTE ^a	49,7 (18,2 – 60,0)	34,7 (18,7 – 60,0)	0,351*
%EE ^a	73,2 (44,1 – 87,8)	67,4 (47,8 – 90,0)	0,733*

*Teste Mann-Whitney. ^a Os valores foram expressos como mediana (intervalo interquartilico). TTE = tempo de trânsito esofágico; %EE = percentagem de esvaziamento.

Segundo resultados apresentados na tabela 9, 60,6% dos pacientes FCI apresentaram TTE maior que 15 segundos, enquanto entre os pacientes CCC5 este percentual foi de 76,2%. Com relação ao esvaziamento menor que 87%, este foi observado em 57,6% dos pacientes FCI e 78,6% dos CCC5, sendo estas diferenças significativas ($p < 0,001$).

Tabela 9 – Comparação TTE maior que 15 s e %EE menor que 87% por grupo

	NCh (n = 20)	FCI (n = 33)	CCC5 (n = 42)	Valor-p
TTE > 15 s				
n (%)	1 (5)	20 (60,6)	32 (76,2)	<0,001*
% EE < 87%				
n (%)	0	19 (57,6)	33 (78,6)	<0,001*

*Teste Qui-quadrado de Pearson

Na regressão linear univariada, a idade, a FEVE e VEd associaram-se ao TTE, enquanto a FEVE e o diâmetro do átrio esquerdo associaram-se ao percentual de esvaziamento, conforme demonstrado na tabela 10.

Tabela 10 – Preditores do TTE (log10) e %EE (cos)

	Regressão linear univariada		Regressão linear multivariada	
	Beta	valor-p	Beta	valor-p
TTE				
Sexo	-0,124	0,112	-	-
Idade	0,014	<0,001	-	-
FEVE	-0,012	<0,001	-0,008	0,025
VEd	0,019	<0,001	-	-
AE	0,016	0,089	-	-
% EE				
Sexo	-0,438	0,597	-	-
Idade	0,024	0,588	-	-
FEVE	-0,078	0,002	-0,018	0,017
VEd	0,046	0,107	-	-
AE	0,019	0,022	0,015	0,006

Na análise multivariada, a FEVE foi o único preditor independente associado ao TTE ($p = 0,025$). As variáveis FEVE e o diâmetro do átrio esquerdo foram os preditores do percentual de esvaziamento ($p = 0,017$ e $p = 0,006$, respectivamente).

Todas as análises foram repetidas excluindo os pacientes com mais de 65 anos e os resultados foram similares aos apresentados.

7 DISCUSSÃO

As alterações funcionais do esôfago, marcadoras prováveis de desnervação deste órgão, ocorrem precocemente na doença de Chagas, podendo ser observadas com frequência na FCI, em pacientes assintomáticos. Essas alterações são mais prevalentes e de maior magnitude com a progressão da morbidade cardíaca, sendo gradativamente maiores nos grupos NCh, FCI e CCC5.

É preciso verificar se elas são progressivas, se a frequência e os valores dos marcadores pioram com o decorrer da infecção (idade dos pacientes).

Observou-se neste estudo que, quanto maior o comprometimento funcional cardíaco, expresso pelos valores de FEVE, mais prevalente e de maior magnitude é a alteração funcional do esôfago. Este achado indica a possibilidade de que o acometimento do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas ocorra de maneira global, sistematizada, o que deverá ser investigado, buscando-se saber se o comprometimento funcional esofágico guarda relação com marcadores de desnervação cardíaca e com uma das possíveis consequências desta, que é a arritmogenicidade.

Existem evidências de que as alterações da contratilidade do esôfago sejam marcadores substitutos da desnervação autonômica neste órgão (KOEBERLE, 1963; MENEGHELLI, 1985). Um dos principais achados anatomopatológicos da esofagopatia chagásica é a desnervação dos plexos mioentéricos ao longo de todo o esôfago médio, distal e esfíncter inferior. Sabe-se que essa desnervação é responsável pela redução da amplitude de contração e pela alteração da peristalse harmônica, responsável pela condução do bolo alimentar da boca ao estômago (REZENDE, 1959; MENEGHELLI, 1985).

Verificou-se, no presente estudo, que alterações no TTE e %EE ocorrem precocemente e com grande prevalência, mesmo em pacientes assintomáticos, como observado no grupo FCI, corroborando o conceito já estabelecido por diversos autores de que uma proporção variável de pacientes com a FCI, ou sem cardiopatia aparente (estes compreendidos como pacientes chagásicos assintomáticos, com eletrocardiograma e silhueta cardíaca normais), quando estudados por métodos propedêuticos mais sensíveis, mostram alterações estruturais ou funcionais do coração e do trato digestivo (LOPES *et al.*, 1975; DIAS, 1989; BARRETTO; IANNI, 1995; RIBEIRO; ROCHA, 1998; MOLINA, 2006; VASCONCELOS; JUNQUEIRA JR, 2009).

Alterações radiológicas e manométricas em pacientes assintomáticos, com a forma indeterminada da doença de Chagas, já haviam sido descritas (DANTAS; DEGHAIDE; DONADI, 1999; CREMA *et al.*, 2004; SANCHEZ-LERMEN *et al.*, 2007), restando avaliar o significado deste achado sob o ponto de vista prognóstico neste grupo de pacientes.

A existência de elo fisiopatológico entre as formas cardíaca e digestiva da doença de Chagas, foi proposta por Koeberle (1961), mas ainda encontra obstáculos conceituais (KOEBERLE, 1961; MARIN-NETO, 1998; JUNQUEIRA JR, 2012). A existência de uma modulação autonômica cardíaca alterada nas formas cardíaca-digestiva e digestiva exclusiva já foi estudada (MARIN-NETO *et al.*, 1986; SOUSA *et al.*, 1987; MARIN-NETO *et al.*, 1998). Sousa *et al.* (1987) observaram resposta cronotrópica deprimida ao exercício isométrico na forma digestiva exclusiva. Marin-Neto *et al.* (1998) encontraram disfunção autonômica significativa na ausência de disfunção ventricular esquerda, somente em pacientes com a forma digestiva da doença de Chagas. Estes autores postularam a concomitância da disfunção cardíaca, não detectável clinicamente, na forma digestiva chagásica. De maneira semelhante e inversa, parece haver concomitância de disfunção subclínica do trato digestivo, mais especificamente do esôfago, na forma cardíaca.

A %EE apresentou menor valor no grupo CCC5, o que indica haver maior comprometimento da função autonômica esofágica neste grupo, pelo encontro não apenas de sinais de incoordenação motora no corpo do esôfago, mas também de comprometimento do relaxamento do EIE, determinando, respectivamente, maiores valores de TTE e maior retenção do bólus radioativo líquido na sua luz.

Entre os indivíduos com TTE aumentado, 10,8% apresentaram %EE dentro dos limites da normalidade. Isso se deve, provavelmente, ao fato de a incoordenação, por si só, não determinar estase (TAFURI; MARIA; LOPES, 1971), demonstrada aqui por menor percentagem de esvaziamento. No entanto, o acúmulo do conteúdo alimentar na luz do órgão pode exercer compressão da mucosa, agravando a lesão já existente do plexo mioentérico e provocada pelo *T. cruzi*, podendo levar à hipertrofia muscular e ao aparecimento de ondas não propulsivas e contrações incoordenadas (REZENDE, 1959; TAFURI; MARIA; LOPES, 1971). Isso explicaria a correlação significativa e inversa (coeficiente negativo) entre os valores de TTE e % EE para os grupos FCI e CCC5 ($p < 0,001$).

A relação entre disfunção autonômica esofagiana e o grau de morbidade cardíaca, expressa pela avaliação clínica da doença, observados pelos maiores valores de TTE e menores valores %EE nos pacientes com cardiomiopatia dilatada chagásica, quando comparados aos FCI e controles, reforça as indicações da possível contribuição da disfunção autonômica, especialmente a parassimpática, na patogênese da doença de Chagas. Sugere, ainda, a possível existência de associação de disfunção motora (desnervação) esofagiana e disfunção autonômica cardíaca, e suas possíveis consequências, como maior arritmogenicidade.

O efeito da idade sobre a atividade motora do esôfago deve ser considerado. Meneghelli *et al.* (2005), estudando 28 pacientes chagásicos com diferentes idades e graus de disfagia, observaram que menos de 50% dos pacientes apresentaram progressão da doença esofagiana após seguimento médio de sete anos, sugerindo que a esofagopatia chagásica permaneceu estacionária por longo período de tempo na maioria dos pacientes, mesmo com o avançar da idade.

Embora a progressão da esofagopatia chagásica provavelmente resulte do comprometimento neural, questiona-se se o próprio processo de envelhecimento poderia interferir na capacidade motora do esôfago desses pacientes (DANTAS, 2003). Dados da literatura apoiam a ideia de que a perda neuronal relacionada à idade estaria na base das alterações da função motora tanto do esôfago como no cólon, mas isso carece ainda de comprovação (SAFFREY, 2013).

Neste estudo, o grupo controle apresentava média de idade inferior às médias de idade para os grupos FCI e CCC5. Essa diferença poderia levar a pensar que as variáveis cintilográficas alteradas poderiam estar sofrendo influência da idade. No entanto, mesmo após ajuste por sexo e idade, observou-se que as diferenças das medidas TTE e %EE por grupo se mantinham, com valores-p menores que 0,05 em ambos os casos. Quando se analisaram as idades apenas dos grupos FCI e CCC5, não houve diferença entre os grupos, mantendo-se a diferença significativa do TTE e %EE ($p < 0,001$). Ainda, após exclusão dos pacientes acima de 65 anos das análises, os resultados se mantiveram similares.

Indivíduos idosos – definidos como aqueles acima de 65 anos de idade – apresentam mais frequentemente problemas relacionados ao trato gastrointestinal (WADE; COWEN, 2004). No entanto, a disfunção parece ser mais evidente após os 80 anos, quando os neurônios do plexo mioentérico diminuem em número, mesmo em indivíduos sem doenças esofágicas, atingindo redução aproximada de 50%

(KOEBERLE, 1968). Estudos manométricos demonstraram diminuição significativa na amplitude da pressão esofágica principalmente na oitava e nona décadas de vida (HOLLIS; CASTELL, 1974).

Dantas e Aprile (2006), utilizando exame radiológico baritado do esôfago para estudar dois grupos de pacientes chagásicos, com faixas etárias distintas, observaram que as idades acima e abaixo de 60 anos não foram suficientes para causar diferenças clínicas ou radiológicas entre os grupos. Distúrbios da motilidade esofagiana não parecem ser uma consequência inevitável do envelhecimento (DEVAULT, 2002).

Com vista nessas observações e nos achados do presente estudo, é provável que a idade não tenha sido fator determinante das diferenças dos TTE e %EE entre os grupos NCh, FCI e CCC5.

Um critério de exclusão para este estudo foi a presença de disfagia e sintomas dispépticos. Dantas e Aprile (2006) levantaram a possibilidade de os pacientes chagásicos conviverem com disfagia por anos, e se adaptarem a ela sem queixas, em consequência de seu baixo nível socioeconômico. Outra possibilidade seria a de que, diante de forma clínica de maior morbimortalidade, médicos e pacientes possam negligenciar, ao menos parcialmente, manifestações clínicas digestivas, especialmente de menor intensidade.

Por fim, realizou-se análise da correlação entre as variáveis cintilográficas e aquelas obtidas ao ecocardiograma (FEVE e VEd). Essas duas variáveis clínicas distintas correlacionam-se, respectivamente, direta e inversamente com uma melhor função cardíaca. Observou-se correlação positiva e inversa (coeficiente negativo) entre os valores de TTE e FEVE, no grupo CCC5, indicando que para maiores valores de FEVE, menores são os valores de TTE ($r = -0,398$; $\text{valor-p} = 0,015$). Isso sugere que, quanto melhor a função motora esofagiana, melhor a função ventricular esquerda.

Ainda considerando os pacientes chagásicos com cardiomiopatia, observou-se correlação inversa (coeficiente negativo) e limítrofe ($p = 0,06$) entre os valores de %EE e VEd, sugerindo que maiores diâmetros do VE implicariam em menor percentual de esvaziamento (coeficiente = $-0,310$). O pequeno tamanho amostral e as características clínicas dos pacientes incluídos neste estudo, todos eles em acompanhamento ambulatorial, em sua maioria clinicamente estáveis e com disfunção ventricular leve a moderada, constituem fatores que podem ter contribuído para uma correlação limítrofe, sendo necessária ampliação dos dados para melhor avaliação desta correlação.

Anatomicamente, um aumento do átrio esquerdo pode associar-se com alteração na função esofagiana, rechaçando o esôfago posterior e lateralmente. Jorgensen *et al.* (1989), estudando 10 indivíduos com aumento do átrio esquerdo, pela cintilografia, concluíram que, nestes pacientes, a função esofagiana pode estar alterada.

No presente estudo, os pacientes com cardiomiopatia e átrio esquerdo maior que 40 mm apresentaram menores valores médios de TTE e maiores valores de % EE que aqueles com átrio esquerdo menor que esse valor, embora sem significância estatística (valores-p = 0,351 e 0,733, respectivamente), sugerindo não haver influência no tamanho do átrio esquerdo sobre os resultados cintilográficos, nesta amostra. Nesta análise, procedeu-se apenas medida do AE em milímetros, para avaliar sua possível interferência nas variáveis cintilográficas. Contudo, pela análise multivariada, observou-se que a FEVE e o diâmetro do átrio esquerdo foram preditores do percentual de esvaziamento. Pelas características do estudo, não foi possível analisar as possíveis implicações e significado fisiopatogenético desse achado. Sabe-se que o aumento do volume do átrio esquerdo em pacientes chagásicos parece refletir o risco cardiovascular e a deterioração da miocardiopatia (NUNES *et al.*, 2009; NUNES, 2012).

A cintilografia de trânsito esofagiano constitui método não invasivo, bem tolerado pelos pacientes, envolve baixa exposição à radiação e apresenta alta sensibilidade para detectar uma ampla gama de distúrbios do esôfago (DATZ, 1984; PARKMAN *et al.*, 1996; MAURER, 2015). No entanto, sua incorporação na prática clínica tem sido limitada pela falta de padronização da aquisição e processamento das imagens cintilográficas e pela inexistência de uma diretriz para a realização do exame, nos moldes do que aconteceu com a cintilografia de esvaziamento gástrico (ABELL *et al.*, 2008).

A presença de uma modulação autonômica comprometida em pacientes com doença de Chagas constitui achado bem estabelecido, demonstrado em diversos estudos (JUNQUEIRA JR *et al.*, 1985; MARIN-NETO *et al.*, 1986; MARIN-NETO *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2001; VASCONCELOS; JUNQUEIRA JR, 2012).

No presente estudo, as alterações funcionais do esôfago à cintilografia, consideradas marcadoras indiretas de disfunção autonômica parassimpática, associaram-se à morbidade cardíaca expressa pela classificação clínica da doença de Chagas, sendo mais prevalentes e de maior magnitude com o aumento da morbidade cardíaca

(NCh < FCI < CCC5). Essas alterações funcionais já são evidentes na forma indeterminada da doença.

Os resultados sugerem que o acometimento do sistema nervoso autônomo, na doença de Chagas, faz parte de um processo patogênico global, acometendo simultaneamente o trato gastrointestinal e o aparelho cardiovascular e corroboram estudos que demonstraram o papel da desnervação autonômica na patogênese da doença de Chagas.

Não se sabe ao certo o significado clínico e funcional da disfunção autonômica na doença de Chagas (JUNQUEIRA JR, 2006), especialmente na forma indeterminada, em que as alterações geralmente encontradas são muito leves e sabendo-se da evolução favorável, a longo prazo, desses pacientes (DIAS, 1989; CORREIA *et al.*, 2007). Contudo, considerando-se o papel da modulação autonômica nas propriedades do coração, é razoável especular-se que a disfunção autonômica cardíaca possa predispor a arritmias, distúrbio mecânico ventricular progressivo e morte súbita, contribuindo para maior morbimortalidade nos pacientes chagásicos (JUNQUEIRA JR, 2006).

A detecção precoce de disfunção autonômica na forma indeterminada pode ter implicações prognósticas, auxiliando na estratificação dos pacientes e identificando precocemente aqueles com maior risco de evoluir para as formas mais graves, buscando mecanismos de controles no sentido de estancar esta evolução.

A observação de que há associação entre o comprometimento da função sistólica do VE e a prevalência e magnitude das alterações funcionais do esôfago pode ser interpretada como evidência indireta de concomitância dos distúrbios gastrointestinais e cardíacos e sugere que, quanto mais comprometida a função autonômica do trato gastrointestinal, mais extensa a disfunção cardíaca. As implicações fisiopatogênicas deste achado deverão ser investigadas em etapa sequencial do estudo.

8 CONCLUSÕES

- As alterações funcionais esofagianas ocorrem precocemente, já na FCI, e são frequentes mesmo em pacientes chagásicos assintomáticos.
- As alterações funcionais do esôfago, marcadores prováveis de desnervação, são mais prevalentes e de maior magnitude com o aumento da morbidade cardíaca, sendo gradativamente maiores nos grupos NCh, FCI e CCC5.
- Uma melhor função autonômica esofagiana, expressa por menor tempo de trânsito e maior percentagem de esvaziamento, correlacionou-se com melhor função cardíaca, expressa por FEVE elevada em pacientes com forma cardíaca dilatada (CCC5).
- O encontro de alterações funcionais do esôfago nas formas FCI e CCC5 fala a favor do caráter global, sistematizado, do acometimento do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A expressão clínica da doença de Chagas é variável. Entre os aspectos intrigantes relacionados à doença, destaca-se a evolução clínica diferenciada em indivíduos cronicamente infectados. Koeberle (1961) propôs a existência de elo fisiopatológico entre as formas cardíaca e digestiva; no entanto, não foi ainda definitivamente comprovada a associação entre a desnervação do trato digestivo e o envolvimento do coração, com depressão da função miocárdica e arritmias.

Os resultados do presente estudo sugerem haver concomitância de disfunção do trato digestivo, subclínica, nas formas cardíaca e indeterminada. As alterações funcionais esofagianas ocorrem precocemente, já na FCI, e são frequentes mesmo em pacientes chagásicos assintomáticos. Em pacientes com a forma dilatada, quanto maior a morbidade cardíaca, expressa pelos valores de FEVE, mais prevalentemente e de maior magnitude é a alteração funcional do esôfago. Resta-nos saber se o comprometimento funcional esofágico guarda relação com marcadores de desnervação cardíaca.

10 PROPOSIÇÕES

- Verificar a relação entre parâmetros cintilográficos, marcadores indiretos de disfunção autonômica esofagiana, variáveis marcadoras de desnervação cardíaca expressa pela variabilidade da frequência cardíaca à eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter), arritmia sinusal respiratória e manobra de Valsalva.
- Verificar a possível relação entre desnervação autonômica do esôfago e do coração com arritmogenicidade cardíaca, estimada à eletrocardiografia dinâmica.
- Verificar a possível relação entre desnervação autonômica do esôfago e comprometimento funcional do miocárdio, estimada pela cintilografia de perfusão miocárdica.
- Verificar a relação entre disfunção autonômica esofagiana e expressão da resposta imune, imunidade inata e polimorfismo genético.

REFERÊNCIAS

ABELL, T. L. et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. **Am J Gastroenterol**, v. 103, n. 3, p. 753-63, Mar 2008. ISSN 0002-9270 (Print) 0002-9270.

ABRAHAO JR, L. et al. Swallow induces a peristaltic wave of distension that marches in front of the peristaltic wave of contraction. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 23, n. 3, p. 201-e110, 2011. ISSN 1365-2982. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01624.x> >.

ADAD, S. J. et al. Contribuição ao estudo da anatomia patológica do megaesôfago chagásico. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 33, p. 443-450, 1991. ISSN 0036-4665. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651991000600004&nrm=iso >.

AMERICAN DIABETES, A. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 33, n. Suppl 1, p. S62-S69, //revised 2010. ISSN 0149-5992 1935-5548. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797383/> >.

AMORIM, D. D.; MARIN NETO, J. A. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. **Sao Paulo Med J**, v. 113, n. 2, p. 772-84, Mar-Apr 1995. ISSN 1516-3180 (Print) 1516-3180.

AMORIM, D. S. et al. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. **Mayo Clin Proc**, v. 57 Suppl, p. 48-60, Jul 1982. ISSN 0025-6196 (Print) 0025-6196.

ANDRADE, J. P. et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 6, p. 434-42, Jun 2011. ISSN 0066-782x.

ANDRADE, S. G.; ANDRADE, Z. D. A. Doença de Chagas e alterações neuronais no plexo de Auerbach (estudo experimental em camundongos). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 8, n. 5, p. 219-224, 1966.

ANDRADE, S. G.; ANDRADE, Z. D. A. Patologia da doença de Chagas experimental de longa duração. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 10, n. 3, p. 180-7, 1968.

ANTONIOU, A. J. et al. Comprehensive radionuclide esophagogastrointestinal transit study: methodology, reference values, and initial clinical experience. **J Nucl Med**, v. 56, n. 5, p. 721-7, May 2015. ISSN 0161-5505.

ARGON, M. et al. The value of scintigraphy in the evaluation of oropharyngeal dysphagia. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 31, n. 1, p. 94-8, Jan 2004. ISSN 1619-7070 (Print) 1619-7070.

BARBOSA, A. P. et al. Comparação do desfecho entre a cardiopatia chagásica e a miocardiopatia dilatada idiopática. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, p. 517-525, 2011. ISSN 0066-782X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011001500012&nrm=iso >.

BARRETTO, A. C. P.; IANNI, B. M. The undetermined form of Chagas' heart disease: concept and forensic implications. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 113, p. 797-801, 1995. ISSN 1516-3180. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31801995000200010&nrm=iso >.

BENCHIMOL BARBOSA, P. R. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 2, p. 167-78, Feb 2007. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879x.

BENZIGER, C. P.; DO CARMO, G. A.; RIBEIRO, A. L. Chagas Cardiomyopathy: Clinical Presentation and Management in the Americas. **Cardiol Clin**, v. 35, n. 1, p. 31-47, Feb 2017. ISSN 0733-8651.

BESTETTI, R. B. **Disfunção autonômica na cardiopatia chagásica crônica: fator importante na patogênese e na história natural da moléstia** In: Dias, JCP and Coura, JR. org. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para clínico geral (online)**. Fiocruz, 1997.

BESTETTI, R. B. Effects of [beta]-blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. **Int. J. Cardiol.**, v. 151, p. 205-208, // 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.05.033> >.

BESTETTI, R. B. et al. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. **Cardiology**, v. 86, n. 3, p. 202-6, 1995. ISSN 0008-6312 (Print) 0008-6312.

BESTETTI, R. B.; MUCCILLO, G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, v. 60, n. 2, p. 187-93, Jul 25 1997. ISSN 0167-5273 (Print) 0167-5273.

BIOLO, A.; RIBEIRO, A. L.; CLAUSELL, N. Chagas cardiomyopathy--where do we stand after a hundred years? **Prog Cardiovasc Dis**, v. 52, n. 4, p. 300-16, Jan-Feb 2010. ISSN 0033-0620.

BLACKWELL, J. N. et al. Radionuclide transit studies in the detection of oesophageal dysmotility. **Gut**, v. 24, n. 5, p. 421-6, May 1983. ISSN 0017-5749 (Print) 0017-5749.

BOGLIOLO, L. [Anatomic causes of heart failure in chronic Chagas cardiopathy (myocarditis) studied comparatively with the anatomic causes of heart failure in other cardiopathies. II]. **Arq Bras Cardiol**, v. 29, n. 6, p. 479-83, Dec 1976a. ISSN 0066-782X (Print) 0066-782x.

BOGLIOLO, L. [Anatomic causes of cardiac insufficiency in chronic chagasic cardiopathy (myocarditis) studied in comparison to anatomic causes of cardiac insufficiency in other cardiopathies. Part I]. **Arq Bras Cardiol**, v. 29, n. 5, p. 419-24, Oct 1976b. ISSN 0066-782X (Print) 0066-782x.

BORDA, E. S.; STERIN-BORDA, L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, v. 54, n. 2, p. 149-56, May 1996. ISSN 0167-5273 (Print) 0167-5273.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Brazilian Consensus on Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 38, Supl 3, p. 7-29, 2005

BRASILEIRO FILHO, G. et al. Bogliolo Patologia. **Bogliolo Patologia**, 1994.

CAMPBELL, D. A.; WESTENBERGER, S. J.; STURM, N. R. The determinants of Chagas disease: connecting parasite and host genetics. **Curr Mol Med**, v. 4, n. 6, p. 549-62, Sep 2004. ISSN 1566-5240 (Print) 1566-5240.

CARLUCCI, W. et al. Histological, biochemical and pharmacological characterization of the gastric muscular layer in Chagas disease. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 26, p. 74-78, 2011. ISSN 0102-8650. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502011000800014&nrm=iso>.

COMMITTEE, N. Y. H. A. C.; ASSOCIATION, N. Y. H. **Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels**. Little, Brown Medical Division, 1979. ISBN 0316605360.

CORREIA, D. et al. Cardiac autonomic modulation evaluated by heart interval variability is unaltered but subtly widespread in the indeterminate Chagas' disease. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 30, n. 6, p. 772-80, Jun 2007. ISSN 0147-8389 (Print) 0147-8389.

COURA, J. R. Chagas disease: what is known and what is needed - A background article. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 113-122, 2007. ISSN 0074-0276. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762007000900018&nrm=iso >.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Trop.**, v. 115, p. 5-13, // 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.03.008> >.

COURA, J. R.; VINAS, P. A. Chagas disease: a new worldwide challenge. **Nature**, v. 465, p. S6-S7, // 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature09221> >.

CREMA, E. et al. Estudo eletromanométrico do esôfago em portadores da doença de Chagas em sua forma indeterminada. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 31, p. 107-111, 2004. ISSN 0100-6991. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912004000200007&nrm=iso >.

DANTAS, R. O. Motilidade do esôfago no paciente com doença de Chagas sem megaesôfago. **GED gastroenterol. endosc. dig**, v. 22, n. 3, p. 79-84, 2003/06 2003.

DANTAS, R.O.; APRILE, L.R. O. Relação entre idade e motilidade do esôfago em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 43, n. 2, p. 107-111, June 2006

DANTAS, R. O.; DEGHAIDE, N. H.; DONADI, E. A. Esophageal manometric and radiologic findings in asymptomatic subjects with Chagas' disease. **J Clin Gastroenterol**, v. 28, n. 3, p. 245-8, Apr 1999. ISSN 0192-0790 (Print) 0192-0790.

DATZ, F. L. The role of radionuclide studies in esophageal disease. **J Nucl Med**, v. 25, n. 9, p. 1040-5, Sep 1984. ISSN 0161-5505 (Print) 0161-5505.

DÁVILA, D. F.; INGLESSIS, G.; DE DÁVILA, C. A. M.. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. **International journal of cardiology**, v. 66, n. 2, p. 123-127, 1998.

DEVAULT, K. R. Presbyesophagus: a reappraisal. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 4, n. 3, p. 193-9, Jun 2002. ISSN 1522-8037 (Print) 1522-8037.

DIAS, J. C. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 22, p. 147-156, // 1989.

DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 7-86, 2016. ISSN 2237-9622. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000500007&nrm=iso >.

DUTRA, W. O. et al. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. **Parasite Immunol**, v. 36, n. 8, p. 377-87, Aug 2014. ISSN 0141-9838.

EM DOENÇA DE CHAGAS, C. B. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38, n. Suppl III, p. 1-29, 2005.

FATTINI, C. A.; DANGELO, J. G. Anatomia humana sistêmica e segmentar. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar**, 2007.

FRANCIS, G. S. et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. **Ann Intern Med**, v. 101, n. 3, p. 370-7, Sep 1984. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819.

FRANCO-PAREDES, C. et al. Chagas disease: an impediment in achieving the Millennium Development Goals in Latin America. In: (Ed.). **BMC Int Health Hum Rights**. London, v.7, 2007. p.7. ISBN 1472-698X (Electronic).

GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. Elsevier Brasil, 2006. ISBN 8535216413.

HIGUCHI, M. L. et al. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. **Cardiovasc Res**, v. 60, n. 1, p. 96-107, Oct 15 2003. ISSN 0008-6363 (Print) 0008-6363.

HOLLIS, J. B.; CASTELL, D. O. Esophageal function in elderly man. A new look at "presbyesophagus". **Ann Intern Med**, v. 80, n. 3, p. 371-4, Mar 1974. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819.

JORGENSEN, F. et al. Abnormal oesophageal function in patients with non-toxic goiter or enlarged left atrium, demonstrated by radionuclide transit measurements. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 24, n. 10, p. 1186-1192, 1989.

JUNQUEIRA JR, L. F. Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver. **Braz J Med Biol Res**, v. 23, n. 11, p. 1091-1102, 1990. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879x.

JUNQUEIRA JR, L. F. Disfunção autonômica cardíaca. **Porto CC. Doenças do coração—tratamento e reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 306-11, 1998.

JUNQUEIRA JR, L. F. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas' disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39 Suppl 3, p. 64-9, 2006. ISSN 0037-8682 (Print) 0037-8682.

JUNQUEIRA JR, L. F. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 2, p. 243-52, Mar-Apr 2012. ISSN 0037-8682.

JUNQUEIRA JR, L. F. et al. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. **Braz J Med Biol Res**, v. 18, n. 2, p. 171-8, 1985. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879x.

KAZEM, I.; WAGEMAKERS, G.; VERBEETEN, E. A new scintigraphic technique for the study of the esophagus. **American journal of Roentgenology**, v. 115, n. 4, p. 681-688, 1972.

KIERSZENBAUM, F. **Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease**. Acta Parasitologica. 52: 1 p. 2007.

KLEIN, H. A.; WALD, A. Normal variation in radionuclide esophageal transit studies. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 13, n. 3, p. 115-120, June 01 1987. ISSN 1619-7089. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/BF00289021> >.

KOEBERLE, F. Patogenia da moléstia de Chagas. **Rev Goiana Med**, v. 3, p. 155, 1957.

KOEBERLE, F. [Cardiopathia parasymphaticopriva]. **Munch Med Wochenschr**, v. 101, p. 1308-10, Jul 31 1959. ISSN 0027-2973 (Print) 0027-2973.

KOEBERLE, F. Patologia y anatomia patológica de la enfermedad de Chagas. 1961.

KOEBERLE, F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. **Gut**, v. 4, n. 4, p. 399-405, 1963. ISSN 0017-5749.

KOEBERLE, F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. **Adv. Parasitol.**, v. 6, p. 63-116, // 1968.

KOEBERLE, F. Pathogenesis of Chagas' disease. Ciba Foundation Symposium, 1974. p.137.

LAMKI, L. Radionuclide esophageal transit (RET) study. The effect of body posture. **Clin Nucl Med**, v. 10, n. 2, p. 108-10, Feb 1985. ISSN 0363-9762 (Print) 0363-9762.

LANG, R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, v. 16, n. 3, p. 233-70, Mar 2015. ISSN 2047-2404.

LOPES, E. R. et al. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 9, p. 269-282, 1975. ISSN 0037-8682. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821975000600001&nrm=iso >.

LOPES, E. R.; TAFURI, W. L. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas heart disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 16, p. 206-212, 1983. ISSN 0037-8682. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821983000400007&nrm=iso >.

MACEDO, A. M. et al. Trypanosoma cruzi: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of chagas disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 1, p. 1-12, Feb 2004. ISSN 0074-0276 (Print) 0074-0276.

MACHADO, C. R.; GOMEZ, M. V.; MACHADO, A. B. Changes in choline acetyltransferase activity of rat tissues during Chagas' disease. **Braz J Med Biol Res**, v. 20, n. 6, p. 697-702, 1987. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879x.

MACHADO, F. S. et al. Pathogenesis of Chagas disease: time to move on. **Front Biosci (Elite Ed)**, v. 4, p. 1743-58, Jan 01 2012. ISSN 1945-0494.

MADRID S, A. M. et al. Alteraciones motoras gastrointestinales en la enfermedad de Chagas. **Revista médica de Chile**, v. 132, p. 939-946, 2004. ISSN 0034-9887. Disponível em: < http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000800005&nrm=iso >.

MADY, C. et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, v. 90, n. 6, p. 3098-102, Dec 1994. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322.

MARIANI, G. et al. Radionuclide gastroesophageal motor studies. **J Nucl Med**, v. 45, n. 6, p. 1004-28, Jun 2004. ISSN 0161-5505 (Print) 0161-5505.

MARIN-NETO, J. A. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. In: (Ed.). **Int J Cardiol**. Netherlands, v.66, 1998. p.129-31. ISBN 0167-5273 (Print) 0167-5273 (Linking).

MARIN-NETO, J. A. et al. Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy [Portuguese]. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 79, p. 623-627, // 2002. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2002001500008> >.

MARIN-NETO, J. A. et al. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. **International journal of cardiology**, v. 65, n. 3, p. 261-269, 1998. ISSN 0167-5273.

MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1109-23, Mar 06 2007. ISSN 0009-7322.

MARIN-NETO, J. A. et al. Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas's heart disease. **Br Heart J**, v. 55, n. 2, p. 204-10, Feb 1986. ISSN 0007-0769 (Print) 0007-0769.

MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; SARABANDA, A. V. L. Cardiopatia chagásica. **Arq Bras Cardiol**, v. 72, n. 3, p. 247-63, 1999.

MARIONI FILHO, H. et al. Estudo da dinâmica esofágica através de cintilografia como possível meio de diagnóstico precoce de aperistalse em indivíduos chagásicos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 26, p. 130-138, 1984. ISSN 0036-4665. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651984000300002&nrm=iso >.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. **PLoS. Negl. Trop. Dis.**, v. 6, p. e1508, // 2012. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001508> >.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Trop**, v. 130, p. 167-74, Feb 2014. ISSN 0001-706x.

MAURER, A. H. Gastrointestinal Motility, Part 1: Esophageal Transit and Gastric Emptying. **J Nucl Med**, v. 56, n. 8, p. 1229-38, Aug 2015. ISSN 0161-5505.

MENEGHELLI, U. G. Chagas' disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. **Braz J Med Biol Res**, v. 18, n. 3, p. 255-64, 1985. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879x.

MENEGHELLI, U. G. Chagasic enteropathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, p. 252-260, 2004. ISSN 0037-8682. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822004000300012&nrm=iso >.

MENEGHELLI, U.G. et al. Clinical, radiographic, and manometric evolution of esophageal involvement by Chagas' disease. **Dysphagia**, v. 20, n. 1, p. 40-45, 2005.

MOCELIN, A. O. et al. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. **Eur J Heart Fail**, v. 7, n. 5, p. 869-73, Aug 2005. ISSN 1388-9842 (Print) 1388-9842.

MOLINA, R. B. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. **Int. J. Cardiol.**, v. 113, p. 188-193, // 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.010> >.

MONCAYO, A.; SILVEIRA, A. C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 104, n. Suppl. 1, p. 17-30, // 2009.

MORAGAS, G. Estudios gammagráficos de la motilidad gastroesofágica e intestinal. **Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular**, v. 17, n. 4, p. 312-322, 1998. ISSN 2253654X. Disponível em: < <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-estudios-gammagraficos-motilidad-gastroesofagica-e-13011737ER> >.

NUNES, M. C. et al. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with chagas cardiomyopathy. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 22, p. 82-88, // 2009. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.015> >.

NUNES, M. C. P. et al. Chagas Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 9, p. 767-776, 2013/08/27/ 2013. ISSN 0735-1097. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971302250X> >.

NUNES, M. D. C. P. et al. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, v. 63, n. 7, p. 788-797, 2010. ISSN 1885-5857.

NUNES, M. P. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. **J. Heart Lung Transplant.**, v. 31, p. 634-641, // 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.01.865> >.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Princípios de bioestatística**. Thomson Learning, 2004. ISBN 8522103445.

PARKMAN, H. P. et al. Optimal evaluation of patients with nonobstructive esophageal dysphagia. Manometry, scintigraphy, or videoesophagography? **Dig Dis Sci**, v. 41, n. 7, p. 1355-68, Jul 1996. ISSN 0163-2116 (Print) 0163-2116.

PINTO DIAS, J. C. Natural history of Chagas disease [Portuguese]. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 65, p. 359-366, // 1995.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infect. Dis.**, v. 1, p. 92-100, // 2001. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00065-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00065-2) >.

RASO, P. et al. Anatomia patológica da cardiopatia crônica. **Cardiopatia Chagásica. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas**, p. 41-53, 1985.

RASSI, A. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 355, p. 799-808, // 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053241> >.

RASSI, A., JR.; MARIN-NETO, J. A.; RASSI, A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 3, p. 224-235, Mar 2017. ISSN 0074-0276.

RASSI, A., JR. et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, v. 355, n. 8, p. 799-808, Aug 24 2006. ISSN 0028-4793.

RASSI, A., JR.; RASSI, A.; RASSI, S. G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. **Circulation**, v. 115, n. 9, p. 1101-8, Mar 06 2007. ISSN 0009-7322.

RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, p. 1388-1402, // 2010. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X) >.

REZENDE-FILHO, J. **Estudo cintilográfico do trânsito esofágiano na esofagopatia Rezende-Filho J. Estudo cintilográfico do trânsito esofágiano na esofagopatia chagásica crônica**. 1985. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, SP

REZENDE, J. Forma digestiva da moléstia de Chagas. **Rev Goiana Med**, v. 5, p. 193-227, 1959.

REZENDE, J. O aparelho digestivo na doença de Chagas: Aspectos clínicos. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral**. ED Dias JCP, Coura JR. Editora FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1997.

RIBEIRO, A. L. T-wave amplitude variability and the risk of death in chagas disease. **J. Cardiovasc. Electrophysiol.**, v. 22, p. 799-805, // 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.02000.x> >.

RIBEIRO, A. L. et al. Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 19, n. 5, p. 502-9, May 2008. ISSN 1045-3873.

RIBEIRO, A. L. et al. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. **Int J Cardiol**, v. 117, n. 1, p. 59-63, Apr 12 2007. ISSN 0167-5273.

RIBEIRO, A. L. et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **Am Heart J**, v. 141, n. 2, p. 260-5, Feb 2001. ISSN 0002-8703 (Print) 0002-8703.

RIBEIRO, A. L. et al. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. **Nat Rev Cardiol**, v. 9, n. 10, p. 576-589, 10//print 2012. ISSN 1759-5002. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2012.109> >.

RIBEIRO, A. L.; ROCHA, M. O. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis [Portuguese]. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, p. 301-314, // 1998. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821998000300008> >.

RIBEIRO, A. L. et al. Electrocardiographic abnormalities in Trypanosoma cruzi seropositive and seronegative former blood donors. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 2, p. e2078, 2013. ISSN 1935-2735.

ROCHA, A. L. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. **Ann. Noninvasive Electrocardiol.**, v. 11, p. 3-11, // 2006. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00054.x> >.

ROCHA, M. Avaliação médico-trabalhista na cardiopatia chagásica crônica. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 27, n. supl II, p. 50-2, 1994.

ROCHA, M. O.; RIBEIRO, A. L.; TEIXEIRA, M. M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. **Front. Biosci.**, v. 8, p. e44-e54, // 2003. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2741/926> >.

ROCHA, M. O.; TEIXEIRA, M. M.; RIBEIRO, A. L. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev. Anti. Infect. Ther.**, v. 5, p. 727-743, // 2007. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.4.727> >.

ROCHA, M. O. C.; NUNES, M. C. P.; RIBEIRO, A. L. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 159-166, 2009. ISSN 0074-0276. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762009000900022&nrm=iso >.

ROHOF, W. O. A.; BREDENOORD, A. J. Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 19, n. 8, p. 37, Aug 2017. ISSN 1522-8037.

ROSSI, M. A.; RAMOS, S. G.; BESTETTI, R. B. Chagas' heart disease: clinical-pathological correlation. **Front Biosci**, v. 8, p. e94-109, Jan 01 2003. ISSN 1093-9946 (Print) 1093-4715.

RUSSELL, C. O. et al. Radionuclide transit: a sensitive screening test for esophageal dysfunction. **Gastroenterology**, v. 80, n. 5 pt 1, p. 887-92, May 1981. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.

SAFFREY, M. J. Cellular changes in the enteric nervous system during ageing. **Dev Biol**, v. 382, n. 1, p. 344-55, Oct 1 2013. ISSN 0012-1606.

SAHN, D. J. et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**, v. 58, n. 6, p. 1072-83, Dec 1978. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322.

SANCHEZ-LERMEN, R. D. L. P. et al. Sintomas do trato digestivo superior e distúrbios motores do esôfago em pacientes portadores da forma indeterminada da doença de Chagas crônica. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 40, n. 2, p. 197-203, 2007. ISSN 0037-8682.

SCHMUNIS, G. A. American Trypanosomiasis as a public health problem. **Chagas. disease and the nervous system**, p. 3-29, 1994.

SCHMUNIS, G. A.; YADON, Z. E. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta Trop.**, v. 115, p. 14-21, // 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.003> >.

SCHWARTZ, P. J. et al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. **Circulation**, v. 78, n. 4, p. 969-79, Oct 1988. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322.

SIMÕES, M. V. et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. **The**

American Journal of Cardiology, v. 86, n. 9, p. 975-981, 2000/11/01/ 2000. ISSN 0002-9149. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914900011334> >.

SKINNER, H. A. et al. Identification of alcohol abuse using laboratory tests and a history of trauma. **Annals of Internal Medicine**, v. 101, n. 6, p. 847-851, 1984. ISSN 0003-4819.

SOUSA, A. C. et al. Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. In: (Ed.). **Lancet**. England, v.1, 1987. p.985. ISBN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking).

STANAWAY, J. D.; ROTH, G. The burden of Chagas disease: estimates and challenges. **Glob Heart**, v. 10, n. 3, p. 139-44, Sep 2015.

STENDAL, C. Anatomy of digestive system. **Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing**. Oxford, UK: **Blackwell Science**, p. 1-25, 1997.

TAFURI, W.; MARIA, T.; LOPES, E. Lesões do plexo mientérico do esôfago, do jejuno e do colo de chagásicos crônicos. Estudo ao microscópio eletrônico. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 13, n. 2, p. 76-91, 1971. ISSN 0036-4665.

TAFURI, W. L. Patogenia da doença de chagas. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 29, p. 194-199, 1987. ISSN 0036-4665. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651987000400002&nrm=iso >.

TAFURI, W. L.; BRENER, Z. Lesões dos plexos de Meissner e de Auerbach do intestino do camundongo albino na fase crônica da tripanosomíase cruzi experimental. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 9, n. 3, 1967.

TAILLEFER, R. et al. Radionuclide esophageal transit study in detection of esophageal motor dysfunction: comparison with motility studies (manometry). **J Nucl Med**, v. 31, n. 12, p. 1921-6, Dec 1990. ISSN 0161-5505 (Print) 0161-5505.

TANOWITZ, H. B. et al. Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 13, n. 12, p. 1393-409, Dec 2015. ISSN 1477-9072.

TATSCH, K.; SCHROETTLE, W.; KIRSCH, C.-M. Multiple Swallow Test for the Quantitative and Qualitative Evaluation of Esophageal Motility Disorders. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 32, n. 7, p. 1365-1370, 1991. Disponível em: <
<http://jnm.snmjournals.org/content/32/7/1365.short> >.

TATSCH, K. et al. Reappraisal of quantitative esophageal scintigraphy by optimizing results with ROC analyses. **J Nucl Med**, v. 37, n. 11, p. 1799-805, Nov 1996. ISSN 0161-5505 (Print) 0161-5505.

TOLIN, R. D. et al. Esophageal scintigraphy to quantitate esophageal transit (quantitation of esophageal transit). **Gastroenterology**, v. 76, n. 6, p. 1402-8, Jun 1979. ISSN 0016-5085 (Print) 0016-5085.

TUININGA, Y. S. et al. Electrocardiographic patterns relative to initiating mechanisms of exercise-induced ventricular tachycardia. **Am Heart J**, v. 126, n. 2, p. 359-67, Aug 1993. ISSN 0002-8703 (Print) 0002-8703.

Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 18, p. 46-46, 1985. ISSN 0037-8682. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821985000100010&nrm=iso >.

VANEK, A. W.; DIAMANT, N. E. Responses of the human esophagus to paired swallows. **Gastroenterology**, v. 92, n. 3, p. 643-650, 1987/03/01/ 1987. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0016508587900126> >.

VASCONCELOS, D. F.; JUNQUEIRA JR, L. F. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart diseases. **Journal of Electrocardiology**, v. 42, n. 3, p. 281-289, 2009/05/01/ 2009. ISSN 0022-0736. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002207360800438X> >.

VASCONCELOS, D. F.; JUNQUEIRA JR, L. F. Funções autonômica cardíaca e mecânica ventricular na cardiopatia chagásica crônica assintomática. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, p. 111-119, 2012. ISSN 0066-782X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012000200003&nrm=iso >.

VIOTTI, R. et al. [Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression]. **Rev Esp Cardiol**, v. 58, n. 9, p. 1037-44, Sep 2005. ISSN 0300-8932 (Print) 0300-8932.

VIOTTI, R. J. et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. **Heart**, v. 90, n. 6, p. 655-660, 2004.

WADE, P. R.; COWEN, T. Neurodegeneration: a key factor in the ageing gut. **Neurogastroenterol Motil**, v. 16 Suppl 1, p. 19-23, Apr 2004. ISSN 1350-1925 (Print)

1350-1925.

WENDEL, S. et al. Chagas disease (American trypanosomiasis): Its impact on transfusion and clinical medicine. In: (Ed.). **Chagas disease (American Trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine**: ISBT Brazil'92, 1992.

WHO. Chagas Disease (American Trypanosomiasis). www.who.int/, 2017. Acesso em: 06 de agosto.

XAVIER, S. S.; SOUSA, A. S. D.; HASSLOCHER-MORENO, A. Aplicação da nova classificação da insuficiência cardíaca (ACC/AHA) na cardiopatia chagásica crónica: Análise crítica das curvas de sobrevivência. **Rev Socerj**, v. 18, p. 227-32, 2005.

ZHANG, L.; TARLETON, R. L. Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease. **J Infect Dis**, v. 180, n. 2, p. 480-6, Aug 1999. ISSN 0022-1899 (Print) 0022-1899.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 66026117.3.0000.5149

Interessado(a): Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Depto. Clínica médica
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 05 de abril de 2017, o projeto de pesquisa intitulado “**Associação entre comprometimento da motilidade esofágica e menor variabilidade da frequência cardíaca e maior densidade arritmica em pacientes com doença de Chagas**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo B – Parecer da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Gerência de Ensino e Pesquisa

**CARTA DE APROVAÇÃO**

Belo Horizonte, 02 de maio de 2017.

PROJETO DE PESQUISA nº 024/2017: "Associação entre comprometimento da motilidade esofágica e menor variabilidade da frequência cardíaca e maior densidade arritmica em pacientes com doença de Chagas".

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e a aprovação pelo COEP/UFMG em 17/04/2017, esta Gerência aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à GEP *relatório* parcial ou final após um ano.

Atenciosamente,

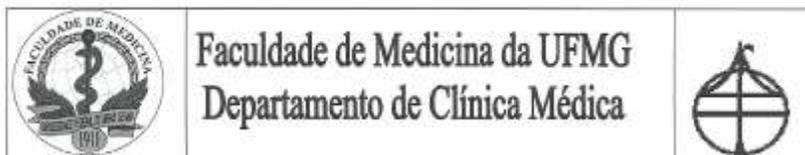


Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG

Sr.
Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

Av. Prof. Alfredo Balena, 110 – 1º andar
Bairro Santa Efigênia – Cep: 30130-100 – Belo Horizonte – MG
Telefone: (31) 3409.9379 –
E-mail: depehufmg@gmail.com

Anexo C – Aprovação pela Câmara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – INFECTOLOGIA
E MEDICINA TROPICAL

PROJETO DE MESTRADO

ALUNA: Sandra Monetti Dumont Sanches
ORIENTADOR: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

O projeto *“Relação entre o transite esofágico, variabilidade de frequência cardíaca e densidade arritmica em pacientes com doença de Chagas”* foi aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical, conforme parecer anexo, datado de 20/06/2016. Assim fica ratificada sua aprovação pelo Departamento de Clínica Médica para encaminhamento ao COEP/UFMG.

Belo Horizonte, 01 de novembro de 2016.


Prof.^a Valéria Maria Augusto
Chefe do Departamento de Clínica Médica
Log. UFMG: 94903 SIAPE: 321673

Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE

Termo de consentimento pós-informação, conforme Resolução nº 466/12 sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA MÉDICA

“RELAÇÃO ENTRE TRÂNSITO ESOFÁGICO, VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DENSIDADE ARRÍTMICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS”

INTRODUÇÃO: Senhor paciente ou responsável, antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda as seguintes explicações sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos e possíveis benefícios, riscos e desconfortos deste estudo.

OBJETIVO: Esta pesquisa tem a proposta de avaliar o benefício da realização de exame de imagem denominado cintilografia de trânsito esofágico para melhor avaliar a possível correlação entre alterações na motilidade do esôfago na doença de Chagas e alteração da função do coração

RESUMO: a doença de Chagas pode acometer o esôfago e/ou o coração de forma variável, podendo causar clinicamente engasgos, arritmias, desmaios. O comprometimento dos nervos que inervam estes órgãos não está ainda bem compreendido, havendo necessidade de mais estudos para melhor compreensão do problema. O objetivo desta pesquisa é estudar a inervação do esôfago através da cintilografia de trânsito esofágico e verificar sua possível associação com alterações na função cardíaca apresentadas pelos pacientes

PROCEDIMENTO E RISCOS: a sua participação nesta pesquisa necessita que você compareça ao Ambulatório de Doença de Chagas do Centro de Tratamento e Referência em Doenças Infeciosas e Parasitárias "Orestes Diniz", para consulta e exame médico, ao Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFMG para realização do exame de cintilografia e ao Serviço de Métodos Complementares do Hospital das Clínicas da UFMG para realização de eletrocardiografia dinâmica e ecocardiograma. Todos os exames serão realizados em ambiente hospitalar equipado com todos os aparelhos de segurança, por profissionais da saúde capacitados e experientes:

1. A Cintilografia de trânsito esofágico é um exame não invasivo e indolor. Para a realização da cintilografia de trânsito esofágico é necessário jejum de quatro horas e você receberá o líquido por via oral, **não é contraste e, portanto, não há efeitos colaterais nem reações alérgicas. Não há descrição na literatura de reações alérgicas aos materiais utilizados pela Medicina Nuclear.** A radiação envolvida neste exame é muito baixa e equivale a radiação presente no ambiente proveniente do sol, por exemplo. As imagens também são feitas em **equipamento aberto, não causando sensação de falta de ar. O jejum de 4 horas é bem tolerado pela maioria dos pacientes, mas caso sinta algum desconforto poderá interromper o jejum e se alimentar normalmente e poderemos, a seu critério, reagendar a data do seu exame.** Ao final do exame você receberá um lanche fornecido pelos pesquisadores.
2. A Eletrocardiografia Dinâmica por 24 horas pelo sistema Holter é um exame não invasivo, para análise do eletrocardiograma (ECG) do paciente em suas atividades habituais, obtido através da gravação do sinal eletrocardiográfico em um gravador por 24 horas, método desenvolvido por Norman J. Holter. A eletrocardiografia ambulatorial (Holter) é um método amplamente utilizado para avaliação do ritmo cardíaco e anormalidades eletrocardiográficas em várias situações. Para preparação da pele para colocação dos eletrodos e sua correta realização é necessário raspar os pêlos de alguns pontos do tórax e friccionar a pele com gaze e álcool, para remover a oleosidade natural destas áreas, onde serão colocados os eletrodos descartáveis. **Na maioria das**

vezes o processo é bem tolerado, embora seja possível que, ocasionalmente, ocorra algum desconforto por reações alérgicas locais ou sensibilidade individual. Você será perguntado antes do início do exame se já apresentou reação, uma vez que a maioria dos pacientes já realizaram o exame Holter antes. As reações alérgicas locais são discretas e controladas com medicação que lhe será passada pelos pesquisadores quando necessário.

3. O Ecocardiograma é um exame simples, não invasivo, indolor e não necessita preparo prévio. O médico colocará sobre seu peito alguns eletrodos, fixados na pele de maneira indolor, pode ser necessário raspar alguns pelos do tórax e remover a oleosidade natural destas áreas. **Na maioria das vezes o processo é bem tolerado, embora seja possível que, ocasionalmente, ocorra algum desconforto por reações alérgicas locais ou sensibilidade individual. Você será perguntado antes do início do exame se já apresentou reação, uma vez que a maioria de vocês já realizaram o exame de Ecocardiograma antes. As reações alérgicas locais são discretas e controladas com medicação que lhe será passada pelos pesquisadores quando necessário.** O médico fará deslizar pelo seu peito um transdutor que emite ondas sonoras (ultrassom), refratadas no coração, que um computador transformará em imagens. Este exame permite avaliar aspectos anatômicos e funcionais tanto das paredes quanto das cavidades cardíacas. **Não há radiação ionizante neste exame.**

Todos estes exames: Cintilografia, Holter, Ecocardiograma, serão realizados por um médico membro da pesquisa.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS E GANHOS: a sua participação poderá contribuir para o melhor conhecimento das alterações da inervação do esôfago e do coração e sua possível associação com alterações clínicas comuns e importantes em pacientes com doença de Chagas, como palpitações, tonteira, falta de ar e dor no peito. Isso poderá contribuir para a melhor atenção aos pacientes com doença de Chagas. A realização dos exames será paga pelos pesquisadores, sem custo para os pacientes. Você não receberá pagamento para participação neste estudo.

SOBRE OS RESULTADOS DOS EXAMES REALIZADOS: Todos os resultados de exames serão entregues a você e as alterações eventualmente encontradas lhe serão devidamente explicadas. Se após realização da cintilografia de trânsito esofágico houver necessidade de novos exames, esses serão solicitados de acordo com as rotinas do Hospital das Clínicas da UFMG.

CONFIDENCIALIDADE: os resultados de seus exames serão analisados em sigilo até onde for permitido por lei. Entretanto, os pesquisadores, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG poderão ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros ao orientador da pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

DESLIGAMENTO: **a sua participação é voluntária** e sua recusa em participar ou seu desligamento durante o estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tenha direito. **Você poderá interromper sua participação a qualquer momento em que desejar ou necessitar, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.**

CONTATO COM O PESQUISADOR: poderá ser feito pelos telefones a seguir e para quaisquer dúvidas ou necessidades relacionadas ao estudo.

- Prof. Manoel Otávio - Ambulatório de Doença de Chagas: (0xx)31 3409 9547
- Profa. Sandra Dumont - Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas: (0xx) 31 3409 9603
- Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (0xx) 31 3248 9364)

Se necessário, você poderá conversar pessoalmente com o responsável pela pesquisa no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas as terças e sextas-feiras, pela manhã. Além disso, caso ainda fique alguma dúvida sobre seus direitos como paciente de pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

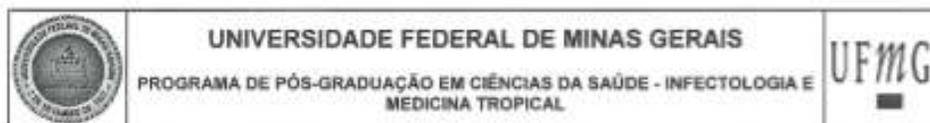
CONSENTIMENTO: li e entendi as informações anteriores. Além disso, tive oportunidade de fazer perguntas para esclarecer minhas dúvidas, que foram respondidas com toda clareza. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida em contrário.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura do pesquisador responsável

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.
Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.
E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.



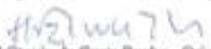
FOLHA DE APROVAÇÃO

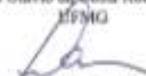
"Associação entre Comprometimento da Motilidade Esofágica e Morbidade Cardíaca na Doença de Chagas"

SANDRA MONETTI DUMONT SANCHES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 27 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha - Orientador
UFMG


Profa. Viviane Szejnari Parisotto Marino - Coorientadora
UFMG


Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro
UFMG


Prof. Gabriel Assis Lopes do Carmo
UFMG

Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2018.

ASSOCIATION BETWEEN ESOPHAGUS DYSMOTILITY AND CARDIAC MORBIDITY IN CHAGAS DISEASE

Sandra Monetti Dumont¹, Henrique Silveira Costa², Maria do Carmo Pereira Nunes^{2,3}, Ana Thereza Chaves², Bruno Ramos Nascimento^{2,3}, Viviane Parisotto Marino¹, Manoel Otávio da Costa Rocha^{2,3}

From ¹ Department of Anatomy and Image, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil ² Postgraduate Course of Tropical Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ³ Department of Clinical Medicine at the School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

ABSTRACT

Background Chagas disease (ChD) seems to be a spontaneous model for denervation. Possible pathophysiological links between cardiac and digestive manifestations has not, yet, been demonstrated. We evaluate esophageal autonomic denervation, using scintigraphy, in patients with Chagas disease with different degrees of cardiac involvement and healthy controls and its possible association with left ventricular (LV) systolic dysfunction at the echocardiogram.

Methods Seventy-five ChD outpatients and 20 healthy controls underwent a standardized protocol including Doppler echocardiography and esophageal scintigraphy. ChD patients were divided into indeterminate form – IF (n= 33) and dilated cardiac form - DCCh (n=42). The esophageal transit time (ETT) and percentage of esophageal emptying (%EE) were analysed and correlated with LV ejection fraction (LVEF) and LV end-diastolic diameter (DDV).

Results Esophageal transit time alterations were found in 57% of IF patients and 80% of DCCh. The observed values of ETT and %EE in ChD groups were significantly different from those of controls ($p < 0,001$). The lowest median ETT was observed for the controls (median = 8.0), followed by the IF (median = 16.5) and DCCh (median = 60.0) groups. Regarding % EE, a higher median value was observed for the controls (median = 92.3), followed by the IF (median = 86.7) and DCCh (median = 56.9) groups. In the DCCh group, ETT and %EE were significant correlated with LVEF values ($r = 0,398$ $p = 0,015$) and ($r = 0,475$ $p = 0,003$), respectively.

Conclusion It was observed an association between LV systolic dysfunction and the prevalence and magnitude of functional esophageal alterations which was

interpreted as an indirect evidence of concomitance of gastrointestinal and cardiac disorders. We also found that the greater the impairment of the autonomic function of the esophagus, the worse the cardiac dysfunction.

INTRODUCTION

Chagas disease is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, and is considered a neglected tropical disease.¹ Its most prevalent determined form is the chronic cardiopathy mainly characterized by frequent and complex arrhythmias, heart failure, thromboembolism and sudden death. However, to date, its pathogenesis has not been fully elucidated². Pathological involvement of the enteric nervous system is essential for the development of the megacolon and mega-esophagus that characterize the gastrointestinal form of the disease^{3,4}. A possible explanation of the pathogenesis of the disease is suggested by the neurogenic theory, that includes not only the digestive tract, but also heart denervation⁵. Nevertheless, possible pathophysiological links between cardiac and digestive manifestations has not yet been demonstrated⁶. Esophageal transit scintigraphy is a high sensitivity method for detecting esophageal disorders⁷ and can be used as a surrogate marker of autonomic dysfunction in chagasic patients⁸. This study was designed to evaluate esophageal autonomic denervation, using scintigraphy, in patients with Chagas disease with different degrees of cardiac involvement and healthy controls and its possible association with left ventricular systolic dysfunction at the echocardiogram.

PATIENTS AND METHODS

Patients

The recruitment of patients was carried out at the Chagas Disease Outpatient Referral Center of the Federal University of Minas Gerais, Brazil. We selected consecutive patients between 28 and 77 years old with a definite serologic status for Chagas disease (≥ 2 different positive reactions to *T. cruzi* in patients at risk of infection). Exclusion criteria were: (1) arterial hypertension (BP > 140/90 mmHg); (2) any evidence of cardiovascular and gastrointestinal tract disease, diabetes mellitus, thyroid dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, renal or hepatic failure, anemia or any significant systemic disease; (3) alcoholism; (4) pregnancy; and (5) the use of any drug with cardiovascular or gastric metabolic effects. A control group of healthy volunteers (mean age 48,2 \pm 13,9) with no risk or serologic evidence of Chagas disease was also

submitted to the same evaluation. Patients were submitted to a standard screening protocol that included clinical and laboratory evaluations, electrocardiogram, chest radiography and echocardiography. All patients and controls who voluntarily agreed to participate, signed a written informed consent.

Study protocol

The Research Ethics Board of the Federal University of Minas Gerais approved the study protocol (CAAE: 66026117.3.0000.5149).

Patients were divided into three groups: healthy controls (HC), indeterminate form of Chagas disease (IF) and dilated heart form of Chagas disease (DHCh).

Indeterminate form of Chagas disease (IF) was defined by the absence of clinical, radiological and electrocardiographic manifestations of cardiac or digestive involvement in *T. cruzi* chronic infected persons⁹. DHCh was defined by the presence of clinical, electrocardiographic, radiological and especially echocardiographic changes, together indicative of ventricular dilatation and global systolic dysfunction¹⁰.

Chagasic patients underwent Doppler echocardiography with color flow using an GE Vivid Q apparatus (EchoPAC; GE Healthcare, Milwaukee, WI) operated by an experienced ecocardiographer, blinded to the clinical status of the patients. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was obtained by Simpson's method using the software provided with the equipment.

Esophageal Transit Scan - All subjects and patients were instructed to fast overnight before the study. A dual-head large-field-of-view gamma camera with low-energy collimators was used. Images were acquired with a 20% window around the photopeaks of technetium-99m - ^{99m}Tc - (140 keV). Patients had practice swallows (2) with unlabeled water before ingestion of the radioactive bolus. This preparation was performed in order to have a single-phase ingestion instead of a multiphasic ingestion, which is inadequate for data analysis. Patients were placed in a supine position. The anterior projection was used and patients were positioned so that the mouth, the entire esophagus, and the proximal part of the gastric fundus could be clearly visualized in the same field of view. A bolus of 18 - 37 MBq (0.5 - 1.0 mCi) of ^{99m}Tc - stannous chloride (^{99m}Tc - SnC) diluted in 15-20mL of water was then aspirated in the mouth and patients were asked to retain the radioactive bolus in the mouth. A few seconds after the beginning of data acquisition, patients were instructed to swallow the entire bolus in only one phase and not to move for 2 min. After 30 sec, patients were asked to have a dry swallow and additional two dry swallows were allowed at 30-sec intervals for 2 min.

Computerized data were obtained at 60 frames of 0.5s each (64 X 64). A radioactive marker was placed over the cricoid cartilage to identify the level of the upper esophageal sphincter.

To process, a region of interest (ROI) was drawn around the esophagus from the level of the cricoid to the lower esophageal sphincter using Xeleris esophageal swallow software (GE Healthcare). Both esophageal transit time (ETT) - time for activity to decrease to 10% of peak - and percentage esophageal emptying (%EE) - percentage activity decrease from peak over 10 sec - were calculated. ETT is reproducible, with a reference range of 6–15 sec^{11, 12} and %EE at 10 sec after peak > 87%¹³. Images analysis was made by an experienced nuclear physician, blinded to the clinical status of the patients.

Statistical Analysis

Data obtained from continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation or median with the interquartile range. Pearson's or Spearman's correlation coefficients were used to measure correlation between variables, when multiple comparisons were made, the Bonferroni correction was applied. When necessary, mathematical transformation of non normal was performed to allow subsequent analysis. Baseline features and transformed indices for the groups were compared by Student's *t*-test or Mann-Whitney, when appropriate. A *p*-value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

The study population consisted of 95 individuals aged between 28 and 77 years (mean 55,1 \pm 11,8). Clinical, scintigraphic, and echocardiographic characteristics of the study sample are shown in Table I. Twenty healthy individuals with negative serological tests for *T. cruzi* infection from a non-endemic area, aged 28 - 77 years, were the control group (HC). The IF group included 33 asymptomatic patients, aged between 39 - 77 years. The DCCh group included 42 patients, aged between 31-76 years. Patients with Chagas disease were slightly older than control subjects.

TABLE 1: Characterization of the sample by group (n = 95)

	NCh (n=20)	FCI (n=33)	CCC (n=42)	Valor-p
Age (Years)	48,2±13,9	56,7±10,1	57,1±11,1	0,010
Sex female^a, n (%)	11 (55,0)	18 (54,5)	21 (50,0)	0,900
LVEF^b (%)	—	65 (62,5 – 70,5)	46,0 (38,0 – 49,0)	<0,001
LVDD (mm)	—	48,5±4,9	59,7±6,4	<0,001
LA^b (mm)	—	37 (34,0 – 38,0)	40 (35,2 – (44,7)	0,002
ETT^b (s)	8,0 (6,0 – 9,8)	16,5 (10,0 – 47,2)	60,0 (18,3 – 60,0)	<0,001
%EE^b (%)	92,3 (91,4 – 94,5)	86,7 (66,7 – 91,6)	56,9 (40,0 – 82,0)	<0,001

Values were expressed as mean ± SD when appropriate, except when expressed as proportions; when expressed as median (interquartile range). LVEF = left ventricular ejection fraction; LVDD = LV diastolic dimension; LA = left atrium diameter; TTE = esophageal transit time; % EE = percentage of emptying

The results showed a difference in ETT values and % EE per group (p-value <0.001). The lowest median ETT was observed for the HC (median = 8.0), followed by the IF (median = 16.5) and DCCh (median = 60.0) groups. Regarding % EE, a higher median value was observed for the HC (median = 92.3), followed by the IF (median = 86.7) and DCCh (median = 56.9) groups. Comparison of groups two to two, adjusting for sex and age, for both variables : ETT and %EE, showed a significant difference between all the groups compared (p-values <0.017) - (TABLE 2).

TABLE 2: Multiple comparisons of ETT values and % EE per group

	Controls x IF	Controls x DCCh	IF x DCCh
ETT	<0,001*	<0,001*	0,002*
% EE	<0,001*	<0,001*	0,001*

* Mann-Whitney test with Bonferroni correction (significant difference - p-value <0.017)

Correlation analysis showed significant and inverse correlation between ETT and %EE for the IF and DCCh groups ($r=-0,747$ $p<0,001$) and ($r=0,647$ $p<0,001$), respectively.

According to results presented in Table 3, 57% of IF patients presented ETT greater than 15 seconds (upper limit of normality) while among the DCCh patients this percentage was 80%. Regarding %EE less than 87% (lower limit of normality), this was observed in 54% of the patients with IF and 82% of DCCh ($p <0.001$).

TABLE 3: Comparison ETT greater than 15s and percentage of emptying less than 87% per group

	NCh (n=20)	FCI (n=33)	CCC5 (n=42)	Valor-p
ETT > 15s				
n (%)	1 (5)	20 (57)	32 (80)	<0,001*
% EE < 87%				
n (%)	0	19 (54)	33 (82)	<0,001*

* Pearson's Chi-square test

In the DCCh group, a significant and inverse correlation was observed between the ETT and LVEF values. There was a significant and direct correlation between %EE and LVEF (FIGURES 1 and 2). %EE was marginally correlated to LV end-diastolic diameter ($r = 0,310$ $p = 0,06$). In multivariate analysis, LVEF was the only independent predictors of ETT ($p = 0.025$), LVEF and left atrium diameter were predictors of %EE ($p = 0.017$ and $p = 0.006$, respectively)

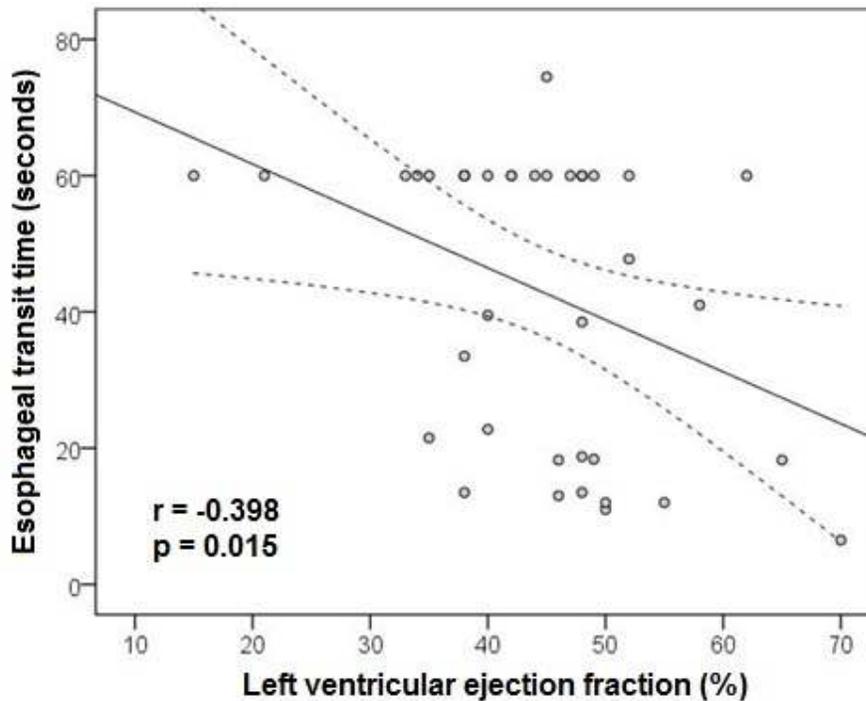


FIGURE 1: Scatter plots of ETT and LVEF in the DCCh group

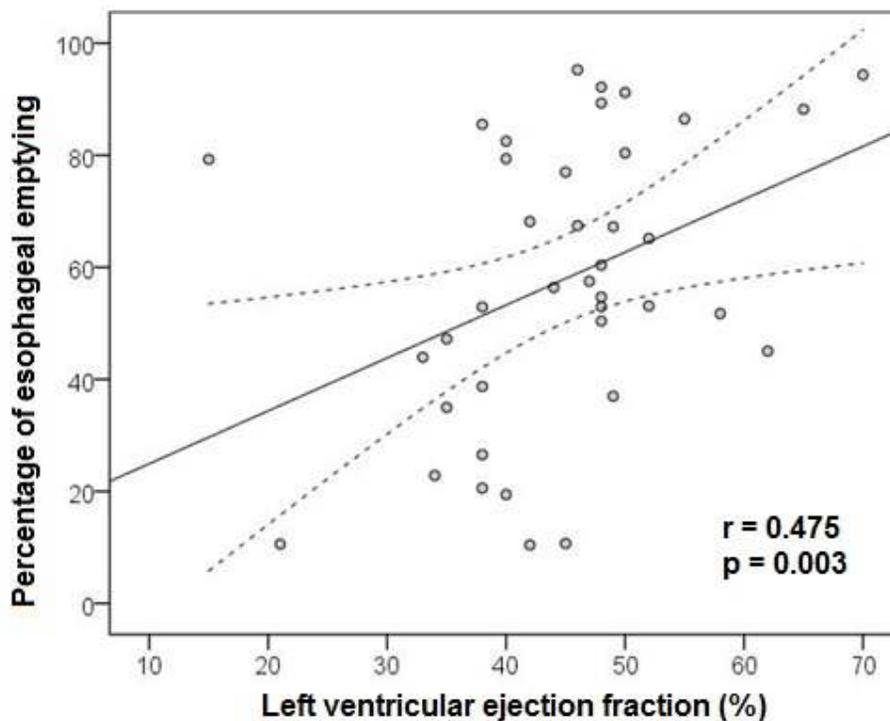


FIGURE 2: Scatter plots of percentage of emptying and LVEF in the DCCh group

DISCUSSION

Chagas disease may be considered a model of denervation in the study of digestive tract motility³. Studies of esophageal motor alterations secondary to the digestive form of Chagas disease have been performed by radiological methods. However, the typically anatomical information obtained through barium examination of the esophagus does not allow obtaining quantitative data⁸.

Marioni Filho *et al.* (1984) were pioneers in the use of esophageal transit scintigraphy in chagasic patients comparing the esophageal transit time between normal and chagasic patients with or without digestive complaints. In 49% of the chagasic patients, there were several alterations in esophageal transit¹⁴.

Rezende Filho (1985) also used the scintigraphic method in patients with chagasic esophagopathy, with manometry as the model for comparison and observed 88.6% agreement between the two methods. The sensitivity and specificity of the scintigraphic study was 86.3% and 93.3%, respectively, in the detection of motor abnormalities of chagasic esophagopathy⁸.

Esophageal scintigraphy is a non-invasive method, well tolerated by patients, involves low radiation exposure and is highly sensitive to detect a wide range of esophageal disorders ^{7, 15-17}. Given the agreement between manometry and scintigraphy, the last one was the method of choice to evaluate esophageal motility in our patients.

Normal controls have a statistically lower age than chagasic ones, for this reason. The effect of age on esophageal motor activity, especially after 65 years, is an important aspect to be considered ¹⁸. Meneghelli *et al.* (2005) observed that more than 50% of patients with Chagas disease and minor esophageal involvement had the same clinical characteristics and esophageal motility, on manometry, 3–14 years later, suggesting that chagasic esophagopathy remained stationary for a long period of time in most patients, even with age advancing ¹⁹.

Patients with Chagas disease may have aging neuronal loss ²⁰, but the statistically significant difference between the ETT in IF and DCCh groups could not be explained by age, since the age of the chagasic patients with DCCh and IF did not present significant difference. In multivariate analysis, age was not a predictor of ETT nor %EE. All analyzes were repeated excluding patients older than 65 years and the results were similar to those presented. Based on literature observations and present study findings, it is likely that age was not a determinant of ETT and %EE differences between HC, IF and DCCh groups.

Functional esophageal alterations, surrogate markers of denervation of this organ, occur early in Chagas disease, and was observed in almost 57% of IF patients. Radiological and manometric changes in asymptomatic patients with the indeterminate form of Chagas disease had already been described ²¹⁻²³, but the significance of this finding from a prognostic point of view in this group of patients remains to be evaluate.

Finally, we analyzed the correlation between the scintigraphic variables and those obtained on the echocardiogram (LVEF and LVDD). These two distinct clinical variables correlate, directly and inversely, respectively, with better cardiac function. Positive and inverse correlation (negative coefficient) between ETT and LVEF values were observed in the DCCh group, indicating that for higher LVEF values, the lowest ETT values ($r = -0.398$; $p\text{-value} = 0.015$). %EE also correlates with LVEF. This suggests that the better esophageal motor function, the better the left ventricular function. In other words, the lower the esophageal parasympathetic dysfunction, the better the LV systolic function.

Still considering patients with Chagas cardiomyopathy, there was an inverse (negative coefficient) and borderline ($p = 0.06$) correlation between % EE and LVDD values, suggesting that greater LV diameters correlates with a lower percentage of emptying (coefficient = -0.310). The small sample size and clinical characteristics of the patients included in this study, all of them outpatients, mostly clinically stable and with mild to moderate ventricular dysfunction, are factors that may have contributed to a borderline correlation. Will be necessary to increase the data for a better evaluation of this correlation.

An increase in the left atrium may be associated with alteration in esophageal function, rejecting the esophagus posteriorly and laterally. Jorgensen *et al.* (1989), studying 10 individuals with left atrial enlargement by scintigraphy, concluded that, in these patients, esophageal function may be altered, with increased in esophageal transit time²⁴. In the present study, patients with cardiomyopathy and left atrium greater than 40 mm presented lower mean values of ETT and higher values of % EE, although without statistical significance, suggesting that the increase in esophageal transit time was not influenced by the size of the left atrium, in this sample.

The presence of impairment of autonomic modulation in patients with Chagas disease is well established, demonstrated in several studies²⁵⁻²⁹.

In the present study, the functional scintigraphy alterations of esophagus, surrogate markers of autonomic dysfunction, specially parasympathetic, were associated with cardiac morbidity expressed by the clinical classification of Chagas disease, being more prevalent and of greater magnitude with the increase of cardiac morbidity (HC<IF<DCCh). These functional changes are already evident in the indeterminate form of the disease but clinical and functional significance of this finding is still unknown³⁰.

The association between LV systolic function and the prevalence and magnitude of functional esophageal alterations suggests the concomitance of gastrointestinal and cardiac involvement and that the more compromised the autonomic function of the gastrointestinal tract, the worse the cardiac dysfunction. The physiopathogenetic implications of this finding, with special attention to arrhythmogenicity, should be investigated.

Acknowledgments

Thank to Drs. Alda Azevedo, Rodrigo Giffoni, Paulo Sérgio Cavalcanti and Omar Ribeiro for the invaluable contribution in the recruitment and care of patients.

REFERENCES

1. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(10):576-89.
2. Rocha MO, Nunes MC, Ribeiro AL. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(Suppl. 1):159-66.
3. Meneghelli UG. Chagas' disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. *Braz J Med Biol Res.* 1985;18(3):255-64.
4. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375:1388-402.
5. Köberle F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. *Gut.* 1963;4(4):399-405.
6. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Junior L, Amorim Dde S, Barreto-Martins LE. [Systolic and diastolic dysfunction in the indeterminate, digestive and chronic cardiac forms of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol.* 1988;50(5):293-9.
7. Taillefer R, Jadliwalla M, Pellerin E, Lafontaine E, Duranceau A. Radionuclide esophageal transit study in detection of esophageal motor dysfunction: comparison with motility studies (manometry). *J Nucl Med.* 1990;31(12):1921-6.
8. Rezende-Filho J. Estudo cintilográfico do trânsito esofágico na esofagopatia chagásica crônica: Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, SP; 1985.
9. Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1985;18:46-.
10. Rocha MO, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. *Front Biosci.* 2003;8:e44-e54.
11. Holloway RH, Lange RC, Plankey MW, McCallum RW. Detection of esophageal motor disorders by radionuclide transit studies. A reappraisal. *Dig Dis Sci.* 1989;34(6):905-12.
12. Jorgensen F, Hesse B, Tromholt N, Hojgaard L, Stubgaard M. Esophageal scintigraphy: reproducibility and normal ranges. *J Nucl Med.* 1992;33(12):2106-9.
13. Antoniou AJ, Raja S, El-Khouli R, Mena E, Lodge MA, Wahl RL, et al. Comprehensive radionuclide esophagogastrointestinal transit study: methodology, reference values, and initial clinical experience. *J Nucl Med.* 2015;56(5):721-7.
14. Marioni Filho H, Martins LRF, Boainain E, Thom AF. Estudo da dinâmica esofágica através de cintilografia como possível meio de diagnóstico precoce de aperistalse em indivíduos chagásicos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* 1984;26:130-8.

15. Russell CO, Hill LD, Holmes ER, 3rd, Hull DA, Gannon R, Pope CE, 2nd. Radionuclide transit: a sensitive screening test for esophageal dysfunction. *Gastroenterology*. 1981;80(5 pt 1):887-92.
16. Datz FL. The role of radionuclide studies in esophageal disease. *J Nucl Med*. 1984;25(9):1040-5.
17. Maurer AH. Gastrointestinal Motility, Part 1: Esophageal Transit and Gastric Emptying. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1229-38.
18. Wade PR, Cowen T. Neurodegeneration: a key factor in the ageing gut. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16 Suppl 1:19-23.
19. Meneghelli UG, Peria FM, Darezzo FM, Almeida FH, Rodrigues CM, Aprile LR, et al. Clinical, radiographic, and manometric evolution of esophageal involvement by Chagas' disease. *Dysphagia*. 2005;20(1):40-5.
20. Koberle F, editor *Pathogenesis of Chagas' disease*. Ciba Foundation Symposium; 1974.
21. Dantas RO, Deghaide NH, Donadi EA. Esophageal manometric and radiologic findings in asymptomatic subjects with Chagas' disease. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28(3):245-8.
22. Crema E, Oliveira RMd, Werneck AM, Cruvinel LAF, Terra Júnior JA, Silva AA. Estudo eletromanométrico do esôfago em portadores da doença de Chagas em sua forma indeterminada. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2004;31:107-11.
23. Sanchez-Lermen RdLP, Dick E, Salas JAP, Fontes CJF. Sintomas do trato digestivo superior e distúrbios motores do esôfago em pacientes portadores da forma indeterminada da doença de Chagas crônica. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(2):197-203.
24. Jorgensen F, Hesse B, Gronbaek P, Fogh J, Haunso S. Abnormal oesophageal function in patients with non-toxic goiter or enlarged left atrium, demonstrated by radionuclide transit measurements. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(10):1186-92.
25. Junqueira Junior LF, Gallo Junior L, Manco JC, Marin-Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Braz J Med Biol Res*. 1985;18(2):171-8.
26. Vasconcelos DF, Junqueira Junior LF. Funções autonômica cardíaca e mecânica ventricular na cardiopatia chagásica crônica assintomática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;98:111-9.
27. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001;141(2):260-5.
28. Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Junior L, Junqueira Junior LF, Amorim DS. Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas's heart disease. *Br Heart J*. 1986;55(2):204-10.

29. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *International journal of cardiology*. 1998;65(3):261-9.
30. Junqueira LF, Jr. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39 Suppl 3:64-9.