



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO

**CORRELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES MÍNIMAS DA FUNÇÃO
CARDÍACA, MOTILIDADE ESOFÁGICA E VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM A FORMA
INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS**

FORTALEZA

2011

DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO

**CORRELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES MÍNIMAS DA FUNÇÃO
CARDÍACA, MOTILIDADE ESOFÁGICA E VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM A FORMA
INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Pereira e Silva

FORTALEZA

2011

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do Ceará
©reprodução autorizada pelo autor

L612e Leopoldino, Danielle Melo de
Correlação entre alterações mínimas da função cardíaca,
motilidade esofágica e variabilidade da frequência cardíaca
em pacientes com a forma indeterminada da doença de
Chagas / Danielle Melo de Leopoldino. – Fortaleza, 2011.
109 f.: il.
Orientador: Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre Sousa
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Ceará. Mestrado em Ciências Médicas. Fortaleza, Ceará.
1. Doença de Chagas 2. Disautonomias Primárias
3. Ecocardiografia I. Sousa, Miguel Ângelo Nobre (orient.)
II. Título.

CDD:616.9363

DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO

**CORRELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES MÍNIMAS DA FUNÇÃO
CARDÍACA, MOTILIDADE ESOFÁGICA E VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM A FORMA
INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina.

Aprovada em ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Jeova Keny Baima Colares
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Prof. Dr. Pedro Jorge Caldas Magalhães
Universidade Federal do Ceará – UFC

*Aos meus Pais **Leopoldino Neto e Marie**,
minhas referências de vida, que juntos
construíram meu existir e me ensinaram o
amor a Deus, ao próximo e ao conhecimento.*

*Á minha irmã, amiga, companheira,
Christianne, que, assim como meus pais me
têm e pela qual tenho amor incondicional.*

*Aos meus irmãos amados, **Marcus e
Henrique**.*

*Á amiga **Ana Gabriela**, pelo apoio
incondicional, grande e importante amizade e
afeto.*

*Ao **Dr. Eldon Alencar**, exemplo de médico e
homem que muito me emociona e inspira.*

AGRADECIMENTOS

À **Prof.^a Dr.^a Geanne Matos**, a quem estimo, por sua dedicação e zelo para com o Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFC.

Ao **Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza**, a quem muito admiro, por toda sua nobreza e compromisso com o conhecimento, tornando possível com sua orientação a realização deste projeto

Ao meu coorientador **Prof. Dr. Ricardo Pereira da Silva**, grande incentivador e amigo.

Ao **Dr. Marconi**, pela generosidade com que me permitiu o acesso aos seus pacientes.

À **Dr.^a Maria de Jesus**; sempre solícita permitindo o acesso aos seus pacientes.

Ao **Dr. Antônio Prudêncio de Almeida**, pelo incentivo e por acreditar na realização deste trabalho.

À **Dr.^a Angela Brito e ao Dr. Nelson Evangelista**, pela enorme contribuição na minha formação médica.

Ao **Dr. José Eloy da Costa Filho**, pela compreensão e grande ajuda na realização deste projeto.

À **Dr.^a Cyntia Viana**, pela parceria constante e, em particular, nesta conquista.

Às amigas **Adriana Albuquerque e Ítala Silveira**, pela compreensão e amizade.

Aos funcionários do Setor de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, em especial ao **Alfredo**, pela grande ajuda no processo das marcações, tornando possível a realização dos exames.

Aos estudantes de Medicina, **Fábio e Willie** que elaboraram comigo esse trabalho.

As servidoras **Ivone Mary Fontenele de Souza e Rita de Cássia de Almeida Antunes**, do Programa de Pós-Graduação, pela solicitude, delicadeza e grande ajuda em todo o desenvolvimento deste projeto.

Por fim, agradeço aos **pacientes e voluntários** que, com sua generosidade, tornaram possível a realização deste estudo.

RESUMO

Introdução. A doença de Chagas é considerada atualmente a quarta moléstia de maior impacto na América Latina. Indivíduos já infectados continuarão sob o potencial risco de desenvolver a cardiomiopatia chagásica crônica, a principal causa de morbimortalidade. A doença de Chagas representa, também, um modelo da desnervação intrínseca do Sistema Nervoso Entérico (SNE). Estudos prévios, demonstraram alterações importantes do sistema nervoso autônomo, do miocárdio e alterações motoras do sistema digestivo. A forma indeterminada da Doença é definida como assintomática e sem alterações de exames complementares simples (ECG, esofagograma, enema opaco, radiografia do tórax). Contudo, alterações mínimas tanto da função cardíaca quanto digestiva já foram relatadas neste grupo de pacientes que não apresentam sinais clínicos intensos de desnervação cardíaca ou do SNE. A nossa hipótese é que estas alterações possam ocorrer por disfunção autonômica. Este estudo teve como objetivo examinar a motilidade esofágica e a função ventricular, e suas relações com a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em indivíduos chagásicos na forma indeterminada. **Métodos.** Vinte e quatro indivíduos, sendo 16 pacientes chagásicos com a forma indeterminada e oito indivíduos saudáveis foram submetidos a monitorização eletrocardiográfica de 30 minutos, sendo analisada a VFC no domínio do tempo e frequência, avaliação ecocardiográfica com estudo das funções cardíacas (sistólica e diastólica), assim como avaliação da função motora esofágica por manometria de perfusão com seis canais. **Resultados.** Foram observados função sistólica (fração de ejeção ventricular) preservada nos grupos indeterminado e controle ($66,1 \pm 7,28$ versus $69,1 \pm 6,36$, $p=0,35$) e diferença estatística significativa na avaliação da onda E' do Doppler tecidual, exibindo valores menores no grupo indeterminado ($0,12 \pm 0,02$ versus $0,14 \pm 0,01$, $p=0,02$). Embora não houvesse diferença estatística significativa entre os valores médios do tempo de desaceleração da onda E (TDE), o grupo indeterminado apresentou valores aumentados em relação ao controle ($200,81 \pm 35,17$ versus $191,57 \pm 36,08$). Nas medidas da VFC, no domínio do tempo, os valores médios de NN50 ($27,93 \pm 33,97$ versus $138,75 \pm 176,13$, $p=0,02$), pNN50 ($2,61 \pm 3,47$ versus $11,66 \pm 16,16$, $p=0,04$), índice geométrico (9757 ± 2787 versus 13059 ± 2793 , $p=0,01$) apresentavam-se menores no grupo indeterminado com diferença estatística significante. Os índices SDNN ($50,18 \pm 22,48$ versus $53,55 \pm 12,61$, $p=0,70$), rMSSD ($23,05 \pm 13,78$ versus $32,32 \pm 18,18$, $p=0,18$) apresentavam valores médios diminuídos no grupo indeterminado, embora sem diferença estatística. No domínio da frequência, as variáveis (unidades normalizadas) HF FFT (transformada de Fourier) ($29,40 \pm 13,96$ versus $43,25 \pm 12,95$, $p=0,03$), HF AR (autorregressivo) ($29,26 \pm 14,7$ versus $43,71 \pm 12,54$, $p=0,02$) e LF FFT ($70,59 \pm 13,96$ versus $56,75 \pm 12,54$, $p=0,03$), LF AR ($70,74 \pm 14,75$ versus $56,28 \pm 12,54$, $p=0,02$) apresentaram diferenças estatísticas significantes, exibindo valores médios diminuídos em relação a HF e aumentados em relação a LF no grupo indeterminado, seja pela transformada de Fourier ou pelo método autorregressivo. A duração do relaxamento do esfíncter inferior (EEI) apresentou valores maiores nos pacientes na forma indeterminada ($8,68 \pm 2,95$ versus $5,73 \pm 1,80$, $p=0,04$). Observou-se correlação significativa entre a onda E' do Doppler tecidual e a variável HF FFT ($r^2=0,37$, $p=0,01$), entre a onda E' do Doppler tecidual e a variável HF AR ($r^2=0,38$, $p=0,01$), entre a duração do relaxamento do EEI e HF AR ($r^2=0,55$, $p=0,01$), entre a duração do relaxamento do EEI e LF AR ($r^2=0,39$, $p=0,05$). **Conclusão.** Os valores de HF *power* são significativamente menores nos indivíduos chagásicos com a forma indeterminada; os valores de LF *power* são significativamente maiores, nos indivíduos chagásicos com a forma indeterminada podendo corresponder a disautonomia com predomínio simpático. Os valores

da onda E' são significativamente menores nos indivíduos chagásicos com a forma indeterminada, podendo corresponder a mínima alteração da função diastólica. A duração do relaxamento do EEI apresenta valores significativamente maiores nos pacientes chagásicos. A disautonomia e as alterações funcionais do ventrículo esquerdo e do esôfago podem ser fenômenos dependentes.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Disautonomia. Ecocardiograma. Esôfago.

ABSTRACT

Introduction. Chagas disease (CD) is currently the fourth most impacting disease in Latin America. Infected individuals are at continued risk of developing chronic cardiomyopathy—the main cause of morbidity and mortality. CD may also lead to intrinsic denervation of the enteric nervous system (ENS). Previous studies have described important changes in the autonomic nervous system, myocardium and digestive system. Indeterminate chronic Chagas disease (ICD) is asymptomatic and cannot be detected by simple tests such as electrocardiography, esophagography, contrast enema or chest radiography. However, minimal changes in cardiac and digestive functions have been reported for patients without clear clinical signs of cardiac or ENS denervation. We hypothesize these changes may be due to autonomic dysfunction. The purpose of this study was to evaluate esophageal motility and ventricular function and their correlation with heart rate variability (HRV) in subjects with ICD. **Methods.** Sixteen subjects with ICD and 8 healthy controls were submitted to electrocardiography for 30 min. with monitoring of HRV in the time and frequency domains, echocardiography with monitoring of cardiac function (systolic/diastolic) and six-channel perfusion esophageal manometry. **Results.** The systolic function (ventricular ejection fraction) was preserved in ICD patients and controls (66.1 ± 7.28 vs. 69.1 ± 6.36 ; $p=0.35$), but a significant difference was observed in tissue Doppler E' wave values (0.12 ± 0.02 vs. 0.14 ± 0.01 ; $p=0.02$). The average E wave deceleration time was longer for ICD patients but the difference did not reach statistical significance (200.81 ± 35.17 vs. 191.57 ± 36.08). As for the HRV time domain, the average NN50 (27.93 ± 33.97 vs. 138.75 ± 176.13 ; $p=0.02$), pNN50 (2.61 ± 3.47 vs. 11.66 ± 16.16 ; $p=0.04$) and geometric index (9757 ± 2787 vs. 13059 ± 2793 ; $p=0.01$) were significantly lower for patients with ICD. Although SDNN (50.18 ± 22.48 vs. 53.55 ± 12.61 ; $p=0.70$) and rMSSD (23.05 ± 13.78 vs. 32.32 ± 18.18 ; $p=0.18$) were lower for ICD subjects on the average, the difference was not significant. In the frequency domains (expressed in normalized units), HF-FFT (fast Fourier transformation) (29.40 ± 13.96 vs. 43.25 ± 12.95 ; $p=0.03$), HF-AR (autoregressive) (29.26 ± 14.7 vs. 43.71 ± 12.54 ; $p=0.02$), LF-FFT (70.59 ± 13.96 vs. 56.75 ± 12.54 ; $p=0.03$) and LF-AR (70.74 ± 14.75 vs. 56.28 ± 12.54 ; $p=0.02$) differed significantly between the groups, with ICD patients displaying lower average HF values and higher average LF values, whether by FFT or AR. The inferior sphincter relaxation time was longer for ICD patients (8.68 ± 2.95 vs. 5.73 ± 1.80 ; $p=0.04$). A significant correlation was observed between E' wave values and HF-FFT ($r^2=0.37$; $p=0.01$), between E' wave values and HF-AR ($r^2=0.38$; $p=0.01$), between sphincter relaxation time and HF-AR ($r^2=0.55$; $p=0.01$) and between sphincter relaxation time and LF-AR ($r^2=0.39$; $p=0.05$). **Conclusion.** HF values were significantly lower and LF values significantly higher in individuals with ICD than in normal controls, possibly due to predominantly sympathetic dysautonomia. E' wave values were significantly lower in ICD patients possibly due to minimal changes in diastolic function. In addition, the inferior sphincter relaxation time was significantly longer in subjects with ICD. Dysautonomia and functional changes of the left ventricle and esophagus may be dependent phenomena.

Key words: Chagas disease. Dysautonomia. Echocardiography. Esophagus.

LISTA DE FIGURAS

1	Ilustração do aparelho modelo Wincardio, marca Micromed, Brasília, Brasil para avaliação eletrocardiográfica da variabilidade do R-R.	41
2	Representação gráfica: análise da VFC no Kubios HVR <i>Software for Windows</i> ..	42
3	Ilustração dos cortes ecocardiográficos.....	43
4	Exemplificação de corte paraesternal, onde se visualizam ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), aorta (AO), átrio esquerdo (AE) e seio coronário (SC).	44
5	Exemplos da medição dos diâmetros sistólicos e diastólicos mediante o corte paraesternal, linha do cursor atravessando VE e eixo curto ao bidimensional à direita, com presença da linha do cursor no centro e ao modo M à esquerda.....	45
6	Ilustração da posição do transdutor e direção do fluxo na avaliação do fluxo transmitral (à esquerda), e exemplificação do fluxo transmitral ao ecocardiograma pelo corte apical 4C com demonstração das ondas E e A.....	46
7	Desenho esquemático dos diversos cortes ecocardiográficos para avaliação da velocidade do movimento do anel mitral por meio do Doppler tecidual.....	47
8	Desenho esquemático demonstrando o movimento do anel mitral durante a sístole e a diástole (à esquerda); velocidade do anel mitral ao Doppler tecidual...	47
9	Corte apical 4C com demonstração do Doppler tecidual, com onda E' e onda A' em parede lateral do VE.....	48
10	Ilustração da anatomia do trato respiratório superior e sistema digestivo.....	50
11	Foto da Sonda Esofágica Dentsleeve.....	50
12	Desenho esquemático do Sleeve.....	51
13	Sistema de infusão de água de baixa complacência (à esquerda), transdutores de pressão (à direita).....	51
14	Polígrafo que recebe, amplifica e registra o sinal elétrico de cada transdutor.....	52
15	Representação gráfica da avaliação da amplitude, duração da contração e duração do relaxamento na avaliação manométrica.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

1	O diâmetro diastólico final do VE (DDVE) no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é maior do que nos controles. As médias e os desvios padrão estão representados por linhas horizontais. DDVE, mm.....	56
2	O diâmetro do septo interventricular (SIV) no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é menor do que nos controles. As médias e os desvios padrão estão representados por linhas horizontais. SIV, mm.....	57
3	Os valores da onda E' no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é menor que nos controles. As médias e os desvios padrão estão representados por linhas horizontais. Onda E', m/s.....	58
4	Os valores da onda A no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é menor do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. Onda A, cm/s.....	59
5	A duração do relaxamento no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é maior do que no grupo-controle. As médias e desvios-padrão estão representados nas linhas horizontais. Duração do relaxamento, seg.....	60
6	O número de intervalos adjacentes maior do que 50ms (RR>50ms) é menor no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas do que nos controles. As médias e desvios padrão estão representados nas linhas horizontais. NN50, count.....	62
7	A porcentagem de intervalos RR adjacentes com duração >50ms, no grupo com a forma indeterminada da Doença de Chagas é menor que nos controles. As médias e desvios padrão estão representados por linhas horizontais. pNN50, %.....	62
8	O índice triangular nos grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é menor do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão relacionados por linhas horizontais. Rr triangular index, integral.....	63
9	Os valores de HF (alta frequência) <i>power</i> que mede a atividade parassimpática são menores no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF <i>power</i> FFT (transformada de Fourier), ms ²	65
10	Os valores de HF (alta frequência) que mede a atividade parassimpática, são menores que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF <i>power</i> AR (autorregressão), ms ²	65

- 11** Os valores de HF (alta frequência), em sua relação com o total da energia (energia absoluta de HF/total de energia x 100) que mede atividade parassimpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power* FFT (transformada de Fourier), %..... 66
- 12** Os valores de HF (alta frequência), em sua relação com o total da energia (energia absoluta de HF/total de energia x 100) que mede atividade parassimpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores que nos controles. As médias e os desvios padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power* AR (autorregressão), %..... 66
- 13** Os valores de HF (alta frequência), que mede atividade parassimpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power*. FFT (transformada de Fourier), n.u. (unidades normalizadas)..... 67
- 14** Os valores de HF (alta frequência), que mede atividade parassimpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power* AR (autorregressão), n.u. (unidades normalizadas)..... 67
- 15** Os valores de LF (baixa frequência), que mede atividade simpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. LF *power* FFT (transformada de Fourier), ms². 68
- 16** Os valores de LF (baixa frequência), que mede atividade simpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são maiores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. LF *power* FFT (transformada de Fourier), n.u. (unidades normalizadas)..... 68
- 17** Os valores de LF (baixa frequência), que mede atividade simpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são maiores que do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. LF *power* AR (autorregressão), n.u. (unidades normalizadas)..... 69
- 18** Observa-se associação positiva entre HF *power* FFT, que mede atividade parassimpática, e a onda E', que mede relaxamento ventricular, onde valores médios maiores de HF *power* correlacionam-se com valores médios maiores da onda E'. HF *power* FFT (transformada de Fourier), onda E', ms², m/s..... 70
- 19** Observa-se associação positiva entre HF *power* AR, que mede atividade parassimpática e a onda E', que mede relaxamento ventricular, onde valores médios maiores de HF *power* correlacionam-se com valores médios maiores da onda E'. HF *power* AR (autorregressão), onda E', ms², m/s..... 70

20	Observa-se associação positiva entre HF <i>power</i> AR, que mede atividade parassimpática e a onda E', que mede relaxamento ventricular, onde valores médios maiores de HF <i>power</i> correlacionam-se com valores médios maiores da onda E'. HF <i>power</i> AR (autorregressão), onda E', %, m/s.	71
21	Observa-se associação positiva entre HF <i>power</i> FFT e a duração do relaxamento, onde valores médios maiores de HF <i>power</i> correlacionam-se com valores médios maiores da duração do relaxamento.HF <i>power</i> FFT (transformada de Fourier), duração do relaxamento, ms ² , seg.....	72
22	Observa-se associação positiva entre HF <i>power</i> AR e a duração do relaxamento, onde valores médios maiores de HF <i>power</i> correlacionam-se com valores médios maiores da duração do relaxamento. HF <i>power</i> AR (autorregressão), duração do relaxamento, ms ² , seg.....	72
23	Observa-se associação positiva entre HF <i>power</i> AR e a duração do relaxamento, onde valores médios maiores de HF <i>power</i> correlacionam-se com valores médios maiores da duração do relaxamento.HF <i>power</i> AR (autorregressão), duração do relaxamento, %, seg.....	73
24	Observa-se associação positiva entre LF <i>power</i> AR e a duração do relaxamento, onde valores médios maiores de LF <i>power</i> correlacionam-se com valores médios maiores da duração do relaxamento.LF <i>power</i> AR (autorregressão), duração do relaxamento, ms ² , seg.	73

LISTA DE TABELAS

1	Dados demográficos e clínicos da população estudada.....	54
2	Espectro de sinais e sintomas do grupo indeterminado, com suas respectivas prevalências, mediana e percentis.....	55
3	Distribuição das variáveis morfológicas e função sistólica nos grupos estudados, grupo indeterminado e grupo-controle.....	56
4	Distribuição das variáveis da função diastólica nos grupos estudados, grupos indeterminado e controle.....	58
5	Dados da manometria de voluntários-controles (GI) e pacientes com Chagas forma indeterminada (G II), com médias, desvios-padrão e valores p.....	60
6	Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo analisadas à monitorização de 30min nos grupos estudados, grupos indeterminado (IND) e controle (CONT).....	61
7	Distribuição dos valores média e desvio-padrão das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisadas a monitorização ambulatorial de 30 minutos nos grupos estudados, indeterminado (IND) e controle (CONT).....	64

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AE	Átrio esquerdo
AO	Aorta
AR	Autorregressão
AV	Atrioventricular
2C	Duas câmaras
4C	Quatro câmaras
CCC	Cardiopatía chagásica crônica
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
% D	Porcentagem de encurtamento
EdPP	Espessura diastólica da parede posterior
EdSIV	Espessura diastólica do septo interventricular
EEI	Esfíncter esofágico inferior
EIC	Espaço intercostal
FE%	Fração de ejeção
FFT	Transformada de Fourier
HF	<i>High frequency</i>
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
HRV	<i>Heart rate variability</i>
LF	<i>Low frequency</i>
NN50	Número de diferenças entre intervalos RR consecutivos superiores a 50ms
pNN50	Percentual das diferenças entre os intervalos NN>50
PP	Parede posterior

rMSSD	Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos adjacentes
Rr triangular	Integral do histograma (número total de intervalos RR dividido pelo máximo de distribuição da densidade).
SA	Sinoatrial
SC	Seio coronariano
SNA	Sistema nervoso autônomo
SIV	Septo interventricular
TDE	Tempo de desaceleração da onda E.
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLf	<i>Very low frequency.</i>
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Doença de Chagas.....	18
1.2	A variabilidade da frequência cardíaca.....	21
1.3	Sistema Nervoso Autônomo (SNA).....	22
1.4	O SNA e o sistema Cardiovascular.....	25
1.5	Sistema nervoso autônomo e doença de Chagas.....	26
1.6	Avaliação da função autonômica.....	27
1.7	Ecocardiograma na doença de Chagas.....	30
1.8	Manometria e doença de Chagas.....	32
1.9	Justificativa.....	33
2	OBJETIVOS.....	36
2.1	Geral.....	36
2.2	Específicos.....	36
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	37
3.1	População estudada.....	37
3.2	Métodos.....	39
3.2.1	Rotina geral do protocolo.....	39
3.2.2	Monitorização eletrocardiográfica de 30 minutos (análise da variabilidade da frequência cardíaca).....	39
3.2.3	Ecocardiograma transtorácico.....	43
3.2.4	Manometria esofágica.....	48
3.2.5	Exames laboratoriais, eletrocardiograma de 12 derivações e exames radiológicos..	53
3.2.6	Análise estatística.....	53

4	RESULTADOS	54
4.1.	Características da população estudada	54
4.1.1	Características clínicas e sociodemográficas.....	54
4.2	Sintomas	54
4.3	Ecocardiograma transtorácico	55
4.4	Manometria esofágica	59
4.5	Função autonômica	61
4.6	Correlações entre as variáveis ecocardiográficas, manométricas e de função autonômica	69
4.6.1	Correlações entre variáveis ecocardiográficas e de função autonômica.....	69
4.6.2	Correlações entre as variáveis da função autonômica e manométrica.....	71
5	DISCUSSÃO	74
6	CONCLUSÕES	82
	REFERÊNCIAS	83
	APÊNDICES	95
	ANEXO	109

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas já afligia a humanidade há cerca de 4.000 anos, como evidenciado pela recuperação de material gênico do *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) em cadáveres sul-americanos mumificados. Durante a expedição à América do Sul, Charles Darwin pode ter-se tornado chagásico, a julgar por sua vívida descrição da picada do inseto transmissor e pelos sintomas apresentados posteriormente (MARIN NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

Somente no ano de 1909, entretanto, o grande pesquisador brasileiro Carlos Chagas revelou ao mundo científico, fato sem similares até os dias de hoje: a tripla descoberta- o patógeno, o vetor e a doença-considerada única na história da Medicina vinda a constituir um marco na história da ciência e saúde do povo brasileiro. Carlos Chagas descreveu a entidade então denominada doença de Chagas, cujo agente causal – o protozoário que denominou de *T. Cruzi* em homenagem a Oswaldo Cruz – fato esse, descrito no ano antecessor e o inseto transmissor conhecido como barbeiro. Um século após sua descoberta, a doença de Chagas representa uma das mais relevantes enfermidades parasitárias que assolam o homem na América Latina, onde indivíduos infectados continuarão por décadas sob risco potencial de desenvolver sua forma crônica, sendo a principal cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), causa de grande morbidade e mortalidade (BARBOSA, 2009).

A doença de Chagas (Tripanossomíase americana) é causa significativa de morbidade e mortalidade em muitos países da América do Sul e Central, onde se estima que 18 milhões de pessoas estejam infectadas (MOREL e LAZDINS, 2003). No Brasil, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, havia cinco milhões de pessoas infectadas, em uma área de três milhões de quilômetros quadrados desde o Maranhão até o Rio Grande do Sul (DIAS, 1982). Dados de 1995 limitavam esse número a 1,91 milhão (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1997). Apesar de ser uma doença descrita há praticamente cem anos, somente nos últimos dez anos os esforços para seu controle foram intensificados tanto no Brasil com em outros países da América do Sul, por meio da chamada iniciativa do Cone Sul (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1997). Dados mais recentes indicam a existência de dez a 12 milhões de infectados na América Latina, dos quais três milhões no Brasil (JANNIN; SALVATELLA, 2006).

Mesmo assim, por ser acometimento de longa evolução, ainda por muitos anos pacientes com as várias formas da doença serão de responsabilidade do sistema de saúde. Somente no Brasil, 17 mil mortes foram atribuídas á doença de Chagas em 1995 (AKHAVAN, 1999), e dados da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002) mostraram a incidência de aproximadamente 300 mil novos casos por ano. Embora tenha havido grande preocupação e implantação de programas de controle da transmissão vetorial e em bancos de sangue (MONCAYO, 2003), responsável pela redução da morbidade e mortalidade decorrente da forma crônica, ainda existem milhões de pessoas portadoras da doença de Chagas que continuam sob risco de vida na América Latina, e particularmente no Brasil, necessitando de tratamento adequado. Além disso, mesmo que se bloqueie completamente a transmissão vetorial, indivíduos já infectados continuarão sob potencial risco de desenvolver a cardiopatia chagásica crônica (CCC), a principal causa de morbidade e mortalidade (BARBOSA, 2009).

Essa doença é causada pelo protozoário *T. cruzi* e seus transmissores naturais (vetores) são insetos da família *Reduviidae* (subfamília *Triatominae*) contaminadas com *T. cruzi*, permitindo sua inoculação no local da picada hematófaga (CHAGAS; VILELLA, 1922). A história natural da doença de Chagas é caracterizada por duas fases distintas- aguda e crônica. Na fase aguda, muitas vezes subclínica, os parasitas presentes na corrente sanguínea se espalham pelo organismo do hospedeiro mediante a replicação dentro de uma variedade de células nucleadas. A fase aguda exhibe período de incubação de uma a quatro semanas após a picada, podendo desenvolver-se uma lesão volumosa denominada chagoma, local, edematosa e eritematosa. Se a picada ocorrer perto dos olhos, poderá ocorrer com frequência quadro de conjuntivite com edema de pálpebra, sinal denominado de sinal de Romaña. Os pacientes também poderão apresentar alterações inespecíficas, tais como febre, sudorese, hepatoesplenomegalia, mialgia, miocardite branda, linfadenopatia, anorexia, leucocitose e, mais raramente, meningoencefalite. Na fase aguda, com duração de aproximadamente dois meses, o aparecimento de sintomas cardiovasculares ocorre em menos de 10% dos casos (PARADA *et al.*, 1997). Ao final do período de aproximadamente oito semanas, o paciente entrará na fase crônica da doença de Chagas. Inicialmente ele será portador da forma indeterminada da doença. Aproximadamente 30% desses pacientes progredirão para cardiopatia chagásica crônica em período que pode variar de dez a 30anos (PRATA, 2001). A forma indeterminada da doença de Chagas sempre foi assunto para longas discussões e preocupações conceituais nos vários grupos que por ela se interessaram. As

preocupações foram centralizadas fundamentalmente em aspectos anatômicos, funcionais e evolutivos, de história natural e terapêutica, e algumas discordâncias surgiram em razão de resultados não homogêneos obtidos em pesquisas realizadas em vários centros.

Desde os trabalhos iniciais de Carlos Chagas, a forma indeterminada já era conhecida (CHAGAS, 1916). Sendo a forma mais frequente (aproximadamente 60% da população de pessoas infectadas), sempre despertou interesse na sua caracterização e evolução. Um paciente apresenta forma indeterminada da doença de Chagas quando é assintomático, tem pelo menos duas reações sorológicas positivas para a doença, o eletrocardiograma de repouso, e o estudo radiológico do coração, esôfago e cólon estão normais (PRIMEIRA REUNIÃO DE PESQUISA APLICADA EM DOENÇA DE CHAGAS, 1985). Desde a descoberta da doença de Chagas em 1909 que a doença passou a ser considerada uma das possíveis causas do mal de engasgo, afecção endêmica existente no Brasil, cuja sintomatologia é a mesma da acalasia do esôfago, de ocorrência universal. Caracteriza-se pela perda do peristaltismo esofágico e falta de relaxamento do esfíncter esofágico inferior às deglutições, o que acarreta dificuldade de ingestão dos alimentos, que ficam em grande parte retidos no esôfago, causando a progressiva dilatação desse órgão. A semelhança das duas afecções levou muitos autores a acreditar que se tratasse da mesma e única entidade mórbida. O que as distinguia era a inusitada frequência do mal de engasgo em certas regiões do Brasil, em contraste com raridade da acalasia em qualquer país (REZENDE, 1995).

Estudos epidemiológicos em áreas endêmicas do Brasil demonstraram que 8-10% dos pacientes crônicos possuem a forma digestiva da doença (DIAS, 1997). A cardiopatia chagásica crônica apresenta alterações que variam desde alterações eletrocardiográficas assintomáticas até a doença cardíaca avançada, caracterizada por insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, fenômenos tromboembólicos e morte súbita. Pouco se sabe sobre a patogenia da miocardite chagásica, tendo sido propostas algumas teorias: teoria da lesão direta pelo *T. cruzi*; teoria da autoimunidade; teoria neurogênica, a qual propõe que a cardiopatia chagásica crônica seja consequência da destruição das células ganglionares parassimpáticas do sistema nervoso autônomo (SNA) do coração, secundária à ação do parasita na fase aguda da doença. Segundo essa teoria, a estimulação simpática permanente e não contrabalanceada resulta em dano miocárdico progressivo, culminando em insuficiência cardíaca, arritmias e morte (D'AVILA; ROSSEL; BELLEBARBA, 2002). A cardiopatia chagásica é considerada, então, uma cardioneuropatia.

Resultados de necropsias de estudos obtidos de vários centros mostraram que as lesões no sistema parassimpático são praticamente uma constante nas infecções por *T. cruzi*. Observou-se, também, que esse acometimento pode variar desde a destruição total dos neurônios até casos em que o número total de neurônios se encontrava, apenas, no limite inferior da normalidade, quando comparado ao controle. Essas alterações anatômicas implicam na depressão do controle vagal no coração (ROSSI, 1995). Não há, no entanto, nítida correlação anatomoclínica, sendo que a disautonomia cardíaca é encontrada em cerca de apenas 50% dos pacientes chagásicos assintomáticos (D'AVILA; INGLESSIS; D'AVILA, 1998). Por essa razão, autores acreditam que a ativação simpática e neuro-humoral seja evento tardio na história natural da doença (BESTETTI *et al.*, 1995). De acordo com esses autores, a ação inicial do parasita leva a dano miocárdico segmentar que, dependente da extensão, resulta em ativação neuro-humoral e remodelação cardíaca. A velocidade da progressão da cardiopatia é determinada, em última análise, pela quantidade de miocárdio afetado na fase aguda e pela intensidade da resposta neuro-humoral (D'AVILA; ROSSELL; BELLEBARBA, 2002).

1.2 A variabilidade da frequência cardíaca

A análise da variabilidade da frequência cardíaca consiste numa técnica não invasiva de avaliação do equilíbrio relativo entre as influências simpáticas e parassimpáticas no ritmo cardíaco. Dessa forma, é possível diagnosticar deficiências no controle do sistema autônomo sobre várias funções do organismo. O sistema nervoso autônomo atua controlando as variações na frequência cardíaca. Os ramos simpáticos e parassimpáticos controlam o ritmo dos batimentos cardíacos, atuando diretamente no nódulo sinoatrial, que é o marca-passo natural. As células do miocárdio se contraem periodicamente por natureza, mesmo que isoladas umas das outras em uma solução nutritiva. Algumas se contraem mais rapidamente, outras mais lentamente, mas, quando juntas, todas as células batem ao mesmo tempo, no ritmo da mais rápida. No nódulo sinoatrial, estão as células que disparam com frequências maiores, por isso é ele que determina o ritmo cardíaco. Quando as células do nódulo sinoatrial se contraem, o impulso elétrico da despolarização é conduzido de uma célula para outra, fazendo com que cada uma se contraia. Assim, o átrio direito é o primeiro a se contrair, seguido pelo átrio esquerdo. Dessa forma, o sangue contido nos átrios é bombeado para os ventrículos. A seguir esse impulso elétrico é conduzido rapidamente para os ventrículos por

meio do feixe de His, e esses se contraem também. Ao mesmo tempo em que as células do ventrículo se despolarizam, as células dos átrios estão se despolarizando e estes voltam a relaxar. A seguir, o mesmo acontece com os ventrículos, e o coração fica relaxado até que as células do nódulo sinoatrial voltem a se despolarizar. Pode acontecer de uma célula que não faz parte do nódulo sinoatrial se despolarizar antes das outras. Nesse caso acontece um batimento ectópico, o qual se trata de uma arritmia ou extrassístole. Normalmente, porém, o ritmo cardíaco é determinado pelo nódulo sinoatrial. Assim, o sistema nervoso autônomo consegue controlar o ritmo cardíaco, estimulando as células do nódulo sinoatrial. Portanto, estudando o ritmo cardíaco, pode-se avaliar a atuação do sistema nervoso autônomo (VANDERLEI *et al*, 2009).

O sinal de variabilidade da frequência cardíaca (HVR) é obtido diretamente do sinal do eletrocardiograma (ECG). O sinal do ECG apresenta uma forma de onda, resultado da soma dos campos elétricos gerados durante a despolarização e repolarização das células do miocárdio, durante os batimentos cardíacos. Dessa forma, é possível observar no ECG o instante no tempo em que se inicia cada contração do coração assim como o término do relaxamento. Baseando-se na informação sobre os instantes dos batimentos cardíacos, se faz o sinal R-R, o sinal de HVR, que descreve o intervalo entre batimentos consecutivos ao longo do tempo. Como é o sistema nervoso autônomo que controla o ritmo cardíaco, é possível obter, com a análise da variação dos intervalos dos batimentos, um indicador sobre a atuação dos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso sobre o nódulo sinoatrial.

1.3 Sistema Nervoso Autônomo (SNA)

O SNA é uma extensa rede de neurônios interconectados, amplamente distribuídos no organismo. Suas ações são tipicamente múltiplas, distribuídas e relativamente lentas. Opera ao longo do tempo, fazendo um balanço entre excitação e inibição, para obter um amplo controle, coordenado e graduado (SMITH; KAMPINE, 1990). A denominação de SNA foi criada pelo fisiologista britânico Jonh Langley (1853-1925), acreditando que seus componentes funcionariam em considerável grau de independência do restante do sistema nervoso. O conceito demonstrou-se errado e outros nomes foram propostos, mas nenhum deles se mostrou mais apropriado e o nome que prevaleceu, apesar de sua limitação, foi proposto por Langley.

Os corpos celulares de todos os neurônios motores viscerais do SNA localizam-se fora do sistema nervoso central, em agrupamentos celulares chamados gânglios. Os neurônios nesses gânglios são chamados de neurônios pós-ganglionares. Seus axônios conduzem o estímulo nervoso até o órgão efetuator, que pode ser músculo liso ou cardíaco. Os neurônios pós-ganglionares são controlados por neurônios pré-ganglionares, cujos corpos celulares situam-se na medula espinhal e no tronco encefálico.

O sistema nervoso autônomo é composto por um conjunto de neurônios situados no tronco encefálico e na medula espinhal. Apresenta duas divisões clássicas, a simpática e a parassimpática, as quais têm, de modo geral, funções contrárias.

Uma das principais diferenças entre os nervos simpáticos e parassimpáticos é que as fibras pós-ganglionares dos dois sistemas normalmente secretam diferentes neurotransmissores. Os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático secretam, principalmente, noradrenalina, razão pela qual são denominados neurônios adrenérgicos. A estimulação do SNA simpático também promove a secreção de adrenalina pelas glândulas adrenais ou suprarrenais. A noradrenalina é responsável pela taquicardia, aumento da pressão arterial e da frequência respiratória, além da constrição dos vasos sanguíneos da pele. O neurotransmissor secretado pelos neurônios pós-ganglionares do sistema parassimpático é a acetilcolina, razão pela qual são denominados colinérgicos, geralmente com efeitos antagônicos aos neurônios adrenérgicos. Dessa forma, a estimulação do SNA promove bradicardia, diminuição da pressão arterial e da frequência respiratória e outros efeitos antagônicos aos da adrenalina (SMITH; KAMPINE, 1990).

Em sua maioria as células ganglionares vagais estão localizadas nas almofadas gordurosas epicárdicas próximas ao nodo sinoatrial (SA) e atrioventricular (AV). Os vagos direito e esquerdo distribuem-se para diferentes estruturas cardíacas, sendo que o vago direito afeta o nodo SA predominantemente. A estimulação deste nervo reduz a frequência de disparo do nodo SA e pode até mesmo interromper este disparo por vários segundos. O nervo vago esquerdo inibe principalmente, o tecido de condução AV para produzir graus variáveis de bloqueio AV. A distribuição das fibras vagais eferentes, no entanto, superpõem-se. Como resultado desta superposição, a estimulação do vago esquerdo também deprime o nodo SA e a estimulação do vago direito impede a condução AV (SMITH; KAMPINE, 1990; LEVY; SCHWARTZ, 1994).

Como ocorre com os nervos vagos, as fibras simpáticas esquerdas e direitas são distribuídas para diferentes áreas do coração. Em contraste com a interrupção abrupta da resposta após a atividade vagal, os efeitos da estimulação simpática decaem gradualmente após interrompida a estimulação. Os terminais nervosos captam a maior parte da noradrenalina liberada durante a estimulação simpática e grande parte do restante é levada para longe pela corrente sanguínea. Estes processos são lentos. Além do mais, no início da estimulação simpática, os efeitos facilitadores sobre o coração atingem valores estacionários (*steady-state*) muito mais lentamente do que os efeitos inibitórios da estimulação vagal.

O início da resposta cardíaca à estimulação simpática é lento por dois motivos: a noradrenalina parece ser liberada lentamente pelos terminais nervosos simpáticos cardíacos. E os efeitos cardíacos da noradrenalina liberada pelos nervos são mediados, predominantemente por um sistema de segundo mensageiro relativamente lento. Portanto, a atividade simpática altera a frequência cardíaca e a condução AV muito mais lentamente do que a atividade vagal. Conseqüentemente, enquanto a atividade vagal pode exercer um controle batimento a batimento da função cardíaca, a atividade simpática não pode. As influências parassimpáticas, geralmente, preponderam com relação aos efeitos simpáticos do nodo sinoatrial (LEVY; ZIESKE, 1969; LEVY *et al.*, 2005).

O SNA atua sobre diferentes órgãos, de acordo com influências que recebe de muitos outros sistemas que, por esse motivo, são ditos que regulam a FC. Entre esses sistemas destacam-se:

- sistema respiratório - durante a inspiração a frequência cardíaca aumenta e no decurso da expiração, ela diminui. Esse fenômeno é conhecido como arritmia sinusal fásica ou respiratória (HIRSCH; BISHOP, 1981) e é mediado pela ativação e desativação do sistema vagal;

- sistema vasomotor - a pressão sanguínea e a frequência cardíaca interagem. Os barorreceptores são sensíveis às variações da pressão sanguínea, e esta informação é integrada pelo SNA, modulando a FC. A variação da FC afeta, por sua vez, a pressão sanguínea em uma relação proporcional. A pressão sanguínea e a FC formam um oscilador cuja frequência é situada em torno de 0,1Hz, formando, no caso da pressão, as chamadas ondas de Mayer (TEN HARKEL *et al.*, 1990);

- sistema termorregulador - as mudanças da temperatura do meio ambiente causam variações de baixíssima frequência na variabilidade de frequência cardíaca (KITNEY *et al.*, 1985);

- sistema renina-angiotensina - o aumento, diminuição ou deslocamento dos fluidos corporais, assim como as mudanças na concentração de cloreto de sódio (NaCl) no interstício podem modificar a variabilidade da frequência cardíaca. O sistema renina-angiotensina é modulado pelas alterações no volume de fluidos corporais e estas, por sua vez, regulam o sistema simpático (AKSELROD *et al.*, 1981); e

- sistema nervoso central - também é conhecido o fato de que o estado emocional do indivíduo modifica a frequência cardíaca. Existem pesquisas demonstrando como o estresse e os diferentes estádios do sono afetam a VFC (CERRUTI *et al.*, 1991). Portanto, resta claro que a VFC fornece informações do sistema cardiovascular, como também informa sobre o estado de sistemas fisiológicos diferentes, cuja medição direta muitas vezes é procedida de maneira invasiva.

1.4 O SNA e o sistema cardiovascular

Embora o coração possua os próprios sistemas intrínsecos de controle e possa operar, sem quaisquer influências nervosas, a eficácia da ação cardíaca pode ser modificada pelos impulsos reguladores do sistema nervoso autônomo no nodo sinoatrial (JONG; RANDALL, 2005). Enquanto isso o efeito da estimulação vagal do SNA, sobre o nodo sinoatrial, é causar hiperpolarização e reduzir a frequência de despolarização. Por sua vez, esses efeitos implicam algumas conseqüências, como: aumento da FC, aumento do volume de ejeção e vasoconstrição na estimulação simpática - e redução do volume de ejeção e vasodilatação - na estimulação parassimpática. As divisões - simpática e parassimpática - do SNA operam paralelamente. Na maioria das vezes, no entanto, seus níveis de atividade são opostos: quando uma tem sua atividade alta, a outra tende a tê-la baixa. No caso da frequência cardíaca, a atividade simpática resulta no seu aumento, enquanto, a parassimpática resulta em sua redução (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2000). O tempo de resposta do coração para a estimulação simpática é relativamente curto, levando cerca de cinco segundos para iniciar o aumento da frequência cardíaca e quase 30 segundos para alcançar seu ponto de constância. Já a resposta para a estimulação parassimpática é praticamente instantânea, levando cerca de 0,4

segundos. Durante o repouso, sem nenhuma estimulação, ambos os sistemas estão ativos, porém a atividade parassimpática é predominante. Nesse momento, os resultados da relação dos SNA simpático e SNA parassimpático são constantemente alterados, na tentativa do SNA de conseguir o “melhor estado”, considerando todos os estímulos internos e externos (HAINSWORTH, 1995; VALIMAKI; RANTONEN, 1999).

Considerando o fato de o átrio direito e a onda P do sinal de ECG refletirem a despolarização dos átrios após a excitação do nodo sinoatrial, a escolha óbvia para estudo da atuação do SNA no coração é o estudo dos intervalos das ondas P. A onda P, no entanto, apresenta amplitude baixa, o que resulta numa dificuldade adicional na sua distinção no sinal. O complexo QRS, no entanto, quase sempre apresenta uma grande amplitude, facilitando sua identificação no ECG, além de uma melhor relação sinal-ruído e resolução de frequência em relação a onda P. Assim, para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca, passou-se a usar os intervalos entre as ondas R como representação do período decorrido entre dois batimentos cardíacos (KITNEY; ROMPELMAN, 1987; MALIK; CAMM, 1995).

1.5 Sistema nervoso autônomo e doença de Chagas

O sistema nervoso autônomo nos pacientes chagásicos é estudado exaustivamente, porém permanece desafiador esclarecer o seu papel na patogênese da cardiopatia chagásica crônica. Sabe-se que o acometimento do SNA ocorre pela destruição de neurônios, evento iniciado já na fase aguda, principalmente aqueles dos gânglios parassimpáticos. Estas lesões se relacionam à ruptura de nichos de amastigotas (SIQUEIRA-BATISTA; MORAIS, 2007).

Vários estudos foram realizados ao longo desses anos. Chagas e Vilella (1922) reportaram em seus estudos comprometimento autonômico na cardiopatia chagásica crônica, demonstrando pouca ação cronotrópica da atropina. Oria e Ramos (1949) correlacionam alterações autonômicas do coração em portadores de megaesôfago. Posteriormente, Koberle (1959), utilizando a técnica de contagem neuronal sistematizada, registrou um envolvimento dos plexos neurais intramurais e redução numérica das células nervosas parassimpáticas em indivíduos acometidos. Estudos experimentais descreveram os danos sofridos pelo SNA sob a forma de agressão às fibras intra e extraganglionares (TAFURI; RASO, 1962). Foram demonstradas em registros de necropsias lesões do sistema nervoso intracardíaco de pacientes chagásicos e observações de que as estruturas nervosas do coração eram acometidas de forma

polifocal, difusa e imprevisível quanto à intensidade e à localização. Observam-se oscilações na frequência cardíaca e menor elevação na pressão diastólica, quando ocorre estímulo simpático nos pacientes sem insuficiência cardíaca congestiva, o balanço simpático - parassimpático no coração permanece controverso. Em estudos realizados em ratos, demonstrou-se um predomínio da atividade simpática na fase aguda, sendo esta a possível causa da taquicardia transitória nessa fase (D'AVILLA; GOTTBORG *et al.*, 1995).

A disautonomia cardíaca é fenômeno precoce na doença de Chagas, podendo preceder a disfunção ventricular esquerda (RIBEIRO *et al.*, 2001). Os índices que refletem ação parassimpática foram significativamente menores nos indivíduos chagásicos (MADY; NACRUTH, 1995; STOLF *et al.*, 1978). Outros estudos, porém, sugerem que a disautonomia parassimpática não é a causa, mas pode ser alteração secundária ao dano funcional do miocárdio (RIBEIRO; MORAES, 2001). Marin Neto *et al.* (1998) não encontraram alterações precoces na função autonômica de pacientes com a forma indeterminada da doença. Por outro lado, os pacientes com a forma digestiva da doença apresentavam resultados alterados aos testes de manobra de Valsalva e testes provocativos com fenilefrina e ao teste de inclinação mesmo sendo assintomáticos do ponto de vista cardiovascular (MARIN NETO *et al.*, 1998). Como já observado, a literatura demonstra a agressão anatômica ao sistema nervoso autônomo, simpático e parassimpático, e pesquisas são realizadas no intuito de esclarecer a importância e as consequências funcionais dessa agressão. Vários estudos foram realizados de formas diversas para o esclarecimento da disautonomia cardíaca na doença de Chagas. Publicações empregando a análise do intervalo RR no eletrocardiograma clássico foram efetuadas em diversos grupos de pacientes com doença de Chagas e identificaram graus variáveis de acometimento autonômico (JUNQUEIRA JR; VEIGA, 1984; JUNQUEIRA JR; SOARES, 2002). Outros estudos avaliando a variabilidade da frequência cardíaca evidenciaram redução significativa do componente simpático no balanço simpátovagal ao eletrocardiograma dinâmico de 24h (CARRASCO *et al.*, 1997).

1.6 Avaliação da função autonômica

Há várias formas de avaliação da atividade autonômica cardiovascular que poderiam ser empregadas. Dentre elas, se destaca, a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a qual avalia a atividade vagal tônica sobre o coração.

A análise da VFC baseia-se na observação do ritmo sinusal, o qual apresenta certo grau de variação, considerada normal nos indivíduos sadios. Essa variação é provocada por modificações no tônus autonômico, traduzida no eletrocardiograma pela variação ciclo a ciclo do intervalo R-R do QRS. Assim, a modulação vagal ou parassimpática diminui a frequência cardíaca e, conseqüentemente, aumenta a VFC, enquanto a modulação simpática aumenta a frequência cardíaca, diminuindo, portanto, a VFC (KOCHIADAKIS *et al.*, 1996). De acordo com a teoria vigente, baixa VFC expressa depressão do componente parassimpático e conseqüente predomínio da atividade simpática, exercida por meio da liberação de noradrenalina em grande quantidade no miocárdio. Os efeitos tóxicos da noradrenalina resultam em aumento de consumo de oxigênio miocárdico e diminuição do limiar para o desenvolvimento de arritmias ventriculares complexas, além da ativação dos sistemas renina-angiotensina e arginina-vasopressina (BASHIR *et al.*, 1991).

Diversos trabalhos estudaram a associação entre a VFC e eventos cardiovasculares, sendo que a maioria desses trabalhos foi realizada em pacientes após infarto do miocárdio (KLEIGER *et al.*, 1987; Van BOVEN *et al.*, 1998; MAKIKALIO *et al.*, 2000). Van Boven *et al.* (1998) observaram que a depressão da VFC associou-se a eventos clínicos adversos, em estudo onde inclui pacientes com angina estável e função ventricular preservada. Em estudo realizado em 2000 (MAKIKALIO *et al.*, 2000), a depressão da variabilidade da frequência cardíaca também se mostrou preditor clínico importante de mau prognóstico em pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo após infarto agudo do miocárdio. Outro estudo (PETRETTA *et al.*, 1999), que incluiu pacientes com fração de ejeção menor do que 40%, por disfunção cardíaca de origem isquêmica ou idiopática, revelou que a VFC apresentou valor prognóstico independente e foi útil na estratificação de pacientes de alto risco para evento fatal. Desta forma, o estudo da função do sistema nervoso autônomo pode oferecer informações fisiopatológicas importantes, bem como pode ser utilizado como índice prognóstico em pacientes com diferentes doenças cardiovasculares.

Esses trabalhos encontram nítida relação entre a redução da VFC e maior grau de disfunção ventricular esquerda, aumento do risco de morte súbita e pior prognóstico. Outro aspecto relevante refere-se ao fato de que a função autonômica dos pacientes com doença de Chagas, seja na miocardiopatia ou na forma indeterminada, é pouco estudada, provavelmente pelo baixo impacto da doença em países desenvolvidos. Alguns autores, na tentativa de estabelecer correlação entre as alterações do sistema nervoso autônomo e a etiopatogenia da miocardite chagásica, estudaram pacientes que apresentavam tanto a forma indeterminada da

doença, como pacientes com miocardiopatia chagásica. Vallejo, Reyes e Gonzalez Hermosillo (1997) compararam a VFC entre pacientes com miocardiopatia chagásica e de outras etiologias. Os autores observaram que os pacientes com miocardiopatia chagásica apresentavam mais alterações autonômicas do que os restantes. Iosa *et al.* (1991) compararam a VFC entre indivíduos chagásicos com a forma indeterminada da doença e indivíduos chagásicos com alterações no eletrocardiograma. Villar e Contreras (1996), estudando a VFC em indivíduos com a forma indeterminada da doença de Chagas, encontraram disfunção do sistema nervoso autônomo na ausência de outras alterações.

Em outro estudo, Ribeiro *et al.* (2002) também analisaram, por meio da VFC, a função autonômica de pacientes chagásicos indeterminados, aqueles com alteração na contratilidade segmentar e em pacientes com fração de ejeção menor do que 30%. Os autores encontraram alterações compatíveis com disautonomia vagal precoce, com presença de alterações nos índices que refletem atividade parassimpática. Esses mesmos autores (RIBEIRO *et al.*, 2001), em outro trabalho, utilizaram três diferentes métodos para avaliar a função autonômica de pacientes chagásicos na forma indeterminada (inclusive VFC). Ao final do estudo, observaram que a disautonomia cardíaca é fenômeno precoce na doença de Chagas, podendo preceder a disfunção ventricular esquerda. Mais uma vez, os índices que refletem ação parassimpática foram significativamente menores nos indivíduos chagásicos.

Dois outros estudos (OLIVEIRA *et al.*, 2002; JUNQUEIRA; SOARES, 2002) encontraram disfunção autonômica parassimpática precoce em chagásicos indeterminados, utilizando outra metodologia, que foi a resposta da pressão arterial e frequência cardíaca à manobra de Valsalva. O conjunto desses resultados sugere que a disautonomia é fenômeno precoce na doença de Chagas. Além disso, essa alteração poderia determinar o aparecimento da disfunção ventricular nas fases mais avançadas da doença. Outros estudos, porém, sugerem que a disautonomia parassimpática não é a causa, mas pode ser alteração secundária ao dano funcional miocárdico (D'AVILA; INGLESSIS; D'AVILA, 1998). Marin-Neto *et al.* (1998) não encontraram alterações precoces na função autonômica de pacientes com a forma indeterminada da doença, avaliada pela resposta à manobra de Valsalva a testes provocativos com fenilefrina e ao teste de inclinação. Por outro lado, os pacientes com a forma digestiva da doença demonstraram resultados alterados nestes testes, mesmo sendo assintomáticos do ponto de vista cardiovascular. Os autores concluíram que a disautonomia cardíaca estava presente em pacientes que tinham apenas sintomatologia digestiva, mas não na forma indeterminada da doença.

Em síntese, as informações disponíveis na literatura sobre o envolvimento do sistema neurovegetativo cardiovascular na fase indeterminada da doença de Chagas continua controverso, assim como seu papel na etiopatogenia da doença. Contrastando com essa situação, observou-se que, na forma digestiva da doença, a denervação é o maior, senão exclusivo, fator etiopatogênico responsável pelo megaesôfago e megacólon (MARIN NETO; AMORIM, 1995).

1.7 Ecocardiograma na doença de Chagas

A ecocardiografia fornece informações importantes sobre a estrutura e funções cardíacas (sistólica e diastólica), que, juntamente com a eletrocardiografia, faz com que se conheçam as alterações descritas nessa doença e suas repercussões cardíacas. Fato importante e reconhecido na literatura é que o acometimento do coração é responsável pela elevada morbimortalidade da doença secundária à morte, principalmente por arritmia, insuficiência cardíaca ou por fenômenos tromboembólicos.

O diagnóstico do acometimento cardíaco pode ser realizado por dados epidemiológicos, achados clínicos, alterações eletrocardiográficas (ROSENBAUM; ALVAREZ, 1955), assim como alterações radiológicas e ecocardiográficas.

A doença de Chagas apresenta curso clínico bifásico (fase aguda e crônica), podendo se manifestar sob várias formas: fase aguda, doença de Chagas aguda, passada esta fase, aparente ou inaparente, se não for realizado tratamento específico, ocorre redução espontânea da parasitemia com tendência à evolução para as formas crônicas: indeterminada, cardíaca, digestiva e cardiodigestiva (BRASIL, 2005).

As alterações cardíacas que ocorrem na fase aguda, miocardite chagásica aguda, são infreqüentes, podendo ocorrer em 1 a 5% dos pacientes que apresentam a fase aguda, que, por sua vez, se manifestam em apenas 1% dos infectados (LARANJA *et al.*, 1956).

Em 1997, Parada estudou um grupo de 58 pacientes e suas alterações ecocardiográficas na fase aguda da doença de Chagas, sendo os principais achados: 52% dos pacientes estudados apresentaram alterações ecocardiográficas, em 42% foi detectada presença de derrame pericárdico, 6% apresentaram algum grau de dilatação do VE, em 21%

foram demonstradas alterações da contração segmentar (discinesia anterior ou apical) e 63% dos pacientes apresentaram FE normal.

Na forma indeterminada, embora a ausência de anormalidades clínicas, eletrocardiográficas e radiológicas significativas caracterize esta fase da doença, a literatura observa alterações morfofuncionais cardíacas, quando se utiliza métodos complementares mais sofisticados, tais como: ergometria (GALLO JUNIOR *et al.*, 1975), provas autonômicas não invasivas (MENEZES JUNIOR *et al.*, 2000), cintilografia miocárdica (ARREAZA *et al.*, 1983) e ecocardiografia (ACQUATELLA *et al.*, 1980).

Na forma indeterminada, os achados ecocardiográficos consistem em: função ventricular esquerda, diâmetros ventriculares e espessura das paredes dentro dos limites da normalidade (IANNI *et al.*, 2001). Nesta fase, entretanto, podem ser encontradas alterações segmentares da contratilidade envolvendo a parede posteroinferior e o ápex de VE, sendo, não raro, o achado de pequenos aneurismas apicais (FONSECA; MARTINS, 2010).

Em estudo com o uso do Doppler tecidual, foi demonstrado retardo no tempo de contração isovolumétrica regional ao longo do septo interventricular, denotando distúrbio precoce da dinâmica de encurtamento no eixo longitudinal (BARROS *et al.*, 2001).

A cardiopatia chagásica crônica pode se manifestar com uma riqueza de alterações ecocardiográficas, podendo apresentar-se na forma de miocardiopatia dilatada, onde se observam aumento dos diâmetros cavitários, diminuição da fração de ejeção, comprometimento do VD e regurgitações mitral e tricúspide por dilatação dos anéis valvares secundários à dilatação ventricular (ACQUATELLA, 2007). Alterações da contração segmentar podem estar presentes nessa fase. Os segmentos predominantemente acometidos são a parede íferoposterior do VE e ápex (ORTIZ *et al.*, 1987). A presença de aneurisma do VE é achado comum na parede apical, estando associado a fenômenos tromboembólicos mais comumente associados à presença de trombos na região apical do VE (CAROD-ARTAL *et al.*, 2005).

A presença de alterações segmentares e, principalmente, da disfunção ventricular esquerda implica piora significativa do prognóstico (RASSI *et al.*, 2006).

A cardiopatia chagásica pode comprometer ambas as fases da diástole, determinando inicialmente alterações no relaxamento ventricular e progressivamente

alterações relacionadas com a complacência da câmara e, mesmo em um comprometimento focal e de menor intensidade, pode promover alterações no enchimento ventricular (FONSECA; MARTINS, 2010).

A ecocardiografia firma-se como importante ferramenta propedêutica na avaliação do paciente com doença de Chagas, tendo importante papel na fase aguda e identificando pacientes com pior prognóstico. Apresentando na forma indeterminada papel fundamental no acompanhamento longitudinal, detecção precoce de alterações e determinação da evolução para cardiopatia crônica. Na cardiopatia crônica estabelecida possibilita informações importantes das dimensões cavitárias, contratilidade segmentar e global - ventricular, função diastólica, presença de aneurisma e trombos intracavitários, elementos de grande impacto na estratificação de risco nesta doença (FONSECA; MARTINS, 2010).

1.8 Manometria e doença de Chagas

As lesões do sistema nervoso entérico causadas pela doença de Chagas e sua associação com visceromegalias foi comprovada definitivamente na década de 1950 (KOBBERLE; NADOR, 1955).

Koberle, em estudo amplamente difundido, descreveu e quantificou o acometimento dos neurônios do plexo de Auerbach em pacientes chagásicos, relatando haver destruição em torno de 90% destes neurônios em pacientes com megaesôfago. Relatou surgimento de alterações motoras quando 50% destas estruturas estiverem comprometidas. E, por fim, verificou a diminuição do número de neurônios em indivíduos normais com o avanço da idade (REZENDE, 2002).

Em 1958, Rezende e Rassi concluíram em estudo acerca das relações entre megaesôfago e cardiopatia chagásica crônica que, quando atingido pela infecção, o esôfago apresenta a enfermidade mais precocemente do que o coração. O megaesôfago constitui manifestação digestiva da doença de Chagas encontrada desde a infância até idades avançadas. Foi evidenciada incidência maior no Brasil do que em países do Cone Sul.

Neste país, pelo menos 10% dos infectados desenvolvem a forma grave cardíaca ou digestiva da doença. Nas regiões centrais do Brasil, a forma digestiva parece apresentar-se de modo mais grave (DIAS, 1992).

Em 1980, Teixeira *et al* demonstraram ocorrer afinidade seletiva e aderência do *T. cruzi* aos linfócitos imunes das células do plexo mioentérico sensibilizadas pelo parasita, causando lesão neuronal. Este fato relaciona-se ao possível reconhecimento de um determinante antigênico de reação cruzada, e demonstra haver alto grau de especificidade na destruição dos neurônios na doença de Chagas.

A doença de Chagas denota um modelo de desnervação intrínseca do trato gastrointestinal humano (MENEGUELLI, 1985). É conhecido que a motilidade do esôfago depende do impulso vagal e que se caracteriza pelo peristaltismo (BRASIL, 1956).

A manometria esofágica consiste de um método complementar de diagnóstico que estuda a atividade propulsora do esôfago, dos esfíncteres superior e inferior, das contrações da faringe e de todas as relações entre esses elementos, por intermédio da medida de suas pressões intraluminais (CORSI e GAGLIARDI, 2001). As alterações manométricas na doença de Chagas compreendem um grande espectro e vão desde pequenas alterações motoras até alterações mais importantes, como acalasia e aperistalse (REZENDE FILHO, 2001).

Em 1981, Dantas demonstrou que, em indivíduos com esofagopatia chagásica, o EEI possuía comprimento menor, eles apresentavam abertura tardia após estímulo da deglutição e exibiam menor duração do que nos indivíduos não chagásicos. Outro achado configura o terço inferior do esôfago apresentando maior perda da contratilidade em relação ao superior, com a presença de ondas síncronas, não peristálticas (DANTAS, 1978).

Dantas (1993) estudou em pacientes chagásicos a relação entre motilidade do esôfago e sintomas esofágicos com a pressão do EEI, concluindo não haver relação entre pressão do EEI e os resultados dos exames radiológico, manométrico e endoscópico do esôfago ou com referência ou não a disfagia e regurgitação. Acreditou ser o fator mais importante no desenvolvimento da esofagopatia, tanto chagásica, como na acalasia idiopática a pressão do EEI, cuja pressão basal média foi de 20mmHg nos chagásicos.

1.9 Justificativa

Em razão da importância da doença de Chagas no local, considerada atualmente a quarta moléstia de maior impacto na América Latina- acometendo entre 16 e 18 milhões de indivíduos e deixando sob risco de aquisição da infecção pelo menos outros 80 milhões, cerca

de um quarto de toda população latino-americana, (WHO, 2003) - foi que se manifestou interesse na realização deste experimento, ora relatado.

Indivíduos já infectados continuarão sob o potencial risco de desenvolver cardiomiopatia chagásica crônica, a principal causa de morbidade e mortalidade.

Representando essa patologia um modelo de desnervação intrínseca do trato gastrointestinal (OLIVEIRA, 1985) e, embora o SNA nos pacientes chagásicos tenha sido estudado exaustivamente, permanece desafiador o seu papel na patogênese do adoecimento na fase crônica, seja cardíaca ou digestiva. Como já observado, a literatura demonstra a agressão anatômica do SNA, simpático e parassimpático. Estudos sugerem que as anormalidades do SNA são muito provavelmente secundária e parcialmente reversíveis, como demonstrado pelo benéfico uso de antagonistas neuro-humorais em pacientes chagásicos com comprometimento cardíaco (D'AVILA *et al.*, 1998). Vários estudos foram realizados e de formas diversas para o esclarecimento da disautonomia na doença de Chagas; publicações empregando a análise do intervalo RR no eletrocardiograma foram realizadas em diversos grupos com doença de Chagas e identificados graus variáveis de acometimento autonômico (JUNQUEIRA JR; VEIGA, 1984; JUNQUEIRA JR; SOARES, 2002) .

É conhecido o fato de que, embora a ausência de manifestações clínicas seja a característica mais importante da forma indeterminada, quando estudada por métodos propedêuticos mais sensíveis, proporção variável de pacientes na forma indeterminada ou sem cardiopatia aparente mostram alterações estruturais ou funcionais do coração e do trato digestivo (RIBEIRO; ROCHA, 1998). Na ecocardiografia, a forma indeterminada apresenta comumente os seguintes achados: função ventricular esquerda, diâmetros ventriculares e espessura das paredes dentro dos limites da normalidade (IANNI *et al.*, 2001), podendo ser encontradas alterações segmentares da contratilidade envolvendo a parede posteroinferior e o ápex de VE, sendo, não raro, o achado de aneurismas apicais (FONSECA; MARTINS, 2010). Na avaliação por Doppler tecidual, estudos demonstram retardo no tempo de contração isovolumétrica regional ao longo do septo interventricular, denotando distúrbio precoce da dinâmica de encurtamento no eixo longitudinal (BARROS *et al.*, 2001).

As alterações manométricas na doença de Chagas compreendem um grande espectro e vão desde pequenas alterações motoras até alterações mais importantes, como acalasia e aperistalse (REZENDE FILHO, 2001). Importante é salientar que a motilidade do

esôfago depende do impulso vagal normal e que se caracteriza pelo peristaltismo (BRASIL, 1956).

Faltam se conhecer a possível relação da função autonômica cardiovascular com as alterações da função diastólica do VE, e distúrbios motores esofágicos, nos pacientes na fase indeterminada da doença de Chagas.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Estudar a motilidade esofágica e a função ventricular por ecocardiografia e sua relação com variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos chagásicos na forma indeterminada.

2.2 Específicos

- Mensurar a variabilidade do RR pela avaliação eletrocardiográfica;
- mensurar as funções ventriculares (sistólica, diastólica) pelo ecocardiograma transtorácico;
- mensurar a função motora esofágica; e
- estudar a correlação entre variabilidade da frequência cardíaca e função motora esofágica em indivíduos chagásicos na forma indeterminada.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 População estudada

Foram selecionados 32 pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas, confirmada pela presença de, pelo menos, duas reações sorológicas (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta ou ensaio imunoenzimático-Elisa), procedentes do Ambulatório de Doença de Chagas do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará. Esses pacientes foram encaminhados, em sua maioria, do hemocentro para esse ambulatório após a detecção de sorologia positiva para a doença nos exames de triagem para doação de sangue.

Foram selecionados também oito indivíduos saudáveis.

Após receberem esclarecimentos e lerem as informações sobre o estudo, todos os voluntários selecionados deram o consentimento formal e escrito para participarem do protocolo de pesquisa, conforme as normas de ética vigentes para pesquisa em humanos (**Apêndice A**).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará, sob o número 100.09.05 em 03/11/09 (**Apêndice C**).

Os indivíduos foram divididos em dois grupos:

- a) grupo I - controle, pessoas saudáveis, com sorologia negativa para doença de Chagas; e
- b) grupo II - indeterminado, portadores da forma indeterminada da doença de Chagas.

Todos eles foram submetidos a uma avaliação inicial, que constou de exame clínico completo e exames subsidiários - eletrocardiograma de repouso, radiografia de tórax e esofagograma.

A forma indeterminada da doença foi definida segundo critérios já estabelecidos: indivíduos assintomáticos em relação aos aparelhos cardiovasculares e digestivos, com no mínimo, dois testes sorológicos positivos para doença de Chagas e com eletrocardiograma,

estudo radiológico do tórax e exames contrastados de esôfago e colón normais. (PRIMEIRA REUNIÃO DE PESQUISA APLICADA EM DOENÇA DE CHAGAS, 1985).

O grupo-controle (GI) de pessoas saudáveis, sem doenças sistêmicas ou cardiovasculares com sorologia negativa para doença de Chagas.

Foram critérios de exclusão:

- 1) idade superior a 55 anos;
- 2) ritmo cardíaco não sinusal;
- 3) presença de distúrbios de condução ao eletrocardiograma (ECG);
- 4) hipertensão arterial sistêmica;
- 5) *Diabetes mellitus* ou tolerância reduzida á glicose;
- 6) doença pulmonar obstrutiva crônica;
- 7) doenças da tireóide;
- 8) episódio prévio de doença reumática aguda;
- 9) insuficiência renal;
- 10) distúrbios hidroeletrólitos;
- 11) anemia - hemoglobina (Hb) < 10g/dl;
- 12) alcoolismo definido como consumo semanal de 420g de etanol;
- 13) gravidez;
- 14) qualquer outra doença significativa crônica ou aguda; e
- 15) utilização de medicamentos com efeito sobre o aparelho cardiovascular ou sistema nervoso autônomo.

Um total de 16 pacientes foi excluído após avaliação preliminar. Três por serem diabéticos, quatro por apresentarem distúrbios de condução pelo ramo direito, quatro por serem hipertensos, cinco por não apresentarem condições sociais para realização dos exames.

Dezesseis pacientes apresentaram as características estabelecidas para inclusão no estudo no grupo II (INDETERMINADO). Esses pacientes foram submetidos a monitorização

eletrocardiográfica ambulatorial de 30 minutos (n=15), ecocardiograma transtorácico (n=16) e manometria esofágica (n=11).

O grupo I (CONTROLE) constou de oito indivíduos saudáveis, sem doenças sistêmicas ou cardiovasculares, os quais foram submetidos aos mesmos procedimentos do grupo de estudo: monitorização eletrocardiográfica por 30 minutos (n=8), ecocardiograma transtorácico (n=7) e manometria esofágica (n=6).

3.2 Métodos

3.2.1 Rotina geral do protocolo

Após realização da seleção dos voluntários, foram solicitados os exames laboratoriais, o eletrocardiograma de repouso de 12 derivações, radiografia de tórax e os exames contrastados digestivos (no caso de indivíduos incluídos no GII (INDETERMINADO). Realizava-se, então, posteriormente, a marcação do ecocardiograma transtorácico. Uma data então era agendada para realizar a monitorização eletrocardiográfica de 30 minutos e manometria esofágica.

Orientava-se os voluntários a comparecer ao Hospital Universitário Walter Cantídio, ao laboratório de pesquisa em Gastroenterologia, no dia e horário marcado, quando eram recepcionados e encaminhados para realização dos exames.

Para efetivação do exame de monitorização eletrocardiográfica de 30 minutos, os voluntários eram orientados a permanecer confortáveis, trajados com vestimentas, que não lhes causassem sensação de frio ou calor; eram, então, postos em posição supina em ambiente tranquilo e sem ruídos. Neste momento, era aplicado o questionário de sintomas (**Apêndice B**).

3.2.2 Monitorização eletrocardiográfica de 30 minutos (análise da variabilidade da frequência cardíaca)

Após assumir a posição supina, o voluntário era orientado a relaxar e respirar regularmente. A monitorização eletrocardiográfica de 30 minutos para análise da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada utilizando-se a captação dos batimentos

cardíacos por meio de equipamento da marca Micromed, (Figura 1) com uso de 03 canais, sendo:

- ° Ch (1) correspondente a derivação V5;
- ° Ch (2) correspondente a derivação V1; e
- ° Ch (3) correspondente a derivação AVF.

A captação dos batimentos era realizada por um período mínimo de 30 minutos de registro livre de artefatos, para que o exame fosse elegível para o estudo.

Somente ciclos RR com batimentos de morfologia considerada normal, nos quais a duração do ciclo estivesse dentro de 25% da duração do ciclo precedente, foram incluídas para análise da variabilidade, sendo assim abolidos os batimentos ectópicos e artefatos (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996).

A análise da variabilidade nos seus diferentes aspectos seja no domínio do tempo, estudados os índices: desvio-padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN); número de diferenças de intervalos RR consecutivos superiores a 50ms (NN50); percentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem 50ms (pNN50); integral do histograma (número total de intervalos RR) dividida pelo máximo da distribuição de densidade (Rr triangular), ou seja no domínio da frequência, avaliadas em três bandas: VLF (0-0,04Hz), LF (0,04-0,15Hz), HF (0,15-0,4Hz) denominadas respectivamente, muito baixa frequência, baixa frequência, alta frequência, estudadas com relação a energia absoluta, energia relativa e energia em unidades normalizadas, foi feita com auxílio do Kubios HRV *analyses software* for Windows o qual é fornecido gratuitamente para pesquisa, sob solicitação ao Dr. Pasi A. Karjalainen da Universidade de Kuopio, na Finlândia como exemplificada na figura 2.

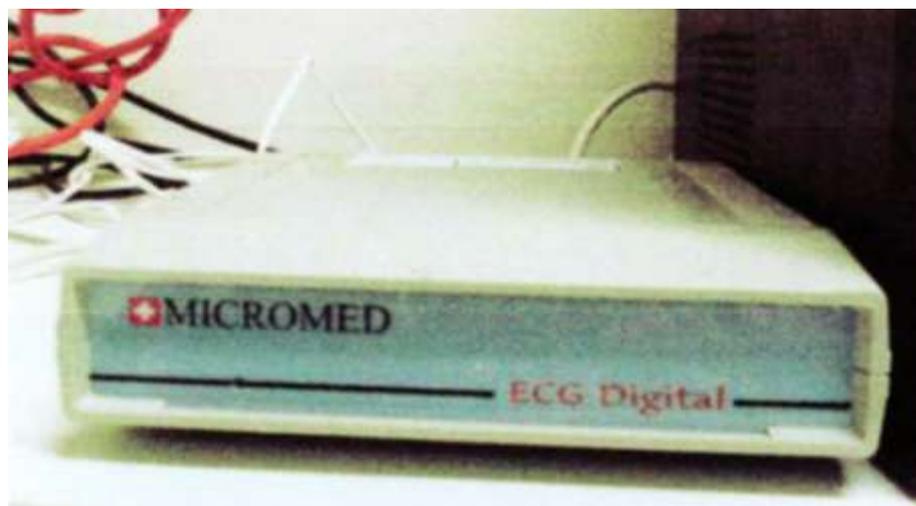


Figura 1- Ilustração do aparelho modelo Wincardio, marca Micromed, Brasília, Brasil para avaliação eletrocardiográfica da variabilidade do R-R.

HRV Analysis Results

Page 1/1

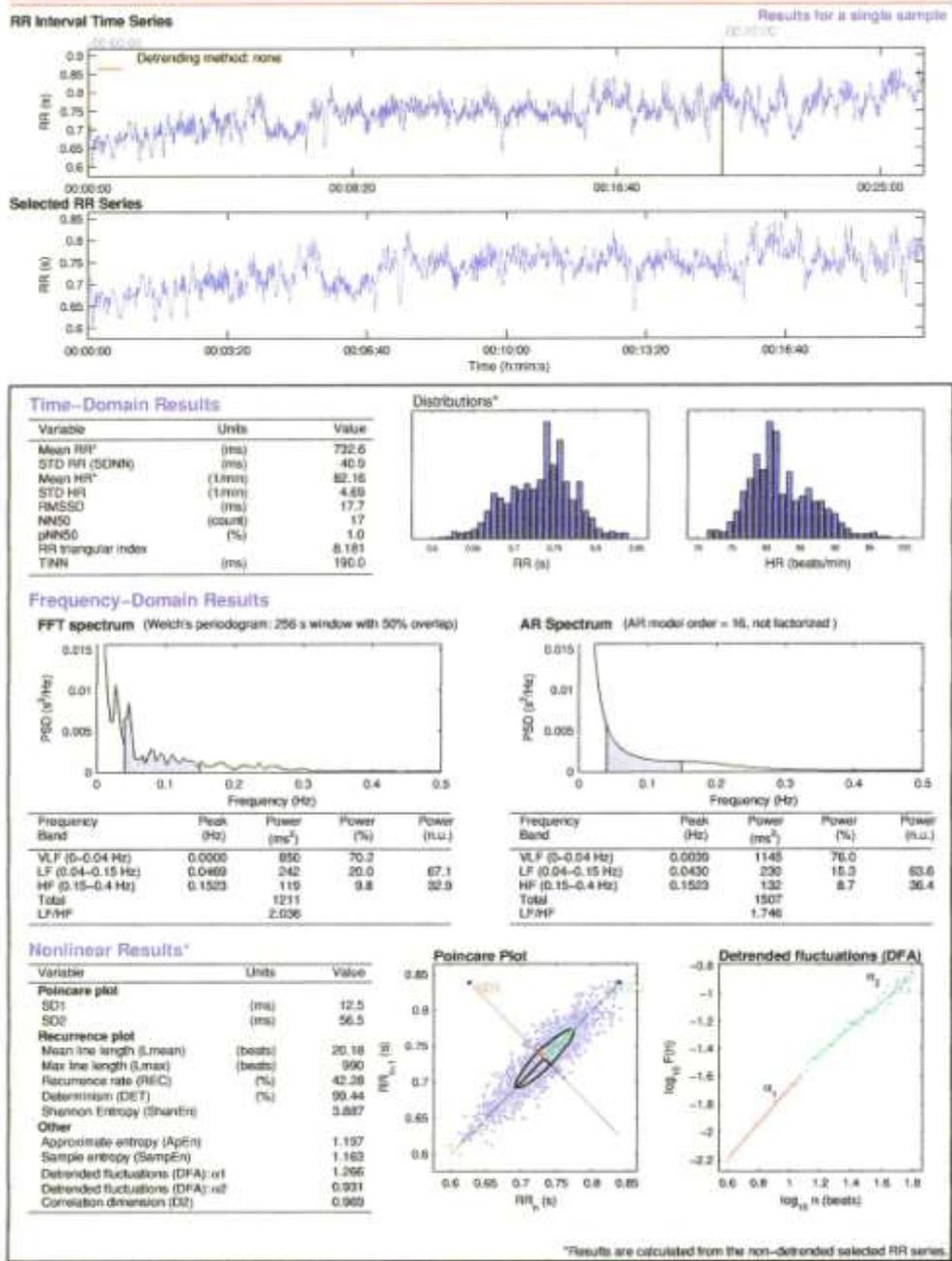


Figura 2- Representação gráfica: análise da VFC no Kubios HVR *Software for Windows*. Os métodos utilizados para análise da VFC foram: o domínio do tempo utilizando-se os índices extraídos das variações temporais dos ciclos em milissegundos (ms) ou dos percentuais de flutuação observados em ciclos subjacentes (%); o domínio da frequência módulo de análise espectral sendo usados basicamente dois algorítmicos, um através da transformada de Fourier (FFT) e outro através do modelo autorregressivo (AR), com três faixas de frequência: VLF, LF, HF. Foram calculados os seguintes parâmetros: energia absoluta em cada banda e energia total, energia normalizada em cada banda (com uma percentagem da energia total); energia relativa nas bandas LF e HF (em comparação com a energia total nessas duas bandas); razão LF/HF.

3.2.3 Ecocardiograma transtorácico

Os exames foram realizados com aparelho ecocardiográfico da marca GE, modelo Vivid 7, com um transdutor de 2-4 MHz, realizado por um só examinador, com registro de imagens por videoprinter. Durante o procedimento, o indivíduo permanecia em decúbito lateral esquerdo com o membro superior fletido sob a cabeça. Após o preparo da pele, eletrodos descartáveis eram aderidos a região da fúrcula esternal no 4º espaço intercostal (EIC) esquerdo, ao nível da linha hemiclavicular, e no quarto espaço intercostal direito, linha hemiclavicular, para registro contínuo da derivação MC5, conforme figura 3.

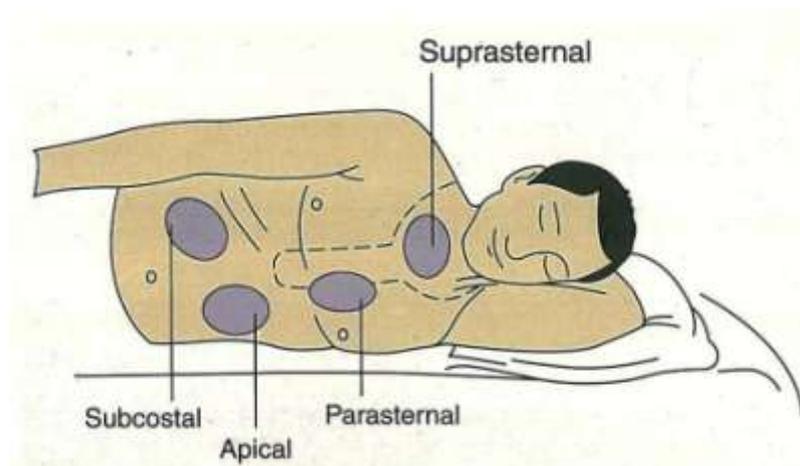


Figura 3- Ilustração dos cortes ecocardiográficos
Fonte: Extraído de Otto, 2008.

As imagens foram obtidas seguindo-se as recomendações da Canadian Society of Echocardiography (RAKOWSKI *et al.*, 1996) a partir de cortes ecocardiográficos convencionais e posicionando-se o transdutor conforme a descrição seguinte:

a) na borda esternal, para obter-se o plano paraesternal eixo longo, para medida do diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), logo abaixo das cúspides aórticas, no final da sístole, e o diâmetro diastólico anteroposterior do átrio esquerdo (AE); ambos em milímetros (mm).

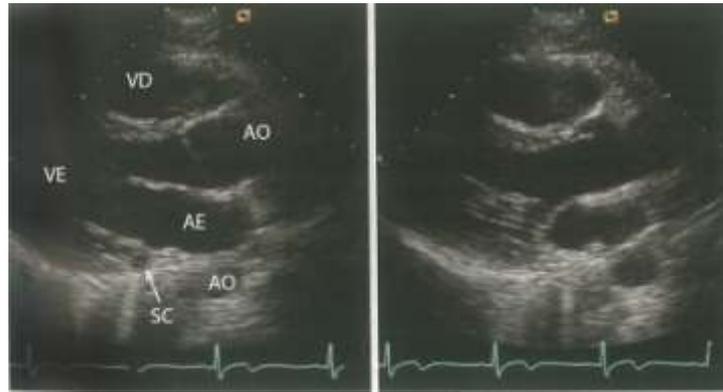


Figura 4- Exemplificação de corte paraesternal, onde se visualizam ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), aorta (AO), átrio esquerdo (AE) e seio coronário (SC).

Fonte: Extraído de Otto, 2008.

b) na mesma posição descrita anteriormente e após rotação de 90 graus, obteve-se o plano de eixo curto. Posicionou-se o cursor no centro da cavidade do ventrículo esquerdo, perpendicularmente à superfície endocárdica do septo interventricular (SIV) e registrou-se a imagem unidimensional da cavidade ventricular. Nessa posição foram obtidas as seguintes medidas, todas em milímetros (mm): diâmetro diastólico final do VE (DDVE), espessuras diastólicas do septo interventricular (Ed SIV) e da parede posterior (Ed PP).

Essas dimensões foram utilizadas para o cálculo de:

- fração de ejeção do VE (%) (FE) = $(DDVE3 - DSVE3) \times 100 / DDVE$
- porcentagem de variação do diâmetro ventricular (%D) = $(DDVE - DSVE) \times 100 / DDVE$.

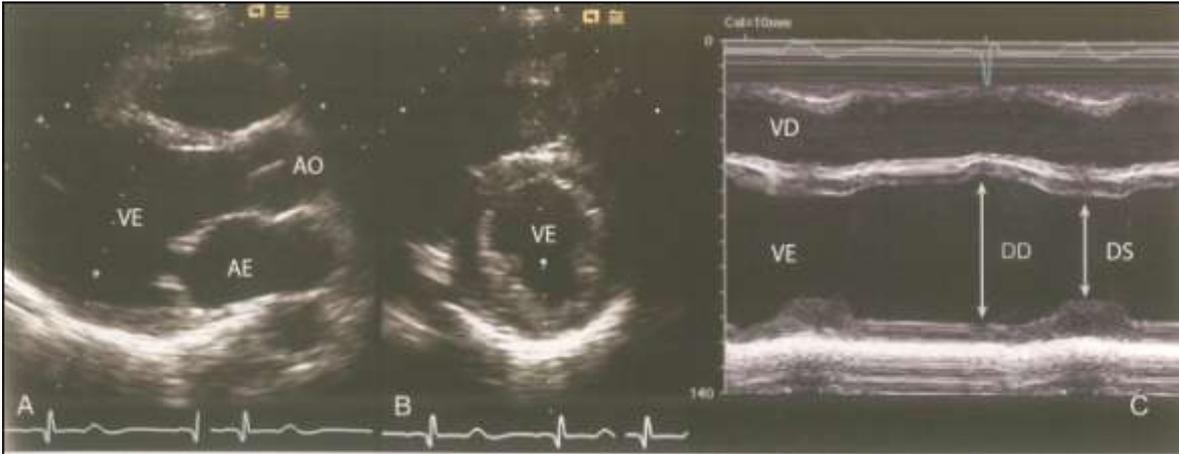


Figura 5- Exemplos da medição dos diâmetros sistólicos e diastólicos mediante o corte paraesternal, linha do cursor atravessando VE (A) e eixo curto ao bidimensional, à direita com presença da linha do cursor no centro (B) e ao modo M (C), à esquerda.

Fonte: Extraído de Otto, 2008.

c) Na região do impulso apical, obteve-se o plano apical de quatro câmaras utilizado para análise dos fluxos intracardíacos. O indicador da amostra do Doppler pulsado foi posicionado ao nível dos folhetos da valva mitral, durante a diástole, com a linha do cursor (direção) na direção do ápex do VE-valva mitral. Buscou-se a posição com ângulo mais próximo possível de zero grau, em relação ao fluxo transmitral, obtendo-se as seguintes variáveis:

- velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, em cm/s);
- velocidade máxima de enchimento tardio, na contração atrial (pico da onda A em cm/s);
- relação E/A: corresponde à razão entre o pico de velocidade da onda E pela onda A;
- tempo de desaceleração da onda E (TDE, em m/s), correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e sua extrapolação para a linha de base.

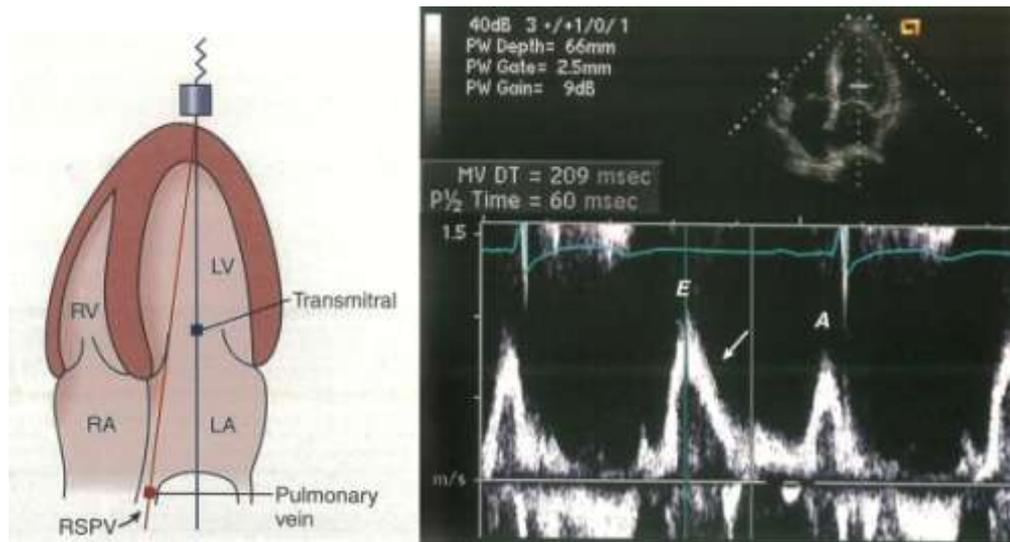


Figura 6- Ilustração da posição do transdutor e direção do fluxo na avaliação do fluxo transmitral (à direita), e exemplificação do fluxo transmitral ao ecocardiograma pelo corte apical 4C com demonstração das ondas E e A.

Fonte: Extraído de Otto, 2008.

d) No plano apical de quatro câmaras com o indicador da amostra Doppler tecidual posicionado ao nível do anel mitral lateral, avaliou-se a função diastólica.

A curva espectral do Doppler tecidual demonstra uma onda Sm de contração sistólica positiva, ou acima da linha de base, e duas ondas diastólicas negativas ou abaixo da linha de base (onda E' relaxamento precoce e onda A' contração atrial). A velocidade da onda E' é validada como um índice de relaxamento do ventrículo esquerdo, menos sensível a variações da pressão atrial. Embora a velocidade E' possa ser medida em qualquer região do anel, a maioria dos estudos utiliza a medida nas paredes septal e lateral para avaliação da função diastólica (MATHIAS JUNIOR, 2007).

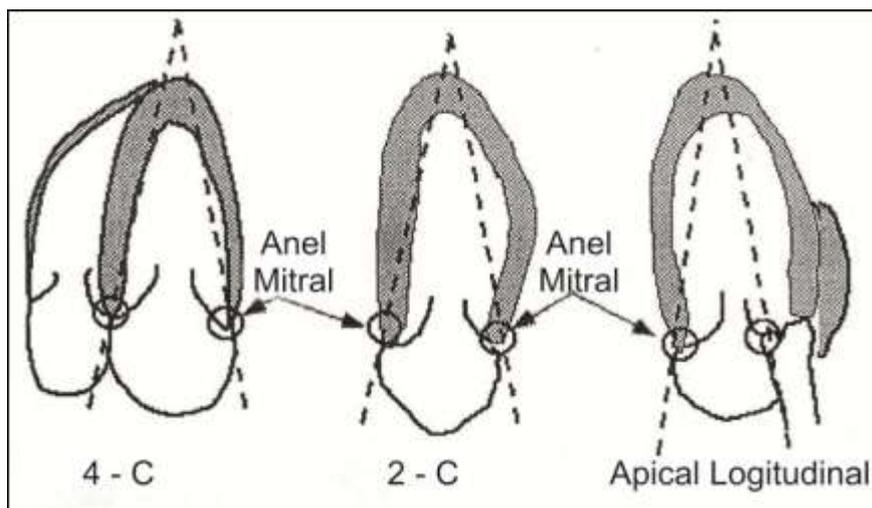


Figura 7- Desenho esquemático dos diversos cortes ecocardiográficos para avaliação da velocidade do movimento do anel mitral por meio do Doppler tecidual.

Fonte: Extraído de Gorcsan, 2000.

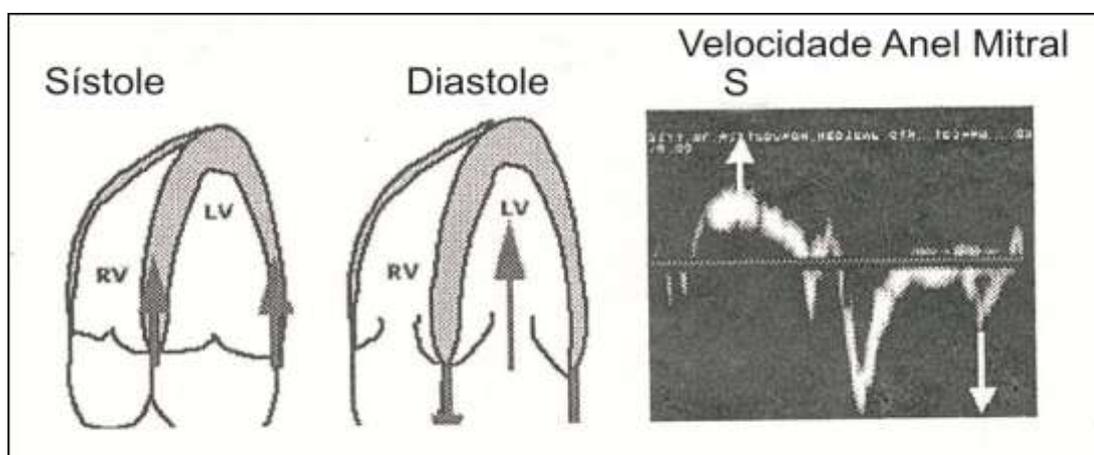


Figura 8- Desenho esquemático demonstrando o movimento do anel mitral durante a sístole e a diástole (à esquerda); velocidade do anel mitral ao Doppler tecidual.

Fonte: Extraído de Gorcsan, 2000.



Figura 9- Corte apical 4C com demonstração do Doppler tecidual, com onda E' e onda A' em parede lateral do VE.
Fonte: Extraído de Otto, 2008.

3.2.4 Manometria esofágica

A manometria esofágica é o método para avaliação qualitativa e quantitativa da atividade motora esofágica. Este exame foi realizado na maioria dos pacientes (grupo II) incluídos neste estudo, inclusive nos voluntários sadios (grupo I). Tecnicamente, a manometria consiste em sistema de registro de baixa complacência, capaz de medir pressões mesmo durante contrações oclusivas do esôfago (DANTAS, 1990). A manometria esofágica foi realizada pelo método de perfusão contínua por cateter. A sonda de manometria esofágica Dentsleeve (Arndorfer Specialties Inc, Greendale, Wisconsin, U.S.A.) utilizada consiste em haste flexível de polivinil com diâmetro externo de 4,5mm, composta de seis canais de 0,8 mm de diâmetro interno. Os quatro canais proximais estão dispostos longitudinalmente, distando 3 cm um do outro. O segundo canal está no interior do sensor (*sleeve*). E o primeiro canal, o mais distal, distalmente ao sensor (*sleeve*). Cada canal é perfundido com água destilada a um débito constante de 0,5ml/min, por meio de uma bomba de infusão pneumohidráulica (J.S.Biomedicals, INC). Os canais estão conectados a um transdutor de pressão de alta sensibilidade, o qual capta as pressões exercidas na coluna de água de cada canal e envia o sinal para um polígrafo (PC polygraf HR-Synetics Medical) que realiza a transcrição gráfica e envia estas informações para o computador dotado de um *software*

(Polygram function testing software para Windows) que codifica as informações analógicas recebidas em informações digitais e analisa as informações recebidas, permitindo a avaliação qualitativa e quantitativa das pressões registradas.

Para introdução da sonda via nasal, a narina e a orofaringe foram anestesiadas com lidocaína *spray* 2%. O exame foi realizado após jejum de três horas. A manometria foi efetuada com paciente em posição supina, com duração aproximada de 30 minutos.

A manometria foi realizada obedecendo às normas internacionalmente padronizadas pela Associação Americana de Gastroenterologia (AAG, 2005). Foram realizadas no mínimo 30 segundos entre as deglutições. A pressão do EEI foi determinada, posicionando-se o sensor 1 cm distalmente ao ponto onde a pressão registrada por ele é bifásica. Usou-se a pressão gástrica como zero referencial. A pressão do EEI foi medida durante diversas manobras: 1) durante uma manobra de arritmia sinusal respiratória, que consiste em inspirar profundamente por cinco segundos e expirar completamente por cinco segundos, durante um total de um minuto; 2) durante uma inspiração máxima sem carga; 3) durante uma expiração máxima. Todas as medidas de pressão foram realizadas em duplicata. A seguir o voluntário recebeu uma refeição líquida - calórica sem lactose (250 ml de chocolate Ades), sendo posicionado em decúbito lateral direito, e a pressão do EEI medida continuamente por uma hora.

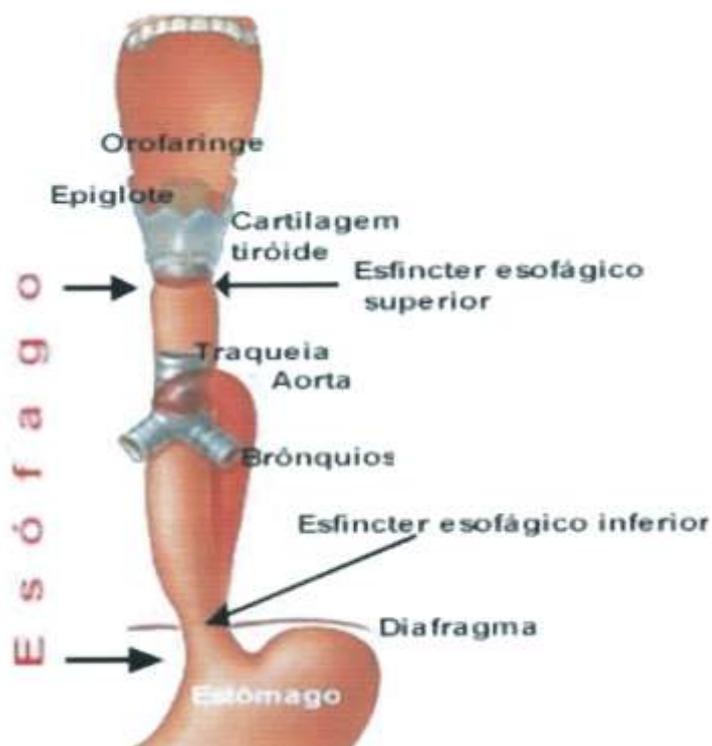


Figura 10- Ilustração da anatomia do trato respiratório superior e sistema digestivo
Fonte: Extraído de www.mdsaolucas.com.br

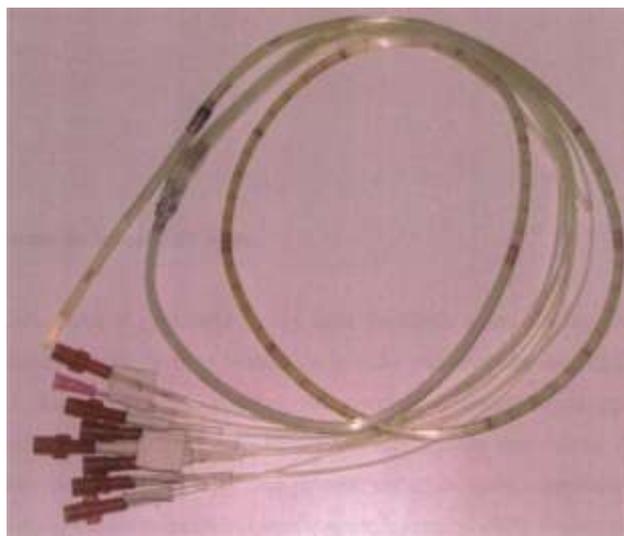


Figura 11- Foto da Sonda Esofágica Dentsleeve (ArndorferSpecialtiesInc, Greendale, Wiscosin, U.S.A)



Figura 12- Desenho esquemático do Sleeve

Fonte: Extraído de Martins, 2010.



Figura 13- Sistema de infusão de água de baixa complacência (à esquerda), transdutores de pressão (à direita).



Figura 14- Polígrafo (PC polygraf HR-Synetics Medical), que recebe, amplifica e registra o sinal elétrico de cada transdutor.

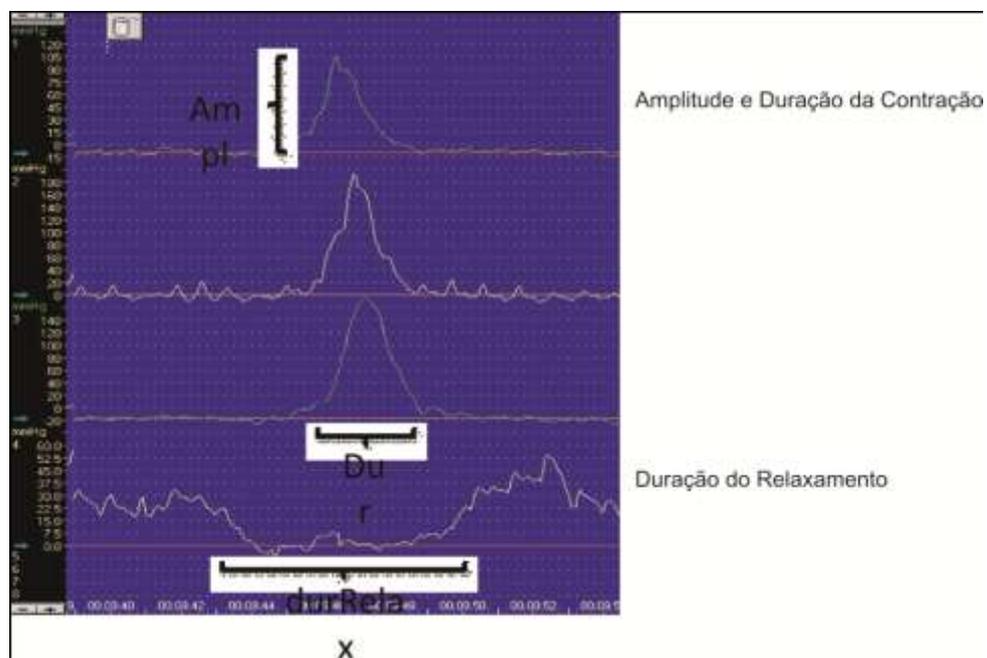


Figura 15- Representação gráfica da avaliação da amplitude, duração da contração e duração do relaxamento na avaliação manométrica.

3.2.5 Exames laboratoriais, eletrocardiograma de 12 derivações e exames radiológicos

Os exames laboratoriais incluíram: hemograma completo (método-contador eletrônico automatizado com avaliação morfológica em esfregaços corados), dosagem de hormônios tireoidianos (método- imunoensaio por quimiluminescência automatizado), creatinina (método jaff colorimétrico), glicemia de jejum (método enzimático, automatizado), sendo realizados conforme padronização do laboratório do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

O eletrocardiograma de 12 derivações foi analisado conforme as Diretrizes de Interpretação de Eletrocardiograma da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GUIMARÃES, 2003).

3.2.6 Análise estatística

As variáveis quantitativas e contínuas foram expressas em média \pm desvio-padrão, e a comparação da média de dois grupos foi feita pelo teste t de Student. Escores de sintomas foram apresentados por meio da mediana e percentis 25% e 75%.

Calculamos o coeficiente de Pearson para avaliar as correlações entre as variáveis quantitativas e contínuas.

Um p-valor menor do que 0,05 foi considerado significativo para todos os testes de inferência.

A análise estatística foi realizada com *software* Graph Pad Prism (versão 5.00.288/2010).

4 RESULTADOS

4.1 Características da população estudada

4.1.1 Características clínicas e sociodemográficas

O grupo I era constituído de oito indivíduos, seis (75%) do gênero masculino, o grupo II por dezesseis indivíduos, dez (59%) do gênero masculino.

A idade média dos grupos estudados foi: Grupo I $39,12 \pm 6,05$ anos; Grupo II $40,64 \pm 6,26$ anos. Não houve diferença significativa entre os grupos I e II conforme indica a tabela 1, com relação a idade ou frequência cardíaca.

Tabela 1- Dados demográficos e clínicos da população estudada (n=24)

	INDETERMINADO	CONTROLE
Gênero masculino (%)	59	75
Idade (anos)	$39,93 \pm 5,94$	$39,12 \pm 6,05$
Fc (bpm)	$62,11 \pm 5,54$	$63,75 \pm 4,62$

Valores expressos em médias \pm desvios-padrão; Fc; Frequência cardíaca.

4.2 Sintomas

Os indivíduos foram questionados acerca da presença de sintomas do sistema cardiovascular, gastrointestinal, geniturinário e nervoso; e quanto á sua frequência e intensidade dos mesmos.

Os dados foram analisados, tendo sido também realizados cálculos de prevalência, mediana e percentis 25% e 75%. Observou-se prevalência de disfagia em 29% do grupo indeterminado, assim como do sintoma empachamento.

Em relação ao sistema cardiovascular, o grupo indeterminado apresentou 36%, 36%, 36% de prevalência dos sintomas: dispneia, dor torácica e palpitações. Quanto ao sistema nervoso, o grupo indeterminado apresentou prevalência de 43% dos sintomas; dormência e vertigem.

Não houve relatos da presença dos sintomas estudados no grupo-controle.

Tabela 2- Espectro de sinais e sintomas do grupo indeterminado, com suas respectivas prevalências, mediana e percentis

Sinais/ Sintomas	Prevalência (%)	Mediana/Percentis (25%-75%)
Disfagia	29	0 (0-0,25)
Pirose	14	0 (0-0)
Empachamento	29	0 (0-0,25)
Vômitos	7	0 (0-0)
Saciedade	7	0 (0-0)
Constipação	7	0 (0-0)
Fezes formadas	93	1 (1-1)
Esforço para defecar	29	0 (0-0,25)
Evacuação incompleta	7	0 (0-0)
Dispneia	36	0 (0-1)
Dor torácica	36	0 (0-1)
Palpitação	36	0 (0-1)
Síncope	7	0 (0-0)
Dormência	43	0 (0-1)
Formigamento	36	0 (0-1)
Fraqueza muscular	7	0 (0-0)
Vertigem	43	0 (0-1)
Escurecimento de Vista	29	0 (0-0)

4.3 Ecocardiograma transtorácico

A comparação dos valores médios das variáveis morfológicas e função sistólica do ventrículo esquerdo do grupo indeterminado apresentaram diferenças estatísticas em

relação ao grupo-controle no que concerne ao diâmetro diastólico do VE (DDVE) $p=0,04$ e septo interventricular (SIV) $p=0,02$, conforme mostra a tabela 3. Os valores estão expressos em média \pm desvios-padrão.

Tabela 3- Distribuição das variáveis morfológicas e função sistólica nos grupos estudados, grupo indeterminado e grupo-controle

DADOS	GRUPO INDETERMINADO	GRUPO CONTROLE	P
DDVE (mm)	51,8 \pm 3,58	48,4 \pm 3,20	0,04
DSVE (mm)	32,8 \pm 4,33	29,5 \pm 3,30	0,09
SIV (mm)	7,9 \pm 0,95	9,0 \pm 1,00	0,02
PP (mm)	8,2 \pm 1,31	8,4 \pm 1,27	0,69
FE %	66,1 \pm 7,28	69,1 \pm 6,36	0,35
% D	37,0 \pm 5,48	39,0 \pm 4,96	0,41

Nota: valores expressos em médias e desvios-padrão; DDVE diâmetro diastólico do VE em milímetros, DSVE diâmetro sistólico do VE em milímetros, SIV diâmetro septo interventricular em milímetros, PP diâmetro da parede posterior em milímetros, FE% fração de ejeção, %D percentual de variação do diâmetro ventricular.

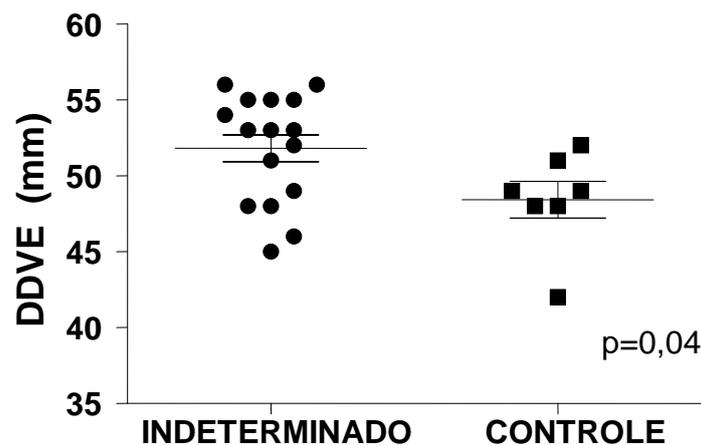


Gráfico 1- O diâmetro diastólico final do VE (DDVE) no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é maior do que nos controles. As médias e os desvios padrão estão representados por linhas horizontais. DDVE, mm.

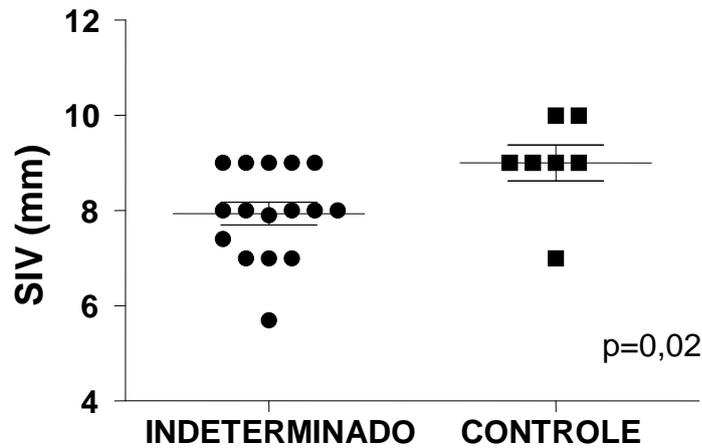


Gráfico 2- O diâmetro do septo interventricular (SIV) no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é menor do que nos controles. As médias e os desvios padrão estão representados por linhas horizontais. SIV, mm.

Os resultados referentes à função diastólica do ventrículo esquerdo encontram-se na tabela 4. Observou-se diferença estatística em dois índices entre os grupos indeterminado e grupo-controle: a onda A do fluxo diastólico transmitral, ou seja, a velocidade máxima de enchimento tardio na contração atrial, ($p=0,04$) e a onda E', relaxamento precoce, aferida pelo Doppler tecidual ($p=0,02$). A velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (onda E) ($p=0,15$), a relação E/A ($p=0,71$), a relação E/E' ($p=0,59$) e o tempo de desaceleração da onda E (TDE) ($p=0,57$) não apresentaram diferenças significativas nos grupos indeterminado e grupo- controle, conforme descrito na tabela 4.

Tabela 4- Distribuição das variáveis da função diastólica nos grupos estudados, grupos indeterminado e controle

DADOS	GRUPO INDETERMINADO	GRUPO CONTROLE	P
E/A	1,57 ± 0,18	1,53 ± 0,33	0,71
E' (m/s)	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,02
E/E'	5,66 ± 1,72	5,28 ± 0,93	0,59
TDE (ms)	200,81 ± 35,17	191,57 ± 36,08	0,57
E (cm/s)	66,82 ± 25,27	76,0 ± 8,25	0,15
A (cm/s)	40,37 ± 8,32	51,45 ± 11,63	0,04

Nota: valores expressos em média e desvio-padrão; E/A relação E sobre A no fluxo mitral, E' velocidade do relaxamento precoce ao Doppler tecidual, E/E' relação do pico da onda E ao fluxo mitral e pico onda E' ao Doppler tecidual, TDE tempo de desaceleração da onda E em ms, E velocidade máxima de enchimento ventricular rápido em cm/s, A velocidade máxima de enchimento tardio em cm/s.

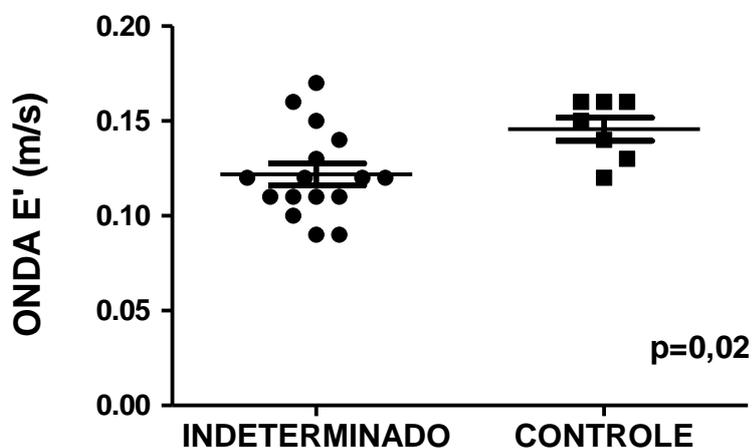


Gráfico 3- Os valores da onda E' no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é menor que nos controles. As médias e os desvios padrão estão representados por linhas horizontais. Onda E', m/s.

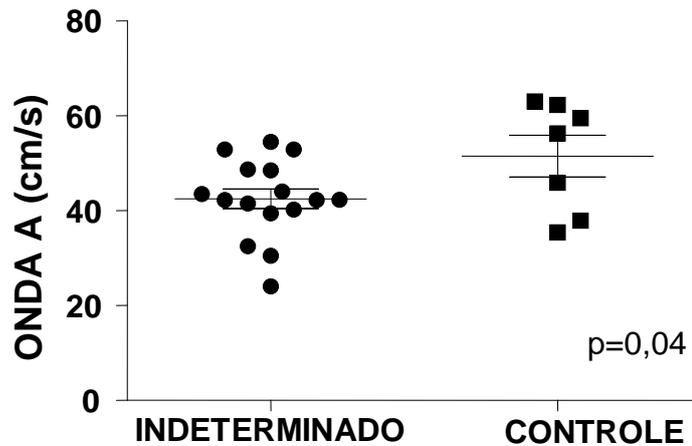


Gráfico 4- Os valores da onda A no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é menor do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. Onda A, cm/s.

4.4 Manometria esofágica

Foram estudados os seguintes dados manométricos: alteração da manometria, número de peristalse, percentual de peristalse, peristalse simultânea, presença de falha distal, baixa amplitude, média amplitude, pressão basal do EEI, duração das contrações, duração do relaxamento, pressão final do relaxamento.

Os pacientes chagásicos da forma indeterminada (grupo II) apresentaram diferença estatística, em relação ao grupo-controle (grupo I) apenas em relação à duração do relaxamento, dentre os dados analisados, apresentando os seguintes resultados: percentual de peristalse, G II (94,55; 2,80); G I(93,33; 6,66) $p=0,84$; média de amplitude GII (90,99; 13,41); G I (93,12; 14,80) $p=0,92$; pressão basal do EEI GII (26,34; 2,69); GI (21,93; 3,38) $p=0,33$; duração das contrações distais GII (4,14; 0,23); GI (3,33; 0,44) $p=0,09$; duração do relaxamento GII (8,68; 0,94); GI (5,73; 0,73) $p=0,04$ pressão final do relaxamento GII (9,59; 2,15); GI (9,79; 3,57) $p=0,96$. Veja-se a tabela 5.

Tabela 5- Dados da manometria de voluntários-controles (GI) e pacientes com Chagas forma indeterminada (G II), com médias, desvios-padrão e valores p

DADOS	INDETERMINADO	CONTROLE	p
Peristalse (%)	94,54 ± 9,34	93,33 ± 16,32	0,84
Média amplitude (mmHg)	90,99 ± 44,46	93,12 ± 36,26	0,92
Pressão basal EEI (mmHg)	26,34 ± 8,44	21,93 ± 8,28	0,33
Duração contrações distais (segundos)	4,14 ± 0,77	3,33 ± 1,08	0,09
Duração relaxamento (segundos)	8,68 ± 2,95	5,73 ± 1,80	0,04
Pressão final relaxamento (mmHg).	9,61 ± 7,13	9,79 ± 8,74	0,96

Nota: valores expressos em médias e desvios-padrão e valores p

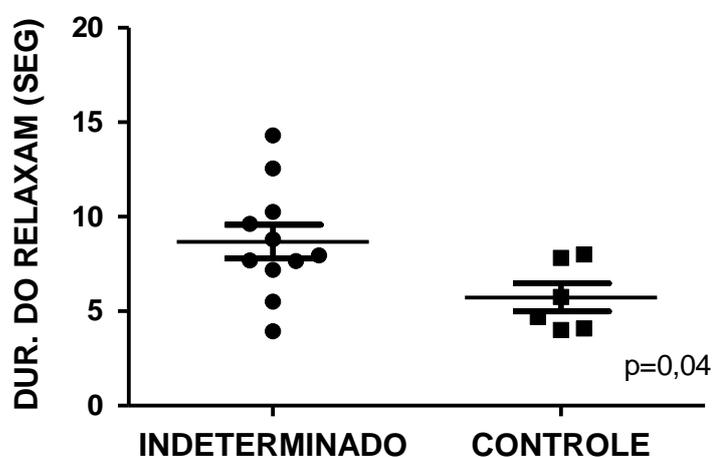


Gráfico 5- A duração do relaxamento no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é maior do que no grupo-controle. As médias e desvios-padrão estão representados nas linhas horizontais. Duração do relaxamento, seg.

4.5 Função autonômica

As medidas da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) - a variabilidade da frequência cardíaca foi analisada no domínio do tempo e da frequência. Verificou-se que na análise dos índices de VFC, no domínio do tempo os valores médios das variáveis NN50 ($p=0,02$), pNN50 ($p=0,04$) e do índice geométrico triangular ($p=0,01$) apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos I e II. As demais variáveis não registraram diferenças estatisticamente significantes, embora tenham sido observados menores médias de SDNN e RMSSD no GII. A tabela 6 mostra esses resultados.

Tabela 6 - Distribuição dos valores (média e desvio-padrão) das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo analisadas a monitorização de 30min nos grupos estudados, grupos indeterminado (IND) e controle (CONT)

Variáveis	Grupo	Média± DP	Mínimo	Máximo	p
SDNN (ms)	IND	50,18±22,48	21,4	122,6	0,70
	CONT	53,55±12,61	36,4	74,0	
NN50 (count)	IND	27,93±33,97	0,0	110	0,02
	CONT	138,75±176,13	2,0	549	
pNN50 (%)	IND	2,61±3,47	0,0	11,4	0,04
	CONT	11,66±16,16	0,1	49,9	
rMSSD (ms)	IND	23,05±13,78	6,8	61,8	0,18
	CONT	32,32±18,18	15,8	74,8	
Rr Triangular índice	IND	9757±2787	5050	13830	0,01
	CONT	13059±2793	9270	17405	

SDNN- desvio-padrão de todos intervalos RR normais em ms; NN50- número de diferenças de intervalos RR consecutivos superiores a 50ms; pNN50- percentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem 50ms; rMSSD- raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes; Rr triangular índice-integral do histograma (número total de intervalos RR) dividida pelo máximo de distribuição de densidade.

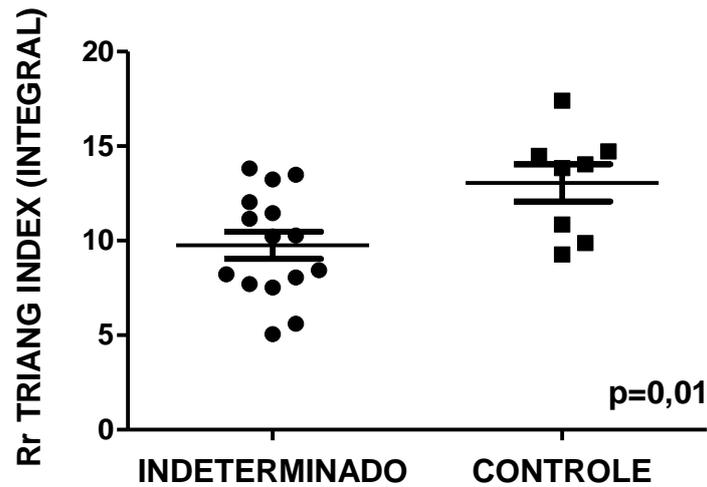


Gráfico 8- O índice triangular nos grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas é menor do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão relacionados por linhas horizontais. Rr triangular índice, integral.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência verificou que a análise dos índices de VFC, os valores médios das seguintes variáveis estudadas apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos indeterminado e controle: HF *power* (ms²) FFT p=0,01, HF *power* AR (ms²) p=0,02, LF Power (n.u) pela FFT p=0,03, HF *power* (n.u) FFT p=0,03, LF *power* (n.u) AR p=0,02, HF *power* (n.u) FFT p=0,03, HF *power* (n.u) AR p=0,02, HF Power (%) FFT p=0,02, HF *power* (%) AR p=0,02. A tabela 7 mostra esses resultados.

Tabela 7- Distribuição dos valores média e desvio-padrão das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) analisadas a monitorização ambulatorial de 30 minutos nos grupos estudados, indeterminado (IND) e controle (CONT)

Variáveis	Grupo	Média ± DP	p
HF <i>power</i> (ms ²) FFT	IND	133,73 ± 114,71	0,01
	CONT	457,50 ± 470,57	
HF <i>power</i> (ms ²) AR	IND	146,2 ± 138,94	0,02
	CONT	466,50 ± 463,41	
HF <i>power</i> (%) FFT	IND	8,30 ± 6,66	0,02
	CONT	15,52 ± 7,68	
HF <i>power</i> (%) AR	IND	7,77 ± 7,08	0,02
	CONT	15,6 ± 8,56	
HF <i>power</i> (n.u) FFT	IND	29,40 ± 13,96	0,03
	CONT	43,25 ± 12,95	
HF <i>power</i> (n.u) AR	IND	29,26 ± 14,75	0,02
	CONT	43,71 ± 12,54	
LF <i>power</i> (n.u) FFT	IND	70,59 ± 13,96	0,03
	CONT	56,75 ± 12,54	
LF <i>power</i> (n.u) AR	IND	70,74 ± 14,75	0,02
	CONT	56,28 ± 12,54	
LF <i>power</i> (ms ²) AR	IND	362,13 ± 290,96	0,002
	CONT	605,50 ± 557,17	

HF *power* pela transformada de Fourier em ms²; HF *power* pelo método autorregressão em ms²; HF *power* em percentual pela transformada de Fourier; HF *power* em percentual pelo método autorregressão; HF *power* em unidades normalizadas pela transformada de Fourier; HF *power* em unidades normalizadas pelo método autorregressivo; LF *power* em unidades normalizadas pela transformada de Fourier; LF *power* em unidades normalizadas pelo método autorregressivo; LF *power* em ms² pelo método autorregressivo.

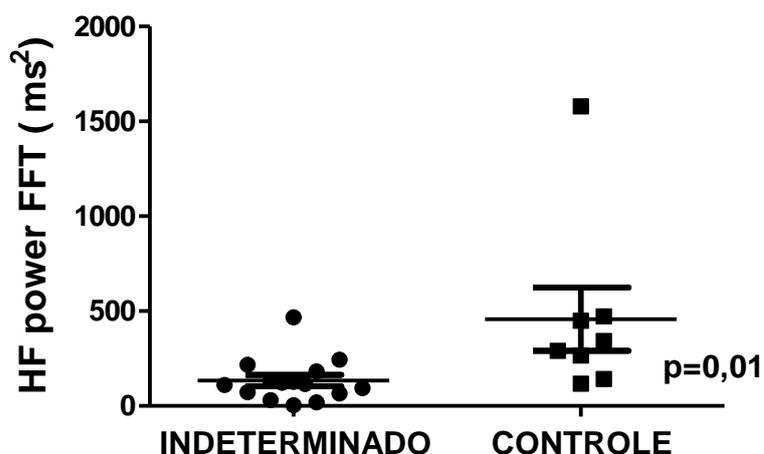


Gráfico 9- Os valores de HF (alta frequência) *power* que mede a atividade parassimpática são menores no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power* FFT (transformada de Fourier), ms².

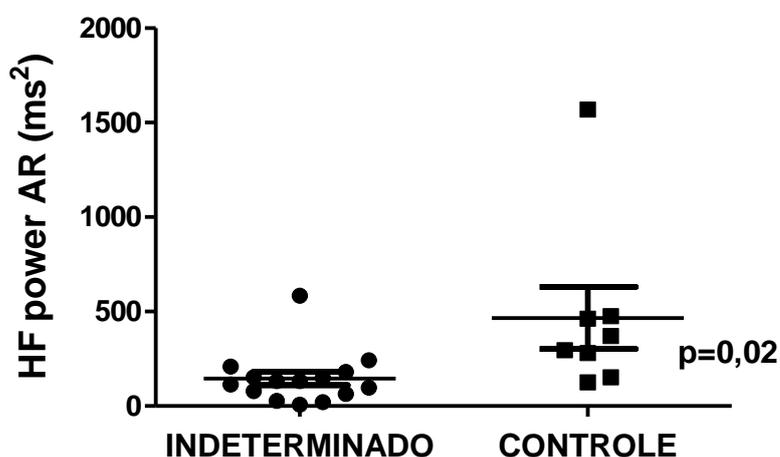


Gráfico 10- Os valores de HF (alta frequência) que mede a atividade parassimpática, são menores que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power* AR (autorregressão), ms².

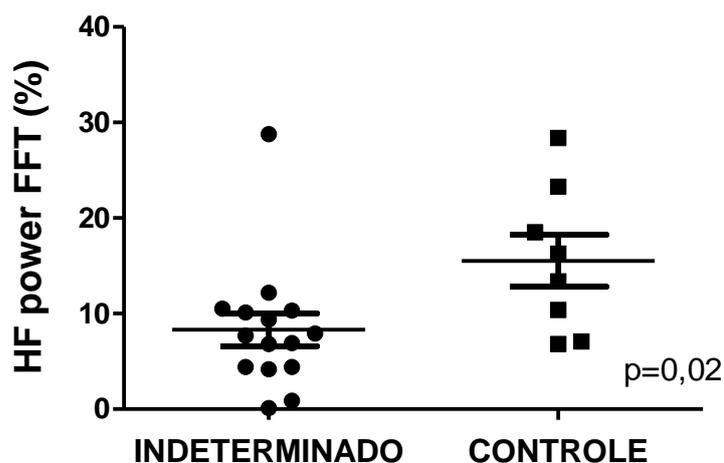


Gráfico 11- Os valores de HF (alta frequência), em sua relação com o total da energia (energia absoluta de HF/total de energia x 100) que mede atividade parassimpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power* FFT (transformada de Fourier), %.

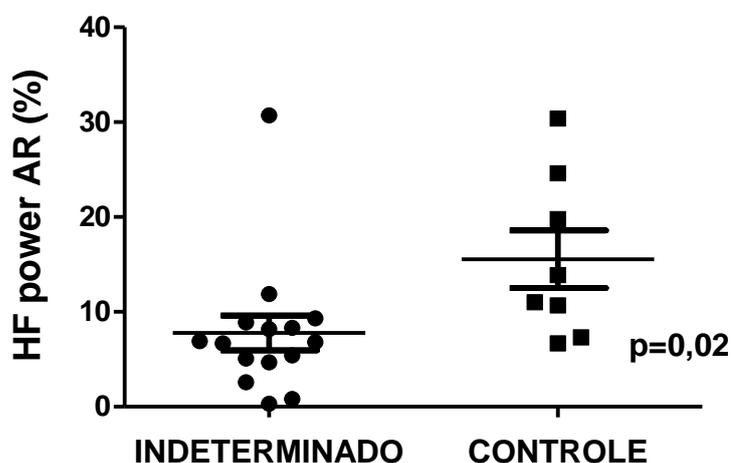


Gráfico 12- Os valores de HF (alta frequência), em sua relação com o total da energia (energia absoluta de HF/total de energia x 100) que mede atividade parassimpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores que nos controles. As médias e os desvios padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power* AR (autorregressão), %.

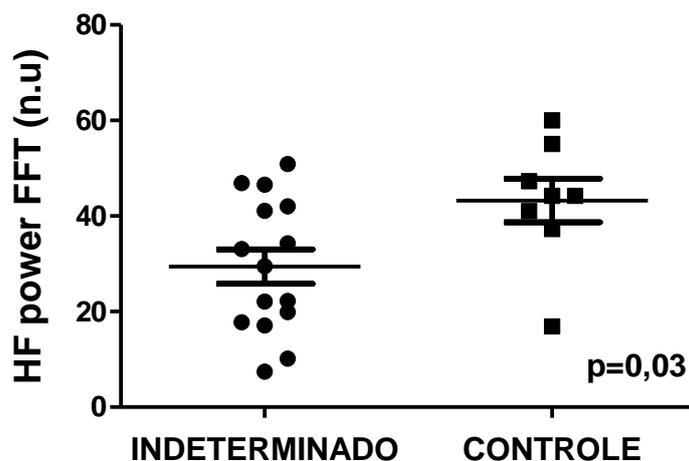


Gráfico 13- Os valores de HF (alta frequência), que mede atividade parassimpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power*. FFT (transformada de Fourier), n.u. (unidades normalizadas).

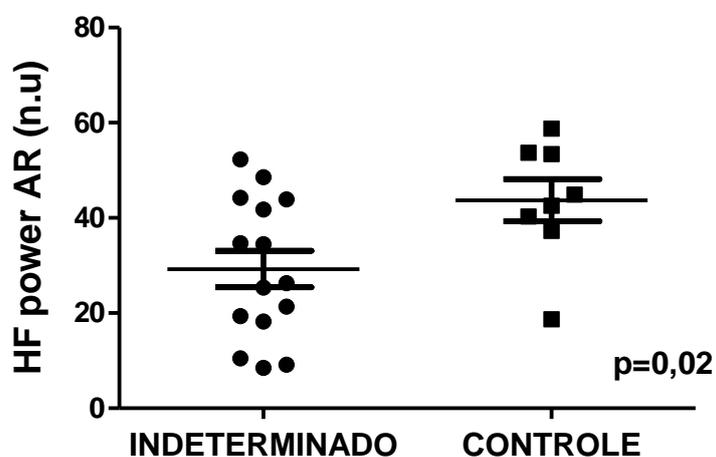


Gráfico 14- Os valores de HF (alta frequência), que mede atividade parassimpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. HF *power* AR (autorregressão), n.u. (unidades normalizadas).

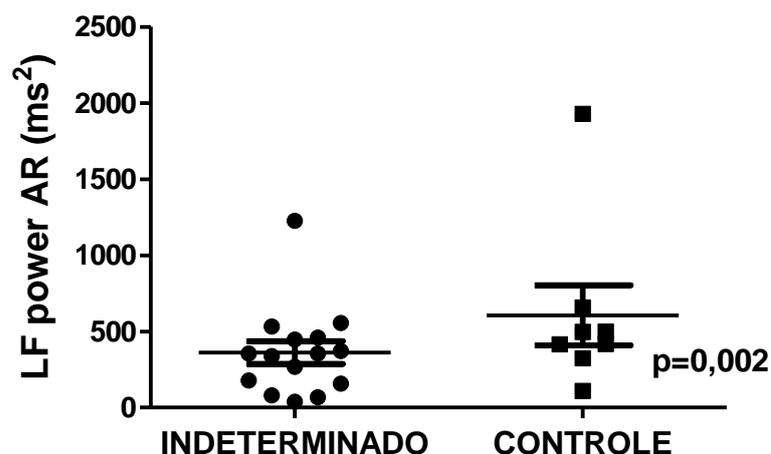


Gráfico15- Os valores de LF (baixa frequência), que mede atividade simpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são menores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. LF *power* FFT (transformada de Fourier), ms².

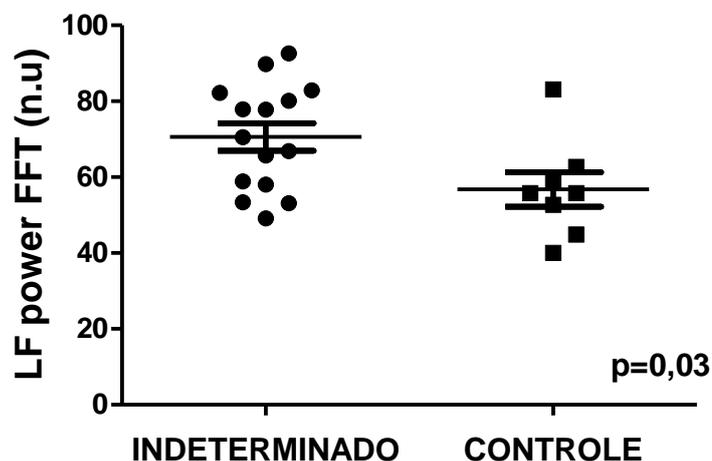


Gráfico 16- Os valores de LF (baixa frequência), que mede atividade simpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são maiores do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. LF *power* FFT (transformada de Fourier), n.u. (unidades normalizadas).

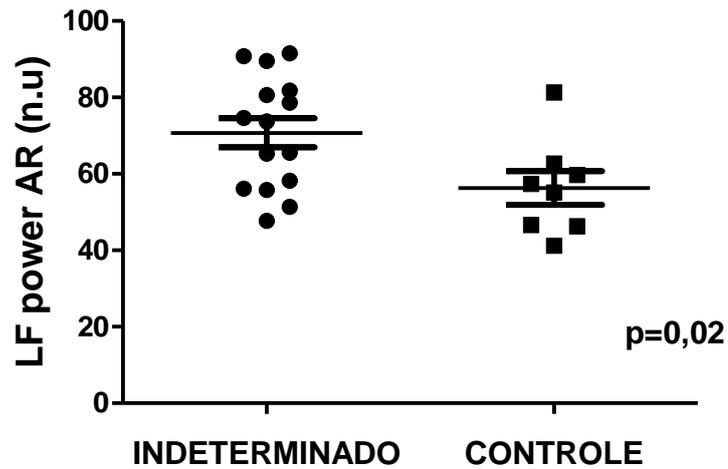


Gráfico 17- Os valores de LF (baixa frequência), que mede atividade simpática, no grupo com a forma indeterminada da doença de Chagas são maiores que do que nos controles. As médias e os desvios-padrão estão representados por linhas horizontais. LF *power* AR (autorregressão), n.u. (unidades normalizadas).

4.6 Correlações entre as variáveis ecocardiográficas, manométricas e de função autonômica

Foi utilizado o coeficiente de correlação r de Pearson para análise de correlação entre as variáveis estudadas.

4.6.1 Correlação entre variáveis ecocardiográficas e de função autonômica.

Quando foram correlacionadas a variável HF *power* (alta frequência) que mede atividade parassimpática, seja pela transformada de Fourier (FFT) ou pelo método de autorregressão, energia absoluta ou relativa e a onda E', que mede relaxamento do VE, observou-se uma associação positiva onde valores médios maiores de HF *power* correlacionava-se com valores médios maiores da onda E', apresentando moderado grau de correlação, como visualizado nos gráficos 18, 19 e 20.

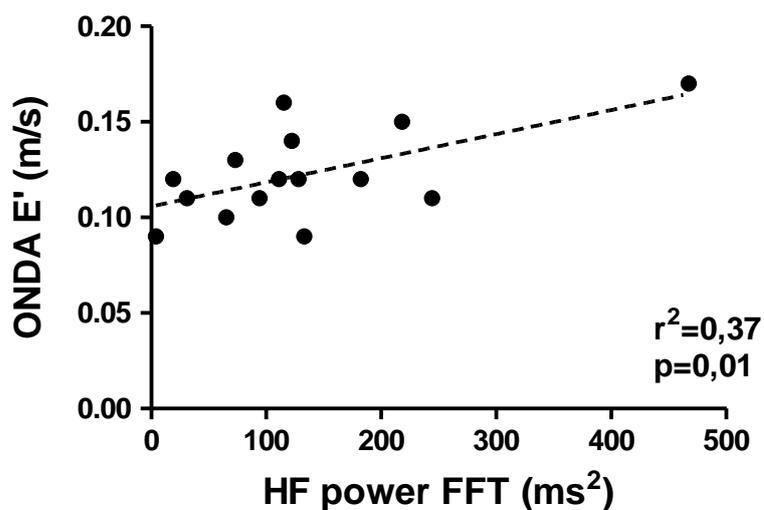


Gráfico 18- Observa-se associação positiva entre HF *power* FFT, que mede atividade parassimpática, e a onda E', que mede relaxamento ventricular, onde valores médios maiores de HF *power* correlacionam-se com valores médios maiores da onda E'. HF *power* FFT (transformada de Fourier), onda E', ms², m/s.

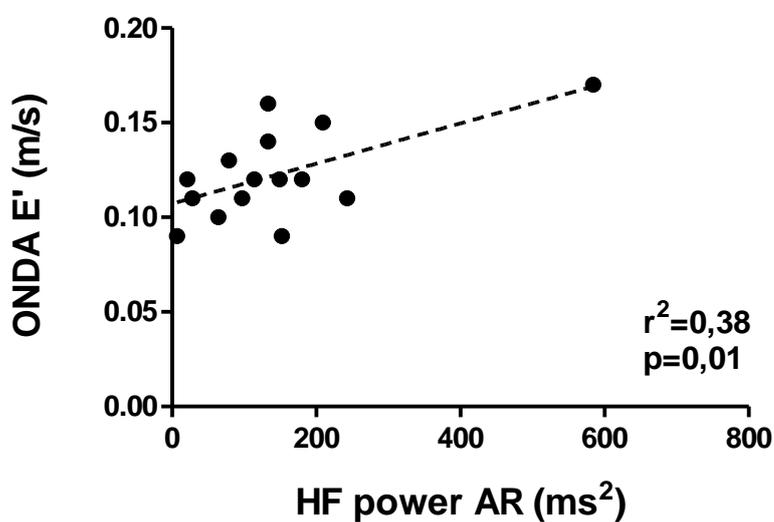


Gráfico 19- Observa-se associação positiva entre HF *power* AR, que mede atividade parassimpática e a onda E', que mede relaxamento ventricular, onde valores médios maiores de HF *power* correlacionam-se com valores médios maiores da onda E'. HF *power* AR (autorregressão), onda E', ms², m/s.

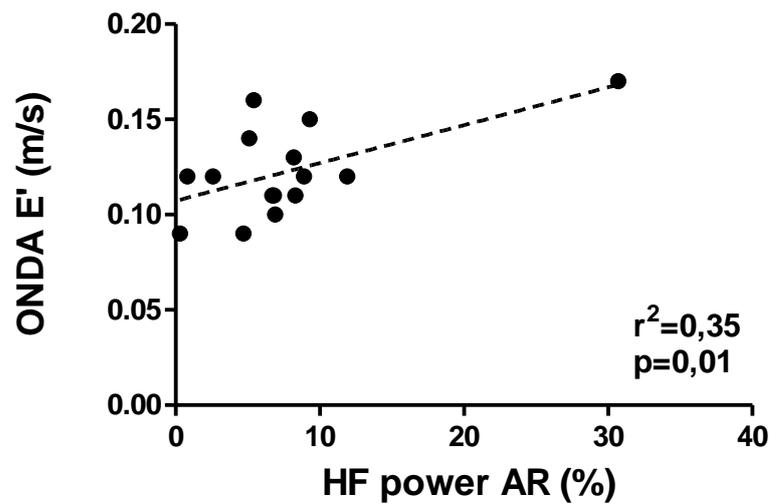


Gráfico 20- Observa-se associação positiva entre HF *power* AR, que mede atividade parassimpática e a onda E', que mede relaxamento ventricular, onde valores médios maiores de HF *power* correlacionam-se com valores médios maiores da onda E'. HF *power* AR (autorregressão), onda E', %, m/s.

4.6.2 Correlação entre as variáveis da função autonômica e manométrica

Quando foram correlacionadas a variável HF *power* (alta frequência) que mede atividade parassimpática, seja pela transformada de Fourier (FFT) ou pelo método de autorregressão, energia absoluta ou relativa e a duração do relaxamento a manometria convencional, observou-se associação positiva onde valores médios maiores de HF *power* correlacionava-se com valores médios maiores da duração do relaxamento, apresentando moderado grau de correlação, conforme visualizado nos gráficos 21, 22 e 23.

Fenômeno semelhante ocorreu com a variável LF *power* (baixa frequência) que mede atividade simpática, pelo método de autorregressão, como demonstrado no gráfico 24.

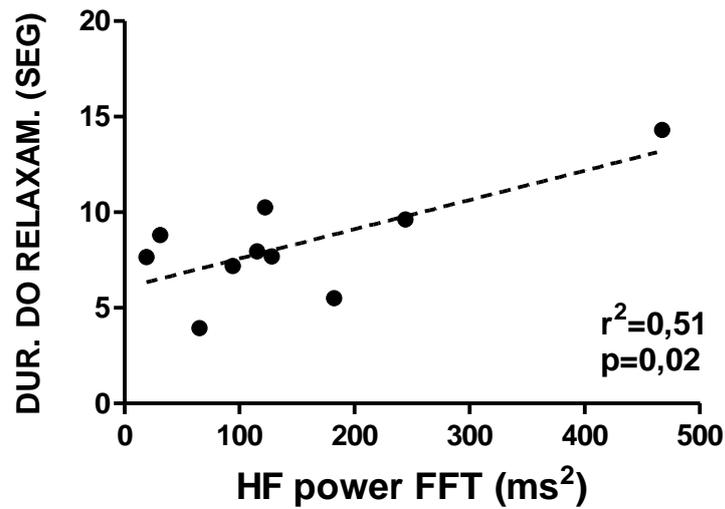


Gráfico 21- Observa-se associação positiva entre HF *power* FFT e a duração do relaxamento, onde valores médios maiores de HF *power* correlacionam-se com valores médios maiores da duração do relaxamento. HF *power* FFT (transformada de Fourier), duração do relaxamento, ms², seg.

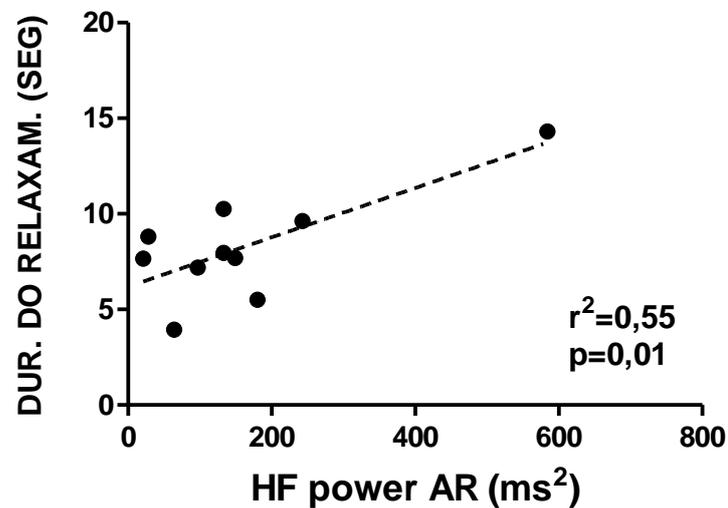


Gráfico 22- Observa-se associação positiva entre HF *power* AR e a duração do relaxamento, onde valores médios maiores de HF *power* correlacionam-se com valores médios maiores da duração do relaxamento. HF *power* AR (autorregressão), duração do relaxamento, ms², seg.

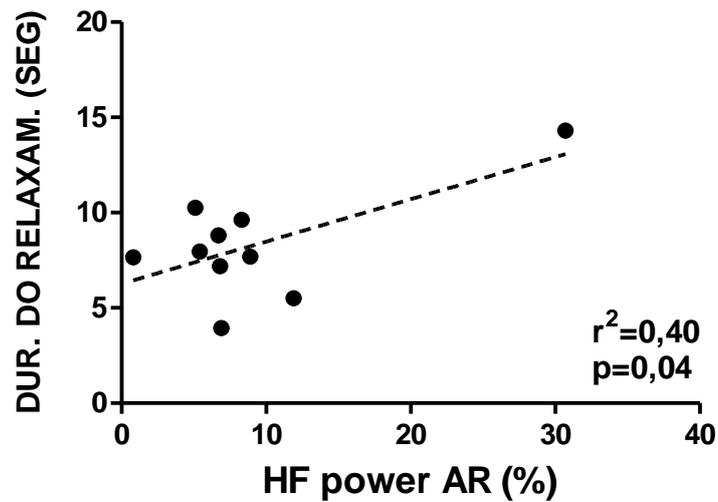


Gráfico 23- Observa-se associação positiva entre HF *power* AR e a duração do relaxamento, onde valores médios maiores de HF *power* correlacionam-se com valores médios maiores da duração do relaxamento. HF *power* AR (autorregressão), duração do relaxamento, %, seg.

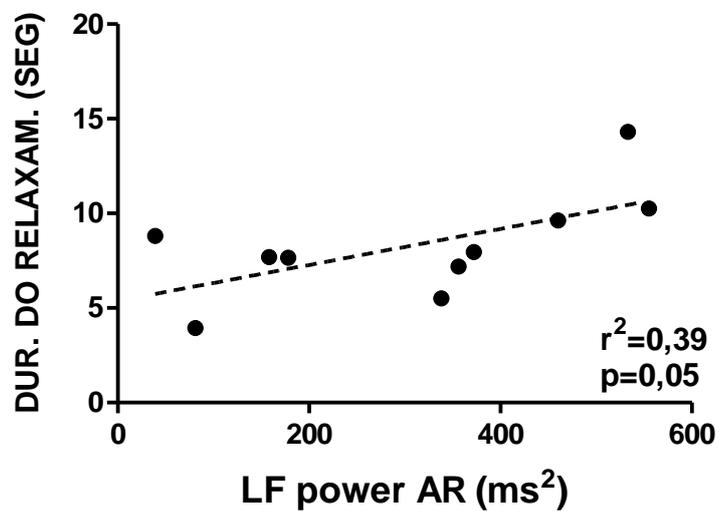


Gráfico 24- Observa-se associação positiva entre LF *power* AR e a duração do relaxamento, onde valores médios maiores de LF *power* correlacionam-se com valores médios maiores da duração do relaxamento. LF *power* AR (autorregressão), duração do relaxamento, ms², seg.

5 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi estudar a motilidade esofágica e a função ventricular por ecocardiografia e sua relação com variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos chagásicos na forma indeterminada.

Pode-se observar que a função sistólica do VE foi semelhante nos dois grupos estudados. Embora se tenha verificado uma diferença estatística em relação à medida do diâmetro diastólico máximo do VE, alguns dos índices da função diastólica do VE mostraram-se alterados nos pacientes em relação ao grupo-controle. Da mesma forma, índices da variabilidade da frequência cardíaca mostraram-se significativamente menores no grupo de pacientes, denotando disautonomia por diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, relativamente aos controles. Com relação ao estudo da motilidade esofágica, alguns dos índices estudados apresentaram valores do grupo-controle menores do que do grupo chagásicos na forma indeterminada, com diferença estatística em relação à duração do relaxamento. Então, podemos afirmar que os pacientes na fase indeterminada da doença de Chagas apresentam alterações, neste estudo, representadas por disfunção diastólica do VE, alterações manométricas e disautonomia cardíaca.

O questionamento seguinte foi saber se havia associação entre estas variáveis. Restou demonstrada correlação entre o valor da onda E', que retrata o relaxamento precoce do VE, aferida pelo Doppler tecidual e a variável HF *power* (de alta frequência).

O primeiro achado deste estudo está no fato de que em pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas, pode ocorrer disautonomia cardíaca.

Para análise da função autonômica, utilizou-se a VFC em domínio do tempo e frequência. Analisando os índices durante o dia, num período de 30 minutos, notou-se que 12 variáveis dentre as estudadas apresentaram diferenças estatísticas em relação ao grupo-controle, sendo os valores menores nos pacientes chagásicos quando avaliada a atividade parassimpática e maiores quando mensurada atividade simpática.

Ao serem analisados os grupos indeterminado e controle, observou-se que o grupo indeterminado apresentou menor valor do índice pNN50, demonstrando diferença estatística, quando comparado ao grupo-controle, e menor valor do índice rMMSD, porém sem diferença estatística. Os índices pNN50 e rMMSD são medidas que estimam as variações de curto prazo

dos intervalos RR e representam essencialmente a atividade vagal (MALIK; CAMM, 1990). O índice SDNN que estima as variações a longo prazo, embora não tenha relação exclusiva com atividade parassimpática, está também relacionada a esta, sendo menor no grupo indeterminado.

Em estudo realizado em Ribeiro *et al.* (2001), foram analisados 61 pacientes com doença de Chagas, forma crônica, sem acometimento cardíaco, e 38 controles, por meio da VFC no domínio do tempo e frequência. Foi encontrada redução nos valores de SDNN, pNN50 e rMMSD em relação ao grupo-controle, tendo como conclusão desse estudo que a disautonomia parassimpática precede a disfunção ventricular (RIBEIRO *et al.*, 2001). Vale ressaltar que os pacientes com redução de SDNN apresentavam maior taxa de mortalidade anual quando comparados aos pacientes com variabilidade de frequência cardíaca normal (RIBEIRO, MORAES F°, 2005).

A função do sistema autonômico em pacientes com doença de Chagas é alvo de estudos. É evidenciada a importância da frequência cardíaca e, conseqüentemente da variabilidade do intervalo RR no traçado eletrocardiográfico como um marcador de normalidade. A Task Force of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing Eletrocardiography (1996) realizou um levantamento de estudos selecionados, investigando o valor clínico da variabilidade da frequência cardíaca em outras doenças cardíacas, que não o infarto agudo do miocárdio. Restou constatado que, em hipertensos, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, portadores de valvulopatias como insuficiência mitral crônica ou prolapso, em miocardiopatias, em casos de parada cardiorrespiratória ou morte súbita e em transplantados, há nítida tendência à perda da variabilidade da frequência cardíaca. Há nesses casos predomínio de maior presença de baixas frequências na análise do poder espectral, ou alternativamente, menor presença de altas frequências na análise do poder espectral e redução da atividade parassimpática (tono vagal) com predomínio do tono simpático nesses pacientes.

Outros estudos analisaram a variabilidade RR em pacientes chagásicos sem insuficiência cardíaca mediante análise espectral, que mostraram reduzida capacidade de ativar respostas simpáticas (perda ou diminuição dos componentes de baixa frequência) além de sinais de comprometimento vagal (alterações diminuídas no componente HF durante a posição de pé e respiração profunda). A análise espectral total permaneceu inalterada durante a maior parte do tempo (GUZZETTI *et al.*, 1991).

Os resultados deste experimento mostraram-se semelhantes em relação ao pico de LF e valores totais e na avaliação de HF, apresentando maior exacerbação das alterações do tônus vagal nos chagásicos. Em estudos de Rassi *et al.* (2006), a análise espectral após infarto do miocárdio, quando medida em unidades absolutas (ms^2), revela diminuição da potência total e de todos os seus componentes individuais. Quando HF e LF, porém são calculados em unidades normalizadas, observam-se aumento de LF e diminuição de HF, denotando predomínio simpático e diminuição do tônus vagal, alterações estas que predisõem a instabilidade elétrica e morte súbita. Resultados semelhantes foram encontrados neste estudo.

Num ensaio acerca da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes chagásicos, no qual foram estudados um grupo-controle e grupos de pacientes chagásicos crônicos e indeterminados, foi concluída pela análise espectral, uma redução na capacidade de resposta simpática (LF reduzido nos pacientes chagásicos em relação ao grupo-controle), bem como uma redução global da função autonômica observada pela redução de SDANN em ambos os grupos de pacientes chagásicos (MENEZES JUNIOR *et al.*, 2000). Sabe-se do importante papel do SNA na fisiologia do coração e, por conseguinte em muitos de seus processos fisiopatológicos. As disfunções simpáticas e parassimpáticas podem ser tanto fatores causais de variadas condições clínicas e funcionais, como, conseqüências secundárias de outras. Dentre as condições que podem determinar alterações secundárias crônicas da função autonômica cardíaca incluem-se a doença de Chagas (AMORIM *et al.*, 1982; GALLO Jr. *et al.*, 1987; JUNQUEIRA Jr., 1990).

Como descrito anteriormente por alguns autores, a disfunção autonômica cardíaca manifesta-se em graus variáveis, geralmente por depressão absoluta ou predominante da atividade parassimpática com hiperatividade simpática relativa, como já se viu ocorrer comumente na doença de Chagas (AMORIM *et al.*, 1982; JUNQUEIRA JUNIOR *et al.*, 1985; MARIN-NETO *et al.*, 1986). A grande importância destes estudos reside no fato de que a disfunção autonômica pode ser responsabilizada por alterações fisiopatológicas de vários processos de adoecimento na doença de Chagas, como alterações do ritmo (arritmias) que podem levar à morte súbita, alteração da microcirculação coronariana e possivelmente no comprometimento das funções cardíacas sistólica e diastólica. Sob estes aspectos, nosso estudo corrobora os citados anteriormente.

Acredita-se, que a disautonomia tem importância no desajuste das funções cardíacas, não devendo ser tratada apenas como fator secundário a disfunção ventricular nos pacientes chagásicos.

Os resultados mediante a análise dos índices de enchimento ventricular por meio do ecocardiograma com Doppler mostraram resultados interessantes. Para análise da função sistólica, foram utilizados os seguintes parâmetros: diâmetro diastólico final do VE (DDVE), diâmetro sistólico final do VE (DSVE), espessura diastólica do SIV (Ed SIV) e da parede posterior (EdPP), sendo essas dimensões utilizadas para o cálculo da fração de ejeção e porcentagem de variação do encurtamento ventricular.

Vários estudos demonstraram que quase invariavelmente pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada apresentam função sistólica global preservada (VIOTTI *et al.*, 2004; PEREIRA-BARRETO *et al.*, 1990), podendo, porém, alguns apresentar alterações ecocardiográficas. Em estudo realizado com 505 indivíduos com ECGs normais e média de FE% de 67%, 13% apresentaram alterações segmentares e 0,8% exibiram disfunção sistólica. Em contraste com 257 indivíduos com ECGs anormais e média de FE% de 68%, 33% apresentaram alterações segmentares e 8% disfunção sistólica. Os dois grupos demonstraram dimensões sistólicas e diastólicas dentro da normalidade. Em indivíduos com ECGs anormais, a função sistólica global trazia implicações prognósticas (VIOTTI *et al.*, 2004). Em pacientes com função ventricular normal, a disfunção sistólica torna-se aparente somente no estudo com estresse farmacológico com dobutamina, quando verificada diminuição da contratilidade global e segmentar. Alguns pacientes apresentaram resposta bifásica, sugerindo viabilidade, mas disfunção miocárdica. Os possíveis mecanismos responsáveis são complexos e podem incluir disfunção β -adrenérgica, disfunção endotelial, isquemia e doença do miocárdio (ACQUATELLA *et al.*, 1999).

Os valores de todos os índices estudados mantiveram-se dentro dos limites normais encontrados na literatura e, exceto pelo DDVE e dimensões do SIV, todos os demais não apresentaram diferença estatística em relação ao grupo-controle.

Disfunção diastólica usualmente precede disfunção sistólica (COMBELLAS *et al.*, 1985; MIGLIORE *et al.*, 1990).

Compreender a importância da diástole (enchimento ventricular) na determinação de várias condições fisiopatológicas que podem acometer o coração é essencial no manejo dos

pacientes cardiopatas, inclusive chagásicos crônicos. Sabe-se que a cardiopatia chagásica pode levar ao comprometimento de ambas as fases da diástole, determinando inicialmente alterações no relaxamento ventricular e, progressivamente, distúrbios relacionados com a complacência da câmara, e que, mesmo em um comprometimento focal e de menor intensidade, pode promover alterações no enchimento ventricular (FONSECA; MARTINS, 2010). Os pacientes podem ser classificados em quatro grupos de disfunção diastólica: alteração do relaxamento, padrão pseudonormal, padrão restritivo reversível e restritivo não reversível (QUINONES *et al.*, 2002).

Anormalidade na função diastólica é descrita em alterações no miocárdio (doença isquêmica, hipertrofia) (ST JOHN SUTTON *et al.*, 1978; SANDERSON *et al.*, 1978; TRAILL; GIBSON; BROWN, 1978; GAMBLE *et al.*, 1983) ou envolvimento microvascular (diabetes) (SHAPIRO, 1982).

Em doença de Chagas, as anormalidades são: edema, infiltração inflamatória celular, destruição e fibrose miocárdica (COMBELLAS *et al.*, 1985).

Para análise da função diastólica do VE, foram utilizados os seguintes parâmetros: a onda E a onda A, do fluxo transmitral, o tempo de desaceleração da onda E (TDE), onda E' do Doppler tecidual e relação E/E'. A onda E reflete primariamente gradiente de pressão entre AE-VE durante início da diástole e pode ser influenciada pela pré-carga e alterações do relaxamento. A onda A reflete gradiente de pressão entre AE-VE durante início da diástole e pode ser influenciada pela complacência e pela função contrátil do AE. Vale ressaltar que o padrão de fluxo mitral pode ser identificado pela relação E/A e TDE; valores das velocidades E e A não têm valor definido de normalidade.

A relação E/A manteve-se dentro dos limites normais encontrados na literatura e não houve diferença estatística em relação ao grupo-controle.

Quando analisadas separadamente a onda E e a onda A do fluxo transmitral, notou-se que os valores da onda A foram maiores no grupo-controle em relação aos chagásicos. Em trabalho realizado por Luengas, Chaves e Villamizar (2008), eles demonstraram que a velocidade de propagação do fluxo mitral foi a variável mais sensível entre os grupos estudados com significância se esta for abaixo de 72cm/s. Não há valor definido de normalidade para essas variáveis, porém algumas considerações poderão ser feitas.

Sabendo-se que a variação do volume ventricular esquerdo indica a velocidade de enchimento desse ventrículo - o que se faz cedo na diástole (onda E) e durante a sístole atrial (onda A) em resposta ao gradiente de pressão AE-VE (gradiente transmitral), e que, o gradiente inicial na pressão diastólica é gerado quando a pressão cai abaixo da pressão no AE e o gradiente diastólico tardio é formado quando a contração atrial aumenta a pressão atrial acima da pressão de VE, pode-se facilmente compreender que o enchimento produzido pela contração atrial pode ser quantificado, examinando-se a velocidade máxima de enchimento atrial, a magnitude do enchimento durante a contração atrial e a relação entre velocidade de enchimento rápido e a velocidade de enchimento atrial. Estando esta relação dentro dos níveis da normalidade, pode então, denotar neste caso maior eficiência no grupo-controle em relação aos chagásicos.

Corroborando esse raciocínio, o tempo de desaceleração da onda E (TDE) foi maior nos pacientes chagásicos do que no grupo-controle, porém sem diferença estatística. Sendo este influenciado pelo relaxamento do VE, alterações em volumes sistólicos e diastólicos, pressões diastólicas do VE são diretamente afetadas pela velocidade de fluxo mitral (onda E) e intervalos de tempo (TDE) (OTTO, 2007). Estando a taxa de queda da velocidade do fluxo transmitral relacionada à área valvar mitral e à rigidez da câmara ventricular (OTTO, 2007), e tendo em vista que pacientes deste estudo não apresentavam valvulopatia mitral, fica reforçada a hipótese de que os resultados encontrados estejam relacionados ao relaxamento retardado do VE, denotando alterações precoces da função diastólica.

A introdução do Doppler tecidual na prática clínica confirma a precocidade dos distúrbios contráteis nos pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas. Barros *et al.* (2001), em um estudo que avaliou a dinâmica de contração e expansão longitudinal do miocárdio ventricular esquerdo, demonstraram um retardo no tempo de contração isovolumétrico regional ao longo do septo interventricular, denotando distúrbio precoce da dinâmica de encurtamento no eixo longitudinal.

Migliore *et al.* (1990) realizaram trabalho com 169 pacientes com miocardiopatia chagásica, tendo sido evidenciada disfunção diastólica em 20% dos casos, apresentando uma forte associação entre piora da função diastólica e aumento das dimensões das câmaras esquerdas (átrio e ventrículo esquerdo) e diminuição da função sistólica avaliada pela fração de ejeção do VE, demonstrando, pois, correlação entre os graus de disfunção sistólica

relacionados com uma progressão da disfunção diastólica, desde alterações do relaxamento ventricular até evidência de importante elevação das pressões de enchimento, como no padrão restritivo (MIGLIORE *et al.*, 2004).

A avaliação pelo Doppler tecidual mostrou alteração marcante com diferença estatística em relação à medida da onda E'. Nos pacientes chagásicos esta apresenta-se diminuída em relação ao grupo-controle, reiterando a hipótese de alteração do relaxamento ventricular no grupo chagásico, visto que essa variável é menos sensível a alterações de pré-carga. No estudo citado há pouco, os autores evidenciaram que velocidades de onda E' menores do que 11 cm/s ao Doppler tecidual e uma relação E/E' menor que 7,2, com amostra septal, apresentaram alta sensibilidade, moderada especificidade e ainda alto valor preditivo negativo para detectar o tipo de disfunção diastólica. Interessante é comentar a diferença estatística entre os grupos indeterminado e grupo forma digestiva na avaliação desta variável, denotando alteração precoce do relaxamento também neste grupo.

Outra variável estudada que denota importância em sua avaliação é a relação E/E', porém esta não apresentou diferença estatística entre os grupos estudados. Em estudo realizado com pacientes hipertensos, evidenciou-se que a velocidade diastólica inicial, onda E', aferida pelo Doppler tecidual, encontrava-se significativamente reduzida nos indivíduos hipertensos com e sem hipertrofia ventricular esquerda quando comparados com indivíduos normotensos (BORGES, 2006). São estabelecidos a importância e o valor da avaliação da onda E' e da relação E/E' no diagnóstico e progressão da disfunção diastólica, inclusive na cardiopatia chagásica. Estudos prospectivos, no entanto, precisam ser realizados para melhor esclarecimento e importância dos achados na progressão e prognóstico desta doença.

Em relação às variáveis manométricas, foi encontrada diferença estatística entre os grupos indeterminado e controle na duração do relaxamento, embora se tenha encontrado valores aumentados no grupo indeterminado em relação ao grupo-controle no que se refere a duração das contrações distais, pressão basal do EEI; comportamento este observado no grupo chagásico, forma digestiva. Alguns estudos manométricos confirmam que 50% dos pacientes com doença crônica têm algum grau de comprometimento da junção gastroesofágica em relação ao relaxamento (RICHARD; EARLAM, 1972), havendo, portanto, tendência a alterações no grupo indeterminado. Estas alterações podem se relacionar à doença do refluxo gastroesofágico e não à doença de Chagas, pois 14% destes pacientes (grupo indeterminado) apresentam pirose.

Dantas, em 1981, demonstrou que em indivíduos com esofagopatia chagásica, o EEI possuía comprimento menor, apresentava abertura tardia após estímulo da deglutição e mostrava menor duração do que nos indivíduos não chagásicos.

Foram constatados, neste estudo, valores médios maiores da duração do relaxamento em relação ao grupo-controle, porém não houve diferenças estatisticamente significativas no concernente a pressão basal do EEI.

No estudo das correlações das variáveis ecocardiográficas, manométricas e de função autonômica, pôde-se evidenciar moderada correlação entre a variável *HF power* e a onda E' avaliada pelo Doppler tecidual e a variável *HF power* e a duração do relaxamento na avaliação manométrica. Tais achados demonstram o polimorfismo tão característico da doença de Chagas, com o comprometimento com graus variáveis, podendo denotar, então, alterações precoces no sistema cardíaco e digestivo na forma indeterminada desta doença.

6 CONCLUSÕES

A avaliação dos resultados deste estudo comparativamente a indivíduos sadios sugere que, em pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas:

1 os valores de HF *power* são significativamente menores nos indivíduos chagásicos forma indeterminada, podendo corresponder a disautonomia;

2 os valores de LF *power* são significativamente maiores nos indivíduos chagásicos forma indeterminada, podendo corresponder a disautonomia;

3 os valores da onda E' ao ecocardiograma com Doppler tecidual, são significativamente menores nos indivíduos chagásicos, podendo corresponder a alterações mínimas da função ventricular diastólica;

4 alterações funcionais diastólicas do ventrículo esquerdo se correlacionaram significativamente com valores de HF e LF;

5 a duração do relaxamento do esfíncter esofágico inferior, avaliada pela manometria convencional, apresenta valores significativamente maiores nos pacientes chagásicos, podendo corresponder a alterações mínimas do acometimento digestivo; e

6 a duração do relaxamento do esfíncter esofágico inferior se correlaciona significativamente com valores de HF.

REFERÊNCIAS

ACQUATELLA, H. Echocardiography in Chagas Heart Disease. **Circulation**, v. 115, p.1124-1131, 2007.

ACQUATELLA, H.; PÉREZ, J. E.; CONDADO, J. A.; SANCHEZ, I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease: Assessment by dobutamine stress echocardiography. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 33, p. 552-529, 1999.

ACQUATELLA, H.; SCHILLER, N. B.; PUIGBO, J. J.; GIORDANO, H.; SUAREZ, J. A.; CASAL, H. *et al.* M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. **Circulation**, v. 62, n. 4, p. 787-799, 1980.

AKHAVAN, D. **Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de Chagas no Brasil.** Brasília: OPS/WHO, 1999.

AKSELROD, S.; GORDON, D.; UBEL, F. A.; SHANNON, D. C.; BERGER, A. C.; COHEN, R. J. Power spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A quantitative Probe of Beat Cardiovascular Control. **Science**, v. 213, n. 4504, p. 220-222, 1981.

AMORIM, D. S.; MANÇO, J. C.; GALLO JR, L.; MARIN-NETO, J. A. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. **Mayo Clin. Proc.**, v. 57, suppl., p. 48-60, 1982.

ARREAZA, N.; PLIGHO, J. J.; ACQUATELLA, H.; CASAL, H.; GIORDANO, H.; VALECILLOS, R. *et al.* Radionuclide evaluation of left ventricular function in chronic Chagas' cardiomyopathy e ecocardiografia. **J. Nucl. Med.**, v. 24, n. 7, p. 563-567, 1983.

BARBOSA, L. G. N. Doença de Chagas. **Revista Logos**, v. 17, 2009.

BARROS, M. V.; RIBEIRO, A. L.; MACHADO, F. S.; ROCHA, M. O. Doppler tissue imaging to assess systolic function in Chagas' disease Heart rate turbulence in Chagas disease. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 80, n. 1, p. 36-40, 2003.

BARROS, M. V.; ROCHA, M. O.; RIBEIRO, A. L.; MACHADO, P. S. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiography. **Echocardiography**, v. 18, n. 2, p. 131-136, 2001.

BASHIR, Y.; CRIPPS, T.; MALIK, M.; POLONIECKI, J.; BENNETT, E. D.; WARD, D. E. *et al.* Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signalaverages electrocardiogram. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 18, n. 3, p. 687-697, 1991.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências, desvendando o sistema nervoso**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

BESTETTI, R. B.; COUTINHO NETTO, J.; STAIBANO, L.; PINTO, L. Z; MUCCILLO, G.; OLIVEIRA, J. S. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. **Cardiology**, v. 86, n. 3, p. 202-206, 1995.

BORGES, M. C. Redução da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo estimada pela velocidade do anel mitral em pacientes hipertensos com e sem hipertrofia ventricular. Tese de doutorado Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica. Universidade Estadual de Campinas. **Faculdade de Ciências Médicas**, 2006.

BRASIL, A. Etiopatogenia da 'aperistalsis' do esôfago. **Rev Bras de Medicina** 8:577-590, 1956.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília, 2005.

BURTON, A. C. **Fisiologia e biofísica da circulação**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.

CAROD-ARTAL, F. J.; VARGAS, A. P.; HORAN, T. A.; NUNES, L. G. Chagas cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. **Stroke**, v. 36, n. 5, p. 965-970, 2005.

CARRASCO, G. H.; JUGO, D.; MEDINA, R.; CASTILLO, C.; MIRANDA, P. Eletrocardiograma de alta resolução y variabilidade da frecuencia cardíaca em pacientes chagásicos crônicos. **Arch. Inst. Cardiol. Méx.**, v. 67, p. 277-285, 1997.

CERRUTI, S.; BIANCHI, A. M.; SIGNORINI, M. G.; CAVEZALLE, M.; COBELLI, R.; LUCINI, D.; PAGANI, M. Sympatho-vagal Balance in Humans under Stressing Conditions. **Ann. Intern. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.**, v. 13, p. 662-663, 1991.

CHAGAS, C. Pathogenic process of American Trypanosomiasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 8, p. 1-33, 1916.

CHAGAS, C. The Discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American Trypanosomiasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 15, n. 1, 1922.

CHAGAS, C.; VILELLA, E. Cardiac form of American tripanossomíase. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 14, p. 5-61, 1922.

COMBELLAS, I.; PUIGBO, J. J.; ACQUATELLA, H.; TORTOLEDO, F.; GOMEZ, J. R. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas' heart disease. **Br. Heart J.**, v. 53, p. 298-309, 1985.

DANTAS, R. O. **Aspectos manométricos da esofagopatia chagásica**. Dissertação de Mestrado, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 75pp, 1978.

DANTAS, R. O.; GODOY, R. A. de; PADOVAN, W. O. R. B; MENEGUELLI, U. G;; OLIVEIRA, R. B. O comportamento do esfíncter inferior do esôfago durante a deglutição na esofagopatia chagásica. **Rev Ass Med Bras**. 27:340-342, 1981.

DANTAS, R. O. Relação entre motilidade e sintomas esofágicos com a pressão do esfíncter inferior do esôfago na doença de Chagas. **GED** 1:23-26, 1993.

D'AVILA, D. F.; GOTTEBERG, C. F.; TORRES, A.; BARRIOS, R.; HOLZHAKER, G; RAMONI, R *et al*. Cardiac sympathetic-parasympathetic balance in rats with acute chagasic myocarditis. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, v.37, p.155-159, 1995.

D'AVILA, D. F.; INGLESSIS, G.; D'AVILA, C. A. Chagas' heart disease and the autonomic nervous systems. **Int. J. Cardiol.**, v. 66, p. 123-127, 1998.

D'AVILA, D. F.; ROSSELL, O.; BELLEBARBA, G. A. Pathogenesis of chronic chagas heart disease: parasite persistence and autoimmune reponses versus cardiac remodelig and neurohormonal activation. **Int. J. Parasitol.**, v. 32, n. 1, p. 107-109, 2002.

DIAS, E.; LARANJA, F. S.; MIRANDA, A.; NOBREGA, G. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. **Circulation**, v. 14, n. 6, p. 1035-1060, 2002.

DIAS, J. C. P., COURA J. R. Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. **Epidemiologia**. Editora Fiocruz, 1997.

DIAS, J. C. P. Epidemiology of Chagas Disease. In WENDEL S *et al*, **Chagas Disease** (American Trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine. São Paulo ISBT Brasil' 92.49-80, 1992.

DIAS, J. C. P. Profilaxia e impacto médico-social da doença de Chagas na região mineira do polígono das secas. **Rev. Goiana Med.**, v. 28, p. 97-102, 1982.

FONSECA, A. L.; MARTINS, W. P. Evaluation of Chagas' disease by echocardiography. **Experts in Ultrasound: Reviews and Perspectives**, v. 2, n. 2, 2010.

GALLO JUNIOR, L.; MORELO FILHO, J.; MACIEL, B. C.; MARINNETO, J. A.; MARTINS, L. E. B.; LIMA FILHO, E. C. Functional evaluation of sympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. **Cardiovasc. Res.**, v. 21, p. 922-927, 1987.

GALLO JUNIOR, L.; NETO, J. A.; MARCO, J. C.; RASSI, A.; AMORIM, D. S. Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. **Cardiology**, v. 60, n. 3, p. 147-162, 1975.

GAMBLE, W. H.; SHAVER, J. A.; ALVARES, R. F.; SALERNI, R.; REDDY, P. S. A critical appraisal of diastolic time intervals as a measure of relaxation in left ventricular hypertrophy. **Circulation**, v. 68, p. 76-87, 1983.

GORCSAN, J. III. Tissue Doppler echocardiography. **Current Opinion in Cardiology**, v.15, p.323-329, 2000.

GUIMARÃES, J. L. (Coord.). Diretrizes de interpretação de eletrocardiograma de repouso. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 80, Suppl. 2, p. 1-18, 2003.

GUZETTI, S.; IOSA, D.; PECIS, M.; BONURA, L.; PROSDOCIMI, M.; MALLIANI, A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. **Am. Heart J.**, v. 121, p. 1717-1727, 1991.

HAINSWORTH, R. The Control and Physiological Importance of Heart Rate. In: _____. **Heart Rate Variability**. Armonk, New York: Futura Publishing Company, 1995. p. 3-19.

HIRSCH, J. A.; BISHOP, B. Respiratory Sinus Arrhythmia in Humans: How Breathing Pattern Modulates Heart Rate. **Am. J. Physiol.**, v. 241, p. H620-H629, 1981.

IANNI, B. M.; ARTEAGA, E.; FRIMM, C. C.; PEREIRA BARRETO, A. C.; MADY, C. Chagas heart disease:evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 77, n. 1, p. 59-62, 2001.

IOSA, D.; PECIS, M.; BONURA, L.; PROSDOCIMI, M.; MALLIANI, A.; GUZETTI, S. Impaired heart rate variability in patients with cronic Chagas' disease. **Am. Heart J.**, v. 121, n. 6, Pt. 1, p. 1727-1734, 1991.

JANNIN, J.; SALVATELLA, R. (Ed.). **Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas**. Montevideo: Organización Panamericana de La Salud, 2006. (OPS/HDM/CD/425-06).

JONG, M. M. J.; RANDALL, D. C. Heart Rate Variability Analysis in the Assessment of Autonomic Function in Heart Failure. **J. Cardiovasc. Nurs.**, v. 20, p. 186-195, 2005.

JUNQUEIRA JUNIOR, L. F.; GALLO JUNIOR, L.; MANÇO, J. C.; MARIN-NETO, J. A.; AMORIN, D. S. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by boroflex sensitivy testing. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 18, p. 171-178, 1985.

JUNQUEIRA JUNIOR, L. F.; SOARES, J. D. Impaires autonomic control of heart interval changes to Vasalva maneuever in Chagas' disease without overt manifestacion. **Auton. Neurosc.**, v. 97, p. 59-67, 2002.

JUNQUEIRA JUNIOR, L. F.; VEIGA, J. P. R. Avaliação ambulatorial da função autonômica cardíaca nas diversas formas clínicas da moléstia de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 17, supl., p. 19, 1984.

JUNQUEIRA JUNIOR, L. F. Ambulatoty assesment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Vasalva maneuver. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 23, p. 1091-1102, 1990.

KITNEY, R.; FULTON, T.; MCDONALD, A.; LINKENS, D. Transient Interacions Between Blood Pressure, Respiration and Heart Rate in Man. **J. Biomed. Eng.**, v. 18, p. 89-100, 1985.

KITNEY, R.; ROMPELMAN, O. **The Beat-by-Beat Investigation of Cardiovascular Function**. Oxford: Clarendon Press, 1987.

KLEIGER, R. E.; MILLER, J. P.; BIGGER JUNIOR, J. T.; MOSS, A. J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, v. 59, n. 4, p. 256-262, 1987.

KOBERLE, F. Cardiopathia parasymphaticopriva. **Munchener Medizinische Wochenschrift**, v. 101, p. 1308-1310, 1959.

KOBERLE, F.; NADOR, E. Etiologia e patogenia do megaesôfago no Brasil. **Ver. Paulista de Medicina**, 47:643-661, 1955.

KOCHIADAKIS, G. E.; MANIOS, E. G.; KANOUPAKIS, E. M. ; ZOURIDAKIS, E. G.; CHLOUVERAKIS, G. I. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Eur. Heart J.**, v. 17, n. 3, p. 388-393, 1996.

LARANJA, F. D.; DIAS, E.; NOBREGA, G.; MIRANDA, A. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. **Circulation**, v. 14, n. 6, p. 1035-1060, 1956.

LEVY, M. N.; BERNE, R. M.; KOEPPEN, B. N.; STANTON, B. A. **Berne and Levy: Principles of Physiology**. 4th ed. [S.l]: Mosby, 2005.

LEVY, M. N.; SCHUWARTZ, P. J. **Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications**. Armonk, NY: Futura, 1994.

LEVY, M. N.; ZIESKE, H. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. **J. Appl. Physio.**, v. 27, p. 465-470, 1969.

LUENGAS, C. A.; CHAVES, A. M.; VILLAMIZAR, R. N. La velocidad de propagación del flujo M color ES um marcador sensible de disfunción diastólica em miocardiopatia chagásica. **Rev. Colomb. Cardiol.**, v. 15, p. 282-288, 2008.

MADY, C.; NACRUTH, R. Natural history of chronic Chagas' heart disease: prognosis factors. **Rev. Paul. Med.**, v. 113, n. 2, p. 791-796, 1995.

MAKIKALIO, T. H.; PENG, C. K.; GOLDBERG, A. L.; HINTZE, U.; MOLLER, M.; HUIKURI, H. V. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 101, n. 1, p. 47-53, 2000.

MALIK, M.; CAMM, A. Heart rate variability. **Clin. Cardiol.**, v. 13, p. 570-576, 1990.

MALIK, M.; CAMM, A. J. **Heart Rate Variability**. Aomonk, NY: Futura, 1995.

MARIN NETO, J. A.; AMORIM, D. D. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. **Rev. Paul. Med.**, v. 113, n. 2, p. 772-784, 1995.

MARIN NETO, J. A.; BROMBERG-MARIN, G.; PAZIN FILHO, A.; SIMÕES, M. V.; MACIEL, B. C. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. **Int. J. Cardiol.**, v. 65, p. 261-269, 1998.

MARIN NETO, J. A.; MACIEL, B. C.; GALLO JUNIOR, L.; JUNQUEIRA JUNIOR, L. F.; AMORIM, D. S. Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas' heart disease. **Br. Heart J.**, v. 55, p. 204-210, 1986.

MARIN NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; SARABANDA, A. V. Chagas' heart disease. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 72, n. 3, p. 247-280, 1999.

MARTINS, G. B. Motilidade esofágica e influência de manobras inspiratórias padronizadas na pressão do esfíncter esofágico inferior de pacientes com esofagite erosiva leve [Dissertação]. Ceará: Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina; 2010.

MATHIAS JUNIOR, W. **Manual de ecocardiografia**. Rio de Janeiro: Manole, 2007.

MENEGHELLI, U.G. Chagas' disease: a model of desnervation in the study of digestive tract motility. **Brasilian J Med Res** 18: 255-264, 1985.

MENEZES JUNIOR, A. S.; QUEIROZ, C. F. M.; CARZOLAF, P.; DOURADO, J. C.; CARVALHO, W. L. Variabilidade da Frequência cardíaca em pacientes com doença de Chagas. **Reblampa**, v. 13, n. 3, p. 139-142, 2000.

MIGLIORE, R. A.; GUERRERO, F. T.; ARMENTI, A.; FERNÁNDEZ, C.; ADANIYA, M. E.; IANNARIELLO, J. *et al.* Diastolic function in Chagas' disease. **Medicina**, Buenos Aires, v. 50, p. 537-542, 1990.

MONCAYO, A. Chagas disease: Current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone Countries. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 5, p. 577-591, 2003

MOREL, C. M; LAZDINS, J. Chagas Disease. **Nature Reviews Microbiology** v.1, p.14-15, 2003.

OLIVEIRA, E.; RIBEIRO, A. L.; ASSIS SILVA, F.; TORRES, R. M.; ROCHA, M. O. The Valsalva maneuver in Chagas disease patients without cardiopathy. **Int. J. Cardiol.**, v. 82, n. 1, p. 49-54, 2002.

OLIVEIRA, J. S. M. A natural human modelo of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. **Am. Heart J.**, v. 110, p. 1092-1098, 1985.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Iniciativa del Cono Sur: VI Reunión de La Comisión Integubernamental para La eliminación Del Triatoma infestans y La interrupción de La tripanosomiasis americana por transfusion.** Washington, DC, 1997. (OPS/HPC/HCT/98.102).

ORIA, J.; RAMOS, J. Alterações do metassimpático do coração nos portadores de megaesôfago. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 2, p. 311-316, 1949.

ORTIZ, J.; BARRETO, A. C.; MATSUMOTO, A. Y.; MONACO, C. A.; IANNI, B.; MAROTTA, R. H. *et al.* Segmental contractility changes in the indeterminate form of Chagas' disease. Echocardiography study. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 49, n. 4, p. 217-220, 1987.

OTTO, C. M. **The practice of clinical echocardiography.** 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2007.

OTTO, C. M. **Echocardiography Review Guide.** 1rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2008.

PARADA, H.; CARRASCO, H. A.; ANEZ, N.; FUENMAYOR, C.; INGLESSIS, I. Cardiac involvement is a Constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. **Int. J. Cardiol.**, v. 60, n. 1, p. 49-54, 1997.

PEREIRA-BARRETO, A. C.; SERRO-AZUL, L. G.; MADY, C.; IANNI, B. M.; VIANNA, C. B.; BELLOTTI, G.; PILEGGI, F. Forma indeterminada da doença de Chagas - uma doença polimórfica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 55, p. 347-353, 1990.

PETRETTA, M.; CUOCOLO, A.; NICOLAI, E.; ACAMPA, W.; VICARIO, L.; BONADUCE, D. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. **J. Nucl. Med.**, v. 40, n. 10, p. 1683-1692, 1999.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infect. Dis.**, v. 1, n. 2, p. 92-100, Sept. 2001.

PRIMEIRA REUNIÃO DE PESQUISA APLICADA EM DOENÇA DE CHAGAS. Validade do conceito da forma indeterminada. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 18, p. 46, 1985.

QUINONES, M. A.; OTTO, C. M.; STODDARD, M.; WAGGONER, A.; ZOGHBI, W. A. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler quantification Task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 15, n. 2, p. 167-184, 2002.

RAKOWSKI, H. A. C.; CHAN, K. I.; DUMESNIL, J. G.; JOE, J.; KOILPILLAI, C.; LEPAGE, S.; MARTIN, R. P.; MERCIER, L. A.; KELLY, B.; PRIER, T.; SANFILIPPO, A.; SASSON, Z.; ALVAREZ, N.; PRUITT, R.; THOMPSON, C.; TMOLINSON, C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v. 9, p. 736-760, 1996.

RASSI, A. J. L.; RASSI, A.; LITTLE, W. C.; XAVIER, S. S.; RASSI, S. G.; RASSI, A. G.; RASSI, G. G.; HASSLOCHER-MORENO, A.; SOUSA, A. S.; SCANAVACCA, M. I. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 355, p. 799-808, 2006.

REZENDE, J. M. de; RASSI, A. Comprometimento do esôfago na moléstia de Chagas. **O Hospital**, 53:9-27, 1958.

REZENDE, J. A. **A forma digestiva da doença de Chagas**, Resenha histórica. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ministerio da Saúde, 1995. Disponível em: <<http://www.fiocruzbr/chagas/CGI/cgiluahtm?sid...start>>. Acesso em: 2 mar. 2011.

REZENDE, FILHO J. Esofagopatia por desnervação. In NASI & MICHELSON, **Avaliação Funcional do Esôfago**, São Paulo, Roca, p 89-101, 2001.

REZENDE, J. M. de. Fritz. **Koberle e seus estudos sobre a doença de Chagas**, com a XVIII Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Uberaba, 17 a 20 de outubro de 2002.

RIBEIRO, A. L.; LOMBARDI, F.; SOUSA, M. R.; LINS BARROS, M. V.; PORTA, A.; COSTA Val BARROS, V. *et al.* Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. **Am. J. Cardiol.**, v. 89, n. 4, p. 414-418, 2002.

RIBEIRO, A. L.; MORAES, R. S.; RIBEIRO, J. P.; FERLIN, E. L.; TORRES, R. M.; OLIVEIRA, E.; ROCHA, M. O. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **Am. Heart J.**, v. 141, p. 260-284, 2001.

RIBEIRO, A. L.; ROCHA, M. O. C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, p. 301-314, 1998.

RIBEIRO, J. P.; MORAES, F^o R. S. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. **Rev. Bras. Hipertens**, v.12, p.14-20, 2005.

ROSENBAUM, M. B.; ALVAREZ, A. J. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. **Am. Heart J.**, v. 50, n. 4, p. 492-527, 1995.

ROSSI, M. A. Pathogenesis of chronic Chagas' myocarditis. **Rev. Paul. Med.**, v. 113, n. 2, p. 750-756, 1995.

SANDERSON, J. E.; TRAIL, T. A.; ST JOHN SUTTON, M. G.; BROWN, D. J.; GIBSON, D. G.; GOODWIN, J. F. Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy. **Br. Heart J.**, v. 40, p. 596-601, 1978.

SHAPIRO, L. M. Echocardiographic features of impaired ventricular function in diabetes mellitus. **Br. Heart. J.**, v. 47, p. 439-444, 1982.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; MORAES, H.P; HAHN, MD. Patogenia e Patologia 2^o Ed. Rio de Janeiro: **Rubio**, 2007, p.57-74.

SMITH, J.; KAMPINE, J. P. **Circulatory physiology**. 3rd ed. [S.l.]: Williams & Wikins, 1990.

ST JOHN SUTTON, M. G.; TAJIK, A. J.; GIBSON, D. G.; BROWN, D. J.; SEWARD, J. B.; GIULIANI, E. R. Echocardiographic assesment of left ventricular filling and septal and posterior wall dynamics in idiopathic hypertrophic subaortics stenosis. **Circulation**, v. 57, p. 512-520, 1978.

STOLF, N. A.; ARMELIN, E.; BARRETTO, A. C.; MADY, C.; RIBEIRO, D. G.; MACRUZ, R. *et al.* Biopsia endomiocárdica do ventrículo direito-técnica e resultados preliminares. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 32, n. 4, p. 221-225, 1978.

TAFURI, W. L.; RASO, P. Lesões do sistema nervoso autônomo do camundongo albino na tripanosomíase. **Hospital (Rio)**, v. 62, p. 199-216, 1962.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, 1996.

TEN HARKEL, A. D. J.; VAN LIESHOUT, J. J.; VAN LIESHOUT, E. J.; WIELING, W. Assessment of Cardiovascular Reflexes: Influence of Posture and Period of Preceding. **Rest. J Appl. Physiol.**, v. 68, p. 147-153, 1990.

TRAILL, T. A.; GIBSON, D. G.; BROWN, D. J. Study of left ventricular wall thickness and dimension changes using echocardiography. **Br. Heart. J.**, v. 40, p. 162-169, 1978.

VALIMAKI, I.; RANTONEN, T. Spectral Analysis of HVR and Blood Pressure Variability. **Clin. Perinatol.**, v. 26, n. 4, p. 967-980, 1999.

VALLEJO, M.; REYES, P. A.; GONZALEZ HERMOSILLO, J. A. Potenciales tardios y variabilidad de la frecuencia cardiac en la miocardiopatía chagásica crónica y otras miocardiopatías. **Arch. Inst. Cardiol. Mex.**, v. 67, n. 6, p. 485-500, 1997.

Van BOVEN, A. J.; JUKEMA, J. W.; HAAKSMA, J.; ZWINDERMAN, A. H.; CRIJNS, H. J.; LIE, K. L. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. REGRESS Study Group. **Am. Heart J.**, v. 135, n. 4, p. 571-576, 1998.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, E. C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M. F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.**, v.24, p.205-217, 2009.

VILLAR, J. C. L. H.; CONTRERAS, J. P. Cardiac autonomic dysfunction in asymptomatic subjects with positive Chagas serology. **Circulation**, v. 94, n. I-313, 1996.

VIOTTI, R. J.; VIGLIANO, C.; LAUCELLA, S.; LOCOCO, B.; RUIZ VERA, B.; ARMENTI, H. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. **Heart**, v. 90, p. 655-660, 2004.

WHO. **Control of Chagas disease**. Geneva, 2002. (World Health Organization Technical Report Series).

WHO. **Control of Chagas disease**. Geneva, 2003. (World Health Organization Techn Repot Series).

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor (Sra) está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Em caso de recusa, o senhor (sra) não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida, pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará pelo telefone 3366-8589 ou 4011-8213.

Pesquisa: **Correlação entre disautonomia cardíaca e distúrbios da motilidade esofágica em pacientes chagásicos.**

Pesquisadora Responsável: Danielle Melo de Leopoldino

Telefones: 85- 3366 6811 /85- 96340859.

Esta pesquisa tem por objetivo estudar a correlação entre disautonomia cardíaca e distúrbios da motilidade esofágica em pacientes chagásicos..

O senhor (ssnhora) será submetido (a) a uma avaliação preliminar que constará de entrevista médica para conhecimento de antecedentes patológicos, hábitos alimentares, uso de medicações, exames radiológicos e laboratoriais.

Serão colhidas amostras de sangue para análise. O desconforto na colheita de sangue será apenas de uma picada de agulha descartável, para que não haja contaminação. Este procedimento não lhe trará nenhum dano importante, e o risco será muito pequeno, uma vez que será realizado se utilizando de pessoal treinado e em ambiente e materiais adequados.

Para realizar a avaliação eletrocardiográfica e a variabilidade RR será utilizado um aparelho digital semelhante aos aparelhos de ECG comum, e não causará desconforto ou dano ao paciente.

Para realização do ecocardiograma transtorácico, será empregado um aparelho de ultrassom, semelhante aos aparelhos de ultrassom de outros órgãos, e não causará desconforto, nem dano ao paciente.

Para realização da manometria esofágica será utilizada sonda de manometria via nasal, sendo realizada anestesia com lidocaina *spray* 2%, e não causará dano ao paciente.

Os dados do exame serão mantidos em sigilo e somente utilizados para esta pesquisa. Os resultados gerais serão apresentados e publicados em revistas científicas, sem sua identificação.

A pesquisa não tem fins lucrativos, portanto, sua participação no estudo não lhe trará nenhum ganho financeiro, exceto pelo seu orgulho de ter contribuído para o desenvolvimento científico do País.

Assim gostaríamos de contar com sua participação nesta pesquisa, contudo o senhor (senhora) tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo, sem a necessidade de qualquer explicação.

O senhor (senhora) poderá se beneficiar desta pesquisa, pois será realizada avaliação da disautonomia cardíaca e digestiva na doença de Chagas.

Fortaleza.Ce, _____ de _____ de 2011

Danielle Melo de Leopoldino

APÊNDICE B

QUESTIONÁRIO

ANEXO – QUESTIONÁRIO CLÍNICO

() Controle () Forma Digestiva () Forma Indeterminada () Forma Cardíaca

IDENTIFICAÇÃO

Data: / /

Nome: _____

Prontuário: _____ Sexo: () M () F Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Raça: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Marcar com um "x" os sintomas presentes e especificar a frequência e intensidade ao lado.

	FREQUÊNCIA	INTENSIDADE
() Pirose	/semana	() forte () média () mínima
() Disfagia Desde:	/semana	() líquidos () sólidos () ambos
() intermitente		
() Empachamento	/semana	() forte () média () mínima
() Vômitos	/semana	
() Saciedade Precoce	/semana	
Hábito intestinal	/semana	
Fezes formadas?	S() N()	
Esforço grande para defecar?	S() N()	
Evacuação incompleta?	S() N()	

SINTOMAS CARDIOVASCULARES

	FREQUÊNCIA	INTENSIDADE
() Dispnéia habituais	/mês	() grandes esforços (atividades mais intensas que as () médios esforços (atividades habituais) () mínimos esforços ou repouso
() Dor torácica	/mês	() relacionada a ingestão de alimentos () relacionada aos esforços
() Palpitação	/mês	
() Síncope	/ano	

SINTOMAS NEUROLÓGICOS

	FREQUÊNCIA	
() Dormência	/semana	/mês Local: () MMII () MMSS
() Formigação	/semana	/mês Local:
() Fraqueza muscular	/semana	/mês Local:
() pentear cabelo () pegar objeto pesado acima da cabeça		() levantar-se de um banquinho
() Vertigem	/semana	/mês
() Escurecimento de vista	/semana	/mês
() Retenção urinária	/semana	/mês
() gotejamento terminal () molha roupas íntimas () esvaziamento incompleto		
() jato de urinar é pausado		

- () Incontinência urinária /semana /mês
 () Incontinência anal /semana /mês

GERAL

Toma algum tipo de medicação? Se sim, qual a dose? Toma desde quando?

(anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, procinéticos, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos e macrolídeos)

Possui alguma outra comorbidade? (HAS, DM, Colagenoses)

() HAS () DM () Colagenoses () Outros : _____

Exames:

Laudo do ECG: _____

Laudo do Enema Opaco:

Laudo Ecocardiograma:

Laudo RX: _____

APÊNDICE C

DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS DO GRUPO INDETERMINADO

(1 a 16 nessa ordem)

DD (mm)	DD (mm)	SIV (mm)	PP (mm)	FE (%)	D (%)	E/A (m/s)	E' (m/s)	E/E' (m/s)	TDE (ms)	E (cm/s)	A (cm/s)
51	31,0	9,0	11,0	70,0	40	1,37	0,11	6,1	235,0	66,7	48,7
53	31,0	7,0	7,0	73,0	43	1,70	0,17	5,3	148,0	89,9	52,9
52	31,2	7,4	6,2	70,5	40	1,67	0,11	6,4	197,2	70,4	42,4
45	26,0	7,0	9,0	73,0	42	1,86	0,11	4,1	266,0	44,7	24,0
55	40,0	9,0	10,0	53,0	27	1,24	0,12	3,4	178,0	40,3	32,5
48	32,3	7,9	6,2	61,3	33	1,46	0,12	5,9	254,6	70,8	48,5
54	36,9	5,7	6,2	60,0	32	1,47	0,12	4,9	155,5	59,2	40,2
56	35,0	8,0	8,0	66,0	37	1,73	0,16	4,6	198,0	73,0	42,2
55	37,0	9,0	8,0	59,0	32	1,47	0,14	4,1	192,0	58,0	39,4
56	39,0	8,0	7,0	58,0	31	1,86	0,10	8,1	168,0	81,0	43,5
53	34,0	9,0	10,0	65,0	36	1,68	0,15	4,9	197,0	74,0	44,0
49	34,0	8,0	9,0	58,0	31	1,48	0,09	8,7	199,7	78,4	52,9
55	34,0	8,0	8,0	68,0	38	1,27	0,13	4,1	165,0	53,7	42,3
48	26,0	8,0	7,0	78,0	46	1,66	0,09	7,7	210,0	68,9	41,5
53	32,0	9,0	9,0	69,0	39	1,60	0,12	4,1	249,0	48,8	30,5
46	26,0	7,0	9,0	76,0	44	1,68	0,11	8,3	200,0	91,6	54,5

DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS DO GRUPO-CONTROLE

(1 a 7 nessa ordem)

DD (mm)	DD (mm)	SIV (mm)	PP (mm)	FE (%)	D (%)	E/A (m/s)	E' (m/s)	E/E'	TDE (ms)	E (cm/s)	A (cm/s)
52,0	28,0	10,0	9,0	76,0	45,0	1,83	0,14	6,0	235,0	84,0	45,9
49,0	29,0	9,0	9,0	72,0	41,0	1,82	0,16	4,3	209,0	69,0	37,9
48,0	28,0	9,0	9,0	73,0	42,0	1,08	0,13	5,2	199,0	68,0	63,00
49,0	33,0	9,0	8,0	60,0	32,0	1,46	0,16	5,4	227,0	86,9	59,5
48,0	32,0	10,0	10,0	63,0	34,0	1,28	0,16	4,5	168,0	72,0	56,3
42,0	24,0	9,0	8,0	75,0	43,0	1,95	0,15	4,6	168,0	69,0	35,4
51,0	33,0	7,0	6,0	65,0	36,0	1,33	0,12	6,9	135,0	82,9	62,3

APÊNDICE D

DADOS MANOMÉTRICOS

DADOS MANOMÉTRICOS DO GRUPO INDETERMINADO

(1 a 11 nessa ordem)

**Valores representados em número de eventos (n) por deglutições de água (da) - (n/da).
Unidades de medidas de pressão em mmHg e medidas de tempo em segundos.**

PERIS	PERIS%	SIMULT	FAL. DIST	BAIX. AMPL	MED. AMPL	BAS. EEI	D.CON. DIS	DUR. REL	PR.FI. REL
10.10	100	10.10	10.10	10.10	44,96	25,20	4,25	8,81	7,60
10.10	100	10.10	10.10	10.10	163,8	24,9	4,63	14,31	10,20
10.10	100	10.10	1.10	1.10	62,51	33,4	3,68	7,19	16,30
10.10	100	10.10	10.10	10.10	61,05	21,4	3,91	9,63	11,20
10.10	100	10.10	10.10	10.10	75,05	29,4	3,87	7,69	9,0
10.10	100	10.10	10.10	10.10	151,7	28,7	5,96	5,50	17,10
8.10	80	2.10	10.10	2.9	125,7	32,7	3,57	7,65	2,54
9.9	100	10.10	10.10	1.10	49,10	26,8	3,9	12,56	5,90
10.10	100	10.10	10.10	10.10	87,45	30,0	4,31	7,96	0,96
8.10	80	2.10	10.10	10.10	46,59	35,00	4,58	10,26	23,5
8.10	80	2.10	10.10	10.10	132,90	2,27	2,93	3,94	1,74

DADOS MANOMÉTRICOS DO GRUPO-CONTROLE

(1 a 6 nessa ordem)

PERIS	PERIS%	SIMULT	FAL. DIST	BAIX. AMPL	MED. AMPL	BAS. EEI	D.CON. DIS	DUR. REL	PR.FI. REL
10.10	100	10.10	10.10	10.10	122,0	24,70	4,93	4,0	20,10
10.10	100	10.10	10.10	1.10	105,96	32,70	3,35	7,83	2,12
10.10	100	10.10	10.10	10.10	127,03	29,70	3,43	8,00	15,10
6.10	60	6.10	10.10	7.10	27,68	14,70	1,51	4,09	17,60
10.10	100	10.10	10.10	10.10	94,79	12,90	3,48	4,70	3,23
10.10	100	10.10	10.10	10.10	81,25	16,90	3,30	5,76	0,56

Nota: PERIS (peristalse); PERIS% (percentual de peristalse); SIMULT (simultâneas); FAL. DIST (falha distal); BAIX. AMPL (baixa amplitude); MED. AMPL (média amplitude); BAS. EEI (pressão basal do EEI); D. CONT. DIS (duração das contrações distais); DUR. REL (duração do relaxamento); PR. FI. REL (pressão final do relaxamento).

APÊNDICE E

DADOS DA FUNÇÃO AUTONÔMICA NO DOMÍNIO DO TEMPO E FREQUÊNCIA

DADOS DA FUNÇÃO AUTONÔMICA NO DOMÍNIO DO TEMPO NO GRUPO
INDETERMINADO

(1 a 15 nessa ordem)

SDNN(ms)	NN50(count)	pNN50(%)	RMSSD(ms)	Rr Tri.(índex)
21,4	1	0,1	9,3	5.050
51,8	19	1,7	38,6	7.520
39,4	15	1,2	18,6	8448
56,2	110	11,4	31,0	13.247
42,0	34	2,9	21,8	11.152
39,8	26	2,0	22,5	10.233
50,9	0	0,0	9,5	13.830
52,0	8	0,6	18,8	11.459
51,7	42	4,3	25,4	10..271
34,0	1	0,1	15,0	5611
50,2	100	9,8	30,0	12.047
57,8	26	2,0	21,0	13.490
31,5	7	0,5	15,7	8.062
51,4	7	0,2	6,8	7.709
122,6	28	2,4	61,8	8.229

DADOS DA FUNÇÃO AUTONÒMICA NO DOMÍNIO DO TEMPO DO
GRUPO-CONTROLE

(1 a 8 nessa ordem)

SDNN(ms)	NN50(count)	pNN50(%)	RMSSD(ms)	Rr Tri.(índex)
74,0	549	49,8	74,8	14.720
52,9	32	2,4	22,4	13.837
59,0	172	14,6	33,7	14.036
36,7	2	0,1	15,8	9.270
40,7	65	4,8	31,5	9.868
50,3	163	12,1	31,5	14.484
66,8	76	5,9	26,9	17.405
48,0	51	3,6	22,0	10.853

DADOS DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA DO GRUPO
INDETERMINADO

(1 a 15 nessa ordem)

HF FFT (ms ²)	HF AR (ms ²)	HF FFT (%)	HF FFT (%)	HF FFT (n.u)	HF AR (n.u)	LF FFT (n.u)	LF AR (n.u)	LF AR (ms ²)
31	28	7,7	6,7	41,1	41,8	58,9	58,2	39
467	584	28,8	30,7	50,9	52,3	49,1	47,7	533
94	97	6,8	6,8	19,9	21,4	80,1	78,6	356
244	243	9,4	8,3	34,3	34,5	65,7	65,5	460
128	149	10,1	8,9	42	48,6	58	51,4	158
182	180	12,2	11,9	33,1	34,7	66,9	65,3	338
19	21	0,9	0,8	10,2	10,5	89,8	89,5	178
115	133	4,4	5,4	22,1	26,3	77,9	73,7	372
122	133	4,4	5,1	17,8	19,4	82,2	80,6	555
65	64	10,5	6,9	46,9	44,2	53,1	55,8	81
218	209	10,3	9,3	46,6	43,9	53,4	56,1	267
133	152	4,2	4,7	22,2	25,4	77,8	74,6	446
73	79	7,9	8,2	17,1	18,2	82,9	81,,8	356
4	7	0,1	0,3	7,4	9,2	92,6	90,8	67
111	114	6,9	2,6	29,5	8,5	70,5	91,5	1226

DADOS DA FUNÇÃO AUTONÔMICA NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA DO
GRUPO- CONTROLE

(1 a 8 nessa ordem)

HF FFT (ms ²)	HF AR (ms ²)	HF FFT (%)	HF FFT (%)	HF FFT (n.u)	HF AR (n.u)	LF FFT (n.u)	LF AR (n.u)	LF AR (ms ²)
0,3438	1569	28,4	30,4	44,2	44,9	55,8	55,1	1928
0,1953	281	13,4	11,0	37,3	40,3	62,7	59,7	417
0,2422	476	16,3	13,9	55,1	53,4	44,9	46,6	415
0,2461	126	10,4	10,7	47,3	53,7	52,7	46,3	109
0,1523	370	23,3	24,6	41,0	42,6	59,0	57,4	499
0,2930	462	18,5	19,8	60,0	58,8	40,0	41,2	323
0,1641	296	7,1	7,3	44,2	37,3	55,8	62,7	496
0,1641	152	6,8	6,7	16,9	18,7	83,1	81,3	657

APÊNDICE F
SINAIS E SINTOMAS NO GRUPO INDETERMINADO

(1 a 16 nessa ordem)

DISFAGIA	PIROSE	EMP	VÔMIT	SACIED	CONST	FEZ.FOR	ESF DEF	EVAC. INCOMP
0	0	0	0	0	1	1	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	0
0	0	0	0	0	0	1	0	0
1	0	1	1	1	0	0	1	1
0	0	0	0	0	0	1	1	0
1	0	1	0	0	0	1	1	0
0	0	0	0	0	0	1	0	0
0	0	0	0	0	0	1	0	0
0	0	1	0	0	0	1	0	0
0	1	0	0	0	0	1	0	0
0	0	0	0	0	0	1	0	0
1	1	0	0	0	0	1	0	0
1	0	0	0	0	0	1	0	0
0	0	0	0	0	0	1	0	0
0	0	0	0	0	0	1	0	0
0	0	1	0	0	0	1	0	0

0- ausência de sintomas; 1- presença de sintomas.

EMP (empachamento); VÔMIT (vômitos); SACIED (saciedade); CONST (constipação); FEZ FORM (fezes formadas); ESF DEF (esforço para defecar); EVAC INCOMP (evacuação incompleta).

SINAIS E SINTOMAS NO GRUPO INDETERMINADO

(1 a 16 nessa ordem)

DISPNEIA	DOR TORAC	PALP	SÍNCOPE	DORMÊN	FORM	FRA.MUSC	VERT	ESCUR VISTA
0	0	1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	1	0	1	1	0	1	0
1	1	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	1	1	0	1	1
0	1	1	0	0	1	0	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	1	1	1	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	0	1	1	0	1	1
1	1	0	0	1	0	1	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1	1	0	1	0

0- ausência de sintomas; **1-** presença de sintomas.

DOR TORAC (dor torácica); **PALP** (palpitações); **DORMÊN** (dormência); **FORM** (formigamento); **FRA. MUSC** (fraqueza muscular); **VERT** (vertigem); **ESCUR. VISTA** (escurecimento de vista).

ANEXO

ANEXO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HUWC/UFC
Comitê de Ética em Pesquisa
Cód CEP- 100.09.05



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 100.09.09

Pesquisadora Responsável: Danielle Melo de Leopoldino

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: **“Correlação entre disautonomia cardíaca e distúrbios da motilidade esofágica em pacientes chagásicos”**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou em reunião ordinária o projeto de pesquisa supracitado e baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO.**

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 03/11/10).

Fortaleza, 03 de novembro de 2009.

Dra. Mônica Cardoso Façanha
Coordenadora do CEP-HUWC