



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

DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO

**ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO CARDÍACA E MOTILIDADE ESOFÁGICA EM
PACIENTES COM FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS.**

FORTALEZA

2021

DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO

**ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO CARDÍACA E MOTILIDADE ESOFÁGICA EM
PACIENTES COM FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS.**

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M485a Melo de Leopoldino, Danielle.
Alterações da função cardíaca e motilidade esofágica em pacientes com forma indeterminada da doença de Chagas / Danielle Melo de Leopoldino. – 2021.
168 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza.

1. Doença de Chagas. 2. Strain. 3. Ecocardiograma. 4. Motilidade esofágica. I. Título.

CDD 610

DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO

**ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO CARDÍACA E MOTILIDADE ESOFÁGICA EM
PACIENTES COM FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS.**

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Ricardo Brandt de Oliveira
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Rochelle Pinheiro Ribeiro
Centro Universitário Christus - Unichristus

A Deus, que com sua infinita bondade alivia
nossas dores e nos faz resilientes.

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.

À minha irmã, amiga e companheira
Christianne, que assim como meus pais me
têm e pela qual tenho amor incondicional e aos
meus irmãos tão amados **Marcus e Henrique**.

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

AGRADECIMENTOS

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 desse projeto.

Ao Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva, grande incentivador e amigo.

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

À Dra. Dominique Fingerman por não me deixar esquecer a preciosidade dessa construção.

Ao B. Villarouca pela simplicidade do amar.

Ao estatístico e agora amigo Antônio Brazil Viana Júnior, pela imprecindível ajuda na realização desse projeto.

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

A todos do Laboratório de Gastroenterologia, em especial à Sra. Nádia pela ajuda nos processos para realização desse trabalho.

Às servidoras Ivone Mary Fontenele de Souza e Rita de Cássia de Almeida Antunes, da Pós-graduação, pela solicitude, delicadeza e grande ajuda em todo o processo de desenvolvimento desse projeto.

E por fim a todas as pessoas amigas que tornaram possível essa construção com sua generosidade e apreço a ciência e ao conhecimento.

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.” (Guimarães Rosa)

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas (DC) é considerada atualmente a quarta moléstia de maior impacto na América Latina, onde indivíduos já infectados continuarão sob o potencial risco de desenvolver distúrbios gastrointestinais e a cardiomiopatia chagásica crônica, principal causa de morbi-mortalidade. Assim, insiste-se na necessidade de identificarem-se precocemente quais os pacientes na forma indeterminada e eletrocardiográfica apresentam risco aumentado para desenvolvimento de formas mais graves tais como cardiopatia chagásica crônica. Acredita-se que a avaliação ecocardiográfica com avaliação da deformidade miocárdica identifique subgrupos distintos de risco. O presente estudo teve como objetivo quantificar o percentual de deformidade de diversos segmentos miocárdicos, através da medida do *strain* miocárdico, as funções ventriculares e sua relação com a motilidade esofágica, e verificar diferenças entre indivíduos chagásicos na forma indeterminada e eletrocardiográfica quando comparadas a um grupo de indivíduos normais. **Métodos:** sessenta e um pacientes foram submetidos à ecocardiograma com análise do *strain* e estudo das funções cardíacas, assim como avaliação da função motora esofágica pela manometria de alta resolução em decúbito dorsal durante deglutições líquidas. Os pacientes com DC foram divididos em indeterminados (nenhuma alteração no ECG) e eletrocardiográficos (qualquer alteração no ECG). **Resultados:** observou-se função sistólica preservada nos grupos chagásicos e controle. A onda E'septal do Doppler tecidual foi menor ($p < 0,001$) e relação E/e' septal foi maior nos com DC ($p < 0,001$), em relação ao grupo controle: e diferença de ambos, grupos indeterminado ($p = 0,001$) e eletrocardiográfico ($p = 0,001$) em relação aos controles, porém sem diferença estatística entre os grupos portadores da DC. O *strain* global longitudinal foi significativamente reduzido no grupo com DC comparado ao grupo controle ($p = 0,028$). Alguns segmentos apresentaram diferença significativa nas médias do *strain* entre os grupos com DC e controle: anterior medial ($p = 0,033$), lateral medial ($p = 0,012$) e posterior medial ($p = 0,016$). O *strain* da porção medial da parede lateral foi menor em ambos os grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao controle ($p = 0,044$). Na avaliação da motilidade esofágica pela manometria de alta resolução, observamos que as amplitudes de contração do corpo esofágico a 11cm ($p = 0,005$), 7cm ($p = 0,034$), e 3cm ($p = 0,010$) do esfíncter esofágico inferior (EEI) foram menores nos portadores de DC. A 11cm ($p = 0,02$) e 3cm ($p = 0,030$), as amplitudes foram menores nos dois grupos com DC em relação ao controle, sendo que a 3cm do EEI, esta amplitude menor foi significativa apenas para o grupo eletrocardiográfico. A pressão basal do EEI, a integral de contratilidade distal, a pressão de relaxamento integrada e latências distal não foram diferentes entre os grupos. Houve correlação positiva e significativa entre as variáveis ecocardiográficas e manométricas no que se refere à função sistólica, diastólica e amplitude de contração, porém com coeficiente de correlação baixo. **Conclusão:** as funções sistólica e diastólica estão preservadas no grupo com DC (parâmetros clinicamente normais), porém com valores médios significativamente menores do E'septal e maiores da relação E/e' nos pacientes com DC em relação ao nosso grupo controle. Estes parâmetros, e um menor grau de deformidade miocárdica, além de uma menor amplitude de contração esofágica, podem ser indicadores precoces de acometimento cardíaco ou esofágico pela DC. Estes resultados podem fundamentar estudos longitudinais para corroborar a função desses parâmetros com possíveis marcadores biológicos.

Palavras-chave: Doença de Chagas; *Strain*; Ecocardiograma. Motilidade esofágica.

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease (CD) is currently considered the fourth disease with the greatest impact in Latin America, where individuals already infected will continue to be at potential risk of developing gastrointestinal disorders and chronic Chagas cardiomyopathy, the main cause of morbidity and mortality. Thus, we insist on the need to identify early which patients in the indeterminate and electrocardiographic form are at increased risk for the development of more severe forms. It is believed that echocardiographic assessment with assessment of myocardial deformity identifies distinct risk subgroups. The present study aimed to quantify the percentage of deformity of several myocardial segments, by measuring myocardial strain, ventricular functions and their relationship with esophageal motility, and to verify differences between chagasic individuals in the indeterminate and electrocardiographic form when compared to a group of normal individuals. **Methods:** Sixty-one patients underwent echocardiography with strain analysis and study of cardiac functions, as well as evaluation of esophageal motor function by high-resolution manometry in dorsal decubitus during liquid swallows. Patients with CD were divided into indeterminate (no ECG change) and electrocardiographic (any ECG change). **Results:** systolic function was observed preserved in the chagasic and control groups. The E'septal wave of tissue Doppler was smaller ($p < 0.001$) and the E/E' septal ratio was greater in those with CD ($p < 0.001$), compared to the control group: and difference between both the indeterminate ($p = 0,001$) and electrocardiographic ($p = 0,001$) groups in relation to controls, but with no statistical difference between the groups with CD. Longitudinal global strain was significantly reduced in the CD group compared to the control ($p = 0.028$). Some segments showed a significant difference in the strain means between the groups with CD and control: medial anterior ($p = 0.033$), medial lateral ($p = 0.012$) and medial posterior ($p = 0.016$). The strain of the medial portion of the lateral wall was lower in both the indeterminate and electrocardiographic groups compared to the control ($p = 0.044$). In the evaluation of esophageal motility by high-resolution manometry, we observed that the amplitudes of contraction of the esophageal body at 11cm ($p = 0.005$), 7cm ($p = 0.034$), and 3cm ($p = 0.010$) of the lower esophageal sphincter (LES) were smaller in patients with CD. At 11cm ($p = 0.02$) and 3cm ($p = 0.030$), the amplitudes were smaller in the two groups with CD compared to the control, and at 3cm from the LES, this smaller amplitude was only significant for the electrocardiographic group. Baseline LES pressure, distal contractility integral, integrated relaxation pressure and distal latencies were not different between groups. There was a positive and significant correlation between echocardiographic and manometric variables with regard to systolic, diastolic and amplitude functions, but with a low correlation coefficient. **Conclusion:** systolic and diastolic functions are preserved in the group with CD (clinically normal parameters), but with significantly lower mean values of E'septal and higher E/E' ratio in patients with CD compared to our control. These parameters, and a lower degree of myocardial deformity, in addition to a smaller amplitude of esophageal contraction, may be early indicators of cardiac or esophageal involvement by CD. These results can support longitudinal studies to corroborate the function of these parameters with possible biological markers.

Keywords: Chagas disease; Strain; Echocardiogram. Esophageal motility.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Orientação da fibra miocárdica e direção de rotação	36
Figura 2	- Ilustração de conjunto de pixels da imagem 2D	38
Figura 3	- Ilustração de <i>Strain</i> das modalidades	39
Figura 4	- Anatomia Neuromuscular do Esôfago	42
Figura 5	- Limites anatômicos do Esôfago	44
Figura 6	- Ilustração captura de tela com representação topográfica do esôfago no momento da deglutição	48
Figura 7	- Ilustração dos cortes ecocardiográficos realizados	57
Figura 8	- Exemplificação de corte paraesternal onde visualizamos ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), aorta (AO), átrio esquerdo (AE) e seio coronário (SC)	57
Figura 9	- Exemplificação da medição dos diâmetros sistólicos e diastólicos através do 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	58
Figura 10	- Ilustração da posição do transdutor e direção do fluxo transmitral ao ecocardiograma pelo corte apical 4C com demonstração das ondas E e A.....	59
Figura 11	- Corte apical 4C com demonstração do Doppler tecidual, com onda E' e onda A' em parede lateral do VE	60
Figura 12	- Corte apical 4C com demonstração do método uniplanar de Simpson para medição do volume do AE	60
Figura 13	- Corte apical 4C com demonstração do Doppler tecidual do anel tricúspide mostrando a velocidade sistólica (S')	61
Figura 14	- Ilustração rastreamento automático de pontos (speckles) por software	62
Figura 15	- Análise de deformação longitudinal global usando ecocardiografia de speckle tracking: GS; <i>strain</i> longitudinal global; AVC: fechamento da valva aórtica	62
Figura 16	- Aparelho de MAR - ManoScanZ®, módulos A200 e A120, Sierra Scientific Instruments®, Los Angeles, Califórnia, Estados Unidos	63
Figura 17	- Sonda para exame de manometria de alta resolução com 36 sensores	

circunferenciais espaçados a intervalos de 1cm e diâmetro externo de 4,2mm

Figura 18 - Captura de tela do programa software de análise Manoview Software. Imagem representa o momento da deglutição (traçado preto). Durante a peristalse, as cores quentes representam as maiores pressões. Visualiza-se também o EES (faixa verde na parte superior da figura) e o EEI (faixa verde na parte inferior da figura).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Dados clínicos da população estudada (n=61)	69
Tabela 2	- Espectro de hábitos e história patológica pregressa dos grupos estudados com suas respectivas prevalências	69
Tabela 3	- Espectro de sinais e sintomas dos grupos estudados com suas respectivas prevalências	70
Tabela 4	- Dados eletrocardiográficos da população estudada (n=61)	70
Tabela 5	- Distribuição das variáveis morfológicas e função sistólica nos grupos estudados, grupo chagásico e grupo controle	71
Tabela 6	- Distribuição das variáveis morfológicas e função sistólica nos grupos estudados, grupo indeterminado, eletrocardiográfico e grupo controle	75
Tabela 7	- Distribuição da função diastólica nos grupos estudados, grupo chagásico e grupo controle.....	77
Tabela 8	- Distribuição da função diastólica nos grupos estudados, grupos indeterminado, eletrocardiográfico e grupo controle	79
Tabela 9	- Distribuição dos dados do <i>strain</i> bidimensional longitudinal em pacientes com doença de Chagas e grupo controle	81
Tabela 10	- Distribuição dos dados do <i>strain</i> bidimensional longitudinal em pacientes com formas indeterminada, eletrocardiográfica e grupo controle	84
Tabela 11	- Representação dos parâmetros de motilidade esofágica da JEG e do EEI dos grupos chagásicos e controle pela classificação de Chicago V3,0 no momento da deglutição	85
Tabela 12	- Dados da manometria com estudo do corpo esofágico de voluntários controles e pacientes com chagas	85
Tabela 13	- Dados das demais variáveis manométricas entre grupos chagásico e grupo controle	88
Tabela 14	- Dados dos parâmetros de Chicago V3.0 na manometria dos indivíduos nas formas indeterminada, eletrocardiográfica e controle ..	89
Tabela 15	- Dados da manometria com estudo do corpo esofágico dos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle	89

Tabela 16	- Dados das demais variáveis manométricas nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e grupo controle	91
Tabela 17	- Apresentação da correlação das variáveis sistólica e diastólica do ecocardiograma com variáveis da motilidade esofágica	97
Tabela 18	- Apresentação da correlação das variáveis sistólica e diastólica do ecocardiograma com variáveis da motilidade esofágica	98

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	- Características da população estudada quanto à distribuição por sexo .	68
Gráfico 2	- Gráfico de barras do intervalo de PR em ms nos grupos estudados. Valores expressos em médias e desvio padrão	70
Gráfico 3	- Gráfico de barras da amplitude do QRS em ms nos grupos estudados. Valores expressos em médias e desvio padrão	71
Gráfico 4	- Gráfico de boxplot da massa do VE em g nos grupos chagásico e controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	72
Gráfico 5	- Gráfico de boxplot dos valores de DDVE em mm: a dimensão do DDVE é maior no grupo chagásico que no grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	72
Gráfico 6	- Gráfico de boxplot dos valores de DSVE em mm: a dimensão do DSVE é maior no grupo chagásico do que no grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	73
Gráfico 7	- Gráfico de boxplot do AE em mm: a dimensão do AE é maior no grupo chagásico do que no grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	73
Gráfico 8	- Gráfico de boxplot dos valores do VD em mm: a dimensão do VD no grupo chagásico é maior do que no grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	74
Gráfico 9	- Gráfico de boxplot dos valores DDVE em mm: a dimensão do DDVE é maior nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	75
Gráfico 10	- Gráfico de boxplot dos valores DSVE em mm: a dimensão do DSVE é maior nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	76
Gráfico 11	- Gráfico de boxplot do AE em mm: a dimensão do AE é maior nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.	76

Gráfico 12	- Gráfico de boxplot da E/e' septal em cm/s no Doppler tecidual nos grupos chagásico e controle. A onda septal é menor no grupo chagásico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	77
Gráfico 13	- Gráfico de boxplot da relação E' septal em cm/s nos grupos chagásicos e controle. A relação E/e' septal é maior no grupo chagásico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	78
Gráfico 14	- Gráfico de boxplot da onda E'septal em cm/s no Doppler tecidual: a onda E'septal é menor nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	79
Gráfico 15	- Gráfico de boxplot da relação E/e' em cm/s no Doppler tecidual: a relação E/e' é maior nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais	80
Gráfico 16	- Gráfico de boxplot dos valores do <i>strain</i> global em percentagem nos grupos chagásicos e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais	81
Gráfico 17	- Gráfico de boxplot dos valores do <i>strain</i> anterior medial em percentagem nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais	82
Gráfico 18	- Gráfico de boxplot dos valores do <i>strain</i> lateral medial em percentagem nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais	82
Gráfico 19	- Gráfico de boxplot dos valores do <i>strain</i> posterior medial em percentagem nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais	83

Gráfico 20	- Gráfico de boxplot dos valores do <i>strain</i> lateral medial em percentagem nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Os valores são menores nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.	84
Gráfico 21	- Gráfico de boxplot da amplitude média em mmHg nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais	86
Gráfico 22	- Gráfico de boxplot da amplitude 11cm proximal ao EEI em mmHg nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores nos grupos chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais	86
Gráfico 23	- Gráfico de boxplot da amplitude 7cm proximal ao EEI em mmHg nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.....	87
Gráfico 24	- Gráfico de boxplot da amplitude 3cm proximal ao EEI em mmHg nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais	87
Gráfico 25	- Gráfico de boxplot de falhas em percentagem nos grupos chagásico e controle. Com tendência a serem maiores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais	88
Gráfico 26	- Gráfico de boxplot da amplitude média em mmHg nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Os valores nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico são menores. As medianas estão representadas por linhas horizontais	89
Gráfico 27	- Gráfico de boxplot da amplitude 11cm proximal ao EEI em mmHg nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Os valores nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico são menores. As medianas estão representadas por linhas horizontais	90
Gráfico 28	- Gráfico de boxplot da amplitude 3cm proximal ao EEI em mmHg nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Os valores nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico são menores. As medianas estão representadas por linhas horizontais	90

Gráfico 29	- Gráfico de boxplot de falhas em percentagem nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Com tendência a serem maiores no grupo indeterminado e eletrocardiográfico. As medianas estão representadas por linhas horizontais	91
Gráfico 30	- Gráfico de correlação do DSVE em mm e a variável manométrica amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg	92
Gráfico 31	- Gráfico de correlação do DSVE em mm e a variável manométrica amplitude de onda em 11cm proximal ao EEI em mmHg	92
Gráfico 32	- Gráfico de correlação do DSVE em mm e a variável manométrica amplitude de onda em 7cm proximal ao EEI em mmHg	93
Gráfico 33	- Gráfico de correlação da FE% e a variável manométrica amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg	93
Gráfico 34	- Gráfico de correlação da FE% e a variável manométrica amplitude de onda 3cm proximal ao EEI em mmHg	94
Gráfico 35	- Gráfico de correlação do %D e a variável manométrica amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg	94
Gráfico 36	- Gráfico de correlação %D e a variável manométrica amplitude de onda 3cm proximal ao EEI em mmHg	95
Gráfico 37	- Gráfico de correlação da onda E' septal em cm/s e a variável manométrica amplitude de onda 11cm proximal ao EEI em mmHg	95
Gráfico 38	- Gráfico de correlação da onda A no cm/s e a variável manométrica amplitude de onda 7cm proximal ao EEI em mmHg	96
Gráfico 39	- Gráfico de correlação da onda S'VD e a variável manométrica amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg	96
Gráfico 40	- Gráfico de correlação da relação E/A e a variável <i>strain</i> global longitudinal em percentual	97

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2DSTE	Ecocardiograma bidimensional com speckle tracking
AE	Átrio esquerdo
AO	Aorta
AV	Atrioventricular
BAV	Bloqueios atrioventriculares
BDASE	Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo
BRD	Bloqueio de ramo direito
CDP	Ponto de desaceleração contrátil
CFV	Velocidade frontal contrátil
cm	Centímetro
cm/s	Centímetro por segundo
CONT	Controle
DC	Doença de Chagas
DCI	Contratilidade distal integral
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DL	Latência distal
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DTN	Doenças tropicais negligenciadas
ECG	Eletrocardiograma
EdPP	Espessura diastólica da parede posterior
EdSIV	Espessura diastólica do septo interventricular
EIC	Espaço intercostal
EIE	Esfíncter inferior do esôfago
ELET	Eletrocardiográfico
ESE	Esfíncter superior do esôfago
EV	Extrassístoles ventriculares
FC	Frequência cardíaca
FE%	Fração de ejeção
FR	Frame rate
g	Gramas
Hb	Hemoglobina
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio

HZ	Hertz
IBP	Inibidores bomba de prótons
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
INDET	Indeterminado (grupo I)
IRP	Pressão integral de relaxamento
JEG	Junção esofagogástrica
LES	Esfíncter esofágico inferior
m ²	Metro quadrado
MAR	Manometria de alta resolução
min	Mínimo
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
NA	Núcleo ambíguo
NaCl	Cloreto de sódio
NMD	Núcleo motor dorsal
OMS	Organização Mundial de Saúde
QRS	Complexo do eletrocardiograma
RCT	Manobras de respiração profunda controlada por tempo
SA	Sinoatrial
SC	Seio coronário
SGL	<i>Strain</i> global longitudinal
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação do Brasil
SIV	Septo interventricular
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
<i>Strain2D</i>	<i>Strain</i> bidimensional
T. cruzi	<i>Trypanosoma cruzi</i>
TH	Manobra Threshold
UFC	Universidade Federal do Ceará
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
1.1	Doença de Chagas	22
1.2	Sistema Nervoso Autônomo (SNA)	27
1.3	SNA e o Sistema Cardiovascular	29
1.4	SNA e Doença de Chagas	30
1.5	Eletrocardiograma na Doença de Chagas	32
1.6	Ecocardiograma na Doença de Chagas	33
1.7	<i>Strain</i> Cardíaco	35
1.8	Função motora normal do esôfago	39
<i>1.8.1</i>	<i>Anatomia</i>	39
<i>1.8.2</i>	<i>Fisiologia da deglutição</i>	41
<i>1.8.3</i>	<i>Esfíncter esofágico superior</i>	43
<i>1.8.4</i>	<i>Esfíncter esofágico inferior</i>	43
1.9	Esofagopatia chagásica	45
1.10.	Manometria esofágica de alta resolução	46
<i>1.10.1</i>	<i>Manometria na esofagopatia chagásica</i>	49
1.11	Justificativa	50
2	OBJETIVOS	52
2.1	Geral	52
2.2	Específicos	52
3	MATERIAIS E MÉTODOS	53
3.1	Casuística	53
<i>3.1.1</i>	<i>Tipo de estudo</i>	53
<i>3.1.2</i>	<i>Local</i>	53
<i>3.1.3</i>	<i>População</i>	53
<i>3.1.4</i>	<i>Critérios de inclusão</i>	54
<i>3.1.5</i>	<i>Critérios de exclusão</i>	54
3.2	Métodos	55
<i>3.2.1</i>	<i>Rotina geral do protocolo</i>	55
<i>3.2.2</i>	<i>Ecocardiograma transtorácico com Strain</i>	56
<i>3.2.3</i>	<i>Manometria esofágica de alta resolução</i>	62

3.2.4	<i>Protocolo de exames</i>	64
3.2.5	<i>Exames laboratoriais, eletrocardiograma de 12 derivações e exames radiológicos</i>	66
3.2.6	<i>Análise estatística</i>	66
4	RESULTADOS	68
4.1	Características da população estudada	68
4.1.1	<i>Características sociodemográficas</i>	68
4.2	Sintomas	69
4.3	Eletrocardiograma de 12 derivações	70
4.4	Ecocardiograma transtorácico com <i>strain</i>	71
4.5	Manometria esofágica	85
4.6	Correlações entre as variáveis ecocardiográficas e manométricas	91
5	DISCUSSÃO	99
6	CONCLUSÃO	108
	REFERÊNCIAS	109
	APÊNDICES	123
	APÊNDICE A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	124
	APÊNDICE B – MANO CHAGAS	128
	APÊNDICE C – MANO FORMAS	130
	ANEXOS	132
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	133
	ANEXO B - QUESTIONÁRIO	135
	ANEXO C – DADOS TOTAIS DA ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA	141

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* 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).

Entretanto, somente no ano de 1909, 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, hospedeiros, manifestações clínicas e a epidemiologia) considerada única na História da Medicina vindo 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 *Trypanosoma Cruzi* em homenagem a Oswaldo Cruz – fato esse, descrito no ano antecessor e o inseto transmissor conhecido como ‘barbeiro’. Mais de um século após sua descoberta, a doença de Chagas representa uma das mais importantes e relevantes enfermidades parasitárias que assolam a América Latina, sendo endêmica em 21 países latino-americanos, afetando aproximadamente 6 a 8 milhões de pessoas com incidência anual de 30 mil casos novos na região, ocasionando em média 14.000 mortes anualmente e 8.000 recém-nascidos infectados durante a gestação. Estima-se que cerca de 70 milhões de pessoas vivem em áreas de exposição e correm o risco de contrair a doença (OMS, 2015; CECGD, 2015). O padrão epidemiológico da doença de Chagas tem sofrido mudanças substanciais nas últimas décadas, migrantes infectados pelo *T.cruzi* de áreas endêmicas mudaram-se para regiões não endêmicas na América do Norte, Europa, Ásia e Oceânia (SCHUMUNIS; YADON, 2010; MANNE-GOEHLER; REICH; WERTZ, 2015; CONNERS *et al.*, 2016).

No Brasil, a doença de Chagas persiste como relevante problema de saúde pública (DIAS, 2016). Em estudo recente, demonstrou-se que a doença de Chagas aguda continua sendo ameaça à Saúde Pública, evidenciada pela ocorrência de casos agudos em mais de 50% das microrregiões brasileiras. A persistência dos casos agudos foi particularmente notável na macrorregião norte do Brasil nos últimos anos, especialmente aqueles cada vez mais associados à transmissão oral (SANTOS, 2020). Esta doença foi a principal causa de perda de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) entre todas as Doenças Tropicais

Negligenciadas (DTN) seguida pela esquistossomose e dengue (MARTINS-MELO *et al.*, 2018). Devido a um histórico de transmissão vetorial que foi praticamente interrompido (DIAS, 2007), mais indivíduos no Brasil estão na fase crônica da doença de Chagas. Apesar da prevalência da forma crônica, até pouco tempo apenas os casos agudos eram obrigatoriamente notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Brasil (SINAN, Ministério da Saúde, 2016).

Essa doença é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e seus transmissores naturais (vetores), são insetos da família *Reduviidae* (subfamília *Triatominae*) contaminadas com *T. cruzi*, permitem 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 através da replicação dentro de uma variedade de células nucleadas. A fase aguda apresenta período de incubação de uma a quatro semanas após a picada, podendo desenvolver-se lesão volumosa, local, edematosa e eritematosa, denominada chagoma. Se a picada ocorrer perto dos olhos, poderá ocorrer com frequência quadro de conjuntivite com edema de pálpebra, denominado Sinal de Romanã. 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. Estima-se que aproximadamente 30% desses pacientes progredirão para cardiopatia chagásica crônica em período que pode variar de 10 a 30 anos (PRATA, 2001). Estudo longitudinal no Brasil realizado de 1974 a 1984 encontrou taxa de progressão de 38% da forma crônica indeterminada de desenvolvimento da cardiopatia chagásica ao longo de 10 anos de seguimento. A forma indeterminada da doença de Chagas sempre foi assunto para longas discussões e preocupações conceituais. 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 e o eletrocardiograma de repouso, 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, a mesma 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 tratar-se de uma mesma e única entidade mórbida. O que as distinguiu era a inusitada frequência do ‘mal de engasgo’ em certas regiões do Brasil, em contraste com raridade da acalasia em outros países do mundo (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 fase crônica pode ser ainda classificada em estágios (A, B, C e D), conforme recomendações internacionais para insuficiência cardíaca, adaptadas à etiologia chagásica e recomendadas pela I Diretriz Latino- americana de Cardiopatia Chagásica (ANDRADE *et al.*, 2011). No estágio A estão os pacientes da forma indeterminada, sem sintomas presentes ou passados de insuficiência cardíaca e com eletrocardiograma e radiografia de tórax normal. No estágio B estão os pacientes com cardiopatia estrutural que nunca tiveram sinais nem sintomas de insuficiência cardíaca. Esse estágio contempla duas situações clínicas: B1 e B2. No estágio B1, estão os pacientes com alterações eletrocardiográficas (distúrbios de condução ou arritmias) e que não têm disfunção ventricular. Esses pacientes podem ter alterações ecocardiográficas discretas (anormalidades da contratilidade regional), porém, a função ventricular global é normal. No estágio B2 estão os pacientes que já apresentam disfunção ventricular, com fração de ejeção reduzida. No estágio C estão os pacientes com sintomas prévios ou atuais de insuficiência cardíaca, e que possuem disfunção ventricular (NYHA, II, III e IV). No estágio D encontram-se os pacientes com sintomas de IC em repouso, refratários ao máximo tratamento clínico (NYHA IV), necessitando intervenções especializadas. A cardiopatia é a manifestação mais grave e frequente da doença de Chagas crônica, atingindo entre 20 e 40% dos que foram acometidos da infecção aguda em décadas passadas. As principais síndromes da cardiopatia chagásica crônica são constituídas pelos distúrbios do ritmo, pela insuficiência cardíaca, fenômenos tromboembólicos (sistêmicos e pulmonar) e

pela morte súbita que é, obviamente, a manifestação mais devastadora da doença. As arritmias e os distúrbios da condução são consequências diretas da miocardite fibrosante crônica desencadeada pelo *T. cruzi*, cujos mecanismos patogênicos são complexos. Estão relacionados, possivelmente, com a infecção persistente do parasito e as respostas imunológicas por ele desencadeadas e formação de fibrose, que podem contribuir para a formação de aneurismas na região apical e na parede posterobasal do ventrículo esquerdo. O substrato arritmogênico na cardiopatia chagásica é complexo, podendo também acometer o ventrículo direito. A desnervação do SNA simpático e a disautonomia resultante, na qual há predomínio do simpático, pode promover instabilidade elétrica no miocárdio e parece estar envolvida na gênese de arritmias ventriculares malignas e morte súbita na cardiopatia chagásica crônica. As alterações eletrocardiográficas como distúrbios de condução intraventriculares precedem as primeiras manifestações clínicas por muitos anos (PAZIN-FILHO *et al.*, 2006). As manifestações mais comuns incluem o bloqueio de ramo direito (BRD), que pode estar associado ao bloqueio divisional anterosuperior do ramo esquerdo (BDASE), presença de zona elétrica inativa, anormalidades da onda p, extrassístoles ventriculares (EV) e bloqueios atrioventriculares (BAV). Alterações da onda T e do segmento ST também podem estar presentes. A combinação de BRD e BDASE é muito sugestiva da cardiopatia da doença de Chagas (PAZIN-FILHO *et al.*, 2006). As EV frequentes e taquicardias ventriculares não sustentadas, geralmente, se correlacionam com a gravidade da disfunção ventricular, entretanto, podem ocorrer na ausência desta disfunção. A taquicardia ventricular sustentada é a arritmia potencialmente fatal mais comumente observada na cardiopatia chagásica, podendo também ocorrer mesmo em pacientes com função sistólica global preservada. As manifestações mais tardias da doença incluem disfunção do nódulo sinusal com bradicardia grave, BAV avançados, QRS com baixa voltagem, fibrilação atrial, fenômenos tromboembólicos sistêmicos ou pulmonares, dilatação das câmaras cardíacas, cardiomegalia e insuficiência cardíaca progressiva (PETKO *et al.*, 2010). As queixas mais comuns referidas pelos pacientes com cardiopatia chagásica são dispneia progressiva, edema, palpitações, fadiga, síncope, pré-síncope e dor torácica inespecífica. A insuficiência cardíaca constitui manifestação tardia, mas quando se apresenta, a expectativa de vida se resume em poucos anos. Caracteristicamente, a disfunção é biventricular, mas há predomínio de congestão periférica e da disfunção ventricular direita. A mortalidade da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica é pior do que para outras etiologias. A insuficiência cardíaca avançada e refratária é responsável por cerca de 25 a 30% das mortes por cardiopatia chagásica crônica. A incidência anual de fenômenos tromboembólicos é de 1 a 2% em pacientes com cardiopatia

da doença de Chagas, mais elevada (60%) no subgrupo de pacientes com IC crônica. O aneurisma da ponta do ventrículo esquerdo (VE) e a trombose do VE são observadas em 23% e 37%, respectivamente, em tais pacientes. Trombose dentro do aneurisma da ponta do VE é encontrada em 99% dos casos. Em pacientes com insuficiência cardíaca, a prevalência de trombose de câmaras direitas (53%) supera a das câmaras esquerdas (43%) (RAMIRES *et al.*, 2006). O tromboembolismo pulmonar é raramente visto em pacientes sem insuficiência cardíaca manifesta, mas pode acometer 37% dos pacientes com insuficiência cardíaca. Em 85% dos casos, associa-se à trombose mural das câmaras cardíacas direitas. O tromboembolismo sistêmico afeta principalmente o cérebro, pode ser a manifestação clínica inaugural da doença, e associa-se à trombose mural do VE e ao aneurisma da ponta do VE. Um estudo caso-controle mostrou que fatores de risco independentes de tromboembolismo cerebral são insuficiência cardíaca, arritmias no ECG, sexo feminino e o aneurisma da ponta do VE. A morte súbita é a principal causa de morte em pacientes com cardiopatia chagásica, correspondendo a 35% das mortes. Ela pode ser a primeira manifestação da doença em pacientes previamente assintomáticos (RASSI *et al.*, 2001). Geralmente, está mais associada com a presença de taquicardia ventricular/ fibrilação ventricular e menos com bradicardia e BAV avançados. Em 2006, foi desenvolvido em nosso meio, um escore (escore de Rassi) para estratificação de risco em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Seis variáveis foram identificadas como preditoras de morte nesses pacientes: insuficiência cardíaca Classe III ou IV (NYHA), cardiomegalia, anormalidade segmentar ou global, TVNS, QRS de baixa voltagem e sexo masculino (RASSI *et al.*, 2006). 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 seria consequência da destruição das células ganglionares parassimpáticas do SNA do coração, secundária à ação do parasita na fase aguda da doença (D'AVILA; ROSSEL; BELLEBARBA, 2002). Segundo a teoria neurogênica, a estimulação simpática permanente e não contrabalanceada resultaria em dano miocárdico progressivo, culminando em insuficiência cardíaca, arritmias e morte (D'AVILA; ROSSEL; BELLEBARBA, 2002). A cardiopatia chagásica seria considerada, então, uma cardioneuropatia. Resultados de necropsias de estudos obtidos de vários centros mostraram as lesões no sistema parassimpático-praticamente uma constante nas infecções por *T. cruzi*. Observou-se, também, que esse acometimento poderia variar desde a destruição total dos neurônios até casos onde o número total de neurônios encontrava-se, apenas, no limite inferior da normalidade, quando comparado ao controle. Essas alterações anatômicas implicariam na depressão do controle

vagal no coração (ROSSI, 1995). Inexiste, portanto, nítida correlação anatomoclínica, sendo a disautonomia cardíaca encontrada em cerca de apenas 50% dos pacientes chagásicos assintomáticos (D'AVILA; INGLESSIS; D'AVILA, 1998). Por essa razão, há autores que acreditam ser a ativação simpática e neuro-humoral evento tardio na história natural da doença (BESTTETI *et al.*, 1995). De acordo com esses autores, a ação inicial do parasita levaria a dano miocárdico segmentar que, dependente da extensão, resultaria em ativação neuro-humoral e remodelação cardíaca. A velocidade da progressão da cardiopatia seria determinada, em última análise, pela quantidade de miocárdio afetado na fase aguda e pela intensidade da resposta neuro-humoral (D'AVILA; ROSSEL; BELLEBERBA, 2002).

1.2 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 mostrou-se mais apropriado e o nome prevaleceu, apesar de sua limitação. 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 efetador, 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 três divisões clássicas, a simpática, a parassimpática e a entérica. 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 principal 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 parassimpático promove bradicardia, diminuição da pressão arterial e da frequência respiratória, e outros efeitos antagônicos aos da adrenalina. A maioria das células ganglionares vagais estão localizadas em depósitos de gordura 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, para 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 esquerdo inibe principalmente o tecido de condução AV para produzir graus variáveis de bloqueio AV. No entanto, a distribuição das fibras vagais eferentes se superpõem. 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 a interrupção da 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:

- 1º) a noradrenalina parece ser liberada lentamente pelos terminais nervosos simpáticos cardíacos;
- 2º) 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 que a atividade vagal. Consequentemente, enquanto a atividade vagal exerce 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 sofre 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 durante a 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 frequência cardíaca interagem entre si. 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 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, também as mudanças na concentração de cloreto de sódio (NaCl) podem modificar a variabilidade da frequência cardíaca. O sistema renina-angiotensina é modulado pelas alterações no volume de fluidos corporais e esta, por sua vez, regula o sistema simpático (AKSELROD *et al.*, 1981).
- Sistema Nervoso Central: também é conhecido que o estado emocional do indivíduo modifica a frequência cardíaca. Existem pesquisas demonstrando como o estresse e os diferentes estágios do sono afetam a VFC (CERRUT *et al.*, 1991). Portanto, fica claro que, a VFC não fornece informações do sistema cardiovascular, com também informa sobre o estado de diferentes sistemas fisiológicos, cuja medição direta muitas vezes seria de maneira invasiva.

1.3 Sistema Nervoso Autônomo e o Sistema Cardiovascular

Embora a automaticidade do nodo sinoatrial seja intrínseca, ou seja, as células

marca-passo têm a capacidade de despolarizar sozinhas, isto é, independente do suprimento nervoso (JONG; RANDALL, 2005). O nodo sinoatrial sofre efeito da estimulação vagal do SNA, causando hiperpolarização e reduzindo a frequência de despolarização. Por sua vez, esses efeitos implicam em algumas consequências como: aumento da FC, aumento do volume de ejeção e vasoconstricção na estimulação simpática - e, redução do volume de ejeção e vasodilatação - na estimulação parassimpática. As divisões simpática e parassimpática do SNA operam paralelamente, no entanto, na maioria das vezes, 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 baixo, levando cerca de 5 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. Assim sendo, o resultado da relação dos SNA simpático e SNA parassimpático são constantemente alterados, na tentativa do SNA conseguir o “melhor estado”, considerando todos os estímulos internos e externos (HAINSWORTH, 1995; VALIMACK; RANTONEN, 1999).

Considerando o fato do átrio direito e a onda P do sinal de ECG refletir a despolarização dos átrios a partir da excitação do nodo sinoatrial, a escolha óbvia para estudo da atuação do SNA no coração seria o estudo dos intervalos entre as ondas P. Porém, a onda P apresenta uma amplitude baixa, o que reflete uma dificuldade adicional na sua distinção no sinal. O complexo QRS, no entanto, quase sempre apresenta uma amplitude bastante grande, facilitando sua identificação no ECG, além de uma melhor relação sinal-ruído e resolução de frequência que 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).

1.4 Sistema Nervoso Autônomo e Doença de Chagas

O sistema nervoso autônomo nos pacientes chagásicos tem sido estudado há demasiado tempo, porém permanece desafiador, esclarecer completamente o seu papel na patogênese da cardiopatia chagásica crônica. O acometimento do SNA se dá pela destruição de neurônios, evento iniciado já na fase aguda, principalmente aqueles dos gânglios

parassimpáticos. Estas lesões se relacionam a ruptura de nichos de amastigotas (SIQUEIRA; 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 megaeosôfago. Posteriormente, Koberle (1959), utilizando a técnica de contagem neuronal sistematizada, registrou 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 demonstrados em registros de necropsias lesões do sistema nervoso intracardíaco de pacientes chagásicos e observações das estruturas nervosas do coração, serem acometidas de forma polifocal, difusa e imprevisível quanto à intensidade e à localização. Observam-se oscilações na frequência cardíaca e uma 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 predomínio da atividade simpática na fase aguda, sendo esta a possível causa da taquicardia transitória nessa fase (D'AVILA; GOTTBORG, 1995). A disautonomia 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 seria a causa, mas poderia 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 Vasalva e testes provocativos com fenilefrina e ao teste de inclinação; mesmo sendo assintomáticos do ponto de vista cardiovascular (MARIN NETO *et al.*, 1998).

Estudo realizado com pacientes com cardiopatia chagásica crônica e quadro de insuficiência cardíaca em comparação à cardiopatia crônica não chagásica, demonstrou disfunção autonômica simpática na cintilografia miocárdica em igual magnitude (MARINO *et al.*, 2018).

Como já foi observado, a literatura demonstra a agressão anatômica ao sistema nervoso autônomo, simpático e parassimpático, assim pesquisas são realizadas no intuito de esclarecer a importância e consequências funcionais dessa agressão. Vários estudos foram realizados de formas diversas para o esclarecimento da disautonomia na doença de Chagas, publicações empregando a análise do intervalo RR no eletrocardiograma clássico foram realizadas em diversos grupos de pacientes com doença de Chagas e identificaram graus variáveis de acometimento autonômico (JUNQUEIRA; VEIGA, 1984; JUNQUEIRA JÚNIOR; SOARES, 2002).

Outros estudos avaliando a variabilidade da frequência cardíaca evidenciaram redução significativa do componente simpático no balanço simpato-vagal ao eletrocardiograma dinâmico de 24h (CARRASCO *et al.*, 1997). Atualmente na cardiopatia chagásica crônica, está bem estabelecido haver comprometimento precoce do sistema nervoso parassimpático (RIBEIRO; MORAES, 2001; GERBI; TAKAHASHI, 2011), não estando totalmente elucidada a presença da disfunção simpática nas fases iniciais da doença (BESTETTI; COUTINHO-NETO, 1995; MARIN-NETO; BROMBERG-MARIN, 1998; MARIN-NETO; CUNHA-NETO, 2007), quando a função de bomba cardíaca está preservada e potencialmente associada às arritmias malignas e morte súbita (MIRANDA *et al.*, 2011; GADIOLI *et al.*, 2018; RASSI JÚNIOR; RASSI, 2007).

1.5 Eletrocardiograma na Doença de Chagas

Nos indivíduos com doença de Chagas sem cardiopatia aparente, o desenvolvimento de anormalidades no ECG ocorre em uma taxa anual de 2,5%, contra 1,2% dos indivíduos sorologicamente negativos, configurando risco relativo igual a 2,0 para mortalidade cardiovascular. A mortalidade anual foi nitidamente associada à presença de arritmias ventriculares (MARIN-NETO *et al.*, 1999).

Segundo Prata *et al.* (2001), os pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia clinicamente aparente, com eletrocardiograma classificado como normal ou apresentando um ou mais dos seguintes achados: alterações mínimas da onda Q, desvio do eixo do QRS para direita na ausência de outros critérios para bloqueio completo do ramo direito, onda R apiculada nas derivações precordiais sem alterações da onda T e/ou segmento ST, alterações mínimas da onda T e/ou do segmento ST, arritmias sinusais ou taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, extrassístoles atriais ou juncionais repetitivas, extrassístoles ventriculares ou juncionais isoladas não repetitivas, ritmo atrioventricular juncional e onda P aumentada se

associada com taquicardia sinusal de forma inesperada. Essas alterações nos sistemas de condução podem ser evolutivas, como os retardos de condução atrioventricular. A disfunção do nó sinusal também pode ser causa de bradicardias, já as arritmias atriais tendem a ocorrer na evolução da cardiopatia com disfunção ventricular avançada. É fundamental observar que, embora também em indivíduos normais possam aparecer batimentos ectópicos ventriculares durante o registro de um simples eletrocardiograma, quando isto é verificado em paciente com cardiopatia crônica, o significado dessa alteração é radicalmente diverso e, usualmente, indica a arritmia ventricular ser parte integrante de sua síndrome e constitui elemento de forte conotação prognóstica (SIMÕES *et al.*, 2018).

A avaliação da fibrose pelo emprego do escore do QRS aplicado ao eletrocardiograma de repouso correlaciona-se com a classe funcional da NYHA e com a extensão da fibrose miocárdica detectada em imagens de realce tardio de gadolínio pela ressonância nuclear magnética cardíaca (STRAUSS *et al.*, 2011).

Em revisão por alguns, foi demonstrado que a morte súbita cardíaca pode ser responsável por 55 a 65% dos óbitos e que em parte desses pacientes, na ausência de cardiopatia clinicamente aparente (RASSI JÚNIOR; RASSI, 2007; JUNQUEIRA, 1999). A morte súbita cardíaca parece comportar-se como complicação rara de uma condição comum, paciente com doença de Chagas assintomáticos e com eletrocardiograma com alterações pouco significativas. Em estudo de coorte ao longo de 10 anos de 885 indivíduos na forma indeterminada, mostrou-se que os indivíduos infectados por *T.cruzi* com ECG normal apresentaram sobrevida de 97,4%, comparável à sobrevida dos controles soronegativos. Em contrapartida, a sobrevida daqueles com ECG anormal foi de 61,3%, com relação de risco de 9 vezes maior neste grupo (FORICHON, 1974).

Estima-se que 2 a 5% dos pacientes sem cardiopatia aparente desenvolvam novas alterações de ECG e evidências de cardiopatia a cada ano (DIAS, 1989; NUNES *et al.*, 2013; MANZULLO *et al.*, 1982).

1.6 Ecocardiograma na doença de Chagas

A ecocardiografia fornece informações importantes sobre a estrutura e funções cardíacas (sistólica e diastólica), que juntamente com a eletrocardiografia nos faz conhecer as alterações descritas nessa patologia e suas repercussões cardíacas. Fato importante e reconhecido na literatura é que o acometimento do coração determina 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 (Rosenbaun; 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, e passada esta fase, aparente ou inaparente, se não for realizado tratamento específico, ocorre redução espontânea da parasitemia com tendência a evolução para as formas crônicas: indeterminada, cardíaca, digestiva e cardiodigestiva (BRASIL, 2005).

As alterações cardíacas que ocorrem na fase aguda, miocardite chagásica aguda são infrequentes 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) apresentando os demais, forma frustra da mesma.

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 detectado presença de derrame pericárdico, 6% apresentaram algum grau de dilatação do VE, em 21% foi demonstrado 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 tem observado alterações morfofuncionais cardíacas quando utilizamos métodos complementares mais sofisticados tais como: ergometria (Gallo Júnior *et al.*, 1975), provas autonômicas não invasivas (Menezes Júnior *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 postero-inferior e o apex de VE, sendo ocasional, o achado de pequenos aneurismas apicais (FONSECA; MARTINS, 2010).

Em estudo através do 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 observa 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 infero-posterior do VE e apex (ORTIZ *et al.*, 1987). A presença de aneurisma do VE é achado comum na parede apical, estando associado a fenômenos tromboembólicos que mais comumente estão 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 em 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 tem se firmado como importante ferramenta propedêutica na avaliação do paciente com doença de Chagas, tendo importante papel na fase aguda, 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).

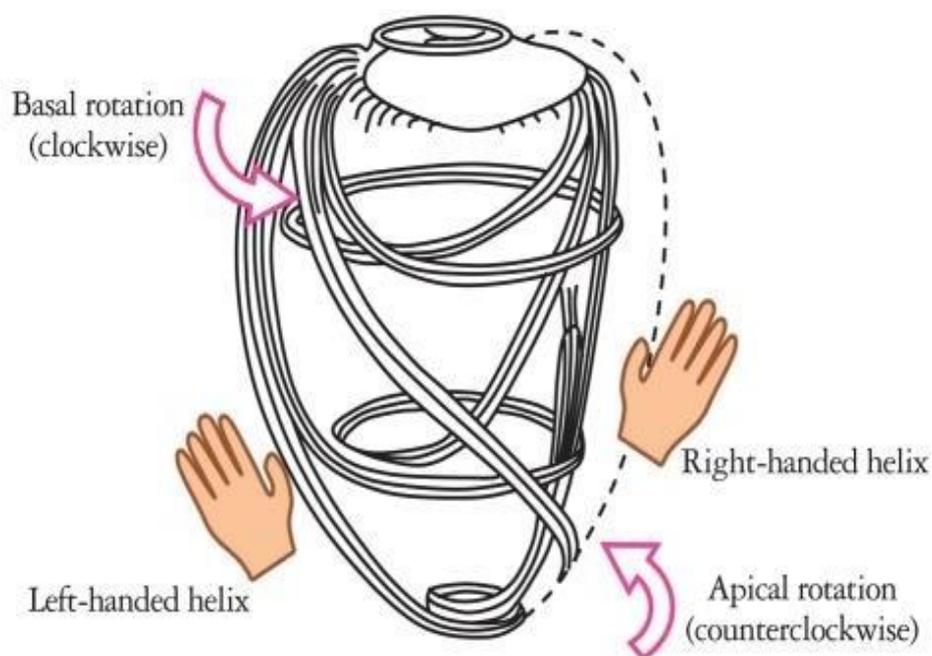
1.7 Strain Cardíaco

Ao longo dos anos, novas tecnologias ecocardiográficas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica do ecocardiograma convencional para avaliação da disfunção miocárdica, principalmente a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE). A tecnologia do *Speckle Tracking* é usada largamente para a análise de deformação miocárdica (*strain*) e da taxa de deformação miocárdica (*strain rate*) tendo sido objeto de vários estudos científicos que descrevem a mecânica miocárdica. A técnica consiste

na captura e rastreamento de pontos ao ecocardiograma bidimensional ao longo do ciclo cardíaco, gerando vetores de movimento e curvas de deformação. O *speckle tracking* foi amplamente validado na literatura e a maioria dos estudos comparou os achados ao ecocardiograma com aqueles da sonomicrometria e das diferentes modalidades de ressonância magnética (SENGUPTA *et al.*, 2006).

As melhores correlações foram com *strain* longitudinal e menos com *strain* circunferencial e radial. Para melhor compreensão da análise de deformação miocárdica a partir das curvas geradas pelo ecocardiograma bidimensional com *speckle tracking* (2DSTE), vamos descrever sucintamente a conformação da banda miocárdica. A banda miocárdica forma duas curvaturas – uma basal e outra apical. A curvatura basal é orientada transversalmente e a apical, oblíqua. As fibras transversais que formam a curvatura basal envolvem os segmentos ascendente e descendente englobando os dois terços superiores, mas poupando o terço inferior ou apical. As fibras oblíquas que se curvam no ápice têm um segmento descendente (a partir dos anéis aórtico e pulmonar) com fibras que se curvam no sentido horário e um segmento ascendente que se curva no sentido anti-horário (TORRENT-GUASP *et al.*, 2001; BUCKBERG *et al.*, 2011).

Figura 1- Orientação da fibra miocárdica e direção de rotação. As fibras miocárdicas no subepicárdio correm helicoidalmente na direção da mão esquerda, as fibras na camada intermediária correm circunferencialmente e as fibras no subendocárdio correm em espiral na direção da mão direita.



Fonte: Nakatani, 2011.

Os equipamentos de ecocardiografia que incorporam a técnica do *speckle tracking* utilizam, basicamente, duas metodologias: 1) “Block matching” ou análise de um conjunto de marcas acústicas (conjunto de *pixels* contendo padrões de rastreamento denominados “kernels”). O rastreamento dos *kernels* é realizado por similaridade. Os vetores que indicam a velocidade e direção da movimentação dos *kernels* resultam da média dos vetores que formam cada conjunto. Devido a processar sinais de radio-frequência, este método deve trabalhar com repetição dos quadros elevada. 2) “Optical flow”, no qual se assume que o padrão cinza de cada marca acústica não muda ao longo do tempo. A mudança do padrão cinza de um *pixel* é atribuída à movimentação da marca acústica para outra posição. Os vetores que indicam direção e velocidade são obtidos em cada *pixel*. Este método é apropriado para o seguimento quadro a quadro das marcas acústicas e trabalha com frequência de repetição dos quadros mais baixa (D’HOOGHE, 2007).

De acordo com os planos ortogonais, temos três modalidades de *strain* obtidos com o 2DSTE: 1) *Strain* Radial se refere ao espessamento da parede miocárdica durante o movimento para o interior do ventrículo. Como a espessura miocárdica aumenta durante o movimento para o interior do ventrículo na sístole, o valor é tradicionalmente positivo; 2) *Strain* longitudinal se refere à deformação ao longo do comprimento do miocárdio durante a sístole enquanto a base se move predominantemente em direção ao ápice. Porém, devido à diminuição do comprimento durante a sístole, seu valor é negativo; 3) *Strain* circunferencial mede a mudança de comprimento ao longo do perímetro circular ou circunferencial. Como o perímetro do VE diminui durante a sístole em estado normal, seu valor é negativo. Todos os parâmetros de *strain* podem ser individualizados para cada segmento miocárdico ou podem ser expressados como *strain* global quando se obtém a média de todos os valores dos segmentos. Movimentos de rotação do miocárdio também são estudados. A rotação no sentido horário acontece na base e a rotação no sentido anti-horário ocorre na região apical. A diferença algébrica entre a rotação basal e apical é denominada *twist* e expressa em graus. A torção apical é a razão do *twist* e o comprimento da base até o ápice e é expressa em graus/cm.

Realizada uma metanálise com avaliação de 2597 voluntários que participavam de grupos controle em avaliações de 2DSTE, sabidamente hígidos, foram determinados valores normais para o *strain* global longitudinal, circunferencial e radial. Sendo os valores normais para *strain* global longitudinal variando entre -15,9 e -22,1%; para *strain* global circunferencial, variando entre -20,9 e -27,8%; e para o *strain* global radial entre 35,1 e 59%. Em análise posterior acerca das causas de variabilidade entre tais estudos, verificou-se ser a

causa fundamental, a variação da pressão arterial sistólica (YINGCHONCHAROEN *et al.*, 2013).

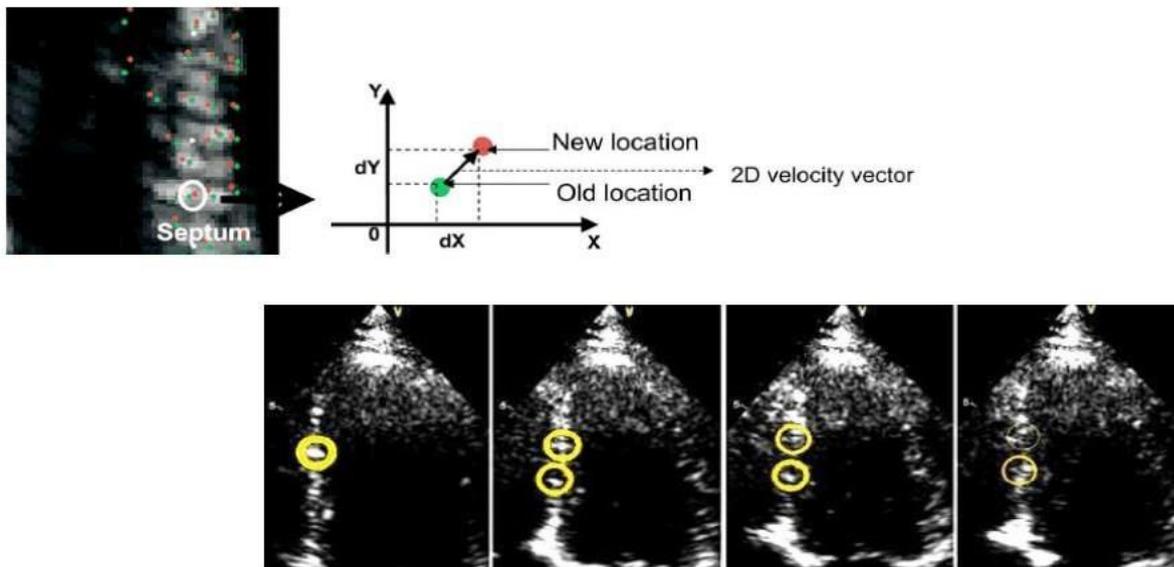
Em estudo realizado em 2011 sobre a deformação miocárdica radial em pacientes chagásicos na sua forma indeterminada, observou-se apresentar-se como técnica sensível para detecção de envolvimento miocárdico nesses pacientes. Fornecendo *insights* sobre fisiopatologia ainda incerta do envolvimento do coração chagásico (GARCIA-ALVAREZA *et al.*, 2011).

Barbosa *et al.* (2014), evidenciaram em um subgrupo de pacientes assintomáticos com doença de Chagas sem envolvimento cardíaco evidente, o *strain* 2D foi reduzido em comparação com indivíduos saudáveis, sugerindo disfunção ventricular esquerda incipiente, apresentando o *strain* potencial para detectar comprometimento miocárdico precoce no contexto da doença de Chagas (BARBOSA *et al.*, 2014).

Na avaliação em pacientes com doença de Chagas crônica e função sistólica do VE global e segmentar normal à ecocardiografia bidimensional apresentaram *strain* global e segmentar semelhantes aos de indivíduos controle. No entanto, aqueles nos estágios iniciais da forma cardíaca e fibrose cardíaca apresentaram menores valores de *strain* global longitudinal, circunferencial e radial (GOMES *et al.*, 2016).

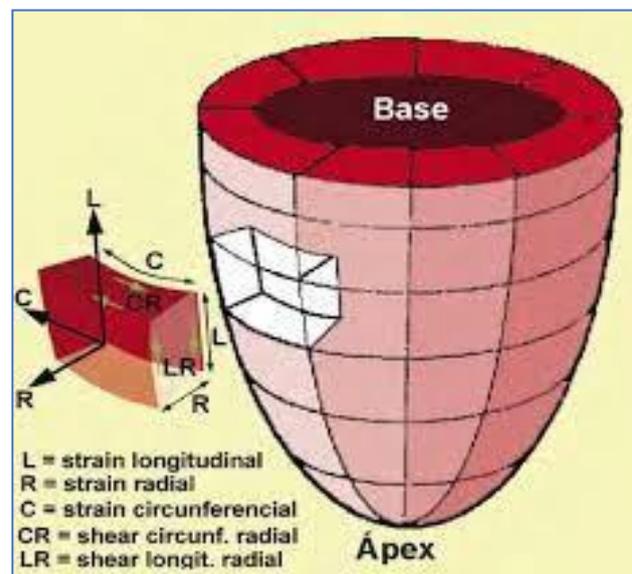
Em pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas, o *strain* sistólico longitudinal global e segmentar é reduzido em comparação com indivíduos saudáveis, sugerindo poder ser uma técnica sensível para detectar dano miocárdico precoce (CIANCIULLI; ALBARRACIN, 2020).

Figura 2 – Um conjunto de pixels da imagem 2D constitui uma identidade acústica (*speckle pattern*) que se mantém inalterada durante o ciclo cardíaco.



Fonte: Marwick, 2006.

Figura 3 - Ilustração das modalidades de *Strain*



Fonte: Adaptado Geyer *et al.*, 2010.

1.8 Função motora normal do esôfago

A principal função do esôfago é o transporte de alimentos da boca para o

estômago. O funcionamento normal do esôfago depende do complexo mecanismo de controle destinado a garantir que suas diferentes partes funcionem: esfíncter superior, corpo e esfíncter inferior e que trabalhem em sintonia com órgãos contínuos: estômago e orofaringe. Em outras palavras, isso significa integrar áreas com inervação, constituição muscular e mecanismos de controle (voluntário e involuntário) distintos.

1.8.1 Anatomia

O esôfago é um órgão tubular oco e muscular com um esfíncter em cada extremidade. Ao contrário de outros órgãos do trato digestivo, a parede esofágica é desprovida de serosa, sendo composta apenas pelas camadas mucosa e muscular. Esta última, por sua vez, é subdividida em duas outras camadas: circular (interna) e longitudinal (externa), que contém tanto músculo liso quanto estriado.

A distribuição dos tipos musculares, liso e estriado, dentro das camadas musculares do esôfago é bastante variável. De acordo com o conhecimento vigente, os 54 a 62% distais do esôfago são compostos exclusivamente por músculo liso, enquanto os 4,1 a 5,6% mais proximais desse órgão são compostos por músculo estriado. O trecho remanescente contém ambos os tipos musculares em proporções variáveis. Região com distribuição equitativa de musculatura lisa e estriada é encontrada entre $4,7 \pm 0,6$ cm abaixo da margem superior do músculo cricofaríngeo. Essa observação tem sido considerada uma explicação anatômica para as ondas de baixa amplitude encontradas nessa área no estudo manométrico da região.

Considerando o comprimento médio do esôfago humano de 23cm, como previamente determinado por estudos em autópsia e manometria (variação de 18 a 26cm em autópsias e de 17 a 30cm em estudos manométricos), os 14cm distais do esôfago são compostos por músculo liso, o segmento medial contém ambos os tipos musculares e o centímetro mais proximal do esôfago é composto apenas por músculo estriado. Variação também é observada na distribuição de músculo liso e estriado entre as camadas longitudinal e circular.

O esfíncter superior do esôfago (ESE) é do tipo muscular estriado, sendo composto, principalmente, pelo músculo cricofaríngeo. Fibras adjacentes do músculo constrictor inferior da faringe e da camada muscular circular do esôfago proximal também participam da composição desse esfíncter. A inserção muscular bilateral do músculo cricofaríngeo à borda ínfero-lateral da cartilagem cricoide confere a esse esfíncter marcada

assimetria ântero- posterior. Adicionalmente, essa inserção determina que o ESE acompanhe os movimentos da laringe.

O esfíncter inferior do esôfago (EIE), em contraposição, corresponde a espessamento da camada muscular circular na porção mais distal do esôfago.

A inervação do esôfago é bastante peculiar, pois, além de compreender os componentes intrínseco e extrínseco, difere para sua porção muscular lisa e estriada.

A inervação intrínseca, entérica, é formada pelos plexos submucoso (plexo de Meissner) e mioentérico (plexo de Auerbach). O plexo submucoso é bastante tênue e localizado entre as camadas muscular mucosa e muscular própria, enquanto o plexo mioentérico posiciona-se entre as camadas musculares circular e longitudinal, sendo mais denso e desenvolvido na porção muscular lisa do esôfago. Dois tipos de neurônios efetores se destacam nesse plexo, o primeiro mede excitação colinérgica para ambas as camadas musculares circular e longitudinal e o segundo mede inibição não colinérgica, não adrenérgica, primariamente para a camada circular.

A inervação extrínseca do esôfago é suprida primariamente pelo nervo vago. É das fibras nervosas originárias no núcleo ambíguo (NA) que provém inervação direta para as placas neurais da porção estriada do esôfago, enquanto das fibras originárias do núcleo motor dorsal do vago (NMD) provém inervação indireta para a porção muscular lisa, mediante sinapses com o plexo mioentérico. O suprimento nervoso eferente para o ESE é fornecido pelo ramo faríngeo do nervo vago com fibras originárias no NA. O EIE, por sua vez, é innervado por fibras vagais originárias no NMD, após sinapse no plexo mioentérico.

O funcionamento motor do esôfago e da orofaringe está sob o controle do “centro da deglutição”, localizado no tronco cerebral. Esse centro é composto por três componentes: 1) Sistema aferente, 2) Sistema de coordenação, 3) Sistema eferente. O sistema aferente recebe informação sensorial da periferia trazida pelos nervos cranianos V, VII, IX e X e tem como função iniciar a deglutição e a sequência de eventos a ela associada, alterar a atividade motora vigente e atuar em reflexos gerados no corpo do esôfago e esfíncteres não relacionados à deglutição. O sistema de coordenação está localizado no núcleo do trato solitário e na substância reticular. Sua porção dorsal é responsável pela iniciação da deglutição e pela organização da sequência de eventos sucessivos a mesma, enquanto sua porção ventral é via de conexão para neurônios motores, envolvidos tanto na sequência de eventos associados à deglutição como na integração com outros centros medulares, como, por exemplo, o centro da respiração. O sistema eferente leva a resposta motora do centro da deglutição a orofaringe e esôfago através dos pares cranianos V, VII, IX, X e XII (NASI,

2001).

1.8.2 Fisiologia da deglutição

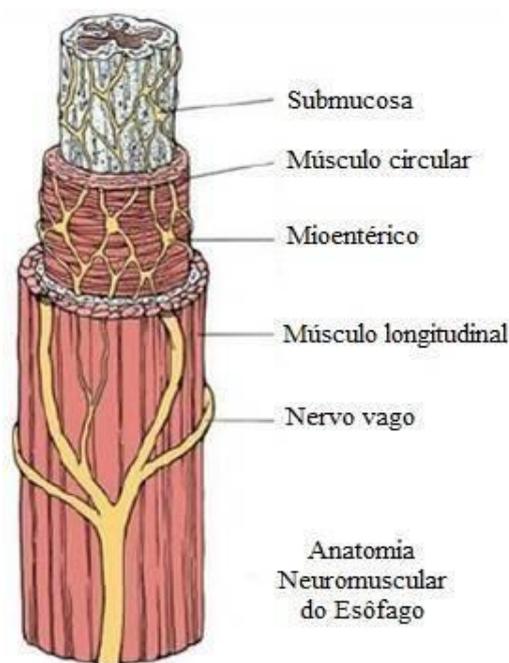
O processo de deglutição tem início no momento em que o alimento é inserido na cavidade oral e ocorre sob controle voluntário. Há um reflexo autônomo caracterizado por uma contração involuntária na faringe e no esôfago (SHAKER *et al.*, 2013). O bolo alimentar é deslocado para a porção cervical do esôfago a partir do aumento na pressão intrafaringeal, seguido do relaxamento do esfíncter esofágico superior (Claudhry; Bhimji, 2018), ocorrendo em direção distal pela onda de contração contínua que perpassa pelo esôfago. No início da deglutição, o relaxamento do esfíncter esofágico inferior favorece o peristaltismo sendo responsável pelo deslocamento do bolo alimentar do esôfago ao estômago (OEZCELIK; DEMEESTER, 2011; MONTANARI, 2016). A deglutição normal pode ser dividida em três fases: 1) Fase oral, 2) Fase faríngea e 3) Fase esofágica (LEE, 2010; SHAKER *et al.*, 2013).

Quanto aos aspectos histológicos, a parede do esôfago caracteriza-se por não apresentar uma camada serosa que se encontra presente em outras estruturas do trato gastrointestinal sendo composta por quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular e adventícia (OEZCELIK; DEMEESTER, 2011; CLAUDHRY; BHIMJI, 2018).

Com a função de minimizar o atrito do contato do bolo alimentar com o esôfago o epitélio que o reveste é do tipo estratificado pavimentoso. Tal epitélio é protegido pela lubrificação do muco produzido pelas glândulas esofágicas da camada submucosa. Histologicamente, outra característica do esôfago é a presença de glândulas cárdicas esofágicas cuja secreção produzida protege a parede esofágica do suco gástrico (SHAKER *et al.*, 2013; MONTANARI, 2016).

O esôfago é constituído por dois tipos de musculatura: uma estriada, na porção cervical e início da porção torácica, e outra lisa, no seu terço inferior, pois à medida que se aprofunda pelo tórax, sofre transição para músculo liso. Na porção média do esôfago, há uma mistura de músculo estriado esquelético e músculo liso. Esta distinção na configuração histológica da estrutura muscular repercute diretamente na sua função (DIAMANT, 1989; OEZCELIK; DEMEESTER, 2011; MONTANARI, 2016). Essas camadas longitudinal e circular localizam-se abaixo da camada adventícia, a primeira situada mais externamente e a segunda internamente (Figura 4).

Figura 4 – Anatomia neuromuscular do esôfago.



Fonte: Adaptado de SHAKER *et al.*, 2013.

No esôfago as fibras musculares ficam dispostas longitudinalmente em camada externa e internamente são distribuídas de forma circular, tendo predomínio de fibras musculares de contração lenta (OEZCELIK; DEMEESTER, 2011).

Entre as deglutições, a luz do esôfago normalmente encontra-se colapsada pelas pregas longitudinais decorrentes da configuração histológica das camadas mucosa e submucosa associada à contração da camada muscular circular. Durante o processo da deglutição, ocorre uma alteração, em que há desaparecimento das pregas através da distensão esofágica (RIBEIRO *et al.*, 2015; MONTANARI, 2016).

1.8.3 Esfíncter esofágico superior

O esfíncter esofágico superior separa a faringe do esôfago e previne a entrada de ar para o trato digestório durante a fase inspiratória, assim como previne o refluxo do esôfago (OEZCELIK; DEMEESTER, 2011). É uma estrutura musculocartilaginosa composta da cartilagem cricoide, osso hioide e três músculos: cricofaríngeo, esôfago cervical e constrictor faríngeo inferior. Sendo o músculo cricofaríngeo o mais importante para o esfíncter esofágico superior por formar uma banda muscular em forma de C em que as fibras musculares ficam ligadas à cartilagem cricoide. Segundo dados da literatura, a tensão seria maior em direção ântero-posterior do que na direção lateral (OEZCELIK; DEMEESTER, 2011; CLAUDHRY;

BHIMJI, 2018).

Observa-se no músculo cricofaríngeo, predomínio de fibras musculares de contração lenta. Havendo, no entanto, em sua composição ,também fibras de contração rápida. Essas características permitem que o cricofaríngeo mantenha constante o tônus basal, mesmo em situações que exigem respostas rápidas, como ocorre durante episódios de soluços, deglutições e arrotos (MITTAL; BALABAN, 1997).

1.8.4 Esfíncter esofágico inferior

A despeito do nome, o esfíncter esofágico inferior caracteriza-se por não ser verdadeiramente uma estrutura anatômica, mas sim uma zona ativa de alta pressão cujo fechamento evita o refluxo do conteúdo gástrico do estômago para o esôfago. Sua identificação só pode ser feita pelo estudo de manometria. A sua função é controlada pelo tônus parassimpático representado pela acetilcolina e gastrina (LEE, 2010).

O esfíncter esofágico inferior (EEI) localiza-se distalmente no esôfago, próximo à junção esfagogástrica, a principal barreira contra o refluxo. O EEI mede de 2,4 a 4,5 centímetros e apresenta pressão de repouso (basal) de 15 a 20 mmHg avaliada pelo exame de manometria. Apresenta dois componentes: torácico, em sua parte superior, o qual abrange o hiato diafragmático e mede de 1 a 2cm, e o abdominal, em sua parte inferior, medindo também cerca de 1 a 2cm de comprimento, e representado pelo peritônio visceral e o ligamento freno- esofágico (HERSHCOVICI; MASHIMO; FASS, 2011; OEZCELIK; DEMEESTER, 2011; HOLLOWAY, 2000).

A distinção das porções torácica e abdominal ocorre através do ponto de inversão respiratória em que as deflexões positivas do segmento intra-abdominal se tornam negativas durante a fase inspiratória. Esta região mede 0,5 cm de comprimento e localiza-se no meio dessa zona de maior pressão. O ponto de inversão respiratória relaciona-se com o diafragma crural (OEZCELIK; DEMEESTER, 2011).

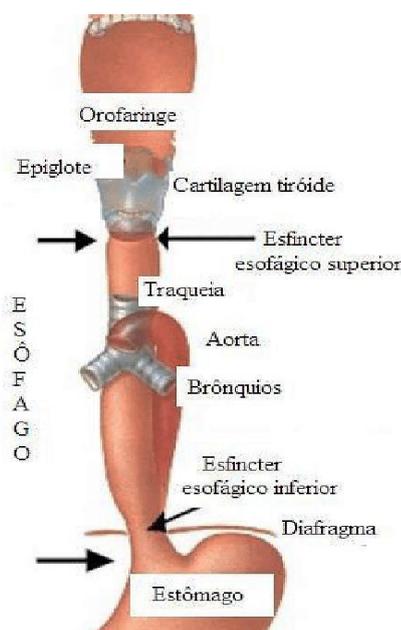
O EEI compreende uma camada muscular circular do esôfago distal, composta por um componente esofágico intrínseco e de outro componente extrínseco formado pelo diafragma crural (SHEPHERD *et al.*, 2007).

O EEI sofre influência de drogas, alimentos, distensão gástrica, pressão intra-abdominal, hormônios e complexo motor mioelétrico (HERSHCOVICI; MASHIMO; FASS, 2011).

A pressão basal do EEI depende da estimulação colinérgica e o relaxamento via

liberação de óxido nítrico. O tônus basal do EEI sofre influência de neurotransmissores e hormônios, como: agonistas beta-adrenérgicos, nicotina, dopamina, colecistoquina, secretina, adenosina, prostaglandina E, nitratos e inibidores da 5-fosfodiesterase como substâncias que reduzem as pressões do EEI. No entanto, a literatura correlaciona que algumas substâncias contribuem para o aumento do EEI. São elas: receptores muscarínicos M2 e M3, agonistas alfa- adrenérgicos, gastrina, substância P e prostaglandina (OEZCELIK; DEMEESTER, 2011). (Figura 5)

Figura 5 - Limites anatômicos do esôfago.



Fonte: Adaptado de Sanarmed.com

1.9 Esofagopatia Chagásica

A doença de Chagas representa, em nosso meio, a causa mais comum de distúrbio motor por desnervação esofágica (REZENDE, 1993). A tripanossomíase americana caracteriza-se por apresentar degeneração dos plexos mioentéricos do trato digestivo, cuja magnitude varia de caso a caso (KOBBERLE, 1968). A destruição neuronal relacionada com a infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, deve-se a mecanismos imunológicos, tendo sido sugerida a possibilidade de mecanismos de autoimunidade (TEIXEIRA; REZENDE FILHO, 1980).

A esofagopatia chagásica caracteriza-se por apresentar amplo espectro de alterações motoras que podem ocorrer em função da magnitude da desnervação esofágica. Essas alterações motoras podem ocasionar distúrbios no trânsito esofágico, com consequente quadro clínico: disfagia, regurgitação e dor torácica. As alterações motoras do esôfago observadas na doença de Chagas são o relaxamento parcial ou ausente do esfíncter esofágico

inferior e a ocorrência de aumento isobárico, simultâneo e de baixa amplitude da pressão intraesofágica após a deglutição (Oliveira, 1998; Matsuda, 2009; Dantas, 2005), padrão de motilidade semelhante ao observado na acalasia idiopática, embora possa haver algumas diferenças entre tais doenças (DANTAS, 2003). A pressão do esfíncter inferior do esôfago em geral, é normal ou baixa, com alguns casos com pressão um pouco acima do observado em pessoas saudáveis (DANTAS, 1990). A pressão basal diminuída dos chagásicos em relação aos casos de acalasia idiopática é consequência da perda de inervação inibitória e excitatória na doença de Chagas, ao contrário da acalasia, cuja inervação excitatória está, ao menos parcialmente preservada (MATSUDA, 2009). Nos pacientes com doença de Chagas observa-se aumento da duração das contrações em parte distal do esôfago em pacientes com aumento do diâmetro do órgão (Dantas, 2003), o que pode ser apenas o prolongamento do registro simultâneo e isobárico da pressão intraesofágica e não uma verdadeira contração. Da mesma forma, os distúrbios motores levam à dilatação progressiva do órgão revelado por meio de estudo radiológico contrastado (REZENDE, 1993).

A variabilidade do comprometimento esofágico na doença de Chagas expressa-se no estudo radiológico, por meio do qual é possível distinguir vários estádios da afecção que foram classificados por Rezende e cols, em quatro grupos, tendo em vista as características de dinâmica e dimensões do esôfago (REZENDE; LAUAR, 1960).

Os quatro grupos podem ser descritos como:

- Grupo I – o esôfago apresenta-se com diâmetro normal, porém é incapaz de esvaziar-se completamente. O meio de contraste permanece retido no esôfago inferior formando coluna residual, cuja extremidade superior forma superfície plana, perpendicular às paredes do órgão. Acima dessa coluna, o esôfago permanece aberto, contendo ar, o que lhes confere configuração cilíndrica.
- Grupo II – compõe-se de casos em que há moderada dilatação do esôfago e apreciável retenção do meio de contraste, formando-se coluna residual de altura variável. A característica principal desse grupo é a atividade motora incoordenada com o aparecimento de ondas terciárias. Observa-se, com frequência nesses casos, hipertonia do esôfago inferior.
- Grupo III – o esôfago exibe grande aumento de calibre e se apresenta hipotônico, com pouca ou nenhuma atividade contrátil de suas paredes. A retenção do meio de contraste é maior que nos grupos anteriores, podendo alcançar o terço superior do órgão.

- Grupo IV - constituído por dolicoomegaesôfagos. O esôfago adquire grande volume, se apresentando alongado, atônico, dobrando-se sobre a cúpula diafragmática.

Os dois primeiros casos podemos considerar como fase compensada da esofagopatia chagásica e os dois últimos como fase descompensada.

Na doença de Chagas o trânsito do alimento deglutido pela boca e faringe é mais longo o que deve ser uma adaptação à resistência ao trânsito pelo esôfago (SANTOS; CASSIANI, 2012).

1.10 Manometria esofágica de alta resolução

No início da década de 1950 foi possível identificar o esfíncter esofágico inferior através da manometria esofágica. Ao longo dos anos houve um aperfeiçoamento do exame. Os sistemas de sonda de perfusão passaram por evoluções para sondas com transdutores internos sólidos até a atual manometria esofágica de alta resolução (MAR). Esse exame viabiliza a avaliação funcional do esôfago (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTE-ROLOGIA, 2012). Murray *et al.* (2003) indicaram primariamente a manometria esofágica para a avaliação da disfagia esofágica não definida pela endoscopia e/ou estudo radiográfico. Nesse mesmo estudo, foram citadas as indicações clínicas da manometria esofágica: avaliação da disfagia esofágica e/ou dor torácica quando a causa de distúrbios motores foi excluída; definir o diagnóstico de acalásia; determinar a localização do EEI para inserção da sonda de pH; avaliar a disfagia pós-operatória (MURRAY; CLOUSE; CONKLIN, 2003).

A maior evolução no método da manometria esofágica tem sido a introdução da manometria esofágica de alta resolução (Pandolfino *et al.*, 2006; Pandolfino *et al.*, 2007), sendo Clouse quem primeiro descreveu a técnica de manometria esofágica de alta resolução (SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA, 2012). O conceito básico da manometria de alta resolução (MAR) tornou possível aumentar o número de sítios de pressão, permitindo monitorar também a pressão intraluminal. Contribuindo, assim, para uma avaliação clínica mais detalhada da morfologia pressórica da JEG. A MAR permite definir não somente o pico de pressão da JEG, a posição relativa e a força do EEI, como também o componente do diafragma crural (PANDOLFINO *et al.*, 2007).

Outra conquista da MAR foi a monitorização simultânea da atividade contrátil em todo o comprimento do esôfago (Glosh *et al.*, 2006), o que facilitou a detecção de

anormalidades motoras localizadas em um curto segmento do esôfago (BOGTE *et al.*, 2013).

A classificação de Chicago ,versão 3.0 ,categoriza as desordens de motilidade esofágica pela manometria esofágica de alta resolução (KAHRILAS; BREDENOORD; GYAWALI, 2015; NICODÈME *et al.*, 2014). As variáveis recomendadas pela Classificação de Chicago são: pressão de relaxamento integrada (IRP), contratilidade distal integrada (DCI), latência distal (DL), velocidade frontal contrátil (CFV) e ponto de desaceleração contrátil (CDP). Estas apresentam índices de referência para normalidade já recomendados pela literatura.

O ponto de desaceleração contrátil (CDP) representa uma medida de tempo e posição, caracterizado pelo ponto de inflexão ao longo do contorno isobárico de 30 mmHg ou pressão maior que a pressão intrabolus durante uma velocidade de propagação lenta, demarcando o peristaltismo. Devendo ser localizado a 3 cm da margem proximal do EEI. Após o CDP, há diminuição da velocidade de propagação, representando o término do peristaltismo esofágico e o aparecimento do esvaziamento (KAHRILAS; BREDENOORD; GYAWALI, 2015).

A pressão de relaxamento integrada (IRP) representa uma medida de pressão em mmHg que corresponde à média de 4 segundos de relaxamento deglutivo máximo dentro de uma janela de 10 segundos. É interrompido pela contração diafragmática. A literatura define como referência para valores de normalidade IRP menor ou igual a 15 mmHg (KAHRILAS; BREDENOORD; GYAWALI, 2015).

A latência distal (DL) representa uma medida de tempo expressa em segundos que compreende o intervalo entre o relaxamento do EES e o ponto de desaceleração contrátil (CDP). Valores inferiores a 4,5 segundos definem contrações prematuras (KAHRILAS; BREDENOORD; GYAWALI, 2015).

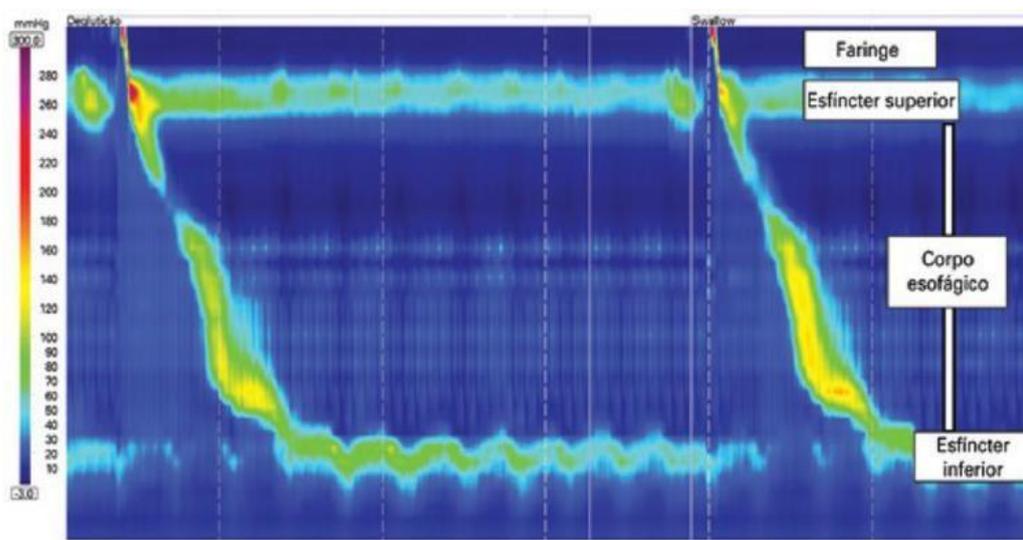
A contratilidade distal integrada (DCI) representa o produto da amplitude versus a duração versus o comprimento da contração do esôfago distal excedendo 20mmHg pela zona de transição da margem proximal do EEI. A força da contração do esôfago distal é sintetizada usando a DCI. O valor de referência para a normalidade da DCI é >450 e <8000 mmHg.s.cm. A literatura recomenda que a DCI menor que 100mmHg.s.cm indica falha de contração. Valores entre 100 e 45 mmHg.s.cm são indicativos de contração fraca e acima de 8.000 mmHg.s.cm caracterizam hipercontratilidade (KAHRILAS; BREDENOORD; GYAWALI, 2015).

A CFV é considerada pouco relevante e por isso não foi definida pela Classificação de Chicago, versão 3.0 ,como variável de referência. Nessa Classificação, foi

sugerido eliminar a referência de CFV (maior que 9cm/s) como um critério de anormalidade. Recentemente, o grupo de Chicago recomendou utilizar o índice de contratilidade da junção esofagogástrica (CI- JEG) para quantificar a contração da JEG pela manometria esofágica de alta resolução (KAHRILAS; BREDENOORD; GYAWALI, 2015).

Murray *et al.* (2003) recomendam que, para o preparo da manometria esofágica de alta resolução, medicações que alteram a motilidade esofágica sejam evitadas. São eles, agentes como: cafeína, bloqueadores de canais de cálcio, nitratos orgânicos, agentes procinéticos, loperamida, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas ou agonistas opióides e agentes anticolinérgicos que incluem antidepressivos tricíclicos (Figura 6) (MURRAY; CLOUSE; CONKLIN, 2003).

Figura 6 – Ilustração da captura da tela com representação topográfica do esôfago no momento da deglutição.



1.10.1 Manometria na esofagopatia chagásica

O estudo manométrico contribuiu muito para o conhecimento dos distúrbios motores que caracterizam o comprometimento do esôfago na doença de Chagas. Aristóteles Brasil (1955), utilizando sistema trissegmentário de balões e quimógrafo demonstrou pela primeira vez a existência da aperistalse no megaesôfago chagásico (BRASIL, 1955).

A esofagopatia chagásica tendo em vista a grande variabilidade de alterações motoras, fornece oportunidade ímpar para caracterização de alterações motoras esofagianas que decorrem de desnervação.

Nos casos com menor comprometimento, nos grupos I e II, a esofagopatia

chagásica apresenta amplo espectro de alterações motoras (CSENDES, 1975; REZENDE FILHO, 1985; OLIVEIRA, 1995). A presença de dismotilidade esofagiana pode estar presente mesmo em chagásicos assintomáticos.

O padrão clássico, com acalasia total ou parcial e aperistalse completa com ondas de baixa amplitude, pode também ser encontrado em pacientes com esofagopatia não avançada. Pode-se especular que esses casos são aqueles que, devido a maior magnitude da desnervação, evoluirão para formas mais avançadas da afecção (REZENDE FILHO, 1985). Podem-se encontrar ao estudo manométrico, vários outros padrões de dismotilidade em pacientes chagásicos com esofagopatia pouco avançada (PINOTTI, 1968; GODOY, 1972; DANTAS, 1999). Entre essas, podemos citar: ondas de contrações com múltiplos picos, contrações síncronas, iterativas, com amplitude decrescente, aperistalse intermitente – contrações síncronas intercaladas com complexos peristálticos de aspecto normal (aumento da frequência de contrações simultâneas), aperistalse segmentar – contrações não peristálticas restritas a um segmento do corpo esofagiano, aperistalse total em corpo esofagiano e EEI com relaxamento completo ou parcial.

Nos casos de megaesôfago avançado ou fase descompensada da esofagopatia chagásica (grupos III e IV), observa-se, ao estudo manométrico, ondas de contrações síncronas, de baixa amplitude no corpo do esôfago e a ausência de relaxamento do EEI, em resposta às deglutições (PINOTTI, 1968; GODOY, 1972; COSTA, 1978).

1.11 Justificativa

A doença de Chagas, há 112 anos de seu descobrimento, é considerada uma doença negligenciada e possui alta morbidade e mortalidade na América Latina. Passada a fase aguda aproximadamente 30 a 40% dos pacientes podem progredir para a fase crônica com acometimento cardíaco, digestivo ou raramente neurológico (RIBEIRO; ROCHA, 1998). Em recente revisão sistemática e meta-análise de 32 estudos de pacientes com doença de Chagas, indicaram que indivíduos assintomáticos com doença de Chagas crônica indeterminada sem lesão cardíaca, podem ter um risco significativo de desenvolver cardiomiopatia crônica (CHADALAWADA, 2020). Há um grande esforço na compreensão

do tropismo do parasito por certos tecidos, como o coração. A grande importância está na possibilidade de conhecimento de quais fatores estariam envolvidos na progressão clínica da forma indeterminada, assintomática, para um indivíduo sintomático, devido ao fato de novas investigações demonstrarem que mesmo pacientes assintomáticos, apresentam risco de mortalidade associado a DC e que este é praticamente duas vezes maior comparado ao de quem não tem a doença (CAPUANI *et al.*, 2017).

Há muito a se esclarecer, determinar um fator prognóstico, pode prever o desenrolar de uma determinada doença, incorporar novas tecnologias de diagnóstico de injúria miocárdica como o *speckle tracking* e avaliação da motilidade esofágica com a manometria de alta resolução poderiam determinar a presença de alterações incipientes e posteriormente ser estudado seu valor na progressão da doença. Já é sabido que além de auxiliar na detecção precoce da agressão miocárdica na doença de Chagas, alterações no *strain* global relaciona-se com aumento do peptídeo natriurético cerebral e com a piora de disfunção diastólica (GARCIA-ALVAREZ *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2005). Poderia ser então um preditor de progressão? Dado que, o *strain* global longitudinal é o método mais validado para detecção de disfunção subclínica do VE em pacientes com cardiopatia chagásica, assim como para outras miocardiopatias, estando altamente relacionado com a quantidade de fibrose miocárdica detectada pela ressonância magnética (GOMES *et al.*, 2016).

Representando essa patologia quase um paradigma da desnervação intrínseca (Oliveira, 1985), pois é sabido que, embora a ausência de manifestações clínicas seja a característica mais importante da forma indeterminada, sabe-se que quando estudada por métodos propedêuticos mais sofisticados, proporção variável de pacientes na forma indeterminada ou sem cardiopatia aparente mostra alterações estruturais ou funcionais do coração e do trato gastrointestinal (RIBEIRO; ROCHA, 1998).

Então, o emprego de ferramentas diagnósticas mais sensíveis, tais como o estudo da deformação miocárdica e o estudo da motilidade pela manometria de alta resolução, podem identificar alterações mínimas nas formas indeterminadas e eletrocardiográficas podendo estabelecer intensidades diferentes em formas diversas da doença de Chagas. É demasiado importante o estudo de marcadores precoces, pois alterações mínimas, poderam servir de marcadores biológicos a serem estudados em protocolos de progressão.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Estudar alterações incipientes da função cardiovascular pelo método de *speckle tracking* e alterações da função esofagiana pela manometria de alta resolução em pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas

2.2 Específicos

- 2.2.1** Mensuração e comparação das funções ventriculares (sistólica, diastólica) pelo ecocardiograma transtorácico entre os grupos chagásicos e controle.
- 2.2.2** Mensuração e comparação do percentual de deformidade miocárdica pela técnica de *speckle tracking* avaliada pelo ecocardiograma transtorácico entre os grupos chagásicos e controle.
- 2.2.3** Mensuração e comparação da função motora esofágica e da JEG entre os grupos chagásicos e controle.
- 2.2.4** Estudar a correlação entre alterações incipientes ecocardiográficas e manométricas entre os grupos estudados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Tipo de Estudo

Estudo observacional transversal realizado no período de julho de 2018 a junho de 2021.

3.1.2 Local

O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Gastroenterologia do Departamento de Medicina Clínica e serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

3.1.3 População

Foram incluídos no estudo voluntários, 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 do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (ambulatório de doença de Chagas). 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, no período de julho de 2018 a dezembro de 2019.

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 (Anexo 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 2.781.090 em 23/07/2018 (Apêndice A).

3.1.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa pacientes na forma indeterminada, entre 18 e 70 anos de idade, de ambos os gêneros.

Foram incluídos na pesquisa voluntários saudáveis entre 18 e 70 anos de idade, de ambos os gêneros, sem sintomas de disfunção do aparelho digestivo ou cardiovascular, com sorologia ou epidemiologia negativa para doença de Chagas.

3.1.5 Critérios de exclusão

- 1) Idade superior a 70 anos.
- 2) Ritmo cardíaco não sinusal.
- 3) Alterações no ECG: alterações de despolarização ou repolarização, distúrbios completos de condução, bloqueios atrioventriculares de qualquer grau ou presença de arritmias.
- 4) Hipertensão arterial sistêmica, estágio 2 ou 3.
- 5) Diabetes mellitus ou tolerância reduzida à glicose.
- 6) Doença pulmonar obstrutiva crônica.
- 7) Doenças da tireoide.
- 8) Episódio prévio de doença reumática aguda.
- 9) Insuficiência renal com taxa de filtração glomerular $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ pela equação de Cockcroft-Gault.
- 10) Distúrbios hidroeletrólíticos.
- 11) Anemia-Hemoglobina (Hb) $<10\text{g}/\text{dl}$.
- 12) Alcoolismo definido como consumo semanal de 420g de etanol.
- 13) Gravidez.
- 14) Qualquer outra doença significativa crônica ou aguda.
- 15) Utilização de medicamentos com efeito sobre o aparelho cardiovascular ou sistema nervoso autônomo.

Os indivíduos foram divididos em quatro grupos:

- a) Grupo 0 controle (CONT) indivíduos assintomáticos, sorologia negativa ou ausência de epidemiologia para doença de Chagas.
- b) Grupo I indeterminado (INDET), tipo A indivíduos portadores da forma

indeterminada da doença de Chagas (n=21).

- c) Grupo II indeterminado (eletrocardiográfico (ELET), tipo A') definido para esse estudo, indivíduos assintomáticos, sem alterações cardíacas estruturais, ausência de alterações gastrointestinais com alterações inespecíficas ao eletrocardiograma, estas, diversas às alterações do estágio B1(n=14).
- d) Grupo III chagásico indeterminado , indivíduos do grupo I e grupo II (n=35).

As formas clínicas foram classificadas em indeterminada e cardíaca de acordo com os critérios do II Consenso Brasileiro de doença de Chagas (DIAS *et al.*, 2016). Na forma crônica indeterminada, definida como a ausência das síndromes clínicas predominantes da moléstia, há positividade sorológica ou parasitológica para doença de Chagas, ocorre ausência de sintomas ou de sinais da moléstia e o ECG convencional encontra-se normal, assim como os estudos radiológicos dos colóns, esôfago e coração. Os pacientes com a forma crônica foram subclassificados de acordo com os critérios da I Diretriz Latino-Americana de Cardiopatia Chagásica (ANDRADE *et al.*, 2011).

- Estágio A: pacientes sem sintomas presentes ou pregressos de IC e com ECG e radiografia de toráx normais.
- Estágio B: esse estágio se subdivide em B1 e B2. No B1, estão os pacientes sem alterações cardíacas estruturais, com alterações no ECG (distúrbios completos de condução, BAV de quaisquer graus, arritmias), mas sem disfunção ventricular, assintomáticos. No B2, pacientes assintomáticos, porém com disfunção ventricular.
- Estágio C: pacientes com sintomas prévios ou atuais de IC e com disfunção ventricular.
- Estágio D: pacientes com sintomas de IC em repouso, refratário ao tratamento clínico maximizado e necessitando de intervenções especializadas e intensivas.

3.2 Métodos

3.2.1 Rotina geral do protocolo

Após realização da seleção dos voluntários e assinatura do TCLE, realizamos entrevista clínica e aplicação de instrumento de avaliação clínica padronizada de disfunção do aparelho digestivo utilizado como rotina de avaliação do LabGastro. Esse instrumento coleta

informações sobre os dados clínicos e gerais dos voluntários, hábitos de vida, cirurgias prévias, medicações e endoscopia prévia (Anexo A). Foram aplicados dois questionários validados para sintomas de refluxo (Anexo B). Posteriormente foi agendada consulta cardiológica para avaliação clínica. Cada participante foi submetido ao seguinte protocolo geral sistematizado de exame: anamnese, exame físico geral, com tomada de pressão arterial e da frequência cardíaca em decúbito supino, caracterização clinico-antropométrica medida de peso e altura em balança clínica (marca WELMY), realização de exames laboratoriais, RX de tórax, realização de ECG de 12 derivações, ecocardiograma com *strain* e exames contrastados digestivos.

Trinta e cinco pacientes, que apresentaram características estabelecidas para inclusão no estudo, foram, incluídos no grupo III e posteriormente à realização do ecocardiograma com *strain*, subdivididos entre os grupos I (INDET) e II (ELET) após avaliação do eletrocardiograma. Sendo 21 do grupo I (INDET) e 14 do grupo II (ELET).

Os vinte e seis voluntários saudáveis foram submetidos aos mesmos procedimentos do grupo com DC, excetuando-se pelos exames radiológicos e a realização de ecocardiograma com *strain* em 10 voluntários.

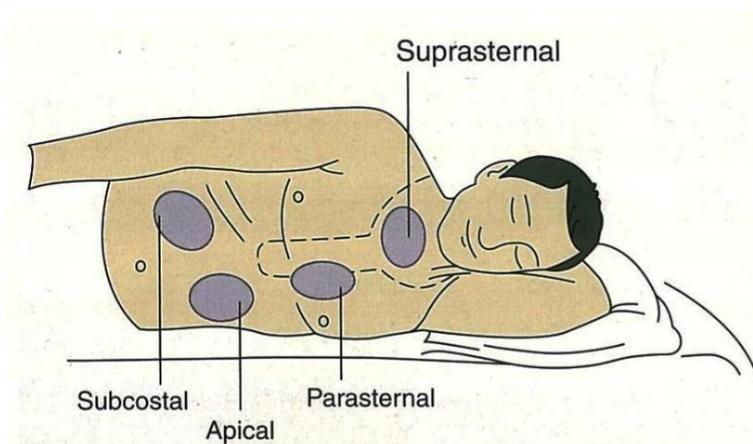
Realizamos, posteriormente, a marcação da realização da manometria esofágica de alta resolução em todos os indivíduos incluídos no estudo chagásicos e controles.

Orientamos os voluntários a comparecer ao Hospital Universitário Walter Cantídio, ao laboratório de pesquisa em gastroenterologia, no dia e horário marcado, onde foram recepcionados e encaminhados para realização dos exames.

3.2.2 Ecocardiograma transtorácico com *Strain*

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

Figura 7 – Ilustração dos cortes ecocardiográficos realizados

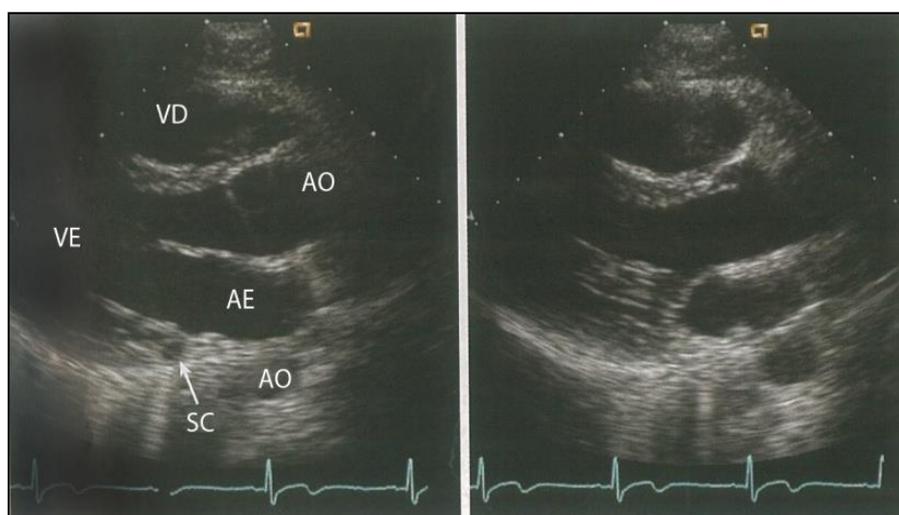


Fonte: RAKOWSKI *et al.*, 1996.

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 abaixo.

- 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 ântero-posterior do átrio esquerdo (AE), ambos em milímetros (mm) (Figura 8).

Figura 8 – Exemplificação de corte paraesternal, onde visualizamos ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), aorta (AO), átrio esquerdo (AE) e seio coronário (SC).



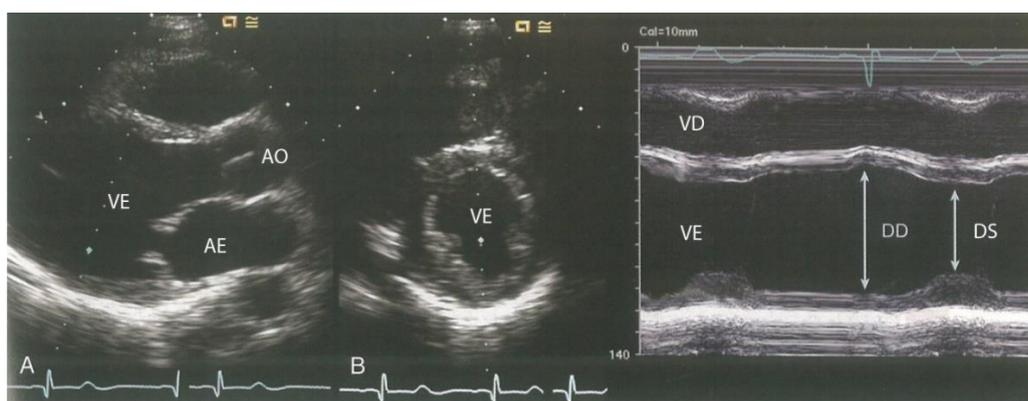
- b) Na mesma posição descrita anteriormente e após rotação de noventa graus, obteve-se o plano de eixo curto. Posicionou-se o cursor no centro da cavidade

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 9).

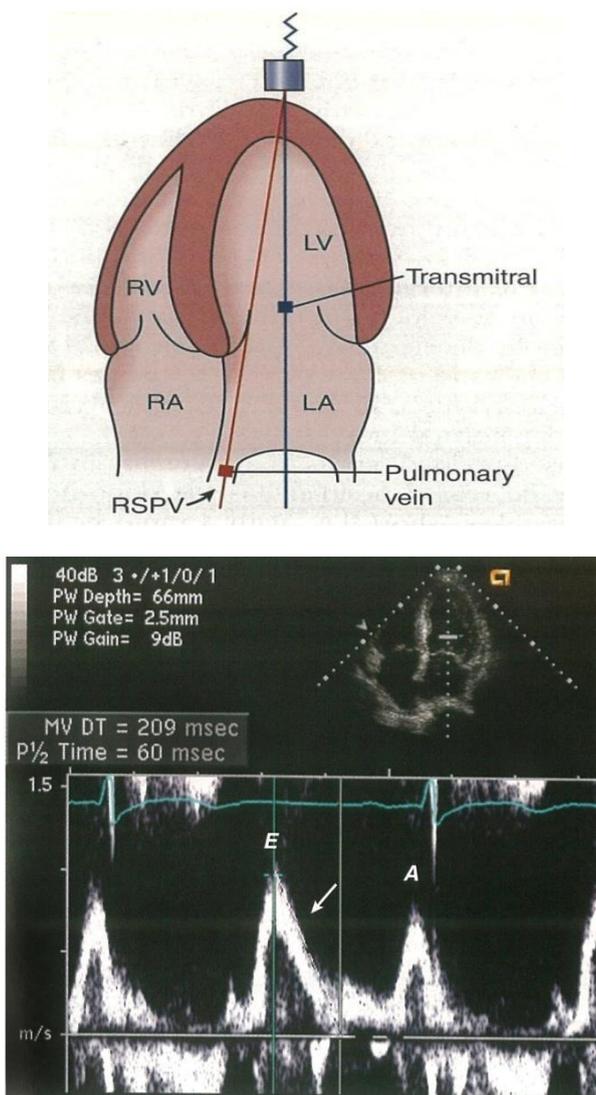
Figura 9 – Exemplificação da medição dos diâmetros sistólicos e diastólicos através do corte paraesternal, linha do cursor atravessando VE e eixo curto ao bidimensional à direita, com presença da linha do cursor no centro e ao modo M à esquerda.



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, após a 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 (Figura 10).

Figura 10 – 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.



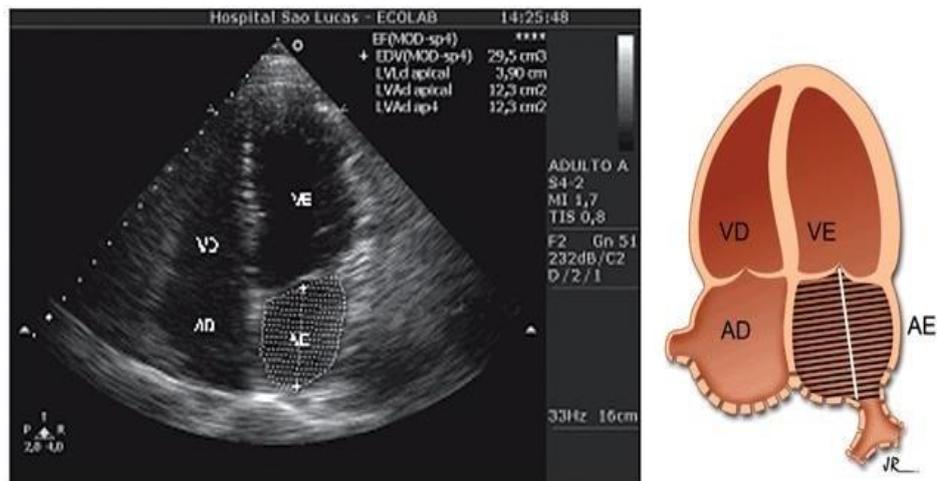
- d) No plano apical de quatro câmaras com o indicador da amostra Doppler tecidual posicionado ao nível do anel mitral avaliou-se a função diastólica. A curva espectral do Doppler tecidual demonstra uma onda Sm de contração sistólica positiva, ou acima da linha de base e duas ondas diastólicas negativas ou abaixo da linha de base (onda Em relaxamento precoce e onda Am contração atrial). A velocidade da onda Em tem sido validada como um índice de relaxamento do ventrículo esquerdo, menos sensível a variações da pressão atrial. Embora a velocidade Em possa ser medida em qualquer região do anel, a maioria dos estudos têm utilizado a medida nas paredes septal e lateral para avaliação da função diastólica (MATHIAS JUNIOR, 2007).

Figura 11 – Corte apical 4C com demonstração do Doppler tecidual, com onda E' e onda A' em parede lateral do VE.



- e) No plano apical de quatro câmaras foi realizado pelo método de Simpson, a mensuração do volume do átrio esquerdo através do contorno do átrio em dois planos ortogonais (apical de quatro e duas câmaras), devendo-se excluir as veias pulmonares do traçado e a borda inferior foi representada pelo plano do anel mitral (Figura 12).

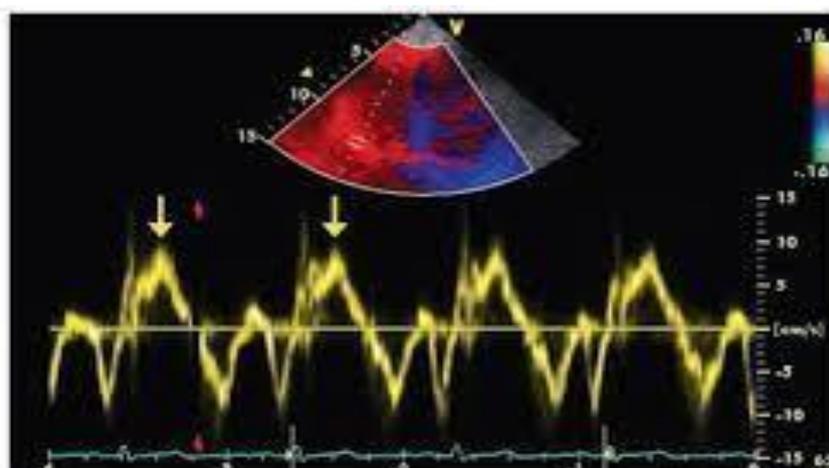
Figura 12 - Corte apical 4C com demonstração do método uniplanar de Simpson para medição do volume do AE.



Apical 4 Câmaras

- f) No plano apical de quatro câmaras um cursor foi posicionado no segmento miocárdico na base do anel tricúspideo para avaliação da função sistólica do VD (Figura 13).

Figura 13 – Corte apical 4C com demonstração do Doppler tecidual do anel tricúspideo mostrando a velocidade sistólica (s')



- g) *Speckle Tracking*: as imagens foram adquiridas em apneia respiratória, foram gravados dois ou três ciclos cardíacos consecutivos e as curvas resultantes foram adquiridas dos valores obtidos nesses ciclos. Para melhor rastreamento dos speckles o valor do frame rate (FR) foi colocado entre 50-70Hz para melhor resolução temporal. As aquisições foram feitas em segunda harmônica, com ajuste de ganho, a fim de aumentar a definição do miocárdio e dos bordos endocárdicos. O *strain* longitudinal foi mensurado através das imagens obtidas na janela apical do VE nas incidências, longitudinal (APLAX) plano apical de três (A3C) ou longo, de quatro (A4C) e de duas câmaras (A2C). Os valores máximos do *strain* sistólico (componente *strain* longitudinal) em cada um dos 18 segmentos miocárdicos do VE foram obtidos em três níveis (basal, medial, apical). Foi calculado o *strain* global da deformação longitudinal para as posições de três, quatro e duas câmaras. Os resultados foram fornecidos por segmentos, sendo cada um identificado com uma cor diferente, de acordo com o software. Os dados globais são obtidos a partir da média aritmética de cada região do ventrículo e especificamente para deformação. Este dado não resulta

da média aritmética, dos valores regionais e sim da média dos *speckles* de todo o plano avaliado, sendo, portanto, calculado pelo próprio software (Figura 14).

Figura 14 – Rastreamento automático de pontos (speckles) por software

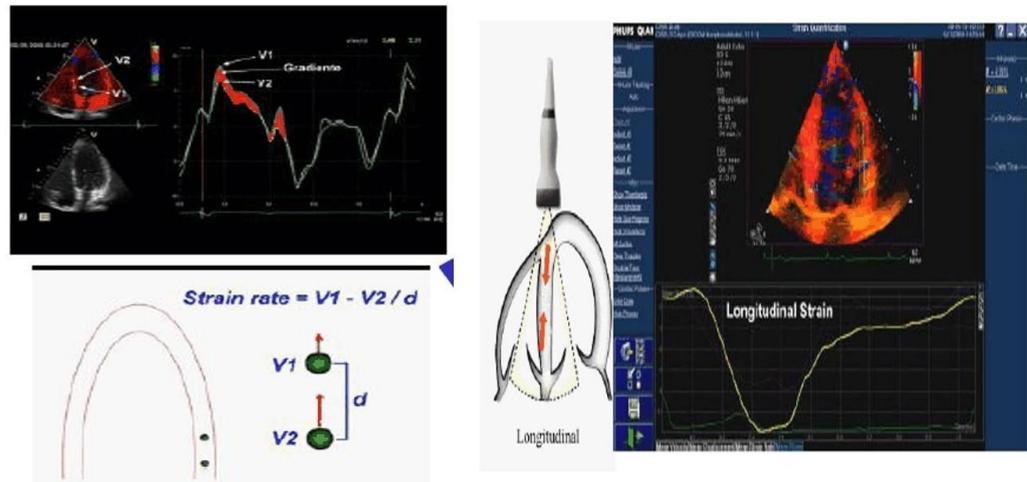
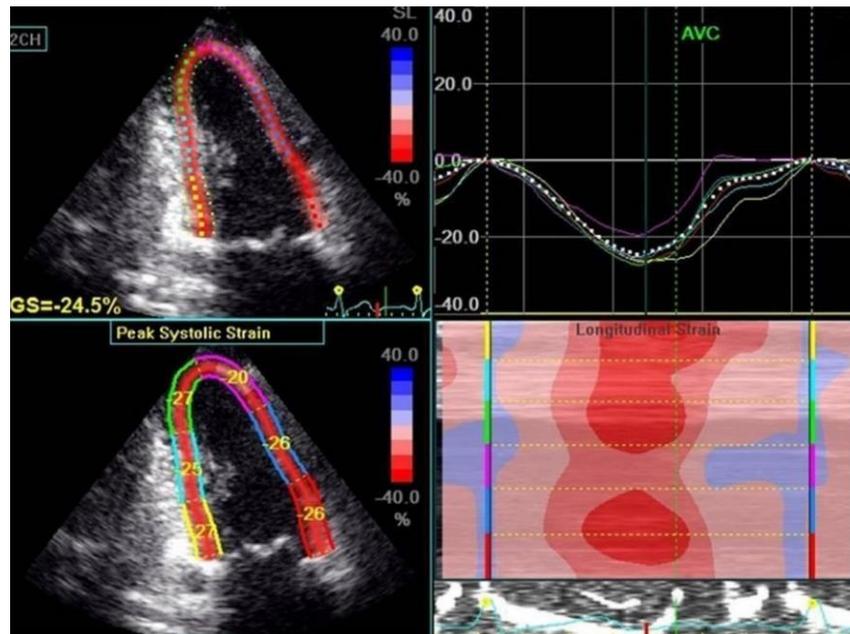


Figura 15 – Ilustração de análise de deformação longitudinal global usando ecocardiografia de speckle tracking. GS: *strain* longitudinal global; AVC: fechamento da valva aórtica.



3.2.3 Manometria esofágica de alta resolução

A avaliação manométrica foi realizada em um equipamento com módulos de manometria de alta resolução e impedanciometria (ManoScanZ®, Given Imaging, Yoqneam, Israel), pela utilização de uma sonda com múltiplos canais caracterizada pela presença de 36 canais de pressão circunferenciais com intervalo de 1cm (ManoScan ESO Z Catheter Given Imaging, Yoqneam, Israel) (Figuras 16 e 17).

Antes de cada avaliação, foi realizada a calibração de pressão de 0 a 300 mmHg, e a cada sete dias, foi realizada a calibração térmica (*in vitro*) da sonda a uma temperatura de 36 a 38 graus Celsius, conforme orientação do fabricante.

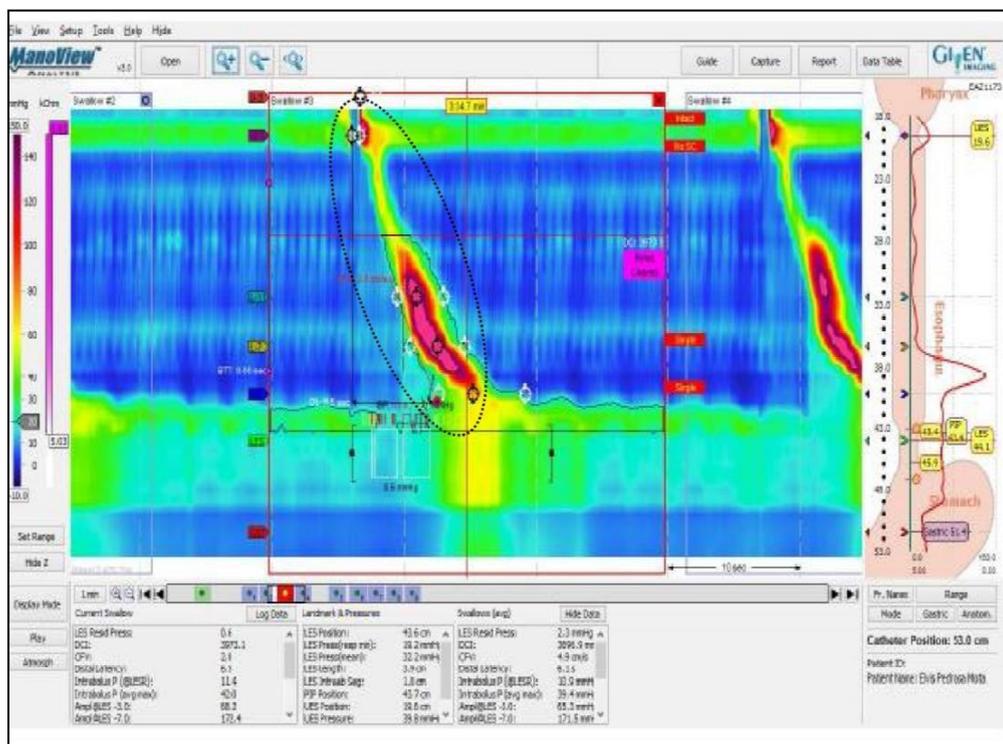
Figura 16 – Aparelho de MAR – ManoScanZ[®], módulos A200 e A120, Sierra Scientific Instruments[®], Los Angeles, Califórnia, Estados Unidos.



Figura 17 – Sonda para exame de manometria de alta resolução com 36 sensores circunferenciais espaçados a intervalos de 1 cm e diâmetro externo de 4,2mm.



Figura 18 – Captura de tela do programa software de análise Manoview Software. Imagem representa o momento da deglutição (traçado preto). Durante a peristaltese, as cores quentes representam as maiores pressões. Visualiza-se também o EES (faixa verde na parte superior da figura) e o EEI (faixa verde na parte inferior da figura).



3.2.4 Protocolo de exame

O voluntário foi previamente orientado a respeitar um período de jejum mínimo de 4 horas para a realização do exame, assim como recebeu orientações detalhadas sobre todo o procedimento e etapas do protocolo da manometria esofágica de alta resolução (MAR). Na primeira etapa do protocolo, o voluntário foi submetido a um treinamento para orientação e padronização de manobras respiratórias durante a MAR (Manobras de Respiração profunda controlada por tempo (RCT) e Manobra Threshold com cargas inspiratórias (TH)). A manobra Threshold foi realizada inicialmente com carga de 12cmH₂O com incremento para as cargas de 24cmH₂O, 36cmH₂O e 48cmH₂O; respectivamente: TH12, TH24, TH36 e TH48. Todos os voluntários foram orientados a não usar musculaturas faciais ou acessórias da respiração.

Na segunda fase do protocolo, foi iniciado o exame da MAR. O voluntário foi orientado a manter-se em posição sentada, em seguida sendo realizada anestesia tópica com lidocaína spray a 10% por uma das narinas do mesmo. Posteriormente, a sonda foi inserida por via nasal até o estômago, com pelo menos três canais distais. Após a realização da sondagem, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal e a sonda fixada com esparadrapo.

Para a realização da MAR foram seguidas as normas recomendadas pela Associação Americana de Gastroenterologia (KAHRILAS; CLOUSE; HOGAN, 1994; AGA 2005). Depois de visualizado o esfíncter esofágico inferior, o voluntário foi orientado a permanecer por 30 segundos sem executar deglutições, porém, respirando normalmente para a determinação dos parâmetros basais (pressões e localizações dos esfíncteres). Sendo inicialmente realizadas pelo menos dez deglutições de 5 ml de soro fisiológico 0,9% com intervalo mínimo de vinte segundos entre elas. Durante o intervalo de 20 segundos entre as deglutições de soro fisiológico, o voluntário foi orientado a não realizar deglutições.

Na terceira fase do protocolo, foi introduzida no estudo da junção gastroesofágica durante a MAR, conforme rotina do LabGastro, a realização de duas manobras respiratórias padronizadas: a Manobra de Respiração profunda controlada por tempo (RCT) e a Manobra Threshold (TH). Se necessário, a sonda era reposicionada de forma a registrar as pressões de ao menos 4cm distais ao EEI.

Para análise da MAR os dados foram armazenados em um computador e as medidas das variáveis analisadas foram obtidas com o uso do aplicativo software de análise Manoview Software (Given Imaging, Duluth, GA, USA) sendo realizada a compensação térmica.

A análise da manometria esofágica foi iniciada pela definição dos componentes padrão da manometria esofágica que contempla a identificação do EEI, corpo do esôfago e EES para a localização do EES, EEI, ponto de inversão da pressão (PIP), bordo superior do esfíncter esofágico inferior (BSEEI), bordo inferior do esfíncter esofágico inferior (BIEEI) (MURRAY; CLOUSE; CONKLIN, 2003).

A peristalse esofágica e as deglutições foram analisadas utilizando-se os parâmetros convencionais definidos pela Classificação de Chicago versão 3.0 (GYAWALI, 2015; KAHRILAS; BREDENOORD; NICODEME *et al.*, 2014). De acordo com essa classificação, as variáveis analisadas foram: Pressão Integral de Relaxamento (IRP), Contratilidade Distal Integral (DCI), Latência Distal (DL) e Velocidade Frontal Contrátil (CFV) (KAHRILAS, 2015). Analisamos ainda percentual de peristalse, de quebras e falhas.

Para a análise da deglutição foram consideradas somente as deglutições simples, as deglutições duplas com contrações simultâneas foram excluídas.

O estudo do corpo esofágico visa a observação dos complexos peristálticos desencadeados pelas deglutições. Foram avaliadas amplitude, duração e velocidade das ondas peristálticas.

Para a medida dos parâmetros basais das pressões da JEG durante a respiração

normal foi inicialmente definida a pressão intragástrica (IG) média considerando-se três ciclos respiratórios consecutivos, livres de artefacto, com a ferramenta DS (deslocamento axial) alvo entre 1,5 a 2 centímetros (cm) abaixo do bordo inferior do esfíncter esofágico inferior. Após a definição da pressão intragástrica (IG) média foi definido o contorno isobárico somando-se 2 milímetros de Mercúrio (mmHg) ao valor da pressão intragástrica (IG) definido. Após a definição do contorno isobárico, o smart mouse foi ativado, e considerando os mesmos três ciclos consecutivos porém em posição do EEI, foram obtidas exclusivamente pela análise através do aplicativo software de análise Manoview Software: Integral de contratilidade (CI), deslocamento axial (DS), tempo de deslocamento (DT) e Pressão máxima na JEG (Pmáx) (NICODEME, 2014).

Durante a análise das deglutições, foram estabelecidas as variáveis correlacionadas com a motilidade de JEG e do EEI de acordo com a classificação de Chicago Versão 3.0: (Contratilidade distal integral) DCI, Velocidade Frontal contrátil (CFV), Pressão integral de relaxamento (IRP) e Latência distal (DL) (KAHRILAS, 2015).

A análise das duas manobras de respiração padronizadas: a Manobra de Respiração profunda controlada por tempo (RCT) e a Manobra Threshold (TH) não foram realizadas no presente estudo.

3.2.5 Exames laboratoriais, eletrocardiograma de 12 derivações e exames radiológicos

Os exames laboratoriais incluíam: hemograma completo (método: contador eletrônico automatizado com avaliação morfológica em esfregaços corados), dosagem de hormônios tireoidianos (método: imunoensaio por quimioluminescência 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).

Foram realizados esofagograma e enema opaco nos pacientes chagásicos.

3.2.6 Análise estatística

Características demográficas e clínicas foram expressas em percentuais. As

variáveis contínuas foram expressas em média, desvios-padrão ou em valores de mediana, dependendo da distribuição.

A comparação da média de dois grupos foi feita pelo teste T de student para dados com distribuição normal e teste U de Mann-Whitney para dados que não apresentavam distribuição normal. A comparação da média de mais de dois grupos foi feita pelo teste Anova para dados com distribuição normal e teste de Kruskal-Wallis para dados que não apresentavam distribuição normal, sendo verificada a aderência dos dados à distribuição gaussiana por meio do teste de Shapiro-Wilk.

Na investigação de associação entre as variáveis não normais utilizou-se o coeficiente de Spearman e adotou-se um nível de significância de 5%.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico com software SSPS Statistics (versão 2.0).

4 RESULTADOS

4.1 Características da população estudada

4.1.1 Características sociodemográficas

O grupo controle era constituído de 26 indivíduos, 16 (61,5%) do gênero feminino e 10 (38,5%) do gênero masculino. O grupo indeterminado era composto por 21 indivíduos, 10 (47,6%) do gênero feminino e 11 (52,4%) do gênero masculino. O grupo eletrocardiográfico apresentava 14 indivíduos, 4 (28,6%) do gênero feminino e 10 (61,4%) do gênero masculino. O gráfico 1 demonstra esses dados.

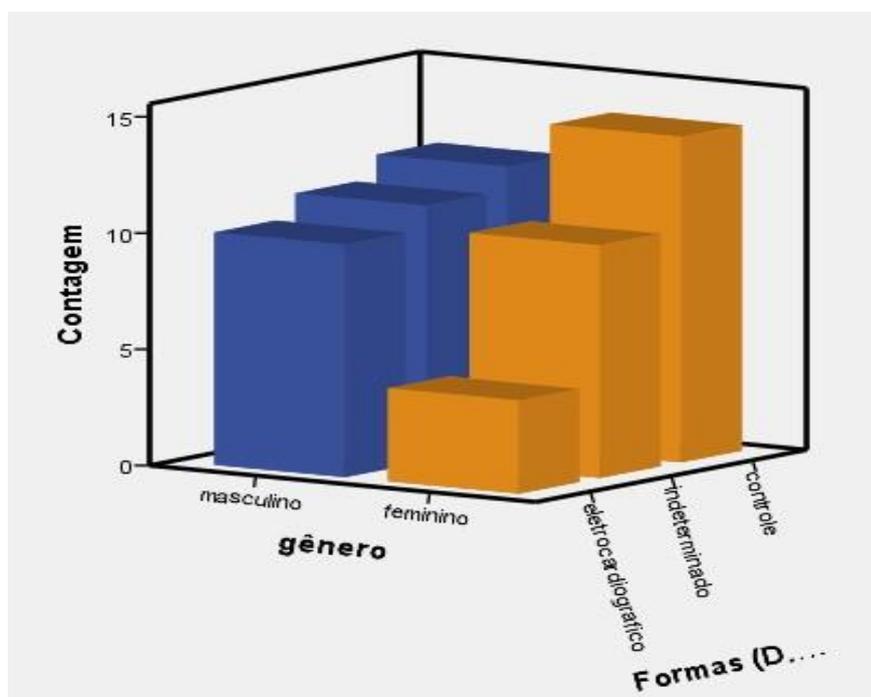


Gráfico 1 – Características da população estudada quanto à distribuição por sexo.

A idade média dos grupos estudados foi: Grupo controle $39,1 \pm 10,1$ anos; Grupo indeterminado $46,1 \pm 11$ anos; Grupo eletrocardiográfico 49 ± 7 anos, Grupo chagásico $47 \pm 9,6$ anos. Havendo diferença significativa entre os grupos controle, indeterminado e eletrocardiográfico ($p=0,03$), apresentando grupo controle menores valores. Porém, sem diferença significativa em relação aos grupos indeterminado e eletrocardiográfico ($p=0,751$). Não havendo diferença estatística no que se refere à frequência cardíaca ($p=0,147$).

Tabela 1 - Dados clínicos da população estudada (n=61)

	G0	GI	GII	GIII
Idade (anos)	39,08 ± 10,08	46,05 ± 10,98	49 ± 7	47,03 ± 9,58
Peso	68,26 ± 14,85	74,88 ± 14,43	73,57 ± 11,30	74,35 ± 13,11
Altura	164,73 ± 8,87	160,19 ± 8,36	164,36 ± 5,62	161,86 ± 7,58
IMC	25,04 ± 4,56	25,04 ± 4,56	25,04 ± 4,56	25,04 ± 4,56
ASC	1,74 ± 0,21	1,77 ± 0,18	1,79 ± 0,14	1,78 ± 0,17
Fc (bpm)	69 ± 9	63 ± 11	60,50 ± 10,98	68,61 ± 9,67

Valores expressos em média ± desvio-padrão; G0 controle, GI indeterminado; GII eletrocardiográfico; GIII chagásico. Fc: Frequência cardíaca. Apresentando em relação à idade entre os grupos G0 e GI (p=0,049), G0 e GII (p=0,01) e G0 e GII (p=0,03).

4.2 Sintomas

Os indivíduos foram questionados acerca da presença de sintomas do sistema gastrointestinal e quanto à frequência e intensidade dos mesmos.

Os dados foram analisados e realizados cálculos de prevalência (Tabelas 2 e 3). Observando-se prevalência dos sintomas de disfagia no grupo indeterminado de 20% e empachamento de 25%. O grupo eletrocardiográfico apresenta prevalência de 14% no sintoma disfagia e 36% no sintoma empachamento.

O grupo indeterminado apresentou 30% de prevalência do sintoma pirose e regurgitação; 40% de prevalência do sintoma de pigarro.

O grupo eletrocardiográfico apresentou 38% de prevalência do sintoma de pirose; 36% de regurgitação e 53% do sintoma pigarro.

A prevalência de engasgo foi de 21,4% no grupo indeterminado e de 23,5% no grupo eletrocardiográfico.

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

Tabela 2 – Espectro de hábitos e história patológica progressiva dos grupos estudados com suas respectivas prevalências.

Hábitos/HPP	Indeterminado	Eletrocardiográfico
Comorbidades	30,0	21,00
Medicações	30,0	29,00
Uso de IBP	20,0	14,00
Cirurgia abdominal prévia	20,0	36,00
EDA	70,0	64,00
Tabagismo	10,0	14,00
Ingesta de álcool	35,0	29,00

Dados expressos em %

Tabela 3 - Espectro de sinais e sintomas dos grupos estudados com suas respectivas prevalências.

Sinais/ Sintomas	Indeterminado	Eletrocardiografico
Pirose	30,0	38,00
Regurgitação	30,0	36,00
Disfagia	20,0	14,00
Rouquidão	10,0	14,00
Dor torácica	25,0	14,00
Tosse	20,0	0,00
Constipação	20,0	14,00
Empachamento	25,0	36,00
Pigarro	40,0	53,00
Engasgo	25,0	21,00

Dados expressos em %

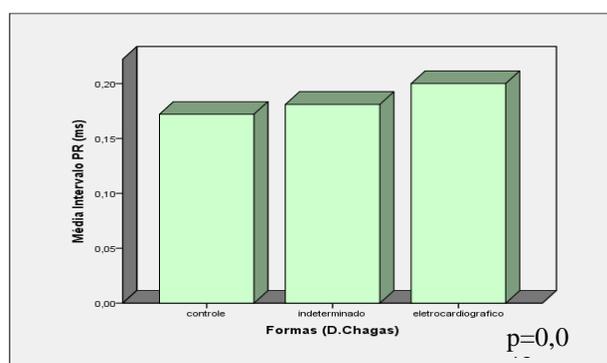
4.3 Eletrocardiograma de 12 derivações

A comparação dos valores médios das variáveis do ECG de repouso do grupo chagásico não apresentou diferenças estatísticas entre si, grupos indeterminado e eletrocardiográfico, porém há diferença estatística dos subgrupos em relação ao grupo controle na avaliação do intervalo PR, sem diferença estatística em relação a amplitude do QRS. Houve presença de atraso na condução do ramo direito em 86% no grupo eletrocardiográfico e nos restantes 14%, presença de desvio do eixo para esquerda.

Tabela 4 – Dados eletrocardiográficos da população estudada

Variáveis	Controle	Indeterminado	Eletrocardiográfico	p
Intervalo PR	0,17 ± 0,03	0,18 ± 0,03	0,20 ± 0,03	0,043
Amplitude QRS	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,327

Os valores são expressos em média e desvios padrão; não há diferenças estatísticas entre os grupos indeterminado e eletrocardiográfico; intervalo PR ($p=0,71$); amplitude QRS ($p=0,373$).

**Gráfico 2** – Gráfico de barras com o intervalo de PR em ms nos grupos estudados. Valores expressos em média e desvio padrão.

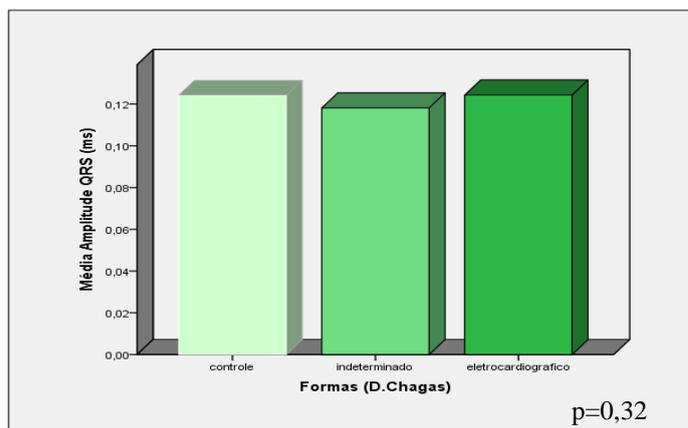


Gráfico 3 – Gráfico de barras com a amplitude do QRS em ms nos grupos estudados. Valores expressos em média e desvio padrão.

4.4 Ecocardiograma transtorácico com *strain*

A comparação dos valores médios das variáveis morfológicas e função sistólica do ventrículo esquerdo do grupo chagásico não apresentaram diferenças estatísticas em relação ao grupo controle na avaliação da função sistólica de ambos os ventrículos. Havendo, porém diferença estatística entre o grupo chagásico em relação ao grupo controle com relação ao DDVE ($p=0,001$), DSVE ($p=0,005$), AE ($p=0,012$) e VD ($p=0,035$), conforme mostra a tabela 5 e gráficos 5, 6, 7 e 8.

Tabela 5 – Distribuição das variáveis morfológicas e função sistólica nos grupos estudados, grupo chagásico e grupo controle

Dados	Chagásico (n=35)	Controle (n=26)	p ^b
MASSA VE (g)	148,09 ± 38,82	120,04 ± 37,36	0,050
IMVE (g/m ²)	83 ± 21,17	69,23 ± 18,56	0,069
ERP	0,33 ± 0,05	0,35 ± 0,06	0,381
DDVE (mm)	50,83 ± 4,83	44,40 ± 4,06	0,001
DSVE (mm)	32,11 ± 4,37	27,70 ± 3,47	0,005
SIV (mm)	8,14 ± 1,29	8,30 ± 1,16	0,638
PP (mm)	8,37 ± 1,29	8,20 ± 1,93	0,619
FE (%)	63,25 ± 14,64	67,70 ± 6,40	0,619
D (%)	36,20 ± 6,77	37,80 ± 5,45	0,799
AE (mm)	37,80 ± 4,12	33,60 ± 4,12	0,012
VIAE (ml/m ²)	27,73 ± 7,58	23,4 ± 6,21	0,099
VD (mm)	17,60 ± 4,86	14,10 ± 4,51	0,035
S'VD (cm/s)	12,95 ± 2,60	13,90 ± 2,51	0,179

Índice de massa do VE (IMVE), espessura relativa da parede, (ERP), diâmetro diastólico final do VE (DDVE), diâmetro sistólico final do VE (DSVE), septo interventricular (SIV) parede posterior (PP), fração de ejeção (FE), percentual de encurtamento sistólico (%D), átrio esquerdo (AE), volume indexado do AE (VIAE), dimensão do ventrículo direito (VD) e onda sistólica do anel tricúspideo (S'VD). Valores expressos em média ± desvio-padrão. b: Teste de Mann-Whitney

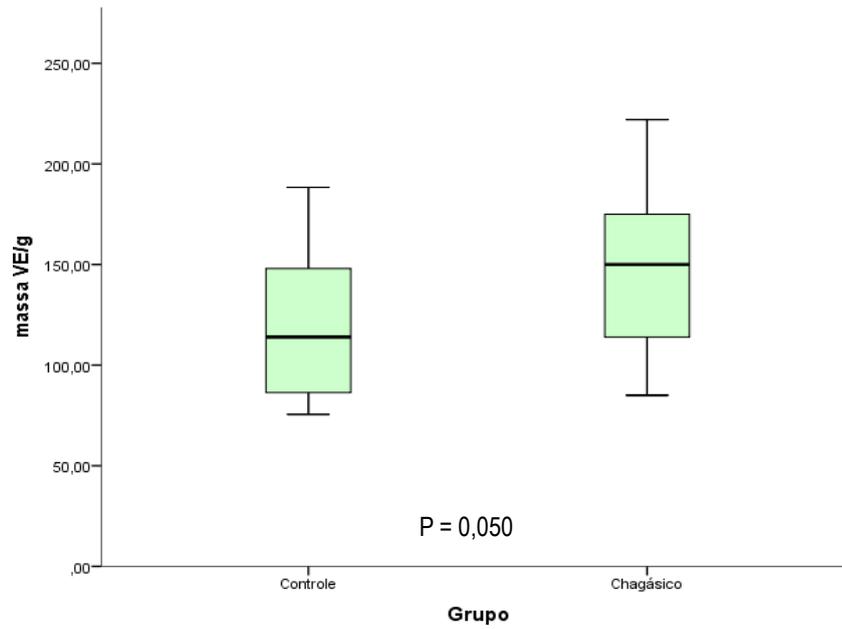


Gráfico 4 – Gráfico de boxplot da Massa do VE em g nos grupos chagásico e controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

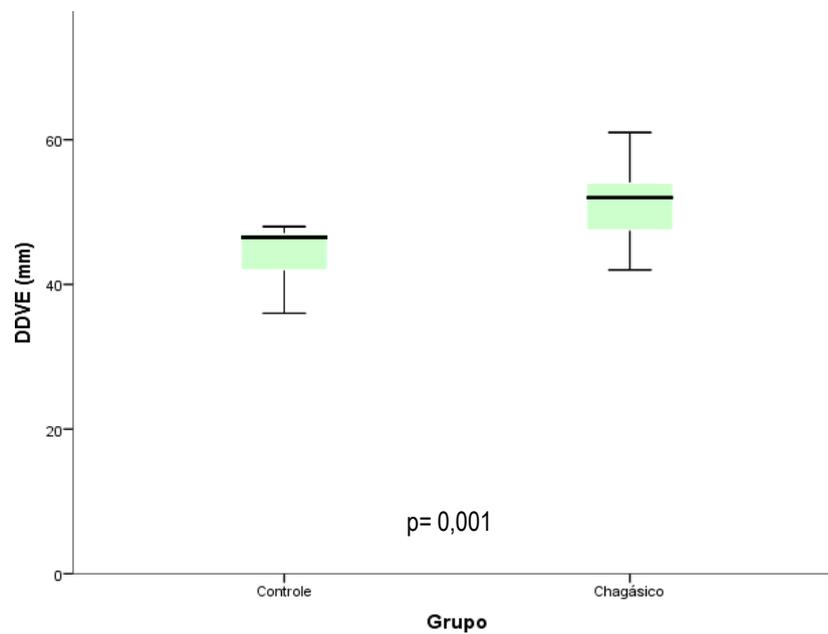


Gráfico 5 – Gráfico de boxplot dos valores do diâmetro diastólico final do VE (DDVE) em mm: a dimensão do DDVE é maior no grupo chagásico do que no grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

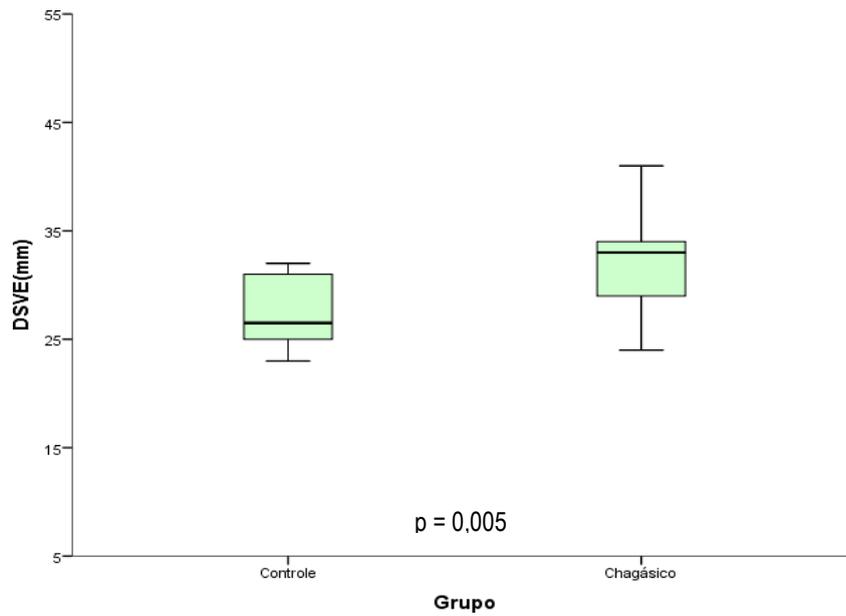


Gráfico 6 – Gráfico de boxplot dos valores do diâmetro sistólico final do VE (DSVE) em mm: a dimensão do DSVE é maior no grupo chagásico do que no grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

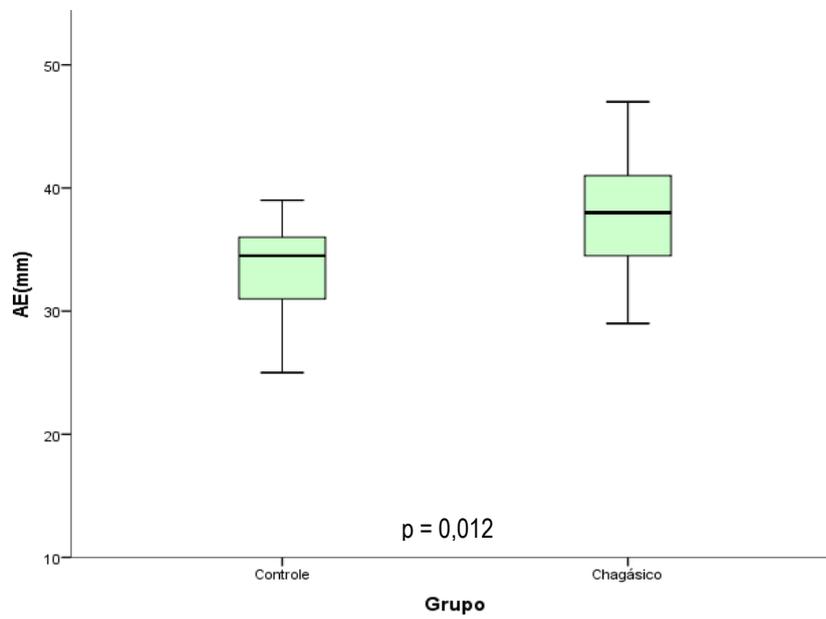


Gráfico 7 – Gráfico de boxplot da dimensão anteroposterior do átrio esquerdo (AE) em mm: a dimensão do AE é maior no grupo chagásico do que no grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

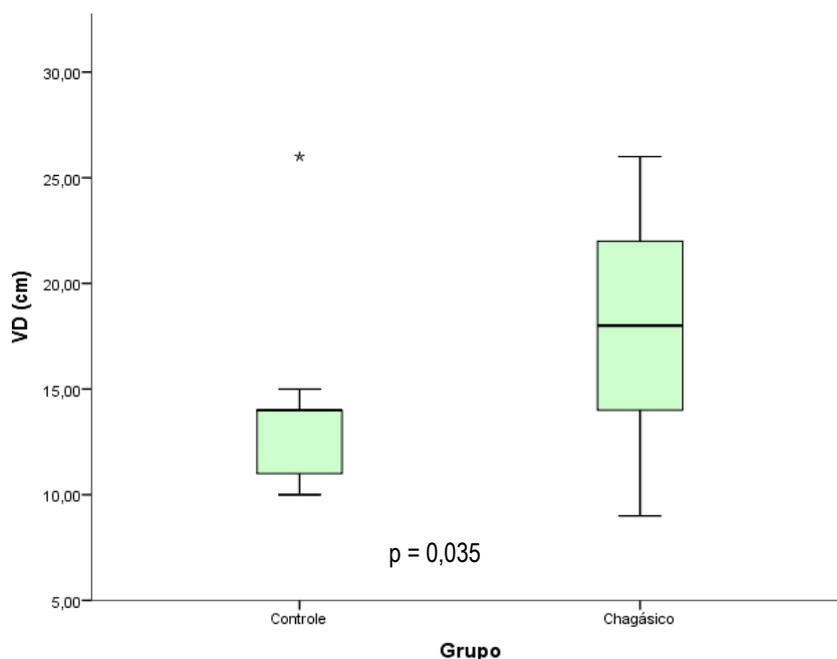


Gráfico 8 – Gráfico de boxplot dos valores das dimensões do ventrículo direito (VD) em mm: a dimensão do VD no grupo chagásico é maior do que no grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

A comparação dos valores médios das variáveis morfológicas e função sistólica do ventrículo esquerdo dos grupos indeterminado e eletrocardiográfico não apresentaram diferenças estatísticas em relação ao grupo controle na avaliação da função sistólica de ambos os ventrículos. Havendo, porém diferença estatística entre os grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle com relação ao DDVE ($p=0,004$), DSVE ($p=0,024$), AE ($p=0,045$). Porém, não havendo diferença significativa entre os grupos indeterminado e eletrocardiográfico: DDVE ($p=0,813$), DSVE ($p=0,999$), AE ($p=0,988$), conforme mostra a tabela 6 e gráficos 9,10 e 11.

Tabela 6 – Distribuição das variáveis morfológicas e função sistólica nos grupos estudados, grupo indeterminado, eletrocardiográfico e grupo controle

Dados	Indeter (n=21)	Eletro (n=14)	Controle (n=26)	p ^c
MASSA VE (g)	142,76 ± 42,30	156,07 ± 32,79	120,04 ± 37,36	0,091
IMVE (g/m ²)	80,52 ± 23,57	86,71 ± 17,11	69,23 ± 18,56	0,118
ERP	0,32 ± 0,05	0,34 ± 0,05	0,35 ± 0,06	0,302
DDVE (mm)	50,43 ± 5,22	51,43 ± 4,29	44,40 ± 4,06	0,004
DSVE (mm)	32,10 ± 4,70	32,14 ± 4,00	27,70 ± 3,47	0,024
SIV (mm)	8,10 ± 1,37	8,21 ± 1,19	8,30 ± 1,16	0,799
PP (mm)	8,10 ± 1,34	8,79 ± 1,12	8,20 ± 1,93	0,293
FE (%)	60,66 ± 18,03	67,14 ± 5,82	67,70 ± 6,40	0,521
D (%)	35,43 ± 8,02	37,36 ± 4,31	37,80 ± 5,45	0,744
AE (mm)	37,71 ± 4,41	37,93 ± 3,81	33,60 ± 4,12	0,045
VIAE (ml/m ²)	25,90 ± 6,71	30,49 ± 8,20	23,4 ± 6,21	0,065
VD (mm)	16,76 ± 4,54	18,86 ± 5,23	14,10 ± 4,51	0,057
S'VD (cm/s)	13,54 ± 3,00	12,07 ± 1,54	13,90 ± 2,51	0,102

Índice de massa do VE (IMVE), espessura relativa da parede, (ERP), diâmetro diastólico final do VE (DDVE), diâmetro sistólico final do VE (DSVE), septo interventricular (SIV) parede posterior (PP), fração de ejeção (FE), percentual de encurtamento sistólico (%D), átrio esquerdo (AE), volume indexado do AE (VIAE), dimensão do ventriculo direito (VD) e onda sistólica do anel tricúspideo (S'VD). Valores expressos em média ± desvio-padrão. c: Teste de Kruskal-Wallis.

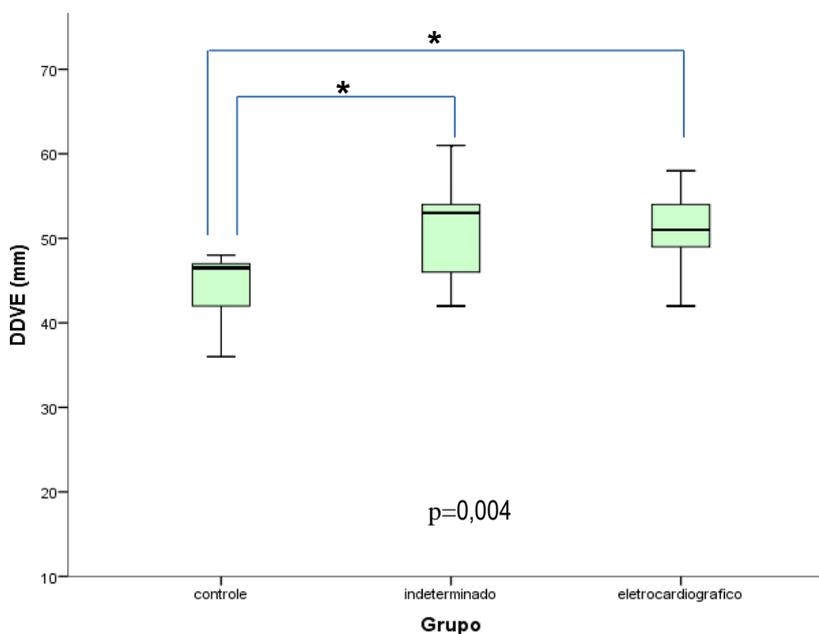


Gráfico 9 – Gráfico de boxplot dos valores do diâmetro diastólico final do VE (DDVE) em mm: a dimensão do DDVE é maior nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

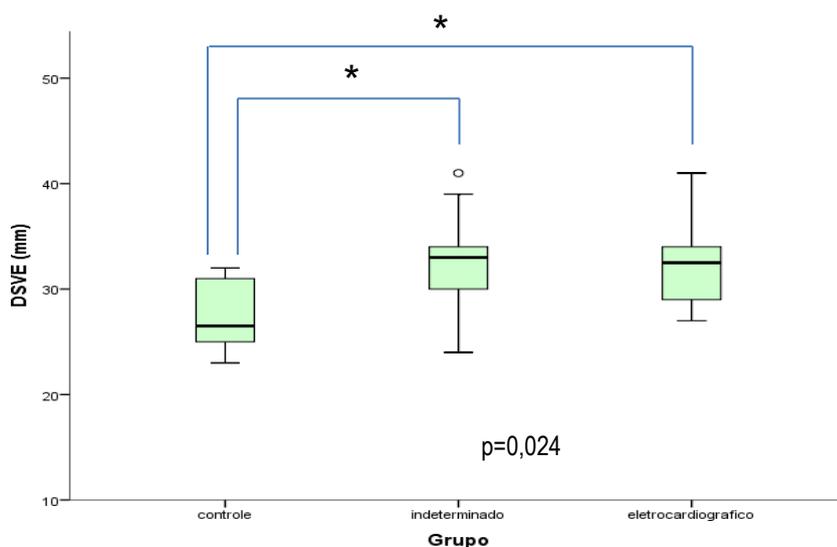


Gráfico 10 – Gráfico de boxplot dos valores do diâmetro sistólico final do VE (DSVE) em mm: a dimensão do DSVE é maior nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

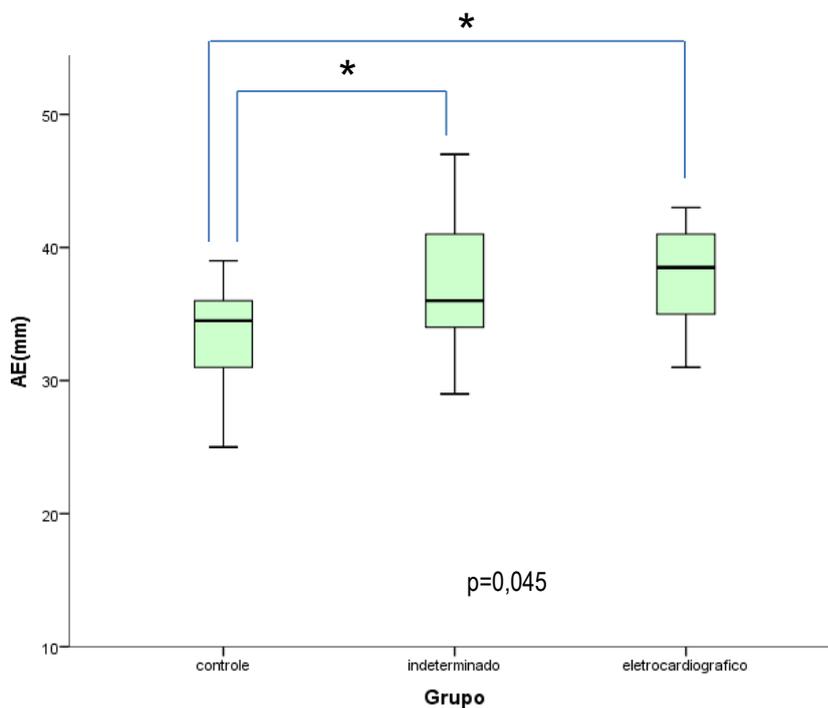


Gráfico 11 – Gráfico de boxplot da dimensão anteroposterior do átrio esquerdo (AE) em mm: a dimensão do AE é maior nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

Os resultados referentes à função diastólica do ventrículo esquerdo do grupo chagásico encontram-se na Tabela 7. Observou-se diferença estatística em dois índices entre os grupos chagásico e grupo controle: a onda E'septal, relaxamento precoce, aferido pelo

Doppler tecidual no anel mitral ($p < 0,001$) e a relação E/e' septal ($p < 0,001$). A velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (onda E) ($p = 0,657$), a velocidade máxima de enchimento tardio após contração atrial (onda A) ($p = 0,073$), a relação E/A ($p = 0,078$), a onda E' lateral, relaxamento precoce aferido pelo Doppler tecidual na parede lateral do VE ($p = 0,286$) e a relação E/e' lateral ($p = 0,131$) não apresentaram diferenças significativas nos grupos supracitados, como descrito na tabela 7 e gráficos 12 e 13.

Tabela 7 – Distribuição da função diastólica nos grupos estudados, grupo chagásico e grupo controle

Dados	Chagásico (n=35)	Controle (n=26)	p ^b
E/A	1,31 ± 0,63	1,41 ± 0,21	0,078
E' septal (m/s)	9,10 ± 2,64	13,10 ± 2,18	<0,001
E' lateral (m/s)	13,12 ± 3,87	14,40 ± 2,63	0,286
E/e' septal	8,06 ± 2,53	4,99 ± 1,17	<0,001
E/e' lateral	5,67 ± 1,84	4,59 ± 1,12	0,131
E (m/s)	0,70 ± 0,17	0,65 ± 0,13	0,657
A (m/s)	0,60 ± 0,21	0,46 ± 0,09	0,073

Relação E/A pelo fluxo transmitral, onda E' septal, relaxamento precoce, relação E/e' septal, relação entre velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (onda E) e relaxamento precoce (E'), a velocidade máxima de enchimento tardio após contração atrial (onda A). Valores expressos em média ± desvio-padrão. b: Teste de Mann-Whitney.

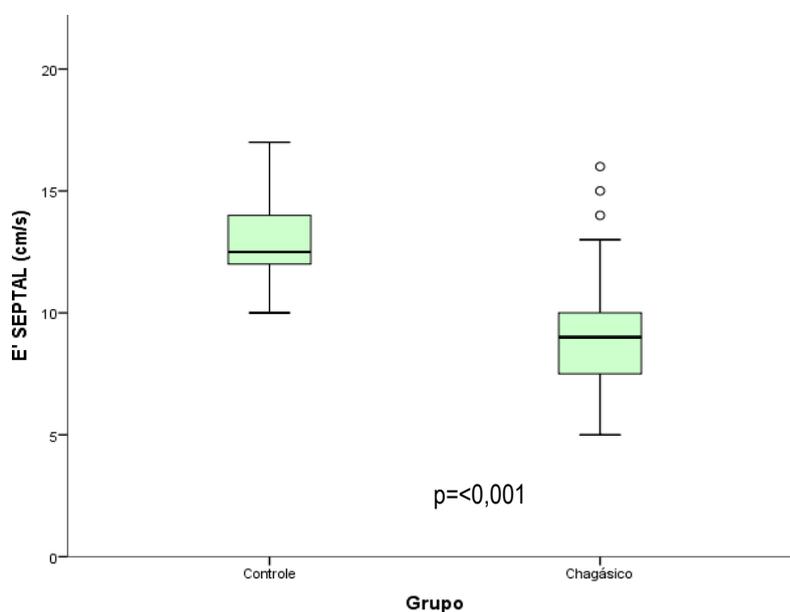


Gráfico 12 – Gráfico de boxplot da onda de relaxamento precoce pelo Doppler tecidual no anel mitral (E' septal) em cm/s no Doppler tecidual nos grupos chagásico e controle. A onda E' septal é menor no grupo chagásico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

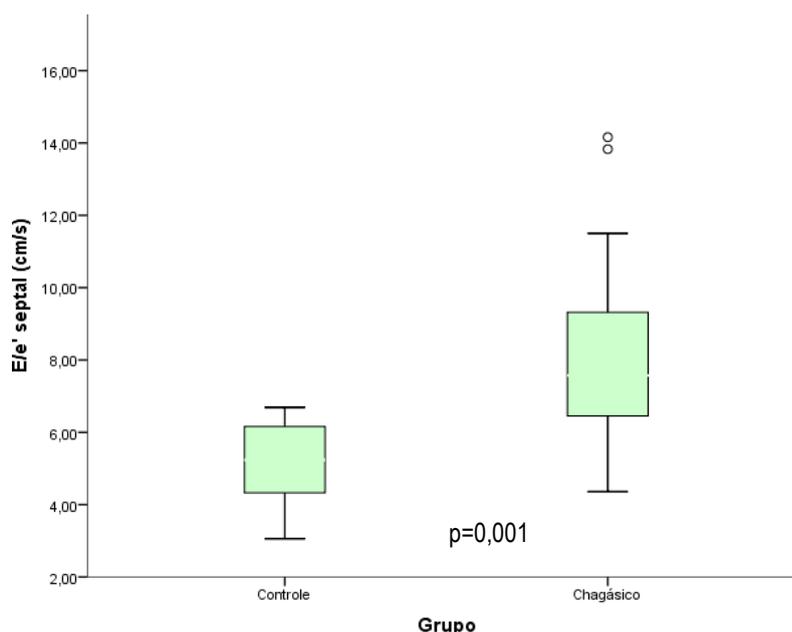


Gráfico 13 – Gráfico de boxplot da relação entre a velocidade máxima de enchimento ventricular rápido e relaxamento precoce aferido pelo Doppler tecidual no anel mitral (E/e'septal) em cm/s nos grupos chagásico e controle. A relação E/e' septal é maior no grupo chagásico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

Os resultados referentes à função diastólica do ventrículo esquerdo dos grupos indeterminado e eletrocardiográfico encontram-se na Tabela 8. Observou-se diferença estatística em dois índices entre os grupos indeterminado, eletrocardiográfico e grupo controle: a onda E'septal, relaxamento precoce, aferido pelo Doppler tecidual no anel mitral ($p=0,001$) e a relação E/e'septal ($p=0,001$). A velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (onda E) ($p=0,660$), a velocidade máxima de enchimento tardio após contração atrial (onda A) ($p=0,124$), a relação E/A ($p=0,131$), a onda E' lateral, relaxamento precoce aferido pelo Doppler tecidual na parede lateral do VE ($p=0,526$) e a relação E/e' lateral ($p=0,292$) não apresentaram diferenças significativas nos grupos supracitados. Como descrito na tabela 8 e gráficos 14 e 15. Não havendo diferença significativa em nenhuma das variáveis estudadas entre os grupos indeterminado e eletrocardiográfico para a onda E'septal ($p=0,942$), relação E/e'septal ($p=0,960$), onda E ($p=0,645$), onda A ($p=0,342$), relação E/A ($p=0,346$), onda E' lateral ($p=0,966$), relação E/e' lateral ($p=0,960$).

Tabela 8 – Distribuição da função diastólica nos grupos estudados, grupos indeterminado e eletrocardiográfico e grupo controle

Dados	Indet (n=21)	Elet (n=14)	Controle (n=26)	p ^c
E/A	1,42 ± 0,74	1,14 ± 0,38	1,41 ± 0,21	0,131
E' septal (m/s)	9,22 ± 2,84	8,93 ± 2,40	13,10 ± 2,18	0,001
E' lateral(m/s)	13,25 ± 4,18	12,93 ± 3,50	14,40 ± 2,63	0,526
E/e' septal	8,10 ± 2,26	8,01 ± 2,98	4,99 ± 1,17	0,001
E/e' lateral	5,74 ± 1,73	5,57 ± 2,07	4,59 ± 1,12	0,292
E (m/s)	0,72 ± 0,19	0,67 ± 0,22	0,65 ± 0,13	0,660
A (m/s)	0,57 ± 0,20	0,63 ± 0,22	0,46 ± 0,09	0,124

Relação E/A pelo fluxo transmitral, onda E' septal, relaxamento precoce, relação E/e' septal, relação entre velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (onda E) e relaxamento precoce (E'), a velocidade máxima de enchimento tardio após contração atrial (onda A). Valores expressos em média ± desvio-padrão. c: Teste de Kruskal-Wallis.

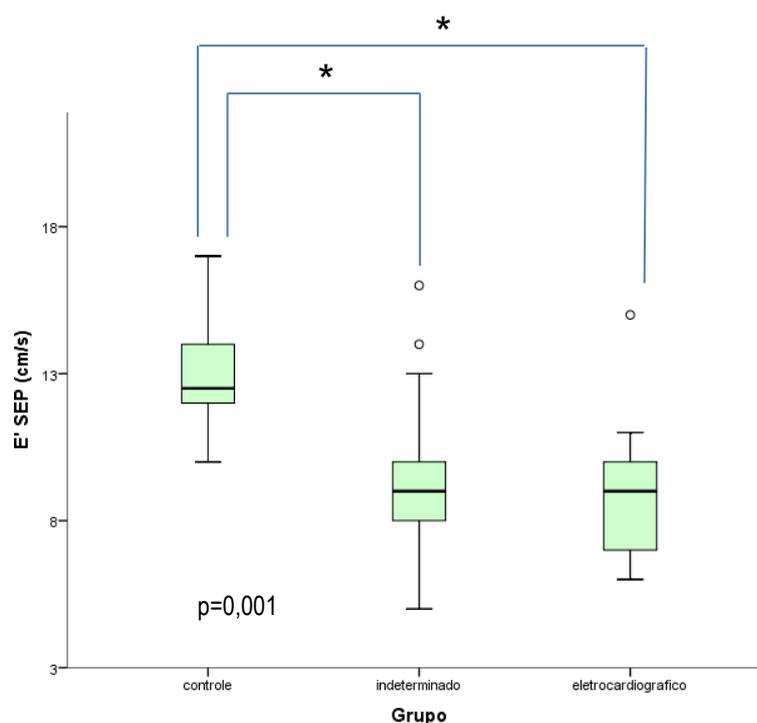


Gráfico 14 – Gráfico de boxplot da onda de relaxamento precoce pelo Doppler tecidual no anel mitral (E' septal) em cm/s: a onda E' septal é menor nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

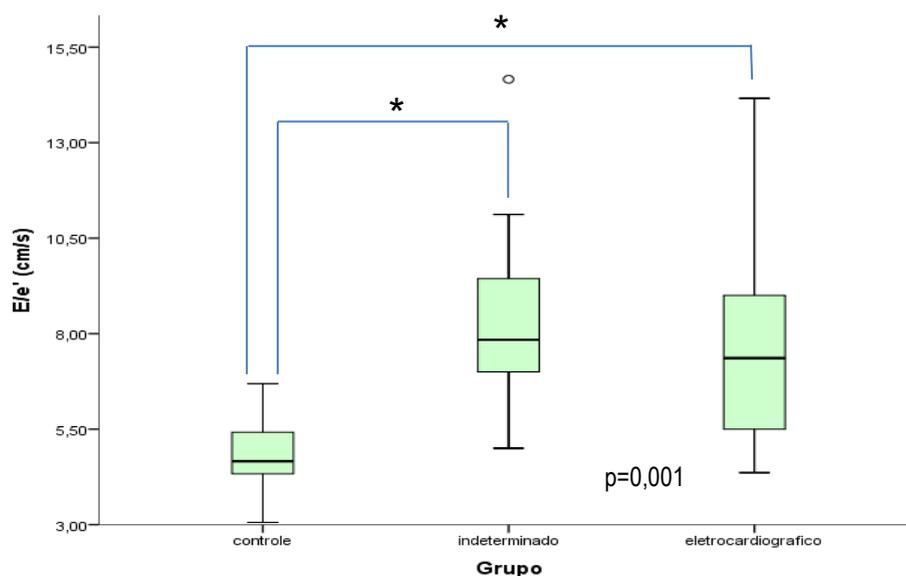


Gráfico 15 – Gráfico de boxplot da relação entre a velocidade máxima de enchimento ventricular rápido e relaxamento precoce aferido pelo Doppler tecidual no anel mitral (E/e') em cm/s: a relação E/e' é maior nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

Os resultados referentes aos parâmetros de deformação miocárdica, *strain* longitudinal, do ventrículo esquerdo dos grupos chagásico e controle encontram-se na Tabela 9. O *strain* global longitudinal foi significativamente reduzido no grupo chagásico comparado com grupo controle ($p=0,028$). Observou-se diferença estatística nas médias do *strain* em alguns segmentos dos grupos chagásico e controle: anterior medial ($p=0,033$), lateral medial ($p=0,012$) e posterior medial ($p=0,016$). Observamos que os valores médios do grupo chagásico são inferiores em relação ao grupo controle, como descrito na tabela 9 e gráficos 16,17,18 e 19.

Tabela 9 – Distribuição dos dados do *strain* bidimensional longitudinal em pacientes com doença de Chagas e grupo controle.

Dados (%)	Chagásicos (n=35)	Controle (n=26)	P ^b
GLOBAL	-20,25 ± 2,03	-22,29 ± 2,67	0,028
ANTSEP B	-17,77 ± 4,25	-18,50 ± 4,30	0,475
ANTSEP M	-19,91 ± 4,37	-21,90 ± 4,95	0,298
ANT B	-18,72 ± 4,37	-21,70 ± 4,42	0,069
ANT M	-20,58 ± 3,07	-23,20 ± 4,85	0,033
ANT A	-23,10 ± 4,89	-24,00 ± 5,81	0,545
LAT B	-18,90 ± 4,97	-18,80 ± 5,01	0,717
LAT M	-19,63 ± 4,27	-23,40 ± 3,13	0,012
LAT A	-21,55 ± 8,40	-25,00 ± 2,67	0,083
POST B	-17,72 ± 7,35	-20,90 ± 4,23	0,146
POST M	-19,45 ± 7,89	-24,30 ± 3,97	0,016
INF B	-19,30 ± 3,38	-22,20 ± 4,49	0,146
INF M	-21,27 ± 3,10	-23,40 ± 3,06	0,124
INF A	-24,13 ± 4,16	-24,50 ± 4,35	0,563
INFSEP B	-16,74 ± 3,96	-18,80 ± 4,05	0,179
INFSEP M	-20,09 ± 3,56	-22,30 ± 3,77	0,131
INF SEP A	-23,19 ± 4,50	-24,40 ± 4,33	0,459
ÁPEX	-23,09 ± 4,18	-24,80 ± 5,65	0,338

Strain global, anteroseptal (basal, medial, apical), anterior (basal, medial), lateral (basal, medial apical) posterior (basal, medial), inferior (basal, medial, apical), inferoseptal (basal, medial, apical) e ápex em percentual. Valores expressos em média ± desvio-padrão. b: Teste de Mann-Whitney.

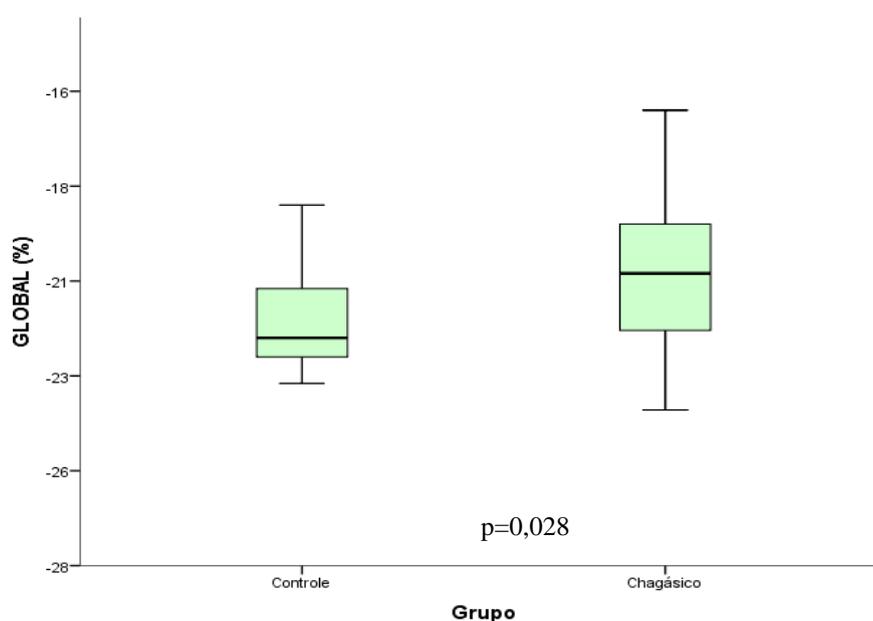


Gráfico 16 – Gráfico de boxplot dos valores do *strain* global longitudinal em percentagem nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

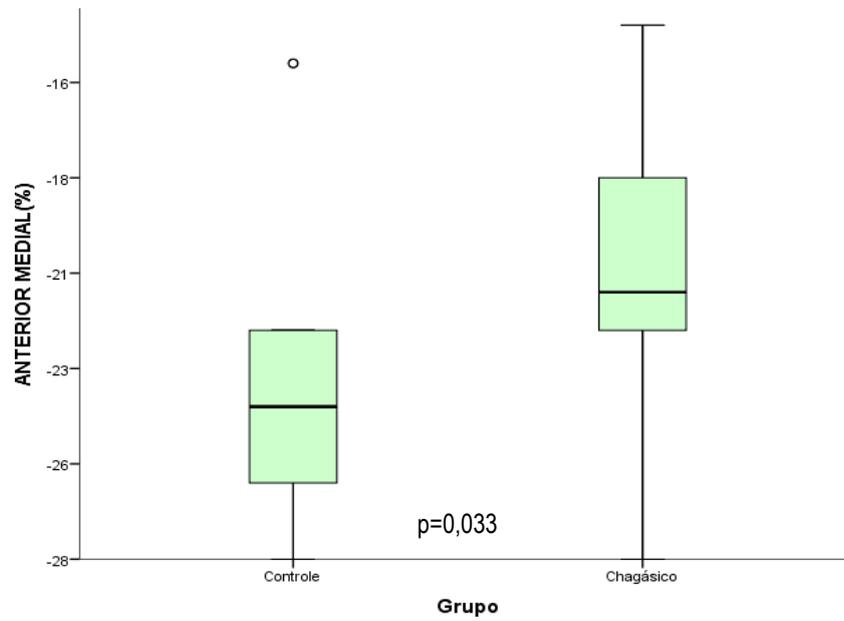


Gráfico 17 – Gráfico de boxplot dos valores do *strain* da parede anterior porção medial em percentagem nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

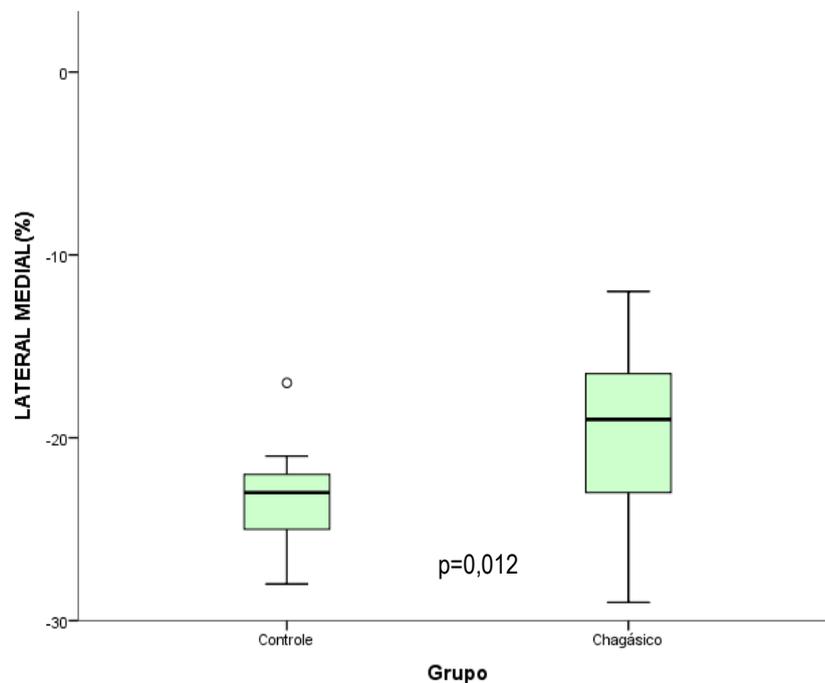


Gráfico 18 – Gráfico de boxplot dos valores do *strain* da parede lateral porção medial em percentagem nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

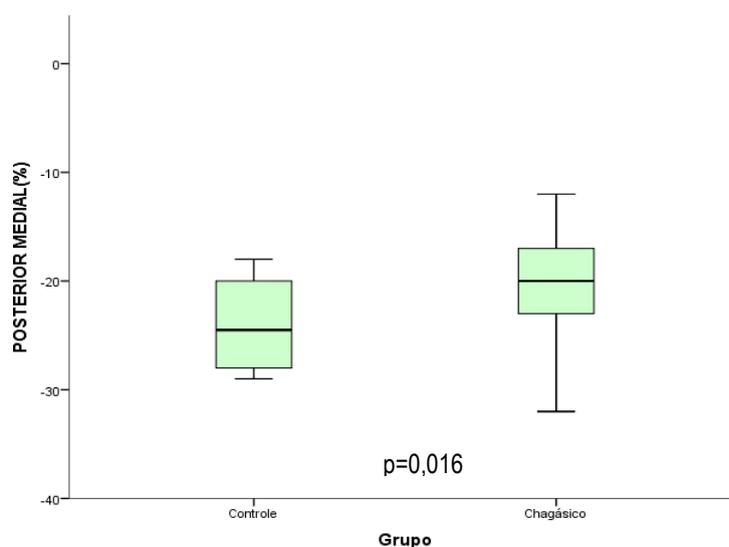


Gráfico 19 – Gráfico de boxplot dos valores do *strain* da parede posterior porção medial em percentagem nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

Os resultados referentes aos parâmetros de deformação miocárdica, *strain* longitudinal, do ventrículo esquerdo dos grupos indeterminado (INDET), eletrocardiográfico (ELET) e controle encontram-se na Tabela 10. Observou-se diferença estatística nas médias do *strain* no segmento lateral medial ($p=0,044$) dos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle. Não havendo, porém, diferença significativa entre os grupos indeterminado e eletrocardiográfico ($p=0,987$). Observamos que os valores médios do grupo controle são superiores em relação aos grupos indeterminado e eletrocardiográfico. Como descrito na Tabela 10 e gráfico 20.

Tabela 10 - Distribuição dos dados do *strain* bidimensional longitudinal em pacientes com formas indeterminada, eletrocardiográfica e grupo controle

Dados (%)	Controle (n=26)	Indet (n=21)	Elet (n=14)	p ^c
GLOBAL	-22,29 ± 2,67	-18,29 ± 8,86	-20,46 ± 1,90	0,080
ANTSEP B	-18,50 ± 4,30	-18,47 ± 5,08	-16,71 ± 2,37	0,333
ANTSEP M	-21,90 ± 4,95	-20,67 ± 4,68	-18,79 ± 3,75	0,171
ANT B	-21,70 ± 4,42	-18,39 ± 4,64	-19,21 ± 4,06	0,175
ANT M	-23,20 ± 4,85	-20,30 ± 3,65	-21,00 ± 1,96	0,089
ANT A	-24,00 ± 5,81	-23,12 ± 5,03	-23,07 ± 4,86	0,793
LAT B	-18,80 ± 5,01	-19,41 ± 5,11	-18,14 ± 4,85	0,734
LAT M	-23,40 ± 3,13	-19,71 ± 5,01	-19,50 ± 3,01	0,044
LAT A	-25,00 ± 2,67	-22,77 ± 4,73	-22,71 ± 2,61	0,223
POST B	-20,90 ± 4,23	-18,82 ± 5,39	-18,07 ± 4,25	0,332
POST M	-24,30 ± 3,97	-20,56 ± 5,01	-20,21 ± 4,46	0,061
INF B	-22,20 ± 4,49	-19,45 ± 3,96	-19,07 ± 2,40	0,324
INF M	-23,40 ± 3,06	-21,50 ± 3,42	-20,93 ± 2,62	0,249
INF A	-24,50 ± 4,35	-24,07 ± 4,32	-24,21 ± 4,06	0,777
INFSEP B	-18,80 ± 4,05	-17,62 ± 4,50	-15,43 ± 2,59	0,124
INFSEP M	-22,30 ± 3,77	-20,19 ± 4,11	-19,93 ± 2,67	0,309
INF SEP A	-24,40 ± 4,33	-22,79 ± 4,49	-23,79 ± 4,61	0,705
ÁPEX	-24,80 ± 5,65	-22,91 ± 4,04	-23,36 ± 4,32	0,617

Strain global, anteroseptal (basal, medial, apical), anterior (basal, medial), lateral (basal, medial apical), posterior (basal, medial), inferior (basal, medial, apical), inferoseptal (basal, medial, apical) e ápex em percentual.

Valores expressos em média ± desvio-padrão. c: Teste de Kruskal-Wallis.

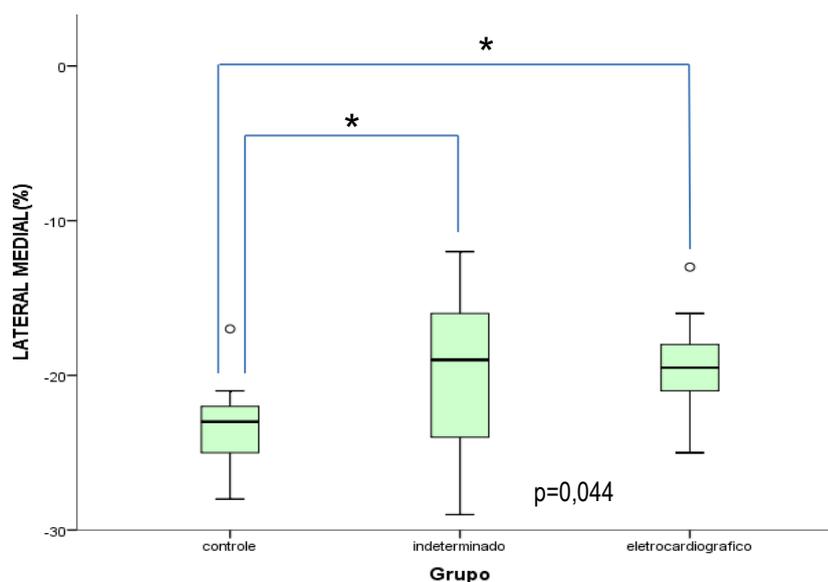


Gráfico 20 – Gráfico de boxplot dos valores do *strain* da parede lateral porção medial em percentagem nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Os valores são menores nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

4.5 Manometria esofágica

Foram estudados os seguintes dados manométricos: percentual de peristalse, amplitude de contração do corpo esofágico 11cm, 7cm e 3cm proximal ao EEI, pressão basal mínima do EEI, pressão basal média do EEI, percentual de relaxamento do EEI, percentual de falhas e percentual de quebras na peristalse. Conforme a classificação de Chicago V3.0, avaliamos: contratilidade distal integrada (DCI), pressão de relaxamento integrada (IRP), velocidade frontal contrátil (CFV), latência distal (DL).

Os pacientes chagásicos não apresentaram diferenças estatísticas em relação ao grupo controle em nenhum dos dados analisados dos parâmetros de Chicago V3.0. Apresentando os seguintes resultados: DCI ($p=0,184$), IRP ($p=0,827$), CFV ($p=0,704$), DL ($p=0,084$), conforme tabela 11. Contudo, houve diferenças estatísticas nos seguintes dados: amplitude 11cm ($p=0,005$), amplitude 7cm ($0,034$) e amplitude 3cm ($p=0,010$), como demonstrado na tabela 12 e gráficos 21,22, 23 e 24.

Tabela 11 – Representação dos parâmetros de motilidade esofágica da JEG e do EEI dos grupos chagásicos e controle pela Classificação de Chicago V3.0 no momento da deglutição

Variáveis	Chagásico (n=35)	Controle (n=26)	p ^b
DCI média (mmHgxsxcm)	1765,61 ± 1346,87	2320,93 ± 1708,87	0,184
IRP (mmHg)	14,45 ± 13,63	12,59 ± 10,07	0,827
CFV (cm/s)	3,55 ± 5,16	2,76 ± 0,92	0,704
DL (s)	7,80 ± 2,87	6,68 ± 2,37	0,084

Fonte: Dados da pesquisa, 2021. Contratilidade distal integrada (DCI); Pressão de relaxamento integrada (IRP); Velocidade frontal contrátil (CFV); Latência distal (DL). Valores expressos em média e desvio-padrão. b: Teste de Mann-Whitney.

Tabela 12 - Dados da manometria, com estudo do corpo esofágico de voluntários controles e pacientes com Chagas.

Dados	Chagásico	Controle	p ^b
Peristalse (%)	80,06 ± 26,10	86,85 ± 23,94	0,328
Amplitude média (mmHg)	82,62 ± 46,31	112,69 ± 45,78	0,005
Amplitude 11cm (mmHg)	61,92 ± 29,49	89,96 ± 39,36	0,005
Amplitude 7cm (mmHg)	83,72 ± 46,18	114,35 ± 68,18	0,034
Amplitude 3cm (mmHg)	79,51 ± 54,18	111,03 ± 49,07	0,010
Pressão basal min EEI (mmHg).	20,79 ± 15,12	25,55 ± 13,50	0,141
Pressão basal média EEI (mmHg)	31,44 ± 14,38	38,07 ± 15,55	0,089
Relaxamento (%)	68,27 ± 21,92	66,75 ± 26,45	0,918
Falhas (%)	11,57 ± 18,94	5,35 ± 9,13	0,227
Quebras (%)	1,57 ± 5,53	0,31 ± 1,57	0,434

Percentual de peristalse (%), amplitude média se refere a 11, 7 e 3 cm proximal ao EEI, amplitude 11cm, 7cm e 3cm proximal ao EEI em mmHg, pressão basal mínima e média no EEI (mmHg), percentual de relaxamento, falhas e quebras na peristalse. Valores expressos em média ± desvio-padrão. b: Teste de Mann-Whitney.

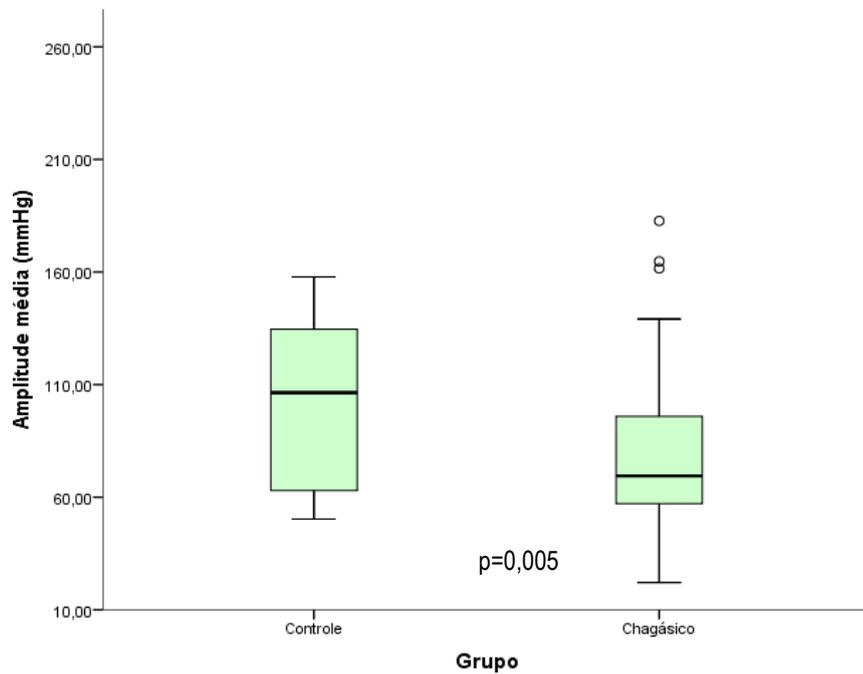


Gráfico 21 – Gráfico de boxplot da amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

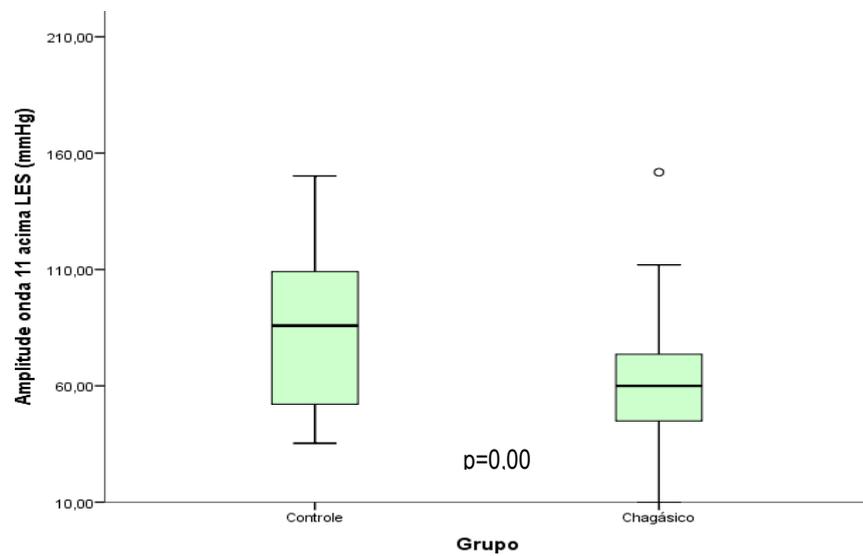


Gráfico 22 – Gráfico de boxplot da amplitude de contração do corpo esofágico a 11cm proximal do EEI em mmHg nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

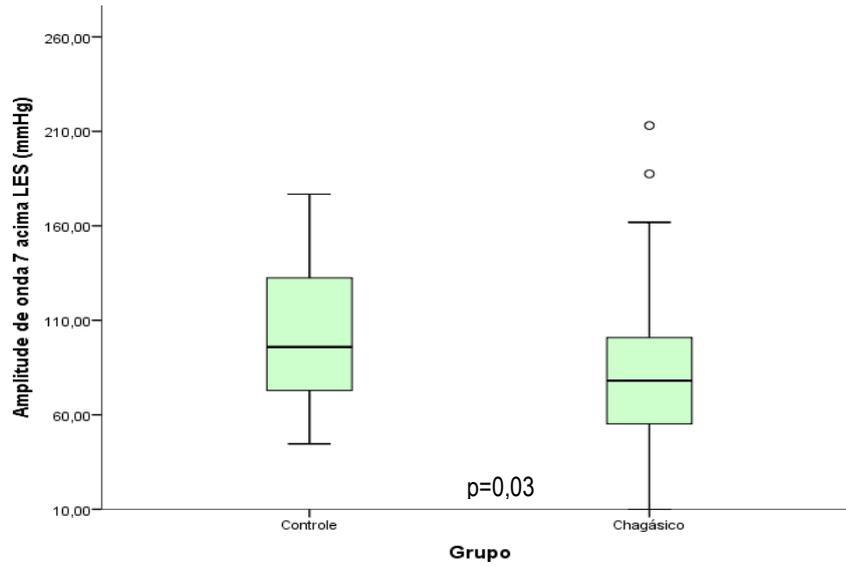


Gráfico 23 – Gráfico de boxplot da amplitude de contração do corpo esofágico a 7cm proximal do EEI em mmHg nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

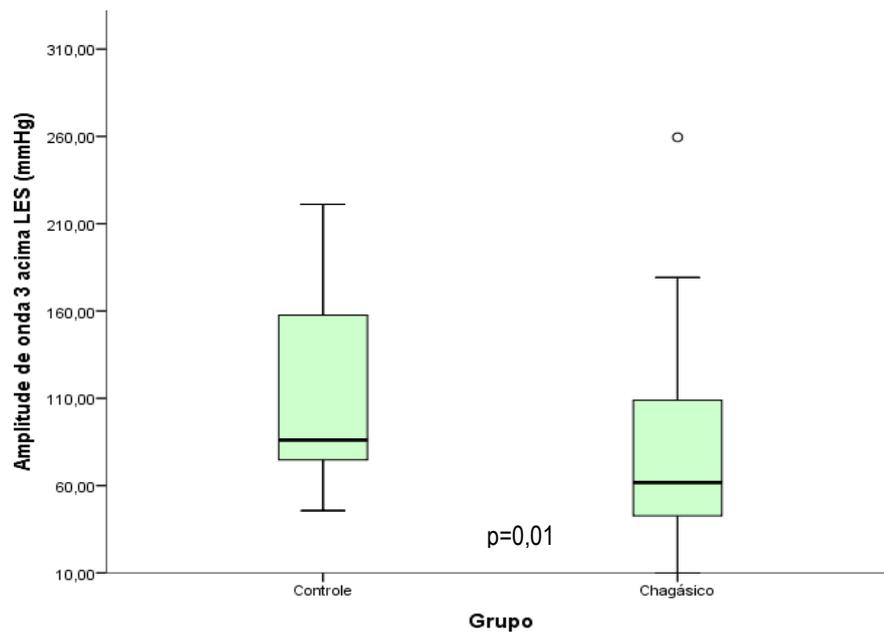


Gráfico 24 – Gráfico de boxplot da amplitude de contração do corpo esofágico a 3cm proximal do EEI em mmHg nos grupos chagásico e controle. Os valores são menores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

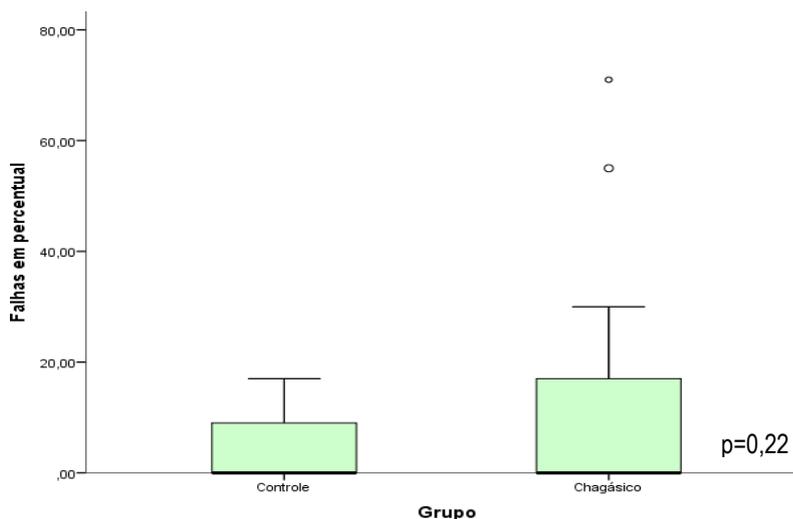


Gráfico 25 – Gráfico de boxplot de falhas na peristalse em percentagem nos grupos chagásico e controle. Com tendência a serem maiores no grupo chagásico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

Tabela 13 – Dados das demais variáveis manométricas entre grupo chagásico e controle.

Dados	Chagásico (n=35)	Controle (n=26)	p ^b
UES (mmHg)	69,15 ± 30,98	64,73 ± 26,66	0,827
LES médio residual highest (mmHg)	19,87 ± 18,19	21,84 ± 17,32	0,321
Duração de amplitude 11	5,39 ± 10,91	2,98 ± 0,84	0,753
Duração de amplitude 7	4,52 ± 6,98	3,71 ± 1,90	0,625
Duração de amplitude 3	6,92 ± 16,81	4,05 ± 1,44	0,661
DCI alta	3530,79 ± 7071,69	3004,54 ± 2087,39	0,329
Intrabolus LESR	5,51 ± 11,26	3,79 ± 4,09	0,704
Intrabolus max	15,83 ± 8,27	17,72 ± 14,06	0,705
% panesofágico	4,46 ± 12,59	1,62 ± 4,27	0,579
% de contrações prematuras	3,26 ± 7,50	12,27 ± 25,24	0,055
% de contrações rápidas	2,83 ± 12,76	1,50 ± 4,36	0,927
% de pequenas quebras	8,49 ± 15,57	3,50 ± 6,83	0,384

Valores expressos em média ± desvio-padrão. b: Teste de Mann-Whitney

Os pacientes dos grupos indeterminado e eletrocardiográfico, não apresentaram diferenças estatísticas, em relação ao grupo controle em nenhum dos dados analisados dos parâmetros de Chicago V3.0: DCI (p=0,373), IRP (p=0,846), CFV (p=0,246), DL (p=0,224). Apresentando diferenças estatísticas nos seguintes dados: amplitude 11cm (p=0,020) e amplitude 3cm proximal ao EEI (p=0,030), como demonstrado nas tabelas 14, 15 e gráficos 27 e 28. Não havendo, porém, diferenças significativas entre os grupos indeterminado e eletrocardiográfico: amplitude 11 (p=0,912), amplitude 3 (p=0,728).

Tabela 14 – Dados dos parâmetros de Chicago V3.0 na manometria dos indivíduos nas formas indeterminada, eletrocardiográfica e grupo controle.

Variável	Controle (n=26)	Indet (n=21)	Elet (n=14)	p ^c
DCI média (mmHgxsxcm)	2320,93 ± 1708,87	1937,11 ± 1463,47	1508,36 ± 1153,57	0,373
IRP (mmHg)	12,59 ± 10,07	14,82 ± 12,41	13,89 ± 15,76	0,846
CFV (cm/s)	2,76 ± 0,92	4,49 ± 6,44	2,15 ± 1,55	0,246
DL (s)	6,68 ± 2,37	7,97 ± 3,02	7,54 ± 2,74	0,224

Fonte: Dados da pesquisa, 2021. Contratilidade Distal Integrada (DCI); Pressão de relaxamento integrada (IRP); Velocidade Frontal Contrátil (CFV); Latência Distal (DL). Valores expressos em média e desvio-padrão. c: Testede Kruskall-Wallis.

Tabela 15 - Dados da manometria, com estudo do corpo esofágico dos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e grupo controle.

Dados	Cont (n=26)	Indet (n=21)	Elet (n=14)	p ^c
Peristalse (%)	86,85 ± 23,94	78,62 ± 25,14	82,21 ± 28,31	0,405
Amplitude média (mmHg)	112,69 ± 45,78	87,25 ± 49,78	75,67 ± 41,34	0,017
Ampiltude 11cm (mmHg)	89,96 ± 39,36	63,86 ± 32,95	59,01 ± 24,26	0,020
Amplitude 7cm (mmHg)	114,35 ± 68,18	85,83 ± 50,08	80,56 ± 41,26	0,107
Amplitude 3cm (mmHg)	111,03 ± 49,07	85,05 ± 61,63	71,21 ± 43,47	0,030
Pressão basal min EEI (mmHg)	25,55 ± 13,50	19,95 ± 15,18	22,06 ± 15,49	0,316
Pressão basal média EEI (mmHg)	38,07 ± 15,55	31,56 ± 13,03	31,26 ± 16,71	0,222
Relaxamento (%)	66,75 ± 26,45	64,15 ± 20,26	74,22 ± 24,03	0,761
Falhas (%)	5,35 ± 9,13	12,90 ± 20,74	9,57 ± 16,43	0,400
Quebras (%)	0,31 ± 1,57	1,19 ± 5,46	2,14 ± 5,79	0,412

Percentual de peristalse (%), amplitude média se refere a 11, 7 e 3 cm proximal ao EEI, amplitude 11cm, 7cm e 3cm proximal ao EEI em mmHg, pressão basal mínima e média no EEI (mmHg), percentual de relaxamento, falhas e quebras na peristalse. Valores expressos em média e desvio-padrão. c: Teste de Kruskall-Wallis

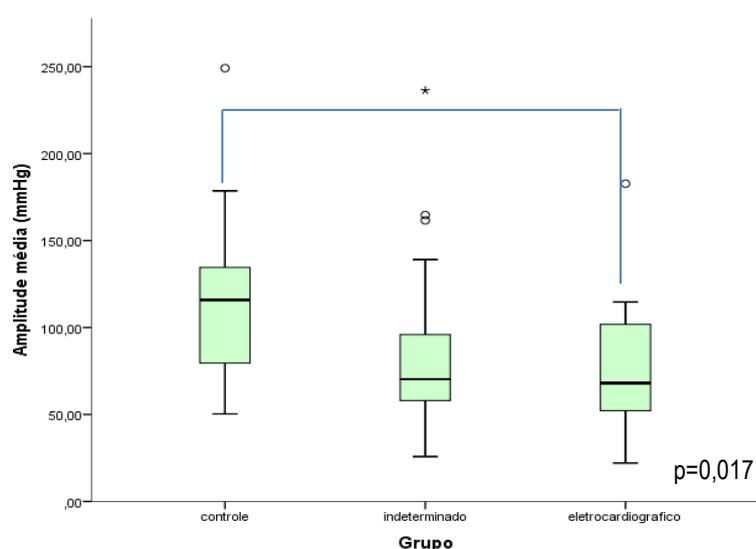


Gráfico 26 – Gráfico de boxplot da amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Os valores nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico são menores. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

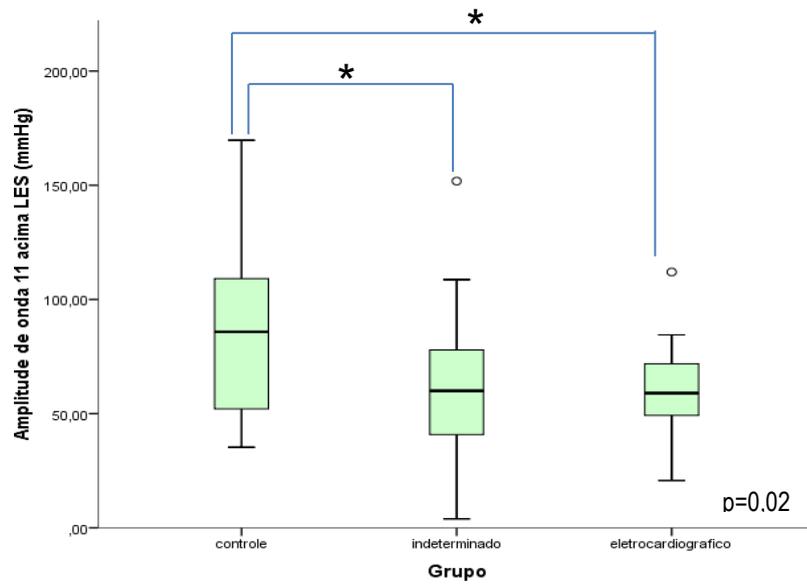


Gráfico 27 – Gráfico de boxplot da amplitude 11cm proximal ao EEI em mmHg nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Os valores nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico são menores. As médias estão representadas por linhas horizontais.

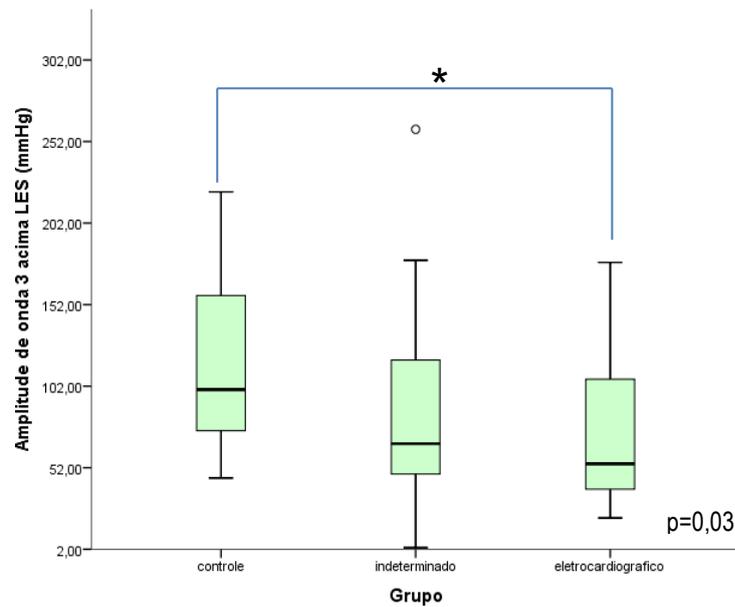


Gráfico 28 – Gráfico de boxplot da amplitude 3cm proximal ao EEI em mmHg nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Os valores nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico são menores. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

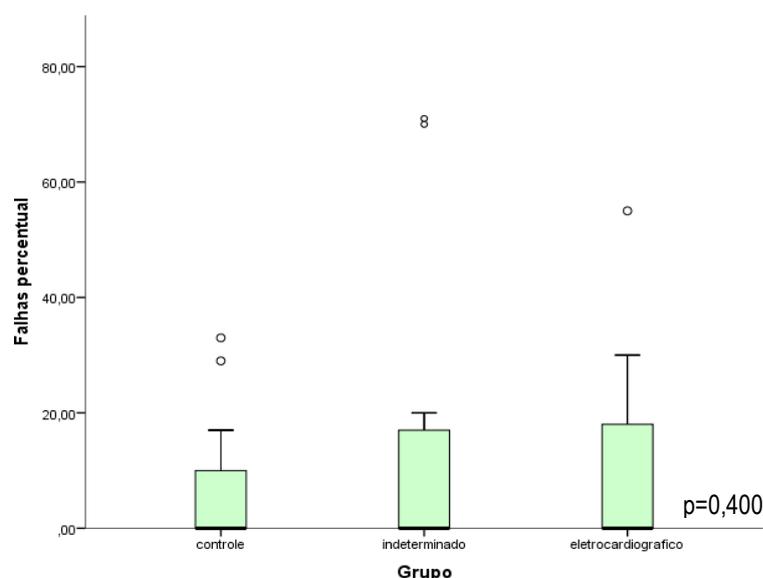


Gráfico 29 – Gráfico de boxplot de falhas na peristalse em percentagem nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e controle. Com tendência a serem maiores no grupo indeterminado e eletrocardiográfico. As medianas estão representadas por linhas horizontais.

Tabela 16 – Dados das demais variáveis manométricas nos grupos indeterminado, eletrocardiográfico e grupo controle.

Dados	Cont (n=26)	Indet (n=21)	Elet (n=14)	p ^c
UES (mmHg)	64,73 ± 26,66	66,15 ± 21,08	73,65 ± 42,32	0,936
LES médio residual Highest (mmHg)	21,84 ± 17,32	21,45 ± 19,74	17,49 ± 16,01	0,570
Duração de amplitude 11	2,98 ± 0,84	6,84 ± 14,01	3,24 ± 0,92	0,723
Duração de amplitude 7	3,71 ± 1,90	5,10 ± 9,01	3,64 ± 1,00	0,241
Duração de amplitude 3	4,05 ± 1,44	8,78 ± 21,68	4,14 ± 1,38	0,779
DCI alta	3004 ± 2087	4467 ± 8991	2125 ± 1696	0,510
Intrabolus LESR	3,79 ± 4,09	3,73 ± 6,75	8,08 ± 15,82	0,515
Intrabolus MAX	17,72 ± 14,06	15,11 ± 8,84	16,89 ± 7,54	0,737
% Panesofágico	1,62 ± 4,27	4,90 ± 13,47	3,79 ± 11,60	0,690
% Contrações prematuras	12,27 ± 25,24	3,43 ± 7,68	7,97 ± 3,02	0,159
% Contrações rápidas	1,50 ± 4,36	4,71 ± 16,36	7,97 ± 3,02	0,246
% Contrações de pequenas quebras	3,50 ± 6,83	8,67 ± 15,35	7,97 ± 3,02	0,593

Valores expressos em média e desvio-padrão. c: Teste de Kruskal-Wallis.

4.6 Correlações entre as variáveis ecocardiográficas e manométricas.

Estudamos as correlações com relação à função sistólica e morfologia do VE, função diastólica do VE e função sistólica do VD dentre as variáveis ecocardiográficas e amplitudes de contração em relação às variáveis manométricas. Posteriormente estudamos a correlação da deformação miocárdica com a função diastólica do VE.

Quando foi correlacionado o diâmetro DSVE e a variável amplitude média observou-se que valores médios menores do DSVE em mm correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude média em mmHg.

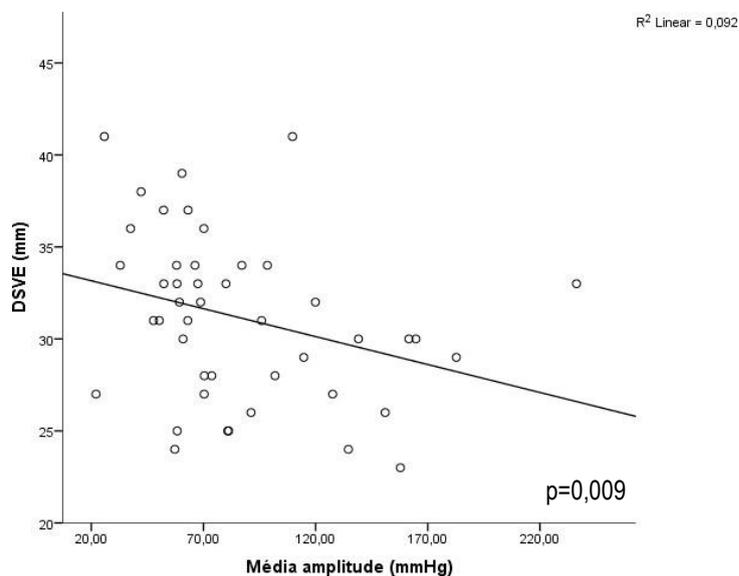


Gráfico 30 – Gráfico de correlação do diâmetro sistólico final do VE (DSVE) em mm e a variável manométrica amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg.

Quando foi correlacionado o diâmetro sistólico final do VE (DSVE) e a variável amplitude de onda 11cm proximal ao EEI observou-se que valores médios menores do DSVE em mm correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude em mmHg.

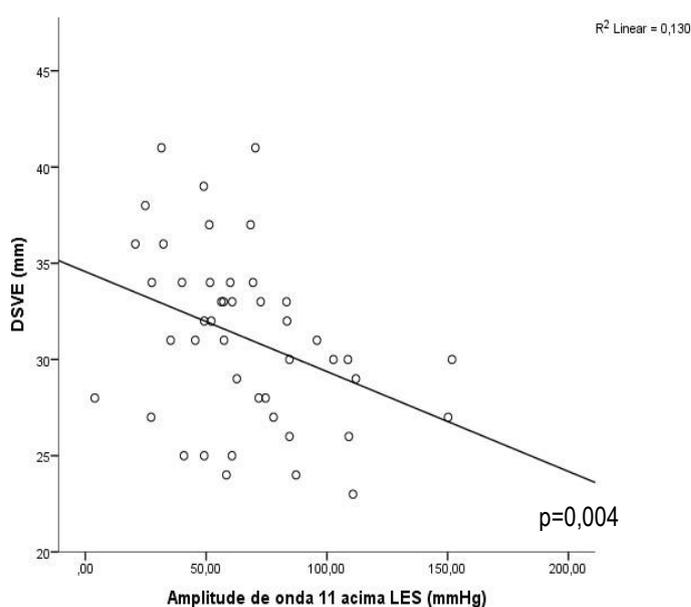


Gráfico 31 – Gráfico de correlação do diâmetro sistólico final do VE (DSVE) em mm e a variável manométrica amplitude de onda em 11cm proximal ao EEI em mmHg.

Quando foi correlacionado o diâmetro sistólico final do VE (DSVE) e a variável amplitude de onda 7cm proximal ao EEI observou-se que valores médios menores do DSVE em mm correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude em mmHg.

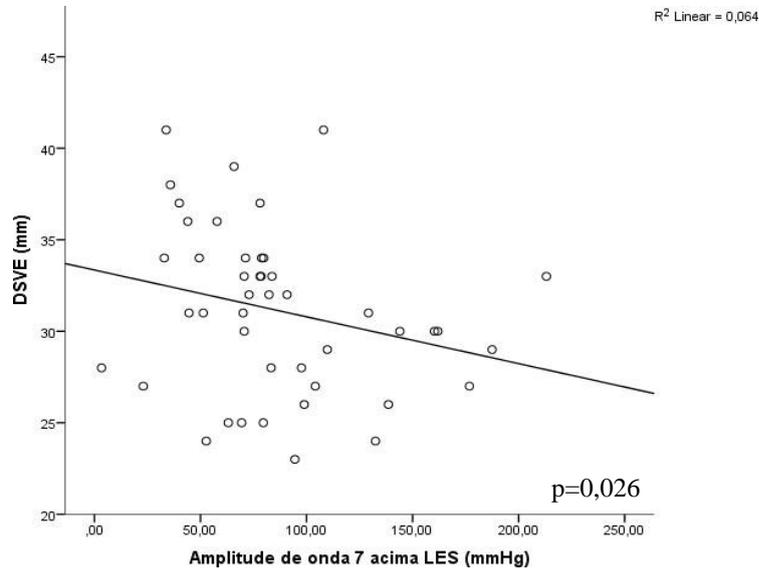


Gráfico 32 – Gráfico de correlação do diâmetro sistólico final do VE (DSVE) em mm e a variável manométrica amplitude de onda em 7cm proximal do EEI em mmHg.

Quando foi correlacionado a fração de ejeção em percentual (FE%) e a variável amplitude (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg observou-se que valores médios maiores da FE% correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude em mmHg.

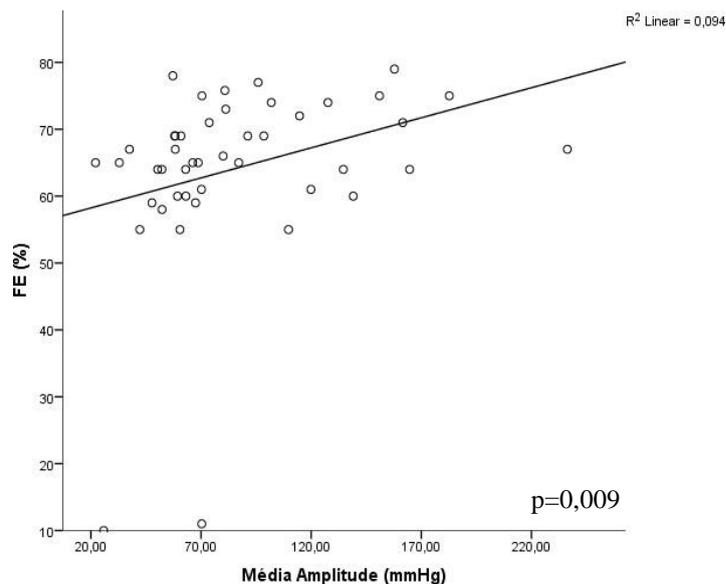


Gráfico 33 – Gráfico de correlação da fração de ejeção em percentual (FE%) e a variável amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg.

Quando foi correlacionado a fração de ejeção em percentual (FE%) e a variável amplitude de onda 3cm proximal ao EEI, observou-se que valores médios maiores da FE% correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude em mmHg.

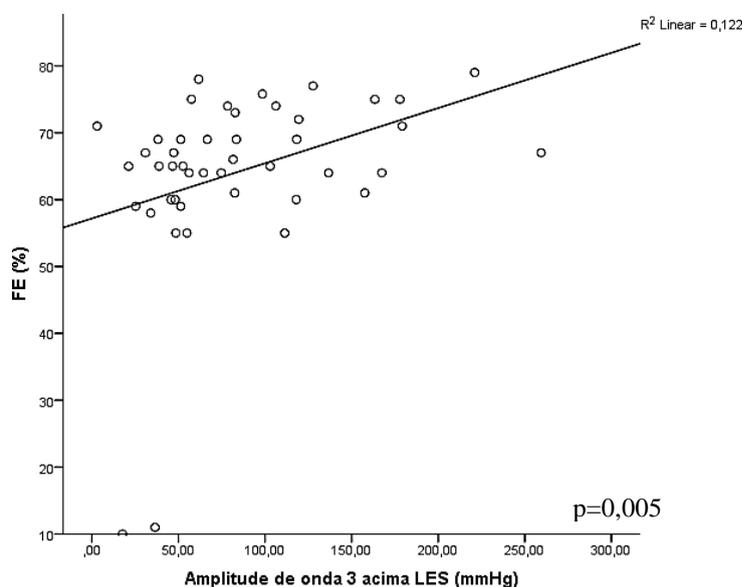


Gráfico 34 – Gráfico de correlação da fração de ejeção em percentual (FE%) e a variável manométrica amplitude de onda 3cm proximal ao EEI mmHg.

Quando foi correlacionado o percentual de encurtamento sistólico (%D) e a variável amplitude média (11, 7 e 3cm proximal ao EEI) observou-se que valores médios maiores da %D correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude média em mmHg.

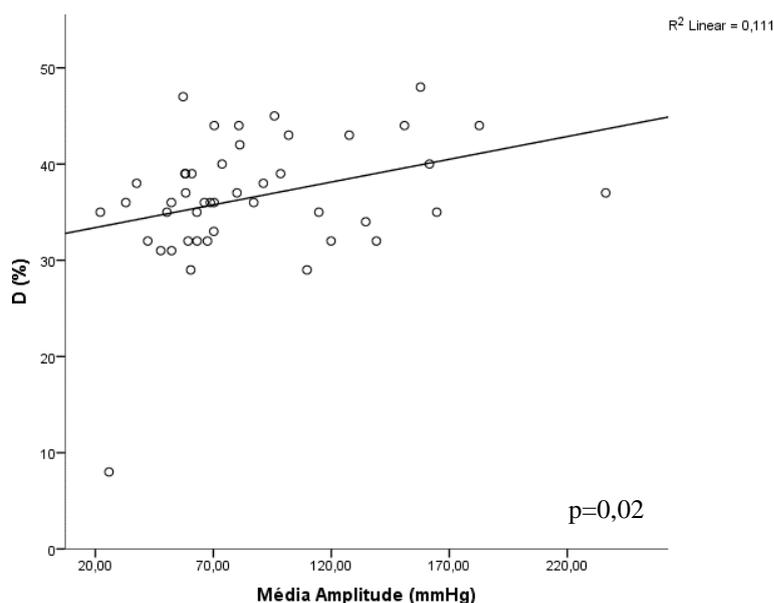


Gráfico 35 – Gráfico de correlação do percentual de encurtamento (%D) e a variável manométrica amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg.

Quando foi correlacionado o percentual de encurtamento sistólico (%D) e a variável amplitude de onda 3cm proximal ao EEI em mmHg observou-se que valores médios maiores da %D correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude em mmHg.

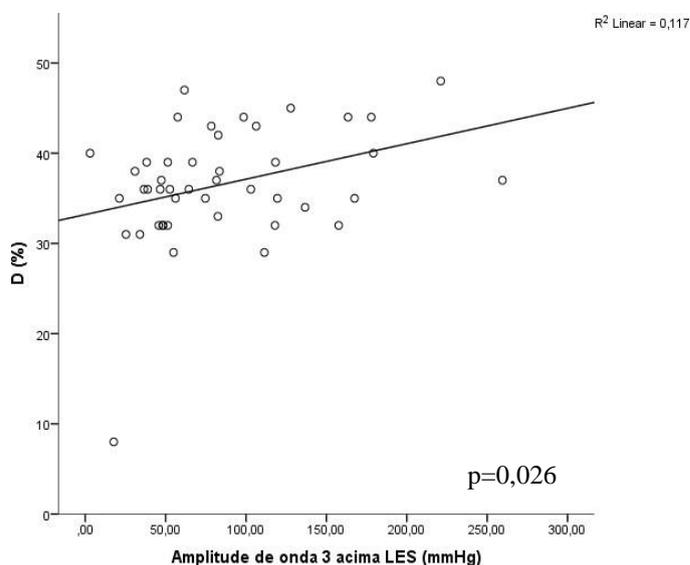


Gráfico 36 – Gráfico de correlação do percentual de encurtamento sistólico (%D) e a variável manométrica amplitude de onda 3cm acima do EEI em mmHg.

Quando foi correlacionado a onda de relaxamento precoce aferido pelo Doppler tecidual no anel mitral (E' septal) em cm/s e a variável amplitude de onda 11cm proximal ao EEI em mmHg observou-se uma tendência que valores médios maiores da E' septal correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude em mmHg.

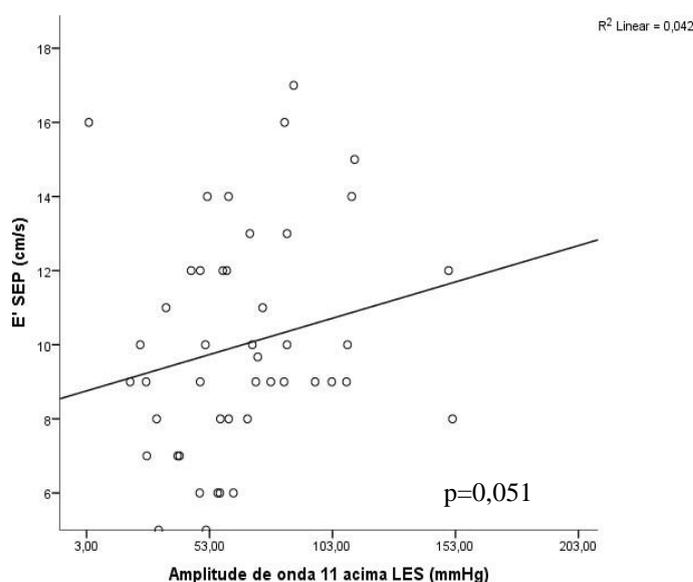


Gráfico 37 – Gráfico de correlação da onda de relaxamento precoce aferido pelo Doppler tecidual no anel mitral E' septal e a variável manométrica amplitude de onda 11cm acima do EEI em mmHg.

Quando foi correlacionado a velocidade máxima de enchimento tardio após contração atrial, onda A, em m/s e a variável amplitude de onda 7cm proximal ao EEI em mmHg observou-se que valores médios maiores da onda A correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude de onda 7cm acima do EEI em mmHg.

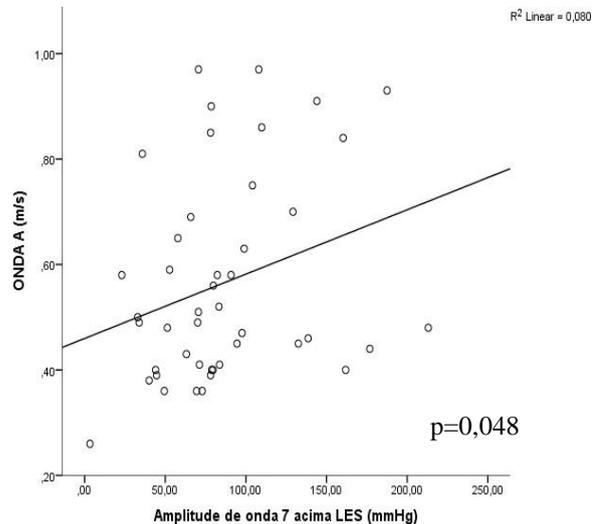


Gráfico 38 – Gráfico de correlação da onda A, velocidade máxima de enchimento tardio após contração atrial e a variável manométrica amplitude de onda 7cm proximal ao EEI em mmHg.

Quando foi correlacionado a onda S'VD, velocidade sistólica do ventriculo direito aferida pelo Doppler tecidual no anel tricúspideo, em cm/s e a variável amplitude média (11,7e 3cm proximal ao EEI) em mmHg observou-se que valores médios maiores da onda S'VD correlaciona-se com valores médios maiores da amplitude média em mmHg

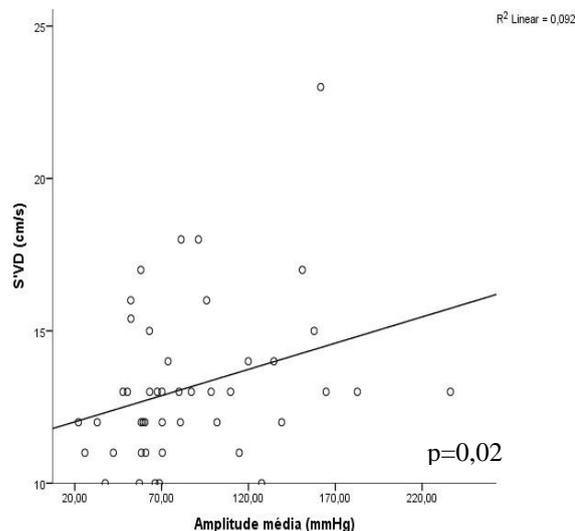


Gráfico 39 – Gráfico de correlação da onda S'VD, velocidade sistólica do ventriculo direito aferida pelo Doppler tecidual no anel tricúspideo e a variável manométrica amplitude média (11,7 e 3cm proximal ao EEI) em mmHg.

Quando foi correlacionado a relação E/A e a variável *strain* global longitudinal em percentagem observou-se que valores médios menores da relação E/A correlaciona-se com valores médios menores do SGL em percentagem.

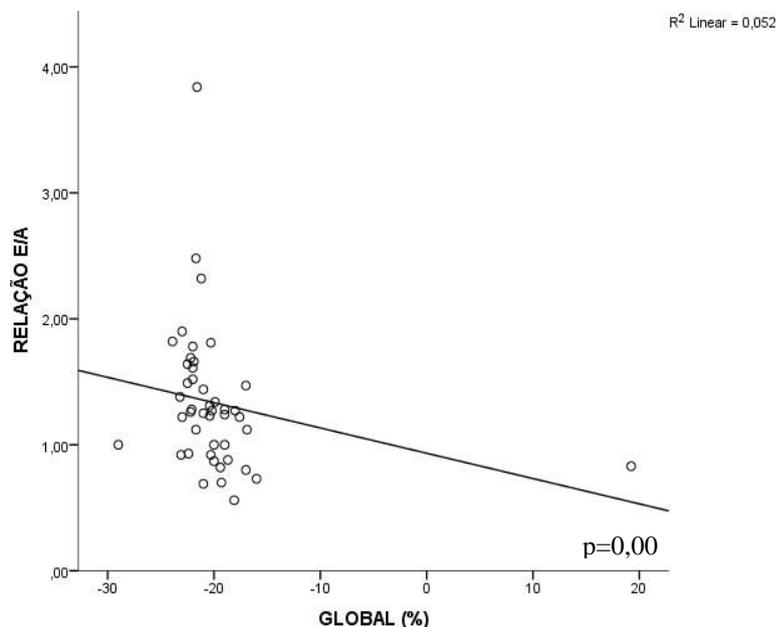


Gráfico 40 – Gráfico de correlação da relação E/A e a variável *strain* global longitudinal em percentual

Tabela 17 – Apresentação da correlação das variáveis sistólica e diastólica do ecocardiograma com variáveis da motilidade esofágica

Variáveis		E'sept	E/E'septal	AE	DDVEd	DDVEs
DCI	Coef. Cor	0,020	0,111	-0,134	-0,149	-0,324
	P	0,895	0,475	0,381	0,329	0,030
	N	45	45	45	45	45
IRP	Coef. Cor	0,151	0,118	0,088	0,149	0,087
	P	0,322	0,495	0,565	0,328	0,570
	N	45	45	45	45	45
CFV	Coef. Cor	-0,142	-0,002	0,030	0,142	0,106
	P	0,351	0,988	0,843	0,356	0,486
	N	45	45	45	45	45
DL	Coef. Cor	0,098	0,079	0,086	0,053	0,141
	P	0,522	0,612	0,575	0,732	0,356
	N	45	44	45	45	45

Fonte: Dados da pesquisa, 2021. Coef. Cor: Coeficiente de Correlação de Spearman

Tabela 18 – Apresentação da correlação das variáveis sistólica e diastólica do ecocardiograma com variáveis da motilidade esofágica

Variáveis		Global	Lat Med	Post Med	Ant Med	Inf Med
DCI	Coef. Cor	-0,082	0,105	-0,055	-0,144	-0,137
	P	0,593	0,491	0,719	0,345	0,810
	N	45	45	45	45	45
IRP	Coef. Cor	0,026	-0,076	-0,018	-0,014	0,056
	P	0,867	0,618	0,908	0,927	0,716
	N	45	45	45	45	45
CFV	Coef. Cor	-0,103	0,178	-0,127	-0,055	-0,092
	P	0,500	0,242	0,406	0,719	0,546
	N	45	45	45	45	45
DL	Coef. Cor	-0,052	-0,016	-0,243	-0,032	-0,024
	P	0,736	0,916	0,108	0,834	0,874
	N	45	45	45	45	45

Fonte: Dados da pesquisa, 2021. Coef. Cor: Coeficiente de Correlação de Spearman

5 DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi avaliar a motilidade esofágica e a função ventricular por ecocardiografia com estudo da deformação miocárdica e sua apresentação nas formas incipientes de cardiopatia chagásica.

Este trabalho apresenta limitações como a perda de seguimento de alguns pacientes e consequente não realização dos exames propostos, apesar das estratégias utilizadas para minimizá-las, diminuindo assim, o número de pacientes chagásicos. Outro fator limitante ocorrido no grupo controle foi a não realização de testes sorológicos em todos os voluntários, porém, todos os voluntários apresentavam epidemiologia negativa para doença de Chagas. O ecocardiograma com *strain* nesse grupo foi realizado em 10 voluntários (38%), embora tenha sido exaustivamente tentado a realização plena dos mesmos. Entretanto, obtivemos dados ecocardiográficos importantes que podem predizer doença miocárdica subclínica.

Observamos que a função sistólica do VE e VD foi semelhante nos dois grupos estudados. Os valores do grupo chagásico de todos os índices estudados mantiveram-se dentro dos limites normais encontrados na literatura, exceto pelo diâmetro diastólico final do VE ($p=0,001$), diâmetro sistólico final do VE ($p=0,005$), todos os demais não apresentaram diferença estatística e ou tendência em relação ao grupo controle. Porém, havendo diferença significativa nessas variáveis nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle.

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), como observado no nosso estudo. Em estudo realizado com 505 indivíduos com ECGs normais e média de FE% de 67%, 13% apresentaram alterações segmentares e 0,8% apresentaram 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 apresentavam dimensões sistólicas e diastólicas dentro da normalidade. Em indivíduos com ECGs anormais, a função sistólica global apresentava 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 foi verificada diminuição da contratilidade global e segmentar. Alguns pacientes apresentaram resposta bifásica sugerindo haver viabilidade, mas também haver 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).

A patogenia da miocardite chagásica é ainda pouco esclarecida. Sabe-se que a ação inicial do parasita levaria a dano miocárdico segmentar que, dependente da extensão, resultaria em ativação neuro-humoral e remodelação cardíaca. A velocidade de progressão da cardiopatia seria determinada, em última análise, pela quantidade de miocárdio afetado na fase aguda e pela intensidade da resposta neuro-humoral (D'Avila; Rossel; Bellebarba, 2001), o que poderia explicar nossos achados em pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas. A disfunção sistólica do VE tem forte valor prognóstico. Em nosso estudo, demonstramos diferença significativa nos valores médios da dimensão do VD em milímetros entre o grupo chagásico e controle, porém sem diferença significativa em relação a medida da função sistólica do VD ao Doppler tecidual (S'VD). Num estudo coorte de 538 pacientes, a sobrevida em 5 anos foi bastante diferente conforme a função do VE sendo de 98% naqueles com função normal, 91% nos com disfunção sistólica leve, 45% nos com IC compensada e de apenas 13% na IC descompensada (XAVIER *et al.*, 2005). Outra complicação é a disfunção sistólica do ventrículo direito (VD) que, quando presente, pode ser secundária à disfunção sistólica do VE e hipertensão arterial pulmonar (Nunes *et al.*, 2004) ou decorrente de acometimento primário do VD (Marin-Neto *et al.*, 1998), não havendo, portanto, nos nossos achados disfunção sistólica no VE e VD, como descrito na literatura em relação à forma indeterminada.

Para análise da função diastólica do VE, foram utilizados os seguintes parâmetros: a onda E, pico de velocidade de enchimento precoce; onda A, pico de velocidade de enchimento atrial; a relação E/A obtida do fluxo transmitral. Onda E' septal e lateral do anel mitral no Doppler tecidual e relação E/e' septal e lateral, diâmetro anteroposterior do AE pelo bidimensional e volume indexado do AE pelo método de Simpson. Os resultados obtidos, através da análise dos índices de enchimento ventricular, por meio do ecocardiograma com Doppler, mostraram-nos resultados interessantes.

O primeiro achado do nosso estudo foi que pacientes chagásicos podem ter alterações na diástole.

Dois dos índices da função diastólica do VE mostraram-se alterados com significância nos chagásicos em relação ao grupo controle; onda E' septal, relaxamento precoce, avaliada pelo Doppler tecidual no anel mitral, que corresponde a velocidade de movimentação parietal na fase diastólica de enchimento rápido, com valores menores ($p < 0,001$) e a relação E/e' septal ($p < 0,001$) apresentaram valores maiores, o mesmo ocorrendo

com os grupos indeterminado e eletrocardiográfico, E'septal ($p=0,001$) apresentaram valores menores e a relação E/e'septal (0,001) valores maiores em relação ao grupo controle. Interessante comentar que não há diferença estatística entre os grupos indeterminado e grupo eletrocardiográfico na avaliação destas variáveis.

Disfunção diastólica usualmente precede disfunção sistólica (Combella *et al.*, 1985; Migliore *et al.*, 1990) na maioria das cardiopatias fazendo com que o diagnóstico daquela seja extremamente importante, pois permite a detecção de disfunção ventricular em uma fase ainda precoce (Yu *et al.*, 2002) ocorrendo nos nossos pacientes.

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), como é visto nos pacientes na forma indeterminada. 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).

Em estudo realizado com pacientes hipertensos, evidenciou-se que a onda E', aferida através do Doppler tecidual, encontrava-se significativamente reduzida nos indivíduos hipertensos com e sem hipertrofia ventricular esquerda quando comparados com indivíduos normotensos (BORGES, 2006). Valor de onda E < 8cm/s é consistente com a presença de disfunção diastólica, porém, a maior limitação do uso do doppler tecidual é a extrapolação de uma medida de velocidade que é regional para uma avaliação global da função diastólica do VE (NAGUEH *et al.*, 1998). Na presença de qualquer grau de disfunção diastólica global, a velocidade da onda E' no anel mitral estará sempre reduzida (SILVA *et al.*, 2002), embora ainda em níveis de normalidade, demonstramos valores menores com diferença significativa nos pacientes chagásicos, corroborando a hipótese de alteração do relaxamento ventricular no grupo chagásico, visto que essa variável é menos sensível a alterações de pré-carga.

Outra variável estudada, que apresenta importância em sua avaliação é a relação E/E', com diferença significativa ($p<0,001$), apresentando valores médios no grupo chagásico de $(8,06 \pm 2,53)$ e seus subgrupos; indeterminado $(8,10 \pm 2,26)$ e eletrocardiográfico $(8,01 \pm 2,26)$.

Ommen *et al.* (2000), avaliaram um grupo de 100 pacientes com indicação clínica

de cateterismo cardíaco e, após cotejarem os resultados de todos os índices ecocardiográficos com as informações hemodinâmicas presentes, observaram que o índice E/e' foi o melhor preditor ($r=0,64$), dos valores de pressão diastólica média do VE (PDMVE), não tendo, porém, poder discriminatório adequado para ser usado isoladamente. Valores de $E/e' > 15$ e $E/e' < 8$ demonstraram valores preditivos positivo e negativo, respectivamente, iguais a 64% (especificidade de 86%) e 97% para se estimar PDMVE maior que 15mmHg. Para níveis intermediários, devem ser associados outros itens, onde se enquadram nossos resultados.

Em 2007, Kasner *et al.* estudaram um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca e função sistólica normal e observaram achados similares que reconhecem o índice E/e' como o que melhor se correlaciona com índices de função diastólica medidos por meio de manometria com cateter. É estabelecida 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. Porém, estudos prospectivos precisam ser realizados para melhor esclarecimento e importância dos achados na progressão e prognóstico desta patologia.

Anormalidades na função diastólica tem sido descritas em alterações no miocárdio (doença isquêmica, hipertrofia) (John Sutton *et al.*, 1978; Sanderson *et al.*, 1978; Traill; Gibson; Brown, 1978; Gamble *et al.*, 1983) ou envolvimento microvascular (diabetes) (SHAPIRO, 1982). Assim sendo, alterações na velocidade de movimentação do miocárdio avaliadas nos índices de enchimento ventricular, ao Doppler tecidual, encontradas em nosso estudo poderiam estar relacionadas a alterações como inflamação e fibrose miocárdica. Em doença de Chagas, as anormalidades são: edema, infiltração inflamatória celular, destruição e fibrose miocárdica (COMBELLAS *et al.*, 1985).

A relação E/A manteve-se dentro dos limites normais encontrados na literatura e não houve diferença estatística em relação ao grupo controle, porém com tendência a apresentar valores menores no grupo chagásico, não havendo de diferença estatística entre os grupos indeterminado e eletrocardiográfico.

Quando analisamos separadamente a onda E e a onda A do fluxo transmitral, observamos que os valores das referidas ondas foram semelhantes entre os grupos estudados. 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 , valores das velocidades E e A não têm valor definido de normalidade. Em 2008, Luengas, Chaves, Villamizar 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 do fluxo transmitral, porém algumas considerações poderão ser feitas.

Foi analisado também, o volume indexado do AE pelo método de Simpson e seu diâmetro anteroposterior, variáveis importantes na função contrátil do AE. Observamos valores maiores nos pacientes chagásicos em relação ao controle, com diferença significativa ($p=0,012$), entretanto, sem diferença estatística entre os subgrupos indeterminado e eletrocardiográfico.

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 gerada 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. Sabe-se também que a pressão do AE tende a elevar-se para manter um enchimento ventricular adequado quando a função do VE (sistólica e ou diastólica) encontra-se comprometida. Este aumento da pressão do AE leva a dilatação e conseqüentemente aumento do volume do AE em pacientes chagásicos e parece refletir o aumento de risco cardiovascular e a deterioração da miocardiopatia. Em nosso estudo, a média do VIAE em pacientes chagásicos com função diastólica considerada normal foi ($37,80 \pm 4,12\text{ml/m}^2$), valores bem acima dos valores publicados para pacientes da população em geral com função diastólica normal ($21 \pm 6\text{ml/m}^2$ em Gutman *et al.* (1983), e $22 \pm 5\text{ml/m}^2$ em Tsang *et al.* (2002), com tendência a significância, sendo possível imaginar como um provável marcador biológico em estudos de progressão da doença de Chagas. É sabido que o volume indexado do AE (VIAE) fornece informações prognósticas poderosas de forma incremental e independente aos dados clínicos e parâmetros ecocardiográficos convencionais na predição da sobrevida (NUNES *et al.*; 2009). Há associação do aumento do VIAE com a progressão de disfunção diastólica e aumento de risco cardiovascular (TSANG *et al.*, 2002). Na maioria das cardiopatias, a função diastólica se inicia com o aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, quando o impacto desse aumento é nenhum ou muito pequeno nas pressões do AE. É possível que os pacientes portadores de miocardiopatia dilatada chagásica apresentem aumento do VIAE por mecanismos que difiram dos demais pacientes com disfunção diastólica (Rocha *et al.*, 2004) o que poderia explicar nossos achados. 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 nossos pacientes

não apresentavam valvulopatia mitral, fica reforçada a hipótese que os resultados encontrados de aumento das dimensões do AE, estejam relacionados ao relaxamento retardado do VE, denotando alterações precoces da função diastólica.

A introdução do Doppler tecidual na prática clínica tem confirmado a precocidade dos distúrbios contráteis nos pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas. Barros *et al.* (2001), em um estudo que avaliaram 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 então 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).

Em nosso estudo, na avaliação da deformidade miocárdica (*Strain*), foi observada diminuição do percentual de contratilidade global e nos segmentos anterior medial, lateral medial, posterior medial nos pacientes chagásicos em relação ao controle. O *strain* cardíaco também foi proposto como um índice de contratilidade da fibra muscular. Vários estudos têm demonstrado utilidade na prática clínica (HELLE-VALLE *et al.*, 2009). Em pacientes com infarto do miocárdio, o pico sistólico da deformação é reduzido e proporcional à extensão do infarto, tendo sido descrito que o pico da deformação miocárdica do VE medido após a terapia de reperfusão no infarto agudo do miocárdio foi preditor independente do grau de remodelamento do VE e do prognóstico clínico (PARK *et al.*, 2008). Na insuficiência cardíaca, o *strain* longitudinal global está reduzido e foi descrito possuir valor prognóstico independente da FE do VE (NAHUM *et al.*, 2010; CHO *et al.*, 2009).

Há descrições de queda do *strain* global do VE em doenças onde ocorrem alterações na arquitetura, na matriz extracelular ou hipertrofia dos cardiomiócitos precedentes à disfunção sistólica global do VE. Assim, pacientes com hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular esquerda apresentaram redução do *strain* global longitudinal (Kouzu *et al.*, 2011), circunferencial e radial (Mizugushi *et al.*, 2010) mesmo com FE ainda preservada. Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica também apresentam redução do *strain* global longitudinal, circunferencial e radial apesar de FE normal (SERRI *et al.*, 2006). Em pacientes

diabéticos, com FE do VE normal, foi encontrado redução do *strain* longitudinal global (Ng *et al.*, 2009) e basal, médio e apical quando comparados a controles. O *strain* radial basal e o *strain* circunferencial apical também foram menores nos pacientes com diabetes. Os pacientes diabéticos tinham disfunção diastólica mais avançada e maior massa de VE em relação aos controles e isso pode ter contribuído para as diferenças encontradas. Porém análise multivariada mostrou que o tempo de duração do diabetes foi a única variável relacionada de forma independente com a redução do *strain* longitudinal (NAKAI *et al.*, 2009). Em pacientes com estenose aórtica grave com baixo fluxo e baixo gradiente, apesar de FE normal, foi encontrada elevada pós-carga e redução do *strain* global longitudinal (ADDA *et al.*, 2012). Em chagásicos sem alterações da contração segmentar ao ecocardiograma, porém com fibrose à ressonância magnética (RM), demonstrou-se que há alteração no *strain* global, radial e circunferencial (GOMES *et al.*, 2016). A diminuição do *strain* longitudinal global do VE também têm mostrado valor prognóstico em relação a eventos cardíacos, além de fatores já estabelecidos, como a fração de ejeção (Santos *et al.*, 2019), denotando a importância de nossos achados. Ainda, em condições que envolvem injúria aguda ao miocárdio, é possível detectar alterações na deformação bidimensional. Com relação a alterações segmentares, nosso estudo confirma a natureza segmentar do comprometimento pela doença de Chagas e sua predileção pelas paredes póstero-inferiores ou ínfero-laterais. Em 2009, Del Castillo demonstrou que as alterações contráteis encontradas nos pacientes chagásicos na forma indeterminada consistiram em diminuição da percentagem de deformação (*strain*) e da taxa de deformação (*strain rate*) e localizavam-se nas regiões média e apical da parede ínfero-lateral do ventrículo esquerdo.

Porém, quando subdividimos o grupo chagásico, entre indeterminado, cuja definição congrega pacientes com sorologia positiva sem alterações no ECG ou radiografia de tórax e FE normal e grupo eletrocardiográfico, que difere do grupo indeterminado por apresentar alterações pouco significativas ao ECG, observamos valores semelhantes no percentual de deformidade global (*strain*) nos grupos indeterminado e eletrocardiográfico, apresentando porém, *strain* global com tendência a valor maior no grupo eletrocardiográfico, que no grupo indeterminado. Uma possível explicação para esse achado poderia ser uma vicariância de segmentos sãos após a agressão miocárdica nesta doença. Infelizmente, estudamos um grupo de pacientes pequeno e talvez por esse motivo não tenhamos tido diferença estatística.

Não observamos hipercinesia compensatória na forma indeterminada de alguns segmentos miocárdicos como foi descrito por Silva (2005). Adicionalmente às outras

observações descritas nesses subgrupos, corroboramos com a hipótese do caráter progressivo de acometimento miocárdico em portadores da doença de Chagas.

Com relação ao estudo da motilidade esofágica, os índices relacionados à amplitude de contração apresentaram valores do grupo chagásico e seus subgrupos menores que do grupo controle, com diferença estatística. Não encontramos diferença estatística entre os grupos chagásico e/ou grupos indeterminado e eletrocardiográfico em relação ao grupo controle em nenhuma das variáveis dos parâmetros de Chicago V 3.0.

A manometria de alta resolução (MAR) é, atualmente, o estado da arte para o estudo da motilidade esofágica. Ela é instrumento que permite acesso aos esfíncteres e ao corpo esofágico através do estudo motor simultâneo e panorâmico que vai da faringe até o estômago (PANDOLFINO *et al.*, 2009). Mede as mudanças pressóricas do esôfago e JEG ao longo do tempo, que refletem a força e o intervalo de contração ou relaxamento dos músculos circulares do esôfago e de seus esfíncteres (BREDNOORD *et al.*, 2007). A amplitude de contração é um dos parâmetros aferidos na manometria.

Na manometria convencional, o relaxamento do EEI é medido basicamente pela pressão mínima (nadir) (Martinez *et al.*, 2015), o que pode ser confundido com pseudo-relaxamento (KATZ *et al.*, 1986). A MAR propiciou a criação de um novo parâmetro, a integral da pressão de relaxamento (IRP), baseado em múltiplos canais longitudinais, que corresponde à pressão média dos 4s de maior relaxamento pós-deglutição em um intervalo de 10s, iniciado no começo da deglutição, que corresponde ao relaxamento do EEI (LIN *et al.*, 2012). Para avaliação da amplitude de contração na manometria convencional, mede-se a pressão contrátil em 3cm, 8cm, 13cm e 18cm de distância da borda superior do EEI, não sendo avaliadas as áreas situadas entre as posições dos sensores. Com a MAR, tem-se uma visão panorâmica do corpo esofágico e, dessa forma, pode-se avaliar e classificar o vigor contrátil de cada onda de forma global. Para isso, foi criado o parâmetro da integral contrátil distal (DCI). O valor dele é encontrado integrando a amplitude (mmHg) x duração (s) x tamanho da contração do esôfago distal (cm), excedendo 20 mmHg, da zona de transição até o EEI (ROMAN *et al.*, 2012). Baseado na DCI, as ondas são classificadas em ineficazes, normais ou hipercontráteis (XIAO *et al.*, 2012). Na manometria convencional, a classificação da peristalse é feita baseada na velocidade e propagação da onda (MORAIS *et al.*, 2014). Na MAR, foi criado o parâmetro da latência distal (DL), que mede de maneira objetiva o tempo da peristalse a partir do início da deglutição até a ampola epifrênica. A DL dá-se pelo intervalo entre o início do relaxamento do esfíncter esofágico superior e o ponto de desaceleração contrátil (CDP) (PANDOLFINO *et al.*, 2011). Porém, limitações devem ser

citadas, assim, como nas classificações que utilizavam a manometria convencional, ainda há casos não passíveis de ser incluídos dentre os padrões da MAR. A manometria de alta resolução trouxe novos parâmetros para classificar a fisiologia do esôfago e os eventos que lá ocorrem, porém, a aplicabilidade clínica desses novos conceitos ainda está sendo estudada (LAFRAIA *et al.*, 2017).

Sendo a doença de Chagas a causa mais comum de distúrbio motor por desnervação esofágica (Rezende, 1993) e sabendo-se que a destruição neuronal relacionada com a infecção pelo *T.cruzi*, deve-se a mecanismos imunológicos, tem sido sugerida a possibilidade de mecanismo de autoimunidade (Teixeira; Rezende Filho, 1980) e que as alterações motoras na esofagopatia chagásica ocorrem pela destruição do plexo mioentérico do esôfago, que o mesmo acontece em diferente intensidade em cada indivíduo. Mesmo em pacientes com esôfago aparentemente normal pode haver algum grau de perda de neurônios do plexo mioentérico e alteração na motilidade, o que justifica a disfagia em pacientes com trânsito normal no exame radiológico. Radiologicamente as consequências dessa desnervação são trânsito lento do meio de contraste, sua retenção no esôfago e contrações terciárias (OLIVEIRA, 1998). Trabalhos descrevem que as alterações motoras observadas na doença de Chagas são o relaxamento parcial ou ausente do EEI e a ocorrência de aumento isobárico, simultâneo e de baixa amplitude da pressão intraesofágica após a deglutição (OLIVEIRA, 1998; MATSUDA, 2009; DANTAS, 2005). Levantamos, portanto, a possibilidade de mesmo com valores manométricos dentro dos padrões da normalidade, nossos achados possam sugerir grau discreto de desnervação esofágica.

Alguns estudos manométricos têm confirmado que 50% dos pacientes com doença crônica têm algum grau de comprometimento da junção gastroesofágica em relação ao relaxamento, havendo, portanto, tendência a alterações no grupo chagásico (EARLAM, 1972). Estas alterações podem se relacionar à Doença do Refluxo Gastroesofágico e não à Doença de Chagas, pois 30% destes pacientes (grupo indeterminado) e 37,7% (grupo eletrocardiográfico) apresentam pirose.

O questionamento seguinte foi saber se havia associação entre as variáveis ecocardiográficas e manométricas. No estudo das correlações das variáveis ecocardiográficas, manométricas, pudemos evidenciar correlações entre a função sistólica do VD, função sistólica do VE, função diastólica do VE e a amplitude de contração, mostrando não haver relação de causalidade.

Em nosso estudo obtivemos dados importantes com relação à doença miocárdica e esofágica subclínica que poderão contribuir para o melhor conhecimento dos mecanismos

relacionados à progressão da forma indeterminada para formas cardíacas e ou digestivas. Pois, devido ao polimorfismo tão característico da doença de Chagas , com comprometimento em graus variáveis, a hipótese de alterações precoces, incipientes no sistema cardíaco e digestivo nas formas indeterminada e eletrocardiográfica desta patologia e provável independência, podendo surgir um marcador biológico de progressão de doença em qualquer um dos sistemas. Acreditamos que trabalhos de coorte longitudinal serão necessários para validação de progressão da doença.

6 CONCLUSÕES

A avaliação de nossos resultados sugere que em pacientes com a forma indeterminada e eletrocardiográfica da doença de Chagas:

- 1) A função sistólica apresentou-se dentro do padrão da normalidade no grupo chagásico pela avaliação através do ecocardiograma transtorácico convencional. Na avaliação da função diastólica encontramos parâmetros dentro da normalidade no grupo chagásico. Porém, os valores médios do E' septal apresentaram-se significativamente menores no grupo chagásico e seus subgrupos e a relação E/e' significativamente maiores no grupo chagásico e seus subgrupos.
- 2) O percentual de deformidade miocárdica global apresentou-se significativamente menor, assim como, o percentual de deformidade miocárdica regional em 03 segmentos estudados dos chagásicos em relação ao controle. Nos subgrupos apresentou-se significativamente menor na porção medial da parede lateral.
- 3) Variáveis manométricas e amplitudes de contração apresentaram-se significativamente menores nos pacientes chagásicos em relação aos controles e entre os subgrupos e grupo controle.
- 4) Variáveis manométricas, amplitude de contração e variáveis ecocardiográficas que se referem à diástole, à função sistólica do VD e função sistólica do VE se correlacionaram positivamente e significativamente com coeficiente de correlação baixo.

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-bidimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. **Circulation**, v.62, n.4, p.787-799, 1980.
- ADDA, J *et al.* Low –flow, Low-gradiente severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle tracking echocardiography: a multicenter study. **Circ Cardiovasc Imaging**, v.5, n.1, p.27-35, 2012.
- AKSELROD, S. *et al.* Power spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A quantitative Probe of Beat Cardiovascular Control. **Science**, v. 213, n. 4504, p. 220-222, 1981.
- AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION CLINICAL PRACTICE COMMITTEE. Technical Review on the Clinical Use of Esophageal Manometry. **Gastroenterology**, v.128, n.128, p.209-224, 2005.
- ANDRADE *et al.*, 2011. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. **Arq Bras Cardiol**, v.97, n.(2supl3), p.1-48, 2011.
- ARREAZA, N. *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 M.M. *et al.* Early Detection of Left Ventricular Contractility Abnormalities by Two-Dimensional Speckle Tracking Strain in Chagas Disease. **Echocardiography**, v.31, p.623-630, 2014.
- BARROS, M.V. *et al.* 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.
- BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. **Neurociências, desvendando o sistema nervoso**. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2000.
- BESTETTI, R.B. *et al.* Peripheraland coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. **Cardiology**, v.86, n.3, p.202-206, 1995.
- BOECKXSTAENS, G.; ROHOF, W.O. Patophysiology of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterol Clin N Am**, v.43, p.15-25, 2014.

BOGTE, A. *et al.* Normal values for esophageal high-resolution manometry. **Neurogastroenterol Motil**, v.25, n.762, p.e579, 2013.

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**. 2006. Tese de Doutorado. Pós-graduação em Fisiopatologia Médica. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, 2006.

BRASIL A. Aperistalsis do esôfago. **Rev Gastroenterol**, v.1, p.21,1955.

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

BREDENOORD, A.J.; SMOUT, A.J.P.M. High –resolution manometry of the esophagus: more than a colorful view on esophageal motility? **Expert Rev Gastroenterol Hepatol.**, v.1, n.1, p.61-9, 2007.

BUCKBERG, G. *et al.* Ventricular torsion and untwisting: Further insights into mechanics and timing interdependence: A viewpoint. **Echocardiography**, v.28, p.782-804, 2011.

CAPUANI, L. *et al.* Mortalidade entre doadores de sangue soropositivos e soronegativos para a doença de Chagas (1996-2000) em São Paulo, Brasil: Um estudo de ligação de atestado de óbito. **Plos Neglected tropical diseases**, v.14, n.11, p.e0008871, 2017.

CAROD-ARTAL, F.J. *et al.* Chagas cardiomipathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. **Stroke**, v.36, n.5, p.965-970, 2005.

CARRASCO, G.H. *et al.* 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. *et al.* Sympatho-vagal Balance in Humans under Stressing Conditions. **Ann Intern Conf IEEE Eng Med Biol Soc**, v.13, p.662-663, 1991.

CHADALAWADA, S. *et al.* Risk of Chronic Cardiomyopathy Among Patients. With the Acute Phase or Indeterminate Form of Chagas Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open**, v.3, n.8, p.2015072, 2020.

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.

CHO, G.Y. *et al.* Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v.54, n.7, p.618-24, 2009.

CIANCIULLI, T.F. *et al.* Speckle tracking echocardiography in the indeterminate form of Chagas disease. **Echocardiography**, v.38, p.39-46, 2021.

CLAUDHRY, S.R.; BHIMJI, S.S. Anatomy, Thorx, Esophagus. **Stat Pearls**, v.20, 2018. Disponível: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482513/>>. Acesso em: 2 abr. 2018.

COLABORADORES DO ESTUDO DE CARGA GLOBAL DE DOENÇAS DE 2013. Incidência global, regional e nacional, prevalência e anos vividos com deficiência por 301 doenças agudas e crônicas e lesões em 188 países, 1990–2013: uma análise sistemática para o Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v.386, n.9995, p.743-800, 2015. Epub 2015, 7 de junho. Pmid: 26063472. Ver artigoPubMed / NCBI Google Scholar

COMBELLAS, I. *et al.* Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas' heart disease. **Br Heart J**, v.53, p.298-309, 1985.

CONNERS E.E. *et al.* Uma revisão sistemática global da prevalência da doença de Chagas entre migrantes. **Acta Trop**, v.156, p.68-78, 2016. Epub 2016, 8 de janeiro. Pmid: 26777312. Ver artigoPubMed / NCBI Google Scholar

COSTA, P.; REZENDE, J.M. Pressão basal do esfíncter inferior do esôfago no megaesôfago chagásico. **Rev Assoc Med Bras.**, v.24, p.269-72, 1978.

CSENDES, A.; STRAUSZER, T.; URIBE, P. Alterations in normal esophageal motility in patients with Chagas disease. **Am J Dis**, v.20, p.437, 1975.

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.

D'AVILA, D.F. *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'HOOHE, J. Principles and different techniques for speckle tracking. In: MARWICK, T.H.; YU, C.M.; SUN, J.P. **Myocardial imaging: tissue Doppler and speckle tracking**. Massachusetts, Blackwell Publishing. 2007, p. 17-25.

DANTAS, R.O.; APRILE, L.R. Esophageal contractions in Chagas' disease and idiopathic achalasia. **J Clin Gastroenterol**, v.39, n.10, p.863-8, 2005.

DANTAS, R.O. Comparação entre acalásia idiopática e acalasia conseqüente à doença de Chagas. **Arq Gastroenterol**, v.40, n.2, p.126-30, 2003.

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

- DANTAS, R.O. *et al.* Lower esophageal sphincter pressure in Chagas' disease. **Dig Dis Sci**, v.35, n.4, p.508-12, 1990.
- DIAMANT, N.E. Physiology of esophageal motor function. **Gastroenterol Clin North Am**, v.18, n.2, p.179-94, 1989.
- 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. *et al.* 2º Consenso Brasileiro de Doença de Chagas, 2015. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v.49, Supl.1, p.3-60, 2016. Pmid: 27982292. Ver artigo PubMed / NCBI Google Scholar
- DIAS, J.C. Iniciativa do Cone Sul para a eliminação das populações domésticas de *Triatoma infestans* e a interrupção da doença de Chagas transfusional. Aspectos históricos, situação atual e perspectivas. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.102, n.(Supl 1), p.11-18, 2007. Pmid: 17891281. Ver artigo PubMed / NCBI Google Scholar
- DIAS, J.C. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.22, n.3, p.147-56, 1989. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821989000300007>.
- EARLAM, R.J. Gastrointestinal aspects of Chagas disease. **The American Journal of Digestive Diseases**, v.17, p.559-571, 1972.
- FONSECA, A.L.; MARTINS, W.P. Evaluation of Chagas' disease by echocardiography. **Experts in Ultrasound: Reviews and Perspectives**, v.2, n.2, 2010.
- FORICHON, E. **Contribution aux estimations de morbidité et de mortalité dans la maladie de Chagas**. Toulouse (France): Univers. Paul Sabatier, 1974.
- GADIOLI, L.P. *et al.* The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. **J Nucl Cardiol**, v.25, n.1, p.75-83, 2018.
- GALLO JUNIOR, L. *et al.* Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. **Cardiology**, v.60, n.3, p.147-162, 1975.
- GAMBLE, W.H. *et al.* A critical appraisal of diastolic time intervals as a measure of relaxation in left ventricular hypertrophy. **Circulation**, v. 68, p.76-87, 1983.
- GARCIA ALVAREZ, A. *et al.* Myocardial Deformation Analyses in Chagas Heart Disease with the use of Speckle Tracking Echocardiography. **J. Cardiac Fail**, v.17, p.1028-1034, 2011.
- GERBI, F.C. *et al.* Heart rate variability in the frequency domain in chronic Chagas disease: Correlation of autonomic dysfunction with variables of daily clinical practice. **Int J Cardiol**, v.150, n.3, p.357-8, 2011.

GEYER, H. *et al.* Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. **J Am Soc Echocardiogr**, v.23,n.4, p.351-69, Apr. 2010.

GHOSH, S.K. *et al.* Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v.290, p.G988-97, 2006.

GODOY, R.A. Estudo da esofagopatia chagásica crônica por meio do método eletromanométrico e da prova da metacolina em pacientes com e sem dilatação do esôfago. **Rev Goiana de Med**, v.18, p.1-73, 1972.

GOMES, V.A.M. *et al.* Analyses of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. **J AM Soc Echocardiogr**, v.29, n.7, p.679-88, 2016.

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

GUTMAN, J.; WANG, Y.S.; SCHILLER, N.B. Normal left atrium function determined by-2-dimensional echocardiography. **Am J Cardiol**, v.51, p.336-40, 1983.

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

HERSHCOVICI, T.; MASHIMO, H.; FASS, R. The lower esophageal sphincter. **Neurogastroenteral motil**, v. 23, 819-30, 2011.

HELLE-VALLE, T.; REMME, E.W. Clinical assessment of the left ventricular rotation and strain: a novel approach for quantification of function in infarcted myocardium and its border zones. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.297, n.1, p.H257-H267, 2009.

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.

HOLLOWAY, R.H. The antireflux barrier and mechanisms of reflux. **Bailleres Clin Gastroenterol**, v.14, n.5, p.681-99, 2000.

IANNI, B.M. *et al.* 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.

JOHN SUTTON, M.G. *et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular filling and septal and posterior wall dynamics in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. **Circulation**, v.57, p.512-520, 1978.

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.; SOARES, J.D. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva maneuver in Chagas' disease without overt manifestation. **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.

KAHRILAS, P.J.; CLOUSE, R.E.; HOGAN, W.J. American Gastroenterological Association medical position statement on the clinical use of esophageal manometry. **Gastroenterology**, v.107, n.6, p.1865-884, 1994.

KAHRILAS, P.J. *et al.* International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. **Neurogastroenterol Motil**, v.27, n.2, p.160-74, 2015.

KASNER, M. *et al.* Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction – A comparative Doppler-Conductance catheterization study. **Circulation**, v.116, p.637-647, August 2007.

KATZ, P.O. *et al.* Apparent complete lower esophageal sphincter relaxation in achalasia. **Gastroenterology**, v.90, n.4, p.978-83, Apr. 1986.

KITNEY, R. *et al.* Transient Interactions Between Blood Pressure, Respiration and Heart Rate in Man. **J Biomed Eng**, v.18, p.89-100, 1985

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

KOBERLE, F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: The pathology of American Trypanosomiasis. **Adv Parasito.**, p.63-73, 1968.

KOUZU, H. *et al.* Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. **J Am Soc Echocardiogr**, v.24, n.2, p.192-9, 2011.

LAFRAIA, F.M.; HERBELLA, F.A.M. A pictorial presentation of esophageal high resolution manometry current parameters. **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v.30, n.1, p.69-71, 2017.

LARANJA, F.D. *et al.* Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. **Circulation**, v.14, n.6, p.1035-1060, 1956.

LEE, K. J. **Princípios de otorrinolaringologia: Cirurgia de cabeça e pescoço**. 9. ed. São Paulo: Artmed, 2010.

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

LIN, Z. *et al.* Refining the criterion for an abnormal Integrated Relaxation Pressure in esophageal pressure topography based on the pattern of esophageal contractility using a classification and regression tree model. **Neurogastroenterol Motil**, v.24, n.8, p.e356-63, Aug. 2012. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01952.x. Epub 2012 Jun 20.

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.

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

MANNE-GOEHLER, J.; REICH, M.R.; WIRTZ, V.J. Acesso à atenção à doença de Chagas nos Estados Unidos: uma análise dos sistemas de saúde. **Am J Trop Med Hyg**, v.93, n.1, p.108-113, 2015. Epub 2015, 18 de maio. Pmid: 25986581. Ver artigoPubMed / NCBI Google Scholar

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

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

MARINO, V.S.P. *et al.* Sympathetic Dysautonomia in Heart Failure by 123MIBG: comparation between Chagasic, non-Chagasic and heart transplant patients. **Arq Bras Cardiol**, v.11, n.2, p.182-190, 2018.

MARTINEZ, J.C. *et al.* Clinical, endoscopic and manometric features of the primary motor disorders of the esophagus. **ABCD, Arq Bras Cir Dig**, v.28, n.1, p.32-35, 2015. ISSN 0102-6720

MARTINS-MELO, F.R. *et al.* A carga de doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 1990-2016: uma análise subnacional do Global Burden of Disease Study 2016. **PLoS Negl Trop Dis**, v.12, n.6, p.e0006559, 2018. pmid: 29864133. Ver artigoPubMed / NCBI Google Scholar.

MARWICK, T.H. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? **J Am Coll Cardiol**, v.47, n.7, p.1313-27, Apr. 2006.

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

MATSUDA, N.M.; MILLER, S.M.; EVORA, P.R. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. **Clinics**, v.64, n.12, p.1219-24, 2009.

MENEZES JUNIOR, A.S. *et al.* Variabilidade da Frequência cardíaca em pacientes com doença de Chagas. **Reblampa**, v.13, n.3, p.139-142, 2000.

MIGLIORE, R.A. *et al.* Diastolic function in Chagas' disease. **Medicina**, Buenos Aires, v.50, p.537-542, 1990.

MIRANDA, C.H. *et al.* Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Med**, v.52, n.4, p.504-10, 2011.

MITTAL, R.K.; BALABAN, D.H. The esophagogastric junction. **N Engl J Med**, v.27, n.336, n.13, p.924-932, Mar. 1997.

MIZUGUSHI, Y. *et al.* Concentric left ventricular hypertrophy brings deterioration of systolic longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation in hypertensive patients with preserved left ventricular pump function. **J Cardiol**, v.55, n.1, p.23-33, 2010.

MONTANARI, T. **Histologia**: texto, atlas e roteiro de aulas práticas. 3 ed. Porto Alegre: Ed. da Autora, 2016, 229p

MORAIS, D.J.; LOPES, L.R.; ANDREOLLO, N.A. Dysphagia after antireflux fundoplication: endoscopic, radiological and manometric evaluation. **ABCD, Arq Bras Cir Dig**, v.27, n.4, p.251-255, Dec. 2014. ISSN 0102-6720 .

MOR-AVIV, V. *et al.* Current and evolving ecocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v.24, n.3, p.277-313, 2011.

MURRAY, J.A.; CLOUSE, R.E.; CONKLIN, J.L. Components of the standard esophageal manometry. **Neurogastroenterol Motil**, v.15, p.591-606, 2003.

NAGUEH, S.F. *et al.* Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. **Circulation**, v.98, p.1644-1650, 1998.

NAHUM, J. *et al.* Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. **Circ Cardiovasc Imaging**, v.3, n.3, p.249-56, 2010.

NAKAI, H. *et al.* Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography correlation with diabetic duration. **Eur J Echocardiogr**, v.10, n.8, p.926-32, 2009.

NAKATANI, S. Left Ventricular rotation and twist: why should we learn? **J Cardiovasc Ultrasound**, v.19, n.1, p.1-6, Mar. 2011.

NASI, A.; MICHELSON, N.H. **Avaliação Funcional do Esôfago**: manometria e pH - metria esofágicas. São Paulo: Roca 2001.

- NG, A.C. *et al.* Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 Diabetes Mellitus. **Am J Cardiol**, v.104, n.10, p.1398-401, 2009.
- NICODEME, F. *et al.* Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. **Neurogastroenterol Motil**, v.26, n.3, p.353-60, 2014.
- NUNES, M.C. *et al.* Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. **J Am Soc Echocardiogr**, v.22, n.1, p.82-8, 2009.
- NUNES, M.C. *et al.* Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas dilated cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, v.94, n.1, p.79-85, 2004.
- NUNES, M.C. *et al.* Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **J Am Coll Cardiol.**, v.62, n.9, p.767-76, 2013. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.046.
- OEZCELIK, A.; DEMEESTER, S.R. General Anatomy of the Esophagus. **Thoracic Sugery Clinics**, v.21, n.2, p.289-97, 2011.
- OLIVEIRA, R.B. *et al.* The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas disease. **Am J Gastroenterol**, v.90, p.1119-1124, 1995.
- OLIVEIRA, R.B. *et al.* Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. **Am J Gastroenterol**, v.93, n.6, p.884-9, 1998.
- OLIVEIRA, J.S.M. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. **Am Heart J.**, v.110, p.1092-1098, 1985.
- OMMEN, S.R. *et al.* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. **Circulation**, v.102, p.1788-1794, 2000.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Doença de Chagas na América Latina: uma atualização epidemiológica com base nas estimativas de 2010. **Wkly Epidemiol Rec**, v.90, n.6, p.33-43, 2015. pmid: 25671846. Ver artigo PubMed / NCBI Google Scholar
- ORIA, J.; RAMOS, J. Alterações do metassimpático do coração nos portadores de megacôlono. **Arq Bras Cardiol**, v.2, p.311-316, 1949.
- ORTIZ, J. *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.
- PANDOLFINO, J.E. *et al.* Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. **Gastroenterology**, v.130, n.3, p.639-49, 2006.

PANDOLFINO, J. E.; KIM H.; GHOSH, S. K. et al. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. **Am J Gastroenterol**, v. 102, n. 5, p. 1056-1063, 2007.

PANDOLFINO, J.E. *et al.* High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. **Neurogastroenterol Motil**, v.21, n.8, p.796-806, Aug. 2009.

PANDOLFINO, J.E. *et al.* Distal esophageal spasm in high-resolution esophageal pressure topography: defining clinical phenotypes. **Gastroenterology**, v.141, n.2, p.469-75, Aug. 2011.

PANDOLFINO, J.E. *et al.* Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. **Am J Physiol Gastrointest Liver**, v.290, n.5, p.G1033-40, 2006.

PANDOLFINO, J.E. *et al.* High – resolution manometry of the EGJ: na analysis of crural diafragma function in GERD. **Am J Gastroenterol**, v.102, p.1056-63, 2007.

PARADA, H. *et al.* 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.

PARK, Y.H.; KANG, S.J. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in pacientes with anterior-wall acute myocardial infarction. **J Am Soc Echocardiogr**, v.21, n.3, p.262-7, 2008.

PAZIN FILHO, A. *et al.* Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. **Brazilian jornal of medical and biological research**, v.39, p.483-487, 2006.

PEREIRA-BARRETO, A.C. *et al.* Forma indeterminada da doença de Chagas - uma doença polimórfica. **Arq Bras Cardiol**, v.55, p.347-353, 1990.

PETKO, C. *et al.* Echocardiographic evaluation of children with systemic ventricular dysfunction treated with carvedilol. **Pediatr Cardiol**, v.31, n.6, p.780-784, 2010.

PINOTTI, W.H. Contribuição para o estudo da fisiopatologia do megaesôfago. **Rev Goiana Med**, v.14, p.137-68, 1968.

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. *et al.* 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. *et al.* Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. **J. Am. Soc. Echocardiogr.**, v.9, p.736-760, 1996.

RAMIRES, F.J.A. *et al.* Aldosterone Antagonism in an inflammatory state; evidence for myocardial protection. **JRAAS**, v.7, p.162-167, 2006.

RASSI JR., A.; RASSI, S.G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: asystematic review of observational studies. **Circulation**, v.115, n.9, p.1101-8, 2007.

RASSI, A.J.L. *et al.* 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 FILHO, J. **Estudo cintilográfico do trânsito esofágiano na esofagopatia chagásica crônica**. 1985. (Tese). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 1985.

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> .

REZENDE, J.M.; LAUAR, K.; OLIVEIRA, A.R. Aspectos clínicos e radiológicos da aperistalsis do esôfago. **Rev Bras Gastroenterol**, v.12, p.247-262, 1960.

REZENDE, J.M. Manifestações digestivas da da doença de Chagas. In: DANI, R.; PAULA CASTRO, L. **Gastroenterologia Clínica**. 3.ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1993.

RIBEIRO, A.L. *et al.* Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **Am Heart J**, v.141, p.260-284, 2001.

RIBEIRO, J.B.S. *et al.* Medidas das Pressão do esfíncter esofágico inferior por manobras inspiratórias padronizados. **ABCD**, v.28, n.33, p.174-7, 2015.

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.R.S. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. **Rev Bras Hipertens**, v.12, p.14-20, 2005.

ROCHA, E.S. *et al.* Volume do atrio esquerdo como preditor de morte em miocardiopatia chagásica dilatada. **Revista Brasileira de Ecocardiografia**, v.17, n.4, p.29-36, 2004.

ROMAN, S. *et al.* Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high-resolution esophageal pressure topography (EPT). **Am J Gastroenterol**, v.107, n.1, p.37-45, Jan. 2012.

ROSENBAUM, M.B.; ALVAREZ, A.J. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. **Am Heart J**, v.50, n.4, p.492-527, 1955.

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

SANDERSON, J.E. *et al.* Left ventricular relaxation and filling in hypertrophic cardiomyopathy. **Br Heart J**, v.40, p.596-601, 1978.

SANTOS, E.F. *et al.* Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis. **PLoS Negl Trop dis**, v.14, n.8, p.e0008445, 2020.

SANTOS, C.M.; CASSIANI, R.A.; DANTAS, R.O. Alterações na deglutição na doença de Chagas. **Rev Bras Cli Med**, São Paulo, v.10, n.3, p.219-21, 2012.

SANTOS JUNIOR O.R *et al.* Speckle tracking echocardiographic deformation indices in Chagas and idiopathic dilated cardiomyopathy: Incremental prognostic value of longitudinal strain. **PLoS ONE**, v.14, n.8, p.e0221028, 2019.

SCHMUNIS, G.A.; YADON, Z.E. Doença de Chagas: um problema de saúde latino-americano tornando-se um problema de saúde mundial. **Acta Trop**, v.115, n.(1–2), p.14-21, 2010. Epub 20 de novembro de 2009. Pmid: 19932071. Ver artigo PubMed / NCBI Google Scholar.

SENGUPTA, P. *et al.* Left ventricular structure and function (Basic science for cardiac imaging). **J Coll Cardiol**, v.48, p.988-2001, 2006.

SERRI, K. *et al.* Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v.47, n.60, p.1175-81, 2006.

SHAKER, R. *et al.* **Principles of deglutition**: a Multidisciplinary text for swallowing and its disorders. New York: Springer, 2013.

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

SHEPHERD, K.L. *et al.* The impact of continuous positive airway pressure on the lower esophageal sphincter. **Am J Physiol**, v.292, p.1200-1205, 2007.

SILVA, C.E.S. *et al.* Doppler tecidual, Tissue tracking, Strain Rate e Strain. Para que serve isso tudo? **Revista Brasileira de Ecocardiografia**, v.15, n.4, p.17-27, 2002.

SILVA, C.E.S. *et al.* Evaluation of segmentary Contractility in Chagas Disease by Using the Integral of the Myocardial Velocity Gradient (Myocardial Strain) Obtained through Tissue Doppler Echocardiography. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.84, n.4, 2005.

SIMÕES, M.V. *et al.* Cardiomiopatia da doença de Chagas. **Int J Cardiovasc Sci**, v.31, n.2, p.173-189, 2018.

SINAN, MINISTERIO DA SAÚDE - SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (<http://sinan.saude.gov.br>)

SIQUEIRA-BATISTA, R.; MORAES, H.P.; HAHN, M.D. **Patogenia e Patologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2007, p.57-74.

SITIA, S. *et al.* Detection of preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. **Int J Cardiol**, v.160, n.1, p.8-14, 2012.

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

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA. Avaliação funcional do esfíncter esofágico inferior por manometria esofágica. **GE J Port Gastreterol**. v.19, n.2, p.59-6, 2012.

STOLF, N.A. *et al.* Biopsia endomiocárdica do ventrículo direito-técnica e resultados preliminares. **Arq Bras Cardiol**, v.32, n.4, p.221-225, 1978.

STRAUSS, D.G. *et al.* ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. **Heart**, v.97, n.5, p.357-61, 2011. doi: doi: 10.1136/hrt.2010.210047.

TARUFI, W.L.; RASO, P. Lesões do sistema nervoso autônomo do camundongo albino na tripanosomíase. **Rev Hospital (Rio)**, v.62, p.1325-1342, 1962.

TEIXEIRA, M.L. *et al.* Chagas' disease: selective affinity and cytotoxicity of trypanosome cruzi-immune lymphocytes to parasympathetic ganglion cells. **Mm Inst Oswaldo Cruz**, v.75, n.3-4, p.33-45, 1980.

TEN HARKEL, A.D.J. *et al.* Assessment of Cardiovascular Reflexes: Influence of Posture and Period of Preceding. **Rest J Appl Physiol.**, v.68, p.147-153, 1990.

TORRENT-GUASP, F. *et al.* The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. **Semin Thorac Cardiovasc Surg**, v.13, p.301-319, 2001.

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.

TSANG, T.S.M. *et al.* Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. **Am J Cardiol**, v.90, p.1284-9, 2002.

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

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

XAVIER, S.S.; SOUSA, A.S.; MORENO, A.H. Application of the New Classification of Cardiac Insufficiency (ACC/AHA) in chronic Chagas cardiopathy: A critical analyses of the survival curves. **Revista da SOCERG**, v.18, p.227-232, 2005.

XIAO, Y. *et al.* High-resolution manometry correlates of ineffective esophageal motility. **Am J Gastroenterol**, v.107, n.11, p.1647-54 Nov, 2012.

YINGCHONCHAROEN *et al.* Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.26, p.185-91, 2013.

YU C.M. *et al.* Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. **J AM Coll Cardiol**, v.49, n.19, p.1903-14, May. 2007.

YU, C.M. *et al.* Progression of systolic abnormalities in patients with 'isolated' diastolic heart failure and diastolic dysfunction. **Circulation**, v.105, p.1195-1201, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES MINIMAS DA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR, MOTILIDADE ESOFÁGICA E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA EM PACIENTES COM FORMAS EVOLUTIVAS DISTINTAS DA DOENÇA DE CHAGAS

Pesquisador: DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 66970017.0.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.781.090

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Projeto de Doutorado em ciências médicas. Orientador por Miguel Ângelo. ORÇAMENTO: R\$ 7802,00 (próprio). CRONOGRAMA: JAN/17 a JAN/19.

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 morbi-mortalidade. Evidências já demonstraram a depressão parassimpática nesses pacientes e presença de miocardiopatia e alterações digestivas. Assim insiste-se na necessidade de identificar-se precocemente quais os pacientes no contexto da doença na forma indeterminada apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de formas mais graves tais como cardiopatia chagásica crônica. Acredita-se que a avaliação autonômica e ecocardiográfica identifique subgrupos distintos de risco. O presente estudo tem como objetivo estudar a motilidade esofágica e função ventricular com análise de speckle tracking e sua relação com variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos chagásicos na forma indeterminada. A metodologia utilizada será um estudo de coorte transversal com ênfase diagnóstica onde serão estudados pacientes com forma indeterminada, forma eletrocardiográfica com função normal e forma com alterações digestivas da doença de Chagas submetidos a avaliação com questionários, exames de ecocardiografia, eletrocardiografia ambulatoriais contínua de 24hs e manômetros de alta resolução. O estudo será realizado no Laboratório de Pesquisa em Gastreenterologia do

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.781.090

Departamento de Medicina Clínica e serviço de Cardiologia do HUWC. Período de março de 2016 a dezembro de 2017. Serão incluídos pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas em dois métodos diferentes: imunofluorescência indireta e método de imunoabsorção ligado à enzima (ELISA); Idade entre 18 e 55 anos; Ambos os gêneros. Serão excluídos pacientes com hipertensão arterial sistêmica; História de doença arterial coronariana; Episódio prévio sugestivo de doença reumática aguda; Diabetes mellitus ou tolerância reduzida a glicose; Disfunção tireoidiana; Insuficiência cardíaca (IC); Insuficiência renal crônica (IRC); DPOC; Distúrbios hidroeletrólíticos; Anemia Hb > 10g/dl; Consumo superior a 20g de etanol por dia; Qualquer outra doença significativa, crônica ou aguda; Utilização de medicamentos com efeito sobre o aparelho cardiovascular ou sistema nervoso autônomo. Serão avaliados sessenta indivíduos divididos em quatro grupos de 15 indivíduos cada (Controle; Forma indeterminada; Alterações ao ECG e Função ventricular; Acalasia). Com base em uma lista de 400 pacientes com diagnóstico de doença de Chagas do Ambulatório de Cardiologia do HUWC, será realizada a análise do prontuário e realizado posterior contato telefônico para avaliação dos critérios de inclusão e exclusão. Os indivíduos do grupo controle serão selecionados baseados em lista de doadores do banco de sangue do Hemoce com sorologia negativa para doença de Chagas.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL:

- Estudar alterações mínimas da função cardiovascular pelo método de speckle tracking e variabilidade da frequência cardíaca e alterações da função esofágica pela manometria de alta resolução. Estabelecer um coorte de pacientes chagásicos com alterações mínimas ou discretas da função cardiovascular ou esofágica. Reestudar esse coorte após 01 ano.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Mensuração da variabilidade do RR pela avaliação eletrocardiográfica
- Mensuração das funções ventriculares (sistólica, diastólica) pelo ecocardiograma transtorácico.
- Mensuração da dinâmica da contração ventricular pelo ecocardiograma transtorácico.
- Mensuração da função motora esofágica
- Estudar a correlação entre alterações mínimas e os estados da doença de Chagas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No que se refere aos riscos há descrição no TCLE: "Serão colhidas amostras de sangue para análise. O desconforto na colheita de sangue, será apenas de uma picada de agulha descartável,

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3281-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.781.090

para que não haja contaminação. Este procedimento, não lhe trará mal, e o risco será muito pequeno, uma vez que será realizado utilizando-se de pessoal treinado, e em ambiente e materiais adequados. Para realização da avaliação da variabilidade RR será utilizado um aparelho digital de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial, e não causará desconforto ou mal ao paciente. O ecocardiograma, ultrassom do coração será realizado utilizando um aparelho de ultrassom, semelhante aos aparelhos de ultrassom de outros órgãos, e não causará desconforto, ou mal ao paciente. A manometria do esôfago é realizada através da colocação de um fino tubo de plástico flexível pelo nariz. A narina e a cavidade oral serão anestesiadas com lidocaína spray, em jatos, que dá uma sensação de dormência (anestesia) na garganta por aproximadamente quinze minutos. É um procedimento que não causa dor, podendo ocasionar apenas leve desconforto respiratório ou náuseas na maioria das pessoas. O exame é realizado com um jejum prévio de três horas, com o paciente deitado."

No que se refere aos benefícios há descrição no TCLE: "Com esses exames realizados poderá ser possível o diagnóstico em fases iniciais de acometimento da doença, havendo a possibilidade de evitar alterações mais graves."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora apresentou TCLE, orçamento, cronograma, declaração de concordância dos pesquisadores; fiel depositário; currículo dos pesquisadores; autorização do chefe de pesquisa da cardiologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

pesquisa exequível

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Apresentar relatório após o término do estudo. Previsto para fevereiro de 2019.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3281-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 2.781.090

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_856560.pdf	18/05/2018 11:32:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Danielle_doutorado.docx	18/05/2018 11:31:45	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	03_TCLE_Danielle_Leopoldino.docx	18/05/2018 11:16:01	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Cronograma	08_Cronograma_Danielle_doutorado.docx	28/03/2017 09:21:14	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Orçamento	04_Orçamento_Danielle.docx	28/03/2017 09:21:05	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Outros	10_Termo_de_compromisso.pdf	20/02/2017 10:16:36	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Outros	09_Fiel_depositario.pdf	20/02/2017 10:16:19	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	07_Declaracao_de_concordancia.pdf	20/02/2017 10:15:57	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Outros	06_CV_DrMiguel.pdf	20/02/2017 10:15:40	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Outros	06_CV_DANIELLE.pdf	20/02/2017 10:15:12	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Outros	05_Autorizacao_local_pesquisa.pdf	20/02/2017 10:12:11	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Outros	00_Carta_de_encaminhamento.pdf	20/02/2017 10:11:29	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito
Folha de Rosto	01_Folha_de_rosto_Danielle.pdf	20/02/2017 10:10:58	DANIELLE MELO DE LEOPOLDINO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 23 de Julho de 2018

Assinado por:

**Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)**

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

APÊNDICE B – MANOMETRIA CHAGAS

	Formas (D.Chagas)													
	Média	DP	MED	P25	P75	Mín	Máx	Média	DP	MED	P25	P75	Mín	Máx
peso em Kg	68.26	14.85	69.8	57.5	76.8	44.8	101	74.35	13.11	75	63	84	52	104
altura em cm	164.73	8.87	167	160	171	144	180	161.86	7.58	163	158	167	143	182
índice de massa corporal (kg/m ²)	25.04	4.56	24.7	21.2	28	17.6	35.7	28.4	4.91	27.5	25.8	31.3	20.2	41.6
idade em anos	39.08	10.08	40	29	47	26	56	47.03	9.58	49	40	54	18	67
área superfície corpórea (m ²)	1.74	0.21	1.74	1.59	1.88	1.38	2.14	1.78	0.17	1.81	1.66	1.89	1.44	2.1
massa VE/β	120.04	37.36	114	86.34	148	75.52	188.32	148.09	38.82	150	111	175	85	222
índice massa VE/ g/m ²	69.21	18.56	72.09	55	84	40	91	83	21.17	88	62	99	49	128
espessura relativa parede	0.35	0.07	0.35	0.3	0.39	0.24	0.47	0.33	0.05	0.33	0.29	0.36	0.24	0.44
AO (mm)	28.2	3.97	29	27	30	22	35	28.54	4.77	30	24	32	21	39
AE (mm)	33.6	4.12	34.5	31	36	25	39	37.8	4.12	38	34	41	29	47
SIV (mm)	8.3	1.16	8.5	8	9	6	10	8.14	1.29	8	7	9	6	11
PP (mm)	8.2	1.93	7.5	7	10	6	11	8.37	1.29	8	7	9	6	11
DIVED (mm)	44.4	4.06	46.5	42	47	36	48	50.83	4.83	52	47	54	42	61
DIVES (mm)	27.7	3.47	26.5	25	31	23	32	32.11	4.37	33	29	34	24	41
FE (%)	67.7	6.4	65.5	64	74	60	79	63.25	14.64	65	60	71	10	78
D (%)	37.8	5.45	36	34	43	32	48	36.2	6.77	36	32	40	8	47
VIAE (ml/m ²)	23.4	6.21	23.86	18.22	28.73	15.05	32.81	27.73	7.58	27.47	22.58	33.38	11.8	45.67
ONDAE (m/s)	0.65	0.13	0.68	0.52	0.73	0.46	0.87	0.7	0.17	0.68	0.55	0.85	0.41	1.02
ONDA A (m/s)	0.46	0.09	0.45	0.39	0.48	0.36	0.63	0.6	0.21	0.52	0.41	0.81	0.26	0.97
RELAÇÃO E/A	1.41	0.21	1.41	1.28	1.61	1	1.69	1.31	0.63	1.22	0.88	1.49	0.56	3.84
VD (cm)	14.1	4.51	14	11	14	10	26	17.6	4.86	18	14	22	9	26
E' LAT (cm/s)	14.4	2.63	14.5	13	15	10	20	13.12	3.87	12	10	16	6	22
E' SEP (cm/s)	13.1	2.18	12.5	12	14	10	17	9.1	2.64	9	7	10	5	16
E/e' (cm/s)	4.99	1.17	4.66	4.33	5.42	3.06	6.69	8.06	2.53	7.57	6.25	9.44	4.36	14.66
E/e' (cm/s)	4.59	1.12	4.55	3.8	5.21	3.06	6.4	5.67	1.84	5.81	4.22	6.3	2.82	9.77
SVD (cm/s)	13.9	2.51	14	12	15	10	18	12.95	2.6	13	11	13	10	23
GLOBAL (%)	-22.29	2.67	-22.05	-22.5	-21	-29	-19	-20.25	2.03	-20.3	-21.9	-19	-23.9	-16
ANTERO SEPTAL BASAL (%)	-18.5	4.3	-19	-21	-17	-27	-11	-17.77	4.25	-18	-20	-15	-29	-9
ANTERO SEPTAL MEDIAL (%)	-21.9	4.95	-21.5	-23	-18	-34	-17	-19.91	4.37	-19	-22	-17	-29	-8
ANTERO SEPTAL APICAL (%)	-24.8	5.65	-24.5	-27	-19	-38	-19	-23.09	4.18	-23	-25	-21	-35	-14
ANTERIOR BASAL (%)	-21.7	4.42	-22.5	-24	-18	-29	-14	-18.72	4.37	-18	-22	-16	-28	-10
ANTERIOR MEDIAL (%)	-23.2	4.85	-24	-26	-22	-29	-15	-20.58	3.07	-21	-22	-18	-28	-14
ANTERIOR APICAL (%)	-24	5.81	-25.5	-27	-21	-33	-13	-23.1	4.89	-23	-26	-19	-35	-12
LATERAL BASAL (%)	-18.8	5.01	-18.5	-21	-15	-29	-13	-18.9	4.97	-20	-23	-15	-28	-8
LATERAL MEDIAL (%)	-23.4	3.13	-23	-25	-22	-28	-17	-19.63	4.27	-19	-23	-16	-29	-12
LATERAL APICAL (%)	-25	2.67	-24.5	-28	-23	-29	-21	-21.55	8.4	-23	-25	-19.1	-32	21
POSTERIOR BASAL (%)	-20.9	4.23	-20	-25	-18	-27	-15	-17.72	7.35	-18	-22	-15	-33	14
POSTERIOR MEDIAL (%)	-24.3	3.97	-24.5	-28	-20	-29	-18	-19.45	7.89	-20	-23	-17	-32	17
POSTERIOR APICAL (%)	-25.1	5.34	-24	-27	-23	-38	-19	-23.27	3.7	-23	-26	-21	-31	-14

	Formas (D. Chagas)														
	Média	DP	MED	P25	P75	Mín	Máx	Média	DP	MED	P25	P75	Mín	Máx	
	controle										CHAGÁSICO				
INFERIOR BASAL(%)	-22.2	4.49	-19.5	-27	-19	-29	-18	-19.3	3.38	-19	-22	-18	-26	-11	
INFERIOR MEDIAL(%)	-23.4	3.06	-22	-24	-22	-31	-21	-21.27	3.1	-21	-24	-19	-26	-16	
INFERIOR APICAL(%)	-24.5	4.35	-25.5	-28	-22	-29	-15	-24.13	4.16	-25	-26	-21	-34	-14	
SEPTAL BASAL(%)	-18.8	4.05	-17	-21	-15	-27	-15	-16.74	3.96	-16	-19	-14	-26	-11	
SEPTAL MEDIAL(%)	-22.3	3.77	-21.5	-24	-19	-29	-18	-20.09	3.56	-20	-23	-17	-29	-14	
SEPTAL APICAL(%)	-24.4	4.33	-25	-26	-21	-33	-17	-23.19	4.5	-22.5	-26	-20	-33	-15	
Frequência cardíaca (bpm)	68.9	9.05	65.5	61	75	60	86	63.4	10.81	65	54	72	41	90	
Intervalo PR (ms)	0.17	0.03	0.16	0.16	0.2	0.12	0.2	0.19	0.03	0.2	0.16	0.2	0.12	0.24	
Amplitude QRS (ms)	0.12	0.02	0.12	0.12	0.12	0.1	0.16	0.12	0.02	0.12	0.12	0.12	0.1	0.2	
les basal respiratory min(mmHg)	25.55	13.5	21.15	14.5	35.5	7.3	52.9	20.79	15.12	17.9	11	28.7	-9.1	68.9	
les basal respiratory mean (mmHg)	38.07	15.55	37.9	23.4	48	16.1	70.1	31.44	14.38	28.6	19.6	40.4	12.9	79	
UES MEAN (mmHg)	64.73	26.66	62.5	41.4	85.2	9.8	115.2	69.15	30.98	62.8	54.7	77.2	11.5	186.6	
les mean residual pressures(mmHg)	12.59	10.07	10.85	7.2	19.2	-0.08	45.5	14.45	13.63	10.5	6.7	14.3	2.8	66.8	
les mean residual highest (mmHg)	21.84	17.32	14.55	12	23	0.9	73.5	19.87	18.19	13.5	9.8	22.5	5.9	78.4	
percentual relaxation (%) LES	66.75	26.45	58.5	48	85.5	46	104	68.27	21.92	66.5	57	82	30	100	
percent failed	5.35	9.13	0	0	10	0	33	11.57	18.94	0	0	17	0	71	
mean wave amplitude (mmHg)	112.69	45.78	115.9	79.6	134.6	50.3	249.1	82.62	46.31	70.2	57.2	98.5	22.1	236.3	
wave amplitude 11 above LES (mmHg)	89.96	39.36	85.8	52.1	109.1	35.3	169.7	61.92	29.49	60	40.8	74.6	3.9	151.8	
wave amplitude 7 above LES (mmHg)	114.35	68.18	98.1	72.9	132.5	44.6	389.8	83.72	46.18	78.1	52.7	104.1	3.3	213.1	
wave amplitude 3 above LES (mmHg)	111.03	49.07	99.9	74.7	157.6	45.7	221.1	79.51	54.81	61.7	38.8	111.4	3	259.5	
wave duration 11 above LES (s)	2.98	0.84	3.15	2.8	3.4	0.4	4	5.39	10.91	3	2.6	3.5	0.9	63.9	
wave duration 7 above LES (s)	3.71	1.9	3.25	3	3.6	1.6	12.2	4.52	6.98	3.2	2.7	4	1.6	44.2	
wave duration 3 above LES (s)	4.05	1.44	3.65	3.2	4.5	2.3	8.7	6.92	16.81	3.8	3.2	4.8	1.9	103.2	
distal contractive integral mean(mmHg-cm-s)	2320.93	1708.87	1779.3	1037.5	3592.5	468.7	6022.9	1765.61	1346.87	1299.1	788.4	2954.9	185	5002.2	
distal contractive integral highest (mmHg-cm-s)	3004.54	2087.39	2529.75	1416.2	4247.8	787.1	7997.7	3530.79	7071.69	1851.3	1333.2	3494.7	185	42874.6	
contractile front velocity (cm/s)	2.76	0.92	2.5	2.3	3.2	0.8	5.1	3.55	5.16	3	1.9	3.6	-2.2	32.1	
intrabolus pressure @LESR (mmHg)	3.79	4.09	3.5	1.7	5.9	-4	11.77	5.51	11.26	3.8	0	6.2	-3.3	61.9	
intrabolus pressure avg max (mmHg)	17.72	14.06	13.5	8.4	25.6	0	62.8	15.83	8.27	15.1	10	19.3	0	41.4	
distal latency	6.68	2.37	6.65	5.5	7.6	1.7	12.4	7.8	2.87	7.5	5.9	9	1.3	16	
percentual failed (%)	8.31	13.52	0	0	11	0	56	19.43	29.1	0	0	36	0	90	
percentual panesophageal pressurization(%)	1.62	4.27	0	0	0	0	18	4.46	12.59	0	0	0	0	60	
percentual premature contraction(%)	12.27	25.24	0	0	14	0	100	3.26	7.5	0	0	0	0	27	
percentual rapid contraction(%)	1.5	4.36	0	0	0	0	17	2.83	12.76	0	0	0	0	75	
percentual large breaks(%)	0.31	1.57	0	0	0	0	8	1.57	5.53	0	0	0	0	25	
percentual small breaks(%)	3.5	6.83	0	0	8	0	26	8.49	15.57	0	0	14	0	62	

	Formas (D.Chagas)																					
	controle					indeterminado					eletrocardiografico											
	Média	DP	MED	P25	P75	Min	Máx	Média	DP	MED	P25	P75	Min	Máx	Média	DP	MED	P25	P75	Min	Máx	
Frequência cardíaca (bpm)	68.9	9.05	65.5	61	75	60	86	65.33	10.52	65	60	72	50	90	60.5	10.98	61.5	50	68	41	75	
Intervalo PR (ms)	0.17	0.03	0.16	0.16	0.2	0.12	0.2	0.18	0.03	0.2	0.16	0.2	0.12	0.24	0.2	0.03	0.2	0.2	0.2	0.12	0.12	0.24
Amplitude QRS (ms)	0.12	0.02	0.12	0.12	0.12	0.1	0.16	0.12	0.02	0.12	0.1	0.12	0.1	0.2	0.12	0.02	0.12	0.12	0.12	0.12	0.1	0.16
les basal respiratory min (mmHg)	25.55	13.5	21.15	14.5	35.5	7.3	52.9	19.95	15.18	15.9	8.8	28.7	-9.1	48.5	22.06	15.49	18.35	12.4	28.3	7.4	68.9	
les basal respiratory mean (mmHg)	38.07	15.55	37.9	23.4	48	16.1	70.1	31.56	13.03	29.8	21.6	38.8	12.9	60.8	31.26	16.71	26.85	19.2	40.4	14.5	79	
UES MEAN (mmHg)	64.73	26.66	62.5	41.4	85.2	9.8	115.2	66.15	21.08	62.3	54.7	73.6	26.1	117.2	73.65	42.32	68.4	55.3	80.4	11.5	186.6	
les mean residual pressures (mmHg)	12.59	10.07	10.85	7.2	19.2	-0.08	45.5	14.82	12.41	10	7.3	17.3	4.2	58.2	13.89	15.76	10.8	6.4	12.5	2.8	66.8	
les mean residual highest (mmHg)	21.84	17.32	14.55	12	23	0.9	73.5	21.45	19.74	13.5	10.2	22.9	5.9	78.4	17.49	16.01	13	9.8	15.3	8	70.6	
percent relaxation (% LES)	66.75	26.45	58.5	48	85.5	46	104	64.15	20.26	66	47	81	31	92	74.22	24.03	79	60	100	30	100	
percent failed	5.35	9.13	0	0	10	0	33	12.9	20.74	0	0	17	0	71	9.57	16.43	0	0	18	0	55	
mean wave amplitude (mmHg)	112.69	45.78	115.9	79.6	134.6	50.3	249.1	87.25	49.78	70.3	58	95.9	25.8	236.3	75.67	41.34	68.1	52.2	101.9	22.1	182.7	
wave amplitude 11 above LES (mmHg)	89.96	39.36	85.8	52.1	109.1	35.3	169.7	63.86	32.95	60	40.8	77.9	3.9	151.8	59.01	24.26	59	49.2	71.8	20.7	112	
wave amplitude 7 above LES (mmHg)	114.35	68.18	98.1	72.9	132.5	44.6	389.8	85.83	50.08	71.2	57.8	104.1	3.3	213.1	80.56	41.26	80.9	44	97.6	23	187.5	
wave amplitude 3 above LES (mmHg)	111.03	49.07	99.9	74.7	157.6	45.7	221.1	85.05	61.63	66.7	48.1	118	3	259.5	71.21	43.47	54.4	38.8	106.3	21.2	177.9	
wave duration 11 above LES (s)	2.98	0.84	3.15	2.8	3.4	0.4	4	6.83	14.01	2.9	2.6	3.5	0.9	63.9	3.24	0.92	3.2	2.7	3.5	1.8	5.7	
wave duration 7 above LES (s)	3.71	1.9	3.25	3	3.6	1.6	12.2	5.1	9.01	3.1	2.7	3.5	1.6	44.2	3.64	1	3.6	3	4.2	2.1	5.9	
wave duration 3 above LES (s)	4.05	1.44	3.65	3.2	4.5	2.3	8.7	8.78	21.68	3.6	3.2	4.2	2.8	103.2	4.14	1.38	4.35	2.9	4.8	1.9	6.3	
distal contractive integral mean (mmHg-cm-s)	2320.93	1708.87	1779.3	1037.5	3592.5	468.7	6022.9	1937.11	1463.47	1249.5	791.5	3344.6	185	5002.2	1508.36	1153.57	1402.35	359	2050.7	190.7	4164.8	
distal contractive integral highest (mmHg-cm-s)	3004.54	2087.39	2529.75	1416.2	4247.8	787.1	7997.7	4467.38	8991.16	1736.6	1378.2	4353.7	185	42874.6	2125.92	1696.79	1994.55	421.1	3187.9	240.8	6532.6	
contractile front velocity (cm/s)	2.76	0.92	2.5	2.3	3.2	0.8	5.1	4.49	6.44	3.1	2.1	4	1.3	32.1	2.15	1.55	2.85	1.6	3.2	-2.2	3.4	
intraolus pressure @LESR (mmHg)	3.79	4.09	3.5	1.7	5.9	-4	11.77	3.79	6.72	2	0	5.9	-3.3	29	8.08	15.82	3.95	1.8	6.2	-2.1	61.9	
intraolus pressure avg max (mmHg)	17.72	14.06	13.5	8.4	25.6	0	62.8	15.11	8.84	14.9	10	17.7	0	41.4	16.89	7.54	15.55	11.8	19.3	9	35.6	
distal latency	6.68	2.37	6.65	5.5	7.6	1.7	12.4	7.97	3.02	7.5	5.9	8.5	2.8	16	7.54	2.74	7.7	6.4	9.3	1.3	11.7	
percentual failed (%)	8.31	13.52	0	0	11	0	56	18.76	28.49	0	0	22	0	90	20.43	31.06	0	0	36	0	90	
percentual panesophageal pressurization (%)	1.62	4.27	0	0	0	0	18	4.9	13.47	0	0	0	0	60	3.79	11.6	0	0	0	0	43	
percentual premature contraction (%)	12.27	25.24	0	0	14	0	100	3.43	7.68	0	0	0	0	27	3	7.48	0	0	0	0	27	
percentual rapid contraction (%)	1.5	4.36	0	0	0	0	17	4.71	16.36	0	0	0	0	75	0	0	0	0	0	0	0	
percentual large breaks (%)	0.31	1.57	0	0	0	0	8	1.19	5.46	0	0	0	0	25	2.14	5.79	0	0	0	0	20	
percentual small breaks (%)	3.5	6.83	0	0	8	0	26	8.67	15.35	0	0	14	0	62	8.21	16.47	0	0	7	0	50	

ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo para correlação entre o estudo da dinâmica de contração do ventrículo esquerdo pela técnica de speckle tracking e estudo da motilidade esofágica. A sua participação será voluntária.

Caso você deseje participar, isso implica a realização de um estudo da motilidade esofágica através da manometria de alta resolução, ecocardiograma transtorácico, eletrocardiograma, Holter de 24h, exames laboratoriais e questionário de sintomas cardiovasculares e gastrointestinais.

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 dano importante, e o risco será muito pequeno, uma vez que será realizado utilizando-se de pessoal treinado, e em ambientes e materiais adequados.

O ecocardiograma transtorácico será realizado utilizando um aparelho de ultrassom, semelhante aos aparelhos de ultrassom de outros órgãos, e não causará desconforto ou dano ao paciente.

A manometria é realizada através da colocação de um fino tubo de plástico flexível pelo nariz. A narina e a cavidade oral serão anestesiada com lidocaína spray, que dá uma sensação de dormência na garganta por aproximadamente quinze minutos. É um procedimento indolor, podendo ocasionar apenas leve desconforto ou náuseas na maioria das pessoas. O exame é realizado com um jejum prévio de três horas, com o paciente deitado. Durante o procedimento o paciente é orientado a realizar manobras respiratórias. Os aparelhos utilizados na realização dos exames serão limpos com água corrente e sabão, escorridos e colocados em solução apropriada (glutaraldeído 2%) por trinta minutos, sendo esta a mesma limpeza que é utilizada em aparelhos de endoscopia digestiva, aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Ao senhor (a) será assegurado (a):

- Receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos procedimentos, riscos e benefícios com a pesquisa a que será submetido.
- A liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga qualquer prejuízo a seu tratamento na instituição.
- A segurança de que não será identificado sendo mantido o caráter confidencial da informação relacionada com sua privacidade.

• O compromisso de lhe proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a sua vontade de continuar participando.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada a sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, o senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para o esclarecimento de eventuais dúvidas, entrando em contato com:

Pesquisador Responsável: Danielle Melo de Leopoldino

Telefone para contato : 85- 3366 6811 /85- 996890269.

Se o senhor(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Ceará. Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1127. Telefone: 3366-8344

Caso o senhor(a) se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, possibilidade de esclarecimentos permanentes, caráter voluntário da participação, onde não haverá remuneração para participar do estudo, se o senhor (a) concorda em participar solicitamos que assine no espaço abaixo:

Eu, _____ RG _____
_____ abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar desta pesquisa.

Fortaleza, ____ de ____ de _____

Assinatura do Voluntário

Assinatura do Pesquisado

Assinatura do Aplicador do Termo

ANEXO B – QUESTIONÁRIO

Ques C

QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS DRGE/DISPEPSIA

Data: ____ / ____ / ____ PRONTUÁRIO: _____

NOME: _____

DN: ____ / ____ / ____ IDADE: _____ PROFISSÃO _____

RCQ (Relação cintura/quadril) ____ / ____

Peso: _____ Alt.: _____ IMC: _____

ENDEREÇO: _____

FONE: _____

TEM ALGUMA OUTRA DOENÇA? Não () Sim ()

Pressão alta Não () Sim () Diabetes Não () Sim ()

Hipotireoidismo Não () Sim ()

Outras(Quais?) _____

FAZ USO DE MEDICAÇÕES? Não () Sim ()

Qual (is)? (antiácido, omeprazol, para pressão, para diabete, AAS, corticoide) _____

TOMA OMEPRAZOL (OU OUTRO IBP)? Não () Sim ()

MELHORA DOS SINTOMAS COM OMEPRAZOL? Não () Sim ()

Quase nada () Pouco () Moderadamente () Muito ()

CIRURGIA ABDOMINAL PRÉVIA? Não () Sim ()

Qual (is)? _____

TEM ENDOSCOPIA? QUANDO? AONDE? RESULTADO? Não () Sim ()

FUMA? Não () Sim () N° de cig/dia _____

BEBE (bebida alcoólica)? Não () Sim () < 20g/dia () > 20g/dia ()

1. PIROSE (QUEIMAÇÃO RETROESTERNAL, E RELACIONADA COM REFEIÇÃO):

Não () Sim ()

FREQUÊNCIA: < 1/sem () 1/semana () 2 - 4/sem () 5 - 7/sem ()

INTENSIDADE: 1- Fraca () 2- Moderada () 3- Forte () 4- Insuportável ()

HÁ QUANTO TEMPO? entre 1-2 anos (...) entre 2-5 anos () entre 5-10 anos () mais de 10 anos ()

2. REGURGITAÇÃO (GOLFAR, REFLUXO):

Não () Sim ()

FREQUÊNCIA: menos que 1/semana () 1/sem () 2 - 4/sem () 5 - 7/sem ()

3. DISFAGIA (ENTALO – TEM DIFICULDADE PARA ENGULIR):

Não () Sim () Orofaríngea () Esofágica ()

FREQUÊNCIA: menos que 1/sem () 1/sem () 2 - 4/sem () 5-7/sem ()

INTENSIDADE: Sólidos () Líquidos () Líquidos e sólidos ()

7. DISFONIA (ROUQUIDÃO, VOZ FANHOSA, VOZ FALHA):

Não () Sim ()

FREQUÊNCIA:

1 vez a cada 2 meses () 1 vez por mês () 2 a 3 vezes por mês ()

4 ou mais vezes por mês ()

9. DOR TORÁCICA (DÓI O PEITO?):

Não () Sim ()

RETROESTERNAL () PRECORDIAL ()

FREQUÊNCIA: Uma vez a cada 2 meses () 1 vez por mês ()

2 - 3 vezes por mês () 4 ou mais vezes por mês ()

INTENSIDADE: 1- Fraca () 2- Moderada () 3- Forte () 4- Insuportável ()

13. TEM TOSSE?

Não () Sim ()

Seca () Produtiva ()

Fazer escala de Fisman

15. O INTESTINO É PRESO?

Não () Sim ()

FREQUÊNCIA DE EVACUAÇÃO: menos que 1/sem () 1/sem () 2/sem ()
3/sem () mais que 3/sem ()HÁ QUANTO TEMPO? entre 1-2 anos (...) entre 2-5 anos () entre 5-10 anos
() mais de 10 anos ()**16. A EVACUAÇÃO É INCOMPLETA? (QUANDO FAZ COCO SENTE QUE FICOU ALGUMA COISA?)**

Não () Sim ()

17. AS FEZES SÃO RESSECADAS E DURAS?

Não () Sim ()

18. FAZ MUITO ESFORÇO PARA EVACUAR (FAZER COCO)?

Não () Sim ()

19. AS FEZES SAEM EM BOLAS (PEDAÇOS RESSECADOS)?

Não () Sim ()

20. FICA MUITO CHEIO APÓS UMA REFEIÇÃO TAMANHO NORMAL (EMPACHAMENTO, EMPAZINAMENTO)?

Não () Sim ()

FREQUÊNCIA: < 1/sem () 1/sem () 2 - 4/sem () 5 - 7/sem ()

21. INTERROMPE UMA REFEIÇÃO DE TAMANHO NORMAL PORQUE FICOU CHEIO?

Não () Sim ()

FREQUÊNCIA: < 1/sem () 1/sem () 2 - 4/sem () 5 - 7/sem ()

Questionário de DRGE (RDQ)

Formatador: Português (Brasil)

1. Pensando nos seus sintomas ao longo dos últimos sete dias, quantas vezes você teve os seguintes?

	Não teve	Menos de 1 dia por semana	1 dia por semana	2-3 dias por semana	4-6 dias por semana	Diariamente
Sensação de queimação no meio do peito						
Dor no meio do peito						
Sensação de queimação no meio do estômago						
Dor no meio do estômago						
Gosto ácido na sua boca						
Movimento desagradável do de líquido ou alimento do estômago em direção à boca						

2. Pensando nos sintomas ao longo dos últimos sete dias, como você avaliaria os seguintes?

	Não teve	Muito leve	Leve	Moderada	Moderadamente intensa	Intensa
Sensação de queimação no meio do peito						
Dor no meio do peito						
Sensação de queimação no meio do estômago						
Dor no meio do estômago						
Gosto ácido na sua boca						
Movimento desagradável do de líquido ou alimento do estômago em direção à boca						

Formatador: Português (Brasil)

Índice de Sintomas de Refluxo (RSI)

Um escore superior a 5 na situação clínica adequada é fortemente sugestivo de refluxo laringofaríngeo (RLF)

ACHADOS						
No mês passado, quanto esses problemas afetaram você?	0=sem problemas 5=problemas severos					
1. Rouquidão ou algum problema com sua voz	0	1	2	3	4	5
2. Limpeza da garganta (pigarro)	0	1	2	3	4	5
3. Excesso de muco na garganta ou muco (catarro) escorrendo do nariz para a garganta	0	1	2	3	4	5
4. Dificuldade de engolir alimentos, líquidos ou comprimidos	0	1	2	3	4	5
5. Tosse após você comer ou após você deitar	0	1	2	3	4	5
6. Dificuldade de respirar ou episódios de engasgo	0	1	2	3	4	5
7. Tosse incômoda ou irritante	0	1	2	3	4	5
8. Sensação de algo parado na garganta ou um bolo na garganta	0	1	2	3	4	5
9. Azia, dor no peito, indigestão ou ácido voltando do estômago	0	1	2	3	4	5
Total:						

ANEXO C – DADOS TOTAIS DA ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	Numeração	nome	peso	altura	IMC	idade
1	6	F.E.M.S	86,00	170,00	29,80	46
2	10	J.M.M	65,00	165,00	23,90	48
3	12	M.A.S	104,00	163,00	39,10	37
4	14	M.G.D	86,00	152,00	37,20	36
5	16	M.L.O.L	58,00	143,00	28,40	35
6	20	S.M.S	63,00	158,00	25,20	40
7	22	A.P.V.C	92,40	149,00	41,60	38
8	23	A.W.F.	94,00	163,00	35,40	54
9	25	F.R.S	54,00	160,00	21,10	67
10	26	F.V.A	85,00	162,00	32,40	54
11	27	H.M.C	59,00	155,00	24,60	56
12	28	I.L.S	81,00	160,00	31,60	49
13	29	M.N.P	84,00	173,00	28,10	55
14	30	P.R.S.M	89,00	182,00	26,90	45
15	31	R.R.N.X	57,00	158,00	22,80	49
16	33	S.F.S	64,00	155,00	26,60	36
17	35	F.G.S	73,00	167,00	26,20	44
18	36	A.L.F.A	78,00	156,00	32,10	42
19	37	S.M.N	75,00	165,00	27,50	54
20	38	D.M.S	81,00	170,00	28,00	37
21	39	F.C.G.S	57,00	168,00	20,20	55
22	40	J.S.B	66,00	160,00	25,80	49
23	41	M.S.F.C	80,00	160,00	31,30	48
24	43	R.N.A	95,00	167,00	34,10	54
25	45	R.J.T.S	75,00	168,00	26,60	45
26	46	A.C.L	61,00	152,00	26,40	49
27	48	F.E.S	70,00	163,00	26,30	54
28	49	R.N.M	73,00	162,00	27,80	55
29	51	M.R.S	78,00	163,00	29,40	42
30	52	M.C.P.S	59,00	168,00	20,90	18
31	53	M.S.S.S	70,00	162,00	26,70	58
32	54	I.S.B	79,00	167,00	28,30	32
33	55	F.J.A.C	84,00	164,00	31,20	51
34	56	A.C.S	75,00	166,00	27,20	57
35	62	F.A.A	52,00	149,00	23,40	57
36	63	C.H.G.P	82,00	171,00	28,00	27
37	64	F.M.S.A	76,80	167,00	27,50	26
38	65	F.C.C.F	101,00	173,00	33,70	41
39	66	J.M.C.L	65,00	169,00	22,80	27

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	ASC	MVE	IMVE	ERP	genero	ao
1	1,97	212,00	107,00	,32	1	30
2	1,71	170,00	99,00	,42	1	32
3	2,07	143,00	69,00	,38	2	28
4	1,81	90,00	49,00	,30	2	28
5	1,47	150,00	102,00	,34	2	25
6	1,67	104,00	62,00	,36	2	24
7	1,84	111,00	60,00	,24	2	22
8	1,98	175,00	88,00	,34	1	33
9	1,54	199,00	128,00	,36	1	32
10	1,89	137,00	72,00	,43	1	33
11	1,57	117,00	74,00	,33	2	26
12	1,84	175,00	95,00	,30	1	30
13	1,97	155,00	78,00	,33	1	27
14	2,10	160,00	76,00	,33	1	30
15	1,57	142,00	90,00	,37	2	30
16	1,62	99,00	61,00	,30	2	24
17	1,81	180,00	99,00	,37	1	35
18	1,77	92,00	52,00	,32	2	21
19	1,82	145,00	80,00	,31	1	36
20	1,92	97,00	50,00	,29	1	32
21	1,64	158,00	96,00	,36	1	34
22	1,68	175,00	104,00	,28	1	31
23	1,83	182,00	99,00	,44	2	24
24	2,03	222,00	109,00	,26	1	24
25	1,84	150,00	81,00	,40	1	31
26	1,57	85,00	54,00	,33	2	21
27	1,75	198,00	113,00	,28	1	33
28	1,77	173,00	97,00	,29	1	32
29	1,83	138,00	75,00	,26	2	27
30	1,66	89,00	53,00	,33	2	21
31	1,74	169,00	97,00	,35	2	23
32	1,87	170,00	91,00	,28	1	27
33	1,90	200,00	105,00	,42	1	39
34	1,82	90,00	49,00	,26	1	32
35	1,44	131,00	91,00	,26	1	22
36	1,94	.	.	.	1	.
37	1,85	.	.	.	1	.
38	2,13	.	.	.	1	.
39	1,74	159,00	91,00	,43	1	30

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	AE	SIV	PP	DDVE	DSVE	FE
1	42	10	9	57	41	55
2	35	10	10	48	30	69
3	40	9	9	47	28	71
4	36	6	7	46	25	76
5	33	7	9	53	34	65
6	35	7	8	45	24	78
7	35	8	6	49	30	71
8	41	9	9	53	34	65
9	34	9	10	55	31	77
10	41	11	9	42	27	73
11	41	7	8	48	33	58
12	47	10	9	53	34	65
13	43	7	9	54	33	68
14	36	7	9	55	34	69
15	36	8	9	49	29	72
16	34	7	7	46	30	64
17	43	8	10	54	36	61
18	33	7	7	44	30	60
19	39	8	8	52	29	75
20	34	6	7	48	33	59
21	38	9	9	50	28	75
22	40	8	8	58	36	67
23	40	9	11	50	28	74
24	42	10	8	61	41	69
25	42	7	10	50	32	65
26	31	7	7	42	27	65
27	34	10	8	57	34	69
28	39	9	8	55	37	60
29	36	8	7	53	33	67
30	29	7	7	43	25	73
31	32	9	9	52	33	66
32	38	8	8	57	37	64
33	40	9	11	53	36	55
34	42	7	6	46	31	59
35	42	7	7	54	39	55
36
37
38
39	34	10	10	46	32	60

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	D	VIAE	ONDAE	ONDAA	E A	VD
1	29	30,36	,55	,97	,55	14
2	39	31,01	,75	,51	1,47	25
3	40	24,47	1,00	,26	3,84	15
4	44	19,00	,53	,43	1,23	18
5	36	28,92	1,02	,41	2,48	19
6	47	24,98	,88	,59	1,49	16
7	40	26,75	,85	,91	,93	14
8	36	38,28	,63	,50	1,26	17
9	45	20,61	,86	,70	1,22	12
10	36	22,84	,53	,75	,70	12
11	31	30,10	,81	,97	,83	16
12	36	33,38	,46	,56	,82	25
13	39	25,40	,85	,85	1,00	23
14	39	22,58	,60	,36	1,66	11
15	35	35,88	,60	,86	,69	14
16	35	36,74	,93	,40	2,32	13
17	33	17,20	,48	,65	,73	22
18	32	23,80	,68	,84	,80	17
19	44	19,05	,81	,93	,87	22
20	32	19,82	,41	,41	1,00	11
21	44	24,46	,48	,52	,92	22
22	38	37,97	,76	,40	1,90	23
23	43	30,47	,60	,47	1,27	20
24	8	31,93	,63	,49	1,28	11
25	36	37,00	,73	,58	1,25	20
26	35	18,55	,65	,58	1,12	9
27	39	30,76	,49	,40	1,22	25
28	32	27,47	,44	,39	1,12	24
29	37	22,50	,63	,48	1,31	18
30	42	11,80	,73	,40	1,82	10
31	37	32,92	,83	,90	,92	25
32	36	45,67	,68	,38	1,78	18
33	32	17,40	,72	,81	,88	18
34	31	36,04	,89	,49	1,81	15
35	29	34,46	,88	,69	1,27	19
36
37
38
39	32	15,72	,49	,36	1,34	11

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	ELAT	ESEP	EMIT EDT3	EMIT EDT	SVD	GLOBAL
1	9	10	5,50	6,11	13	-16
2	12	10	7,50	6,25	11	-17
3	14	16	6,25	7,14	14	-22
4	15	7	7,57	3,53	12	-20
5	19	13	7,84	5,36	13	-22
6	9	12	7,33	9,77	10	-23
7	15	9	9,44	5,66	23	-22
8	14	7	9,00	4,50	12	-22
9	10	9	9,55	8,60	16	-23
10	9	9	5,88	5,88	12	-19
11	11	10	8,10	7,36	15	19
12	6	5	9,20	7,66	10	-19
13	9	6	14,16	9,44	12	-19
14	18	12	5,00	3,33	17	-22
15	10	6	10,00	6,00	11	-21
16	16	9	10,33	5,81	13	-21
17	8	5	9,60	6,00	13	-16
18	11	8	8,50	6,18	12	-17
19	15	15	5,40	5,40	13	-20
20	14	8	5,12	2,92	13	-20
21	17	11	4,36	2,82	11	-20
22	18	9	8,44	4,22	10	-23
23	14	9	6,66	4,28	12	-18
24	10	8	7,87	6,30	11	-19
25	12	9	8,11	6,08	10	-21
26	9	9	7,22	7,22	12	-22
27	11	7	7,00	4,45	13	-16
28	11	8	5,50	4,00	13	-17
29	17	9	7,00	3,70	13	-20
30	22	14	5,21	3,31	18	-24
31	9	6	13,83	9,22	13	-23
32	19	10	6,80	3,57	16	-22
33	12	10	7,20	6,00	11	-19
34	16	8	11,12	5,56	13	-20
35	18	6	14,66	4,88	12	-20
36
37
38
39	16	16	3,06	3,06	12	-20

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ANALÍSE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	ANTISEPB	ANTISEPM	ANTISEPA	ANTIB	ANTIM	ANTIA
1	-14	-17	-21	-17	-18	-21
2	-15	-17	-19	-18	-19	-19
3	-26	-26	-25	-17	-18	-23
4	-14	-17	-23	-24	-24	-26
5	-18	-19	-25	-19	-21	-23
6	-25	-25	-23	-19	-23	-26
7	-20	-21	-22	-19	-18	-17
8	-16	-18	-24	-24	-23	-27
9	-21	-29	-31	-18	-22	-35
10	-17	-19	-21	-23	-20	-18
11	-16	-17	-16	-16	-16	-16
12	-15	-17	-23	-18	-23	-26
13	-18	-18	-18	-19	-21	-22
14	-20	-22	-26	-24	-28	-28
15	-19	-21	-22	-22	-21	-18
16	-19	-23	-29	-22	-23	-26
17	-15	-18	-19	-15	-19	-22
18	-9	-8	-14	-15	-14	-12
19	-18	-19	-25	-16	-22	-24
20	-14	-12	-22	-28	-19	-17
21	-16	-22	-28	-17	-22	-29
22	-15	-22	-27	-19	-25	-26
23	-16	-15	-18	-21	-21	-19
24	-10	-17	-22	-10	-16	-22
25	-19	-18	-24	-12	-21	-22
26	-14	-17	-21	-23	-22	-20
27	-29	-28	-17	-28	-21	-18
28	-18	-17	-26	-18	-21	-26
29	-18	-22	-24	-11	-17	-23
30	-25	-24	-22	-25	-27	-28
31	-22	-28	-35	-16	-22	-34
32	-18	-19	-23	-17	-18	-23
33	-21	-23	-22	-17	-21	-23
34	-19	-22	-26	-14	-16	-25
35	-13	-20	-25	-14	-18	-23
36
37
38
39	-21	-18	-19	-25	-26	-21

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	LATB	LATM	LATA	POSTB	POSTM	POSTA
1	-19	-19	-21	-13	-17	-21
2	-15	-17	-18	-15	-17	-18
3	-24	-24	-26	-33	-32	-25
4	-21	-20	-21	-18	-19	-23
5	-22	-23	-25	-18	-21	-25
6	-20	-19	-19	-22	-22	-23
7	-26	-25	-23	-20	-21	-22
8	-8	-13	-25	-22	-25	-27
9	-19	-15	-31	-12	-15	-31
10	-20	-21	-22	-13	-15	-21
11	-21	-18	-19	-18	-21	-22
12	-23	-23	-21	-15	-17	-25
13	-14	-19	-21	-14	-17	-20
14	-23	-26	-28	-21	-24	-28
15	-22	-21	-24	-22	-26	-22
16	-26	-29	-32	-31	-32	-29
17	-13	-13	-15	-13	-14	-19
18	-15	-16	-18	-15	-16	-14
19	-13	-20	-26	-16	-19	-25
20	-15	-19	-23	-19	-22	-22
21	-18	-18	-23	-17	-16	-23
22	-24	-23	-26	-23	-22	-27
23	-24	-22	-18	-13	-12	-18
24	-18	-12	-18	-23	-26	-22
25	-21	-20	-23	-18	-22	-24
26	-21	-21	-21	-24	-24	-21
27	-18	-16	-15	-19	-18	-17
28	-17	-18	-26	-18	-18	-26
29	-15	-17	-21	-20	-23	-24
30	-25	-27	-28	-18	-20	-22
31	-16	-16	-25	-13	-17	-30
32	-24	-25	-24	-24	-25	-26
33	-10	-15	-21	-12	-15	-21
34	-8	-13	-24	-19	-23	-26
35	-22	-24	-25	-17	-20	-25
36
37
38
39	-13	-23	-24	-18	-18	-19

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	INFB	INFM	INFA	SEPB	SEPM	SEPA
1	-15	-18	-22	-12	-16	-21
2	-19	-19	-19	-15	-17	-18
3	-26	-26	-26	-26	-26	-25
4	-20	-22	-25	-11	-14	-20
5	-23	-26	-26	-17	-22	-24
6	-21	-23	-26	-20	-20	-19
7	-19	-24	-28	-26	-22	-18
8	-19	-23	-29	-16	-25	-33
9	-18	-19	-31	-17	-29	-30
10	-19	-20	-19	-18	-20	-23
11	-14	-16	-20	-18	-20	-23
12	-11	-17	-25	-12	-16	-28
13	-16	-21	-25	-12	-17	-24
14	-23	-26	-30	-22	-25	-28
15	-17	-22	-23	-12	-19	-25
16	-22	-24	-28	-20	-23	-29
17	-14	-16	-20	-14	-16	-17
18	-17	-18	-14	-11	-14	-15
19	-15	-17	-25	-15	-20	-26
20	-22	-24	-22	-18	-23	-22
21	-22	-18	-25	-15	-18	-22
22	-16	-19	-24	-14	-21	-28
23	-20	-21	-18	-16	-18	-18
24	-26	-26	-27	-13	-16	-20
25	-20	-23	-26	-19	-21	-22
26	-19	-19	-21	-14	-17	-21
27	-20	-20	-18	-13	-16	-17
28	-16	-20	-22	-18	-16	-16
29	-25	-26	-26	-15	-18	-22
30	-16	-20	-22	-24	-25	-28
31	-20	-24	-34	-18	-24	-32
32	-23	-25	-26	-20	-21	-21
33	-16	-16	-20	-19	-20	-23
34	-19	-22	-28	-20	-23	-26
35	-20	-22	-24	-16	-21	-26
36
37
38
39	-29	-21	-20	-17	-19	-17

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	Grupo ID	Forma	FC	PR	QRS	ES
1	1	2	58	,20	,12	2
2	1	2	41	,20	,12	2
3	1	1	90	,16	,12	2
4	1	1	72	,16	,12	2
5	1	1	50	,20	,10	2
6	2	1	71	,16	,12	2
7	1	1	71	,20	,12	2
8	1	2	48	,12	,12	2
9	2	1	50	,16	,12	2
10	1	1	68	,12	,20	2
11	2	1	60	,24	,12	2
12	1	1	60	,20	,12	2
13	2	2	75	,20	,10	2
14	1	1	65	,16	,12	2
15	1	2	75	,20	,16	2
16	1	1	65	,16	,10	2
17	1	1	62	,20	,10	2
18	1	1	75	,20	,10	2
19	1	2	64	,20	,12	2
20	1	2	68	,24	,16	2
21	2	2	47	,16	,12	2
22	1	2	58	,20	,12	2
23	1	2	65	,20	,12	2
24	1	1	75	,12	,12	2
25	1	2	63	,24	,12	2
26	1	2	60	,24	,12	2
27	1	1	50	,20	,12	2
28	2	1	75	,16	,12	2
29	1	1	75	,20	,10	2
30	1	1	68	,20	,12	2
31	2	2	50	,20	,14	2
32	1	2	75	,20	,10	2
33	1	1	65	,20	,12	2
34	2	1	51	,20	,12	2
35	2	1	54	,20	,10	2
36	1	0
37	1	0
38	1	0
39	1	0	75	,12	,10	2

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ANALISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	DCR	EE	lesbasalmin	lesbasalmean	uesmean	1000CONSUMO110
1	1	2	12,40	19,10	59,90	6,40
2	1	1	18,70	27,40	126,70	14,20
3	2	1	18,30	27,10	117,20	13,00
4	2	1	7,40	12,90	46,20	5,60
5	2	1	17,90	28,60	62,80	8,50
6	2	1	13,30	21,60	70,00	12,30
7	2	1	48,50	60,80	46,40	10,00
8	1	2	68,90	79,00	68,20	66,80
9	2	1	12,30	29,80	64,40	9,80
10	2	1	13,80	30,40	55,10	14,30
11	2	1	8,40	27,80	51,90	7,30
12	2	1	-9,10	17,70	58,20	8,10
13	1	1	32,20	42,40	55,30	18,70
14	2	1	5,40	23,50	90,60	23,50
15	1	1	7,40	14,50	58,90	7,60
16	2	1	15,90	37,30	72,10	11,30
17	2	2	44,50	49,50	61,80	17,30
18	2	1	13,70	21,00	93,10	5,10
19	1	1	11,00	19,20	34,30	10,50
20	2	1	13,00	19,60	186,60	2,80
21	1	1	21,50	40,40	92,40	11,10
22	1	1	10,00	17,70	80,40	7,90
23	1	1	28,30	41,90	70,50	12,30
24	2	1	8,80	16,00	101,20	6,70
25	2	1	19,90	26,30	68,60	6,00
26	1	1	18,00	28,80	77,00	12,50
27	2	1	32,50	46,40	77,20	23,60
28	2	1	45,30	51,30	43,50	31,00
29	2	1	23,40	34,90	26,10	4,20
30	2	1	21,60	30,80	62,30	9,50
31	1	1	30,40	37,30	40,80	6,20
32	1	1	17,10	24,00	11,50	11,50
33	2	1	7,00	14,40	60,70	6,60
34	2	1	41,40	42,20	54,70	58,20
35	2	2	28,70	38,80	73,60	25,40
36	.	.	17,70	23,40	9,80	9,80
37	.	.	13,80	18,90	74,30	-,08
38	.	.	28,10	45,30	72,30	-,06
39	2	1	7,30	16,10	85,20	8,60

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	total coluudn 02	prelaxation	peristaltic	simultaneous	failed	MWA
1	13,80	.	14,00	64,00	21,00	109,70
2	14,90	57,00	100,00	,00	,00	60,90
3	14,00	.	85,00	,00	15,00	73,70
4	11,20	.	58,00	25,00	17,00	80,80
5	10,20	81,00	100,00	,00	,00	87,10
6	13,50	60,00	83,00	,00	,00	57,20
7	12,80	82,00	100,00	,00	,00	161,60
8	70,60	.	50,00	20,00	30,00	32,90
9	14,60	47,00	83,00	,00	17,00	95,90
10	22,90	37,00	100,00	,00	,00	70,30
11	8,70	67,00	100,00	,00	,00	52,30
12	20,90	66,00	71,00	14,00	14,00	66,20
13	23,60	30,00	100,00	,00	,00	58,20
14	6,10	81,00	100,00	,00	,00	58,00
15	8,90	79,00	100,00	,00	,00	114,70
16	20,10	87,00	100,00	,00	,00	164,70
17	33,90	40,00	29,00	,00	71,00	70,20
18	5,90	92,00	100,00	,00	,00	139,10
19	12,20	63,00	100,00	,00	,00	182,70
20	9,80	100,00	100,00	,00	,00	67,50
21	12,00	100,00	100,00	,00	,00	70,40
22	10,00	60,00	60,00	,00	10,00	37,50
23	14,40	100,00	100,00	,00	,00	101,90
24	8,90	63,00	38,00	50,00	12,00	25,80
25	8,80	79,00	100,00	,00	,00	68,70
26	15,30	.	45,00	,00	55,00	22,10
27	28,30	.	100,00	,00	,00	98,50
28	37,50	31,00	100,00	,00	,00	63,10
29	11,90	.	80,00	20,00	,00	236,30
30	12,30	.	73,00	9,00	18,00	81,20
31	8,00	.	100,00	,00	,00	80,00
32	22,50	.	82,00	,00	18,00	52,20
33	7,50	.	20,00	10,00	70,00	42,20
34	70,90	.	70,00	10,00	20,00	47,70
35	78,40	.	61,00	22,00	17,00	60,40
36	12,00	46,00	100,00	,00	,00	86,30
37	,90	.	100,00	,00	,00	79,60
38	10,40	104,00	17,00	83,00	,00	126,80
39	14,80	.	83,00	8,00	8,00	59,30

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	WA11	WA7	WA3	WD11	WD7	WD3
1	70,40	108,00	111,40	3,30	4,00	4,10
2	84,50	70,60	51,30	3,90	3,40	4,40
3	3,90	3,30	3,00	25,70	44,20	103,20
4	40,80	63,10	98,50	,90	3,00	3,10
5	69,40	71,20	103,00	2,70	2,50	3,00
6	58,40	52,70	61,70	2,70	3,10	4,20
7	102,70	144,00	179,20	3,80	3,20	6,00
8	27,50	32,90	38,80	2,90	4,70	1,90
9	95,90	129,20	127,80	63,90	6,80	6,00
10	77,90	104,10	36,50	2,90	3,00	3,20
11	72,60	70,60	34,00	3,20	3,50	3,40
12	51,60	79,80	52,60	2,50	2,10	3,50
13	57,20	78,10	38,20	3,50	3,00	2,60
14	60,00	49,40	66,70	3,50	4,20	3,50
15	62,70	109,80	119,50	2,70	3,30	6,10
16	108,70	161,90	167,50	2,70	3,40	4,00
17	32,30	57,80	82,50	3,00	3,10	3,20
18	151,80	160,30	118,00	3,70	2,70	3,90
19	112,00	187,50	177,90	3,10	4,30	4,40
20	60,80	83,70	51,30	3,00	4,20	4,70
21	74,60	83,30	57,50	3,80	3,20	4,30
22	20,70	44,00	30,90	1,80	2,30	2,10
23	71,80	97,60	106,30	3,30	4,00	3,80
24	31,50	33,80	17,70	2,20	2,40	3,60
25	49,20	90,80	46,60	3,50	3,80	5,60
26	27,20	23,00	21,20	2,10	2,10	4,80
27	40,00	78,80	118,30	2,60	2,70	3,40
28	68,40	78,10	48,10	3,80	3,60	5,40
29	83,30	213,10	259,50	3,50	3,60	3,70
30	60,70	79,60	82,70	3,10	3,20	3,80
31	56,30	78,50	81,60	5,70	5,90	6,30
32	51,30	40,00	64,40	2,70	2,70	2,90
33	24,80	35,80	48,50	2,20	1,60	3,10
34	57,40	70,10	25,30	2,30	2,50	8,30
35	49,00	65,80	54,90	2,60	2,80	2,80
36	85,70	76,50	96,10	3,10	3,40	3,60
37	38,70	49,80	109,40	4,00	3,50	3,40
38	166,30	177,20	76,40	,50	12,20	2,30
39	83,50	72,90	45,70	2,60	2,40	2,90

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	DCImean	DCIhighest	CFV	IBplesr	IBpavqmax	DL
1	1798,10	2402,90	2,70	4,10	9,90	7,70
2	1649,80	3494,70	3,20	5,40	19,30	9,40
3	738,80	1736,60	4,20	-1,90	15,60	8,50
4	788,40	1378,20	4,00	,00	7,50	4,60
5	1039,80	1489,50	4,10	-3,30	9,80	5,60
6	1205,10	2611,70	2,90	2,00	13,30	8,00
7	3933,70	4353,70	2,30	,60	14,20	6,80
8	359,00	421,10	,20	61,90	17,80	4,30
9	5002,20	7253,20	1,30	8,40	24,90	12,90
10	1642,00	1848,70	1,50	2,60	28,10	7,50
11	1196,80	1333,20	1,90	7,00	19,50	8,50
12	791,50	1480,60	3,10	,80	15,40	7,50
13	1424,00	1851,30	3,20	10,70	29,20	7,70
14	988,70	1182,60	1,90	-,40	10,40	9,70
15	2954,90	3338,90	3,10	3,80	19,90	6,80
16	4263,80	5163,80	2,90	-,20	41,40	7,20
17	618,40	767,80	2,80	5,90	10,00	7,50
18	3028,20	3904,20	3,20	,70	15,10	7,00
19	4164,80	6532,60	3,30	3,80	15,90	6,50
20	1008,30	1366,20	1,60	-,50	9,00	8,40
21	1233,00	2054,80	-2,20	-2,10	16,70	9,30
22	196,70	240,80	3,00	5,80	13,80	5,90
23	2050,70	2233,50	3,00	7,30	13,10	6,40
24	460,60	672,30	32,10	4,80	19,90	13,10
25	1380,70	1934,30	2,30	1,70	35,60	8,60
26	190,70	355,50	1,80	6,20	15,20	11,60
27	1249,50	1466,40	3,90	3,90	5,70	5,50
28	1299,10	1540,00	2,10	29,00	15,40	9,00
29	3591,20	5355,00	6,20	,00	5,20	2,80
30	1586,70	2847,60	3,60	6,30	14,90	7,90
31	2488,30	3187,90	1,50	3,20	11,80	11,70
32	218,10	348,40	3,40	1,80	9,30	1,30
33	185,00	185,00	4,90	4,10	13,40	5,80
34	3344,60	4370,20	1,80	,00	,00	16,00
35	3725,30	42874,60	3,60	9,30	17,70	5,90
36	2322,70	2572,60	3,20	2,30	16,60	5,90
37	971,30	1389,30	2,40	-1,90	28,20	7,90
38	817,50	878,80	4,80	,00	62,80	1,70
39	1037,50	1416,20	3,00	5,90	9,70	3,10

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	Numeração	nome	peso	altura	IMC	Idade
40	67	F.A.A	69,60	163,00	26,20	40
41	68	M.R.C	78,00	167,00	28,00	29
42	69	J.S.C	50,50	160,00	19,70	27
43	70	G.G.B	76,20	173,00	25,50	30
44	71	S.S.F	58,00	160,00	22,70	35
45	72	C.C.M	47,70	151,00	20,90	40
46	73	E.O.L	77,50	170,00	26,80	55
47	74	M.N.M.A	51,50	150,00	22,90	54
48	75	T.L.R	44,80	152,00	19,40	29
49	76	C.B.A	51,00	170,00	17,60	37
50	77	L.V.B	87,00	172,00	29,40	42
51	78	D.F.F	99,20	175,00	32,40	47
52	79	M.C.C	57,50	167,00	20,60	28
53	80	E.P.M	70,00	163,00	26,30	43
54	81	E.S.F.H	62,00	163,00	23,30	47
55	82	L.I.M.M.S	74,00	144,00	35,70	55
56	83	A.M.F.F	73,00	169,00	25,56	47
57	85	M.S.S	57,50	168,00	20,37	34
58	86	R.N.A.S	72,00	180,00	22,22	56
59	87	M.R.C.S	54,50	151,00	23,90	40
60	88	A.K.L.F	62,00	171,00	21,20	51
61	89	K.P.N	76,50	164,00	28,44	29

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	ASC	MVE	IMVE	ERP	genero	ao
40	1,74	.	.	.	1	.
41	1,86	.	.	.	1	.
42	1,50	.	.	.	2	.
43	1,89	.	.	.	2	.
44	1,59	105,99	66,00	,24	2	22
45	1,40	.	.	.	1	.
46	1,86	.	.	.	2	.
47	1,44	122,00	84,00	,30	2	31
48	1,36	.	.	.	2	.
49	1,56	75,52	46,33	,33	2	29
50	2,00	79,00	40,00	,27	2	27
51	2,14	188,32	89,25	,47	1	35
52	1,64	.	.	.	1	.
53	1,75	148,00	84,00	,38	1	27
54	1,66	.	.	.	2	.
55	1,64	.	.	.	2	.
56	1,83	101,00	55,00	,33	2	22
57	1,65	.	.	.	2	.
58	1,90	.	.	.	1	.
59	1,49	86,34	58,34	,39	2	30
60	1,73	135,25	78,18	,36	1	29
61	1,83	.	.	.	2	.

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ANALÍSE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	AE	SIV	PP	DDVE	DSVE	FE
40
41
42
43
44	31	7	7	47	28	75
45
46
47	33	9	7	47	31	64
48
49	25	9	6	36	24	64
50	35	6	6	45	23	79
51	38	8	11	47	32	61
52
53	39	9	9	48	27	74
54
55
56	36	9	7	42	28	69
57
58
59	35	8	8	39	25	67
60	30	8	11	47	31	64
61

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ANALÍSE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	D	VIAE	ONDAE	ONDAA	E A	VD
40
41
42
43
44	44	32,81	,46	,46	1,00	11
45
46
47	35	15,05	,64	,39	1,64	14
48
49	34	19,29	,72	,45	1,61	14
50	46	27,26	,76	,45	1,69	10
51	32	18,22	,72	,58	1,24	14
52
53	43	28,73	,56	,44	1,28	26
54
55
56	38	29,24	,87	,63	1,38	12
57
58
59	37	21,86	,52	,36	1,44	15
60	35	25,85	,73	,48	1,52	14
61

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	ELAT	ESEP	EMIT EDTS	EMIT EDT	SVD	GLOBAL
40
41
42
43
44	12	10	4,60	3,83	17	-29
45
46
47	10	12	5,33	6,40	13	-23
48
49	15	17	4,23	4,80	14	-22
50	20	14	5,42	3,80	15	-22
51	15	14	.	4,80	14	-19
52
53	13	12	4,66	4,30	10	-22
54
55
56	14	13	6,69	6,21	18	-23
57
58
59	15	12	4,33	3,45	11	-21
60	14	11	6,63	5,21	15	-22
61

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	ANTISEPB	ANTISEPM	ANTISEPA	ANTIB	ANTIM	ANTIA
40
41
42
43
44	-27	-34	-38	-21	-28	-33
45
46
47	-17	-22	-27	-24	-22	-28
48
49	-19	-19	-19	-24	-15	-18
50	-11	-16	-26	-16	-23	-27
51	-21	-25	-19	-14	-15	-13
52
53	-19	-22	-24	-24	-26	-27
54
55
56	-14	-17	-27	-21	-23	-28
57
58
59	-19	-21	-24	-29	-25	-21
60	-17	-23	-25	-17	-25	-29
61

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	LATB	LATM	LATA	POSTB	POSTM	POSTA
40
41
42
43
44	-17	-26	-28	-22	-29	-38
45
46
47	-23	-25	-28	-17	-20	-27
48
49	-20	-23	-23	-27	-26	-24
50	-21	-22	-25	-25	-24	-26
51	-16	-27	-23	-15	-26	-19
52
53	-25	-25	-21	-18	-20	-24
54
55
56	-13	-17	-26	-26	-26	-27
57
58
59	-15	-21	-23	-18	-23	-24
60	-21	-23	-29	-23	-25	-23
61

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	INFB	INFM	INFA	SEPB	SEPM	SEPA
40
41
42
43
44	-28	-31	-28	-23	-28	-33
45
46
47	-20	-23	-28	-15	-18	-27
48
49	-18	-22	-22	-21	-24	-24
50	-19	-22	-27	-17	-21	-26
51	-27	-24	-15	-15	-22	-21
52
53	-18	-21	-25	-17	-19	-21
54
55
56	-25	-26	-29	-21	-23	-26
57
58
59	-19	-22	-25	-27	-20	-23
60	-19	-22	-26	-15	-25	-26
61

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	Grupo ID	Forma	FC	PR	QRS	ES
40	1	0	.	.	-	-
41	1	0	.	.	-	-
42	1	0	.	.	-	-
43	1	0	.	.	-	-
44	1	0	86	,16	,12	2
45	1	0	.	.	-	-
46	2	0	.	.	-	-
47	1	0	60	,16	,12	2
48	1	0	.	.	-	-
49	1	0	60	,16	,12	2
50	1	0	66	,16	,12	2
51	1	0	79	,20	,16	2
52	1	0	.	.	-	-
53	1	0	65	,16	,12	2
54	2	0	.	.	-	-
55	2	0	.	.	-	-
56	1	0	74	,20	,10	2
57	1	0	.	.	-	-
58	2	0	.	.	-	-
59	1	0	61	,20	,16	2
60	1	0	63	,20	,12	2
61	1	0	.	.	-	-

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	DCR	EE	lesbasal/n	lesbasalmear	uesmean	lesbasal/n
40	.	.	14,50	41,90	70,80	7,40
41	.	.	34,20	44,20	86,90	20,30
42	.	.	27,30	37,80	59,80	8,60
43	.	.	52,90	59,90	56,30	45,50
44	2	1	35,50	48,00	30,10	19,90
45	.	.	45,90	70,10	91,00	11,30
46	.	.	8,70	40,30	57,50	11,30
47	2	1	39,50	59,70	37,30	10,40
48	.	.	32,00	38,00	40,00	19,20
49	2	1	20,30	22,40	83,00	8,10
50	2	1	42,50	52,60	115,20	11,90
51	2	1	15,80	19,80	59,60	3,00
52	.	.	17,00	22,20	87,00	13,50
53	2	1	10,10	23,40	41,40	1,80
54	.	.	42,30	50,20	37,10	26,80
55	.	.	45,00	64,00	71,20	21,10
56	2	1	10,60	16,40	60,10	4,70
57	.	.	22,00	33,90	110,70	12,10
58	.	.	20,10	36,20	21,60	13,30
59	2	1	9,20	24,60	64,90	4,00
60	2	1	33,70	44,90	57,10	27,80
61	.	.	18,30	35,60	102,70	7,20

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	relaxation	prelaxation	perstatic	simultaneous	failed	MWA
40	11,10	.	89,00	,00	11,00	86,30
41	21,50	.	100,00	,00	,00	66,90
42	14,30	.	81,00	6,00	12,00	120,90
43	47,80	.	100,00	,00	,00	82,40
44	21,20	.	100,00	,00	,00	151,00
45	14,20	.	100,00	,00	,00	140,20
46	14,20	.	12,00	88,00	,00	249,10
47	13,20	.	90,00	,00	10,00	50,30
48	22,90	50,00	100,00	,00	,00	178,60
49	17,60	67,00	100,00	,00	,00	134,60
50	44,50	.	100,00	,00	,00	157,80
51	8,70	.	100,00	,00	,00	119,90
52	73,50	.	71,00	,00	29,00	66,80
53	3,60	.	100,00	,00	,00	127,60
54	54,40	.	100,00	,00	,00	111,90
55	23,00	.	100,00	,00	,00	128,30
56	7,00	.	91,00	,00	9,00	91,20
57	16,00	.	90,00	,00	10,00	133,80
58	31,00	.	100,00	,00	,00	93,00
59	13,80	.	59,00	7,00	33,00	58,30
60	43,90	.	75,00	8,00	17,00	63,00
61	12,40	.	100,00	,00	,00	166,00

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ANALÍSE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	WA11	WA7	WA3	WD11	WD7	WD3
40	70,00	119,10	53,40	2,90	3,00	4,00
41	73,00	72,60	61,20	3,00	3,10	3,20
42	108,20	90,60	151,20	3,20	3,20	4,50
43	65,40	77,70	87,10	3,10	3,10	2,90
44	109,10	138,60	163,40	3,60	3,20	4,80
45	142,60	121,00	159,50	3,80	3,50	5,40
46	146,30	389,80	108,40	,40	2,80	2,60
47	45,50	44,60	56,10	3,20	3,00	3,60
48	169,70	182,10	175,10	3,40	3,90	5,40
49	87,20	132,50	136,70	3,10	3,70	4,40
50	110,80	94,50	221,10	3,40	5,40	7,30
51	52,10	82,30	157,60	3,30	3,60	3,70
52	45,40	69,90	63,80	2,80	2,80	2,60
53	150,20	176,80	78,40	3,10	3,40	4,50
54	101,40	120,00	103,70	2,80	3,30	3,60
55	88,40	121,00	135,50	3,90	4,20	4,20
56	84,50	98,90	83,50	3,30	3,00	4,10
57	85,90	102,00	165,60	2,40	3,60	4,30
58	94,70	97,30	88,80	3,40	3,10	3,30
59	49,20	69,40	47,30	3,40	3,00	3,40
60	35,30	51,30	74,70	2,50	1,60	2,60
61	49,90	144,80	187,20	3,40	5,50	8,70

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	DCImean	DCIhighest	CFV	IBplesr	IBpavqmax	DL
40	1821,60	2486,90	2,50	5,80	18,40	5,50
41	1850,50	2015,50	3,60	6,80	13,10	6,90
42	2726,20	4247,80	2,40	4,20	6,60	8,60
43	1231,10	1649,90	2,70	5,90	7,40	7,40
44	3981,80	5114,10	2,30	,00	,00	8,40
45	3892,80	4867,70	2,40	2,50	8,40	7,40
46	489,50	787,10	5,10	-4,00	4,50	1,80
47	475,20	904,70	3,30	5,60	6,20	6,30
48	4380,50	4887,80	3,10	11,77	9,30	6,40
49	2307,30	2812,00	3,30	11,77	39,60	5,10
50	6022,90	7997,70	2,50	2,70	14,10	5,10
51	1625,30	2624,80	2,50	-3,90	13,90	7,50
52	1737,00	2957,50	2,10	2,10	23,10	5,40
53	3592,50	3989,70	3,60	1,20	42,50	6,80
54	1213,00	1647,00	,80	3,90	25,70	6,50
55	2685,30	3051,40	2,10	8,60	25,60	7,20
56	1380,50	1732,10	3,20	1,70	12,40	7,60
57	5483,70	6909,80	2,20	2,00	30,20	9,00
58	1243,40	1579,00	3,00	4,80	11,10	6,20
59	468,70	952,60	1,60	3,10	5,80	12,40
60	615,00	1228,60	2,50	6,70	15,10	6,30
61	5971,40	7417,40	1,50	9,10	10,50	11,20

TABELA DOUTORADO ECOMANO_ ANÁLISE FINAL MANOMETRIA COMPLETA.sav

	pfalled	pproductivity	pproductivity	prcontraction	plbreaks	psbbreaks
40	11,00	,00	22,00	,00	,00	,00
41	,00	,00	,00	,00	,00	,00
42	19,00	6,00	,00	,00	,00	,00
43	,00	,00	,00	,00	,00	,00
44	,00	,00	,00	,00	,00	,00
45	,00	,00	,00	,00	,00	,00
46	12,00	,00	88,00	12,00	,00	,00
47	10,00	,00	,00	,00	,00	20,00
48	,00	,00	,00	,00	,00	,00
49	,00	,00	,00	,00	,00	,00
50	,00	,00	18,00	,00	,00	,00
51	10,00	,00	,00	,00	,00	,00
52	29,00	18,00	12,00	,00	,00	,00
53	,00	,00	10,00	10,00	,00	,00
54	,00	,00	20,00	,00	,00	,00
55	,00	,00	,00	,00	,00	,00
56	9,00	,00	,00	,00	,00	9,00
57	10,00	10,00	,00	,00	,00	,00
58	,00	,00	10,00	,00	,00	10,00
59	56,00	,00	,00	,00	,00	26,00
60	33,00	,00	8,00	,00	8,00	8,00
61	,00	,00	,00	,00	,00	,00