

Ativação Adrenérgica Intramiocárdica na Cardiomiopatia Chagásica e Doença Arterial Coronariana

Intramyocardial Adrenergic Activation in Chagasic Cardiomyopathy and Coronary Artery Disease

Luciano Nastari, Felix Jose Alvarez Ramires, Vera Maria Cury Salemi, Barbara Maria Ianni, Fábio Fernandes, Célia Maria Strunz, Edmundo Arteaga, Charles Mady

Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo - Brasil

Resumo

Fundamento: A norepinefrina miocárdica está alterada na disfunção ventricular esquerda. Em pacientes com cardiomiopatia chagásica (CC), essa questão ainda não foi discutida.

Objetivo: Determinar o nível de norepinefrina (NE) miocárdica em pacientes com CC e compará-la em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e relacionar NE miocárdica com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Métodos: Estudamos 39 pacientes com CC, divididos em grupo 1: 21 indivíduos com FEVE normal e grupo 2: 18 com FEVE diminuída. Dezesete pacientes com DAC foram divididos em grupo 3: 12 indivíduos com FEVE normal e grupo 4: 5 indivíduos com FEVE diminuída. Ecocardiografia bidimensional foi usada para medir a FEVE. A NE miocárdica foi determinada através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC).

Resultados: A NE miocárdica na CC com e sem disfunção ventricular foi $1,3 \pm 1,3$ e $6,1 \pm 4,2$ pg/ μ g de proteína não-colagenosa, respectivamente ($p < 0,0001$); na DAC com e sem disfunção ventricular, foi $3,3 \pm 3,0$ e $9,8 \pm 4,2$ pg/ μ g de proteína não-colagenosa, respectivamente ($p < 0,0001$). Uma correlação positiva foi observada entre a FEVE e a concentração de NE miocárdica em pacientes com CC ($p < 0,01$; $r = 0,57$) e também naqueles com DAC ($p < 0,01$; $r = 0,69$). Uma diferença significativa foi demonstrada entre as concentrações de NE em pacientes com FEVE normal (grupos 1 e 3; $p = 0,0182$), mas nenhuma diferença foi observada em pacientes com FEVE diminuída (grupos 2 e 4; $p = 0,1467$).

Conclusão: Pacientes com CC e fração de ejeção global normal apresentam uma denervação cardíaca precoce, quando comparados à pacientes com doença arterial coronariana. (Arq Bras Cardiol 2011; 96(2): 99-106)

Palavras-chave: Cardiomiopatia Chagásica, norepinefrina, disfunção ventricular esquerda, doença da artéria coronariana, insuficiência cardíaca.

Abstract

Background: Myocardial norepinephrine is altered in left ventricular impairment. In patients with Chagas' cardiomyopathy (CC), this issue has not been addressed.

Objective: To determine the level of myocardial norepinephrine in patients with CC and compare it in patients with coronary artery disease, and to relate myocardial norepinephrine to left ventricular ejection fraction (LVEF).

Methods: We studied 39 patients with CC, divided into group 1: 21 individuals with normal LVEF and group 2: 18 individuals with decreased LVEF. Seventeen patients with coronary artery disease were divided into group 3: 12 individuals with normal LVEF and group 4: 5 individuals with decreased LVEF. Two-dimensional echocardiography was used to measure LVEF. Myocardial norepinephrine was determined by high-performance liquid chromatography.

Results: Myocardial norepinephrine in CC with and without ventricular dysfunction was 1.3 ± 1.3 and 6.1 ± 4.2 pg/ μ g noncollagen protein, respectively ($p < 0.0001$); in coronary artery disease with and without ventricular dysfunction, it was 3.3 ± 3.0 and 9.8 ± 4.2 pg/ μ g noncollagen protein, respectively ($p < 0.0001$). A positive correlation was found between LVEF and myocardial norepinephrine concentration in the patients with Chagas' cardiomyopathy ($p < 0.01$, $r = 0.57$) and also in those with coronary artery disease ($p < 0.01$, $r = 0.69$). A significant difference was demonstrated between norepinephrine concentrations in patients with normal LVEF (groups 1 and 3; $p = 0.0182$), but no difference was found in patients with decreased LVEF (groups 2 and 4; $p = 0.1467$).

Conclusion: In patients with Chagas' cardiomyopathy and normal global ejection fraction there is an early cardiac denervation, when compared to coronary artery disease patients. (Arq Bras Cardiol 2011; 96(2): 99-106)

Keywords: Cardiomyopathy; norepinephrine; ventricular dysfunction, left; coronary artery disease; heart failure.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luciano Nastari •

Rua Doutor Diogo de Faria, 1077 – 62 - Vila Clementino – 04037003 - São Paulo, SP – Brasil

E-mail: lnastari@cardiol.br, luciano-nastari@uol.com.br

Artigo recebido em 22/02/10; revisado recebido em 26/05/10; aceito em 05/07/10.

Introdução

A resposta neuro-humoral adaptativa tem um papel-chave no complexo sistema envolvido na patofisiologia da insuficiência cardíaca (IC). Entretanto, ela também pode ter um efeito detrimental, o qual, se modulado, pode resultar em melhor tratamento da disfunção cardíaca¹. As vias envolvidas na ativação simpática que ocorrem na IC ainda não são bem conhecidas. A ativação simpática crônica contribui para o persistente aumento dos níveis plasmáticos de norepinefrina e está associada com aumento da mortalidade². Alguns estudos sobre IC usando modelos animais demonstraram que os níveis de catecolaminas são mais altos no lado direito do que no lado esquerdo do coração e que o maior acúmulo é encontrado no átrio direito³⁻⁸. Entretanto, a distribuição da norepinefrina dentro das paredes de uma mesma câmara cardíaca é uniforme e há evidências de que ela seja armazenada nos neurônios adrenérgicos. Assim, sua concentração reflete a densidade da inervação simpática^{9,10}.

Em 1983, Kawai e cols.¹¹ foram os primeiros a medir a norepinefrina em amostras de tecido miocárdico humano obtidos através de biópsia endomiocárdica¹¹. Subsequentemente, outros estudos mostraram a relação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a concentração de norepinefrina intramiocárdica em cardiomiopatia hipertrófica, isquêmica e valvar¹²⁻¹⁵. A cardiomiopatia chagásica crônica é caracterizada por uma redução intensa na população neuronal cardíaca, como documentado em estudos necroscópicos de pacientes chagásicos que morreram devido à IC¹⁶. Pacientes com cardiomiopatia chagásica foram estudados por Correa-Araujo e cols.¹⁷ e a mensuração da norepinefrina foi realizada em tecido miocárdico obtido de autópsias. Atualmente, sabe-se que a norepinefrina sofre rápida degradação fora do corpo e o imediato resfriamento do tecido cardíaco é necessário para a mensuração adequada do conteúdo de norepinefrina⁴.

Além disso, as concentrações de catecolaminas foram expressas como microgramas por grama de tecido miocárdico neste estudo e, portanto, não houve correção na mensuração de proteínas não-colagenosas¹⁷.

Este é o primeiro estudo sistemático realizado *in vivo* com o objetivo de identificar, quantificar e correlacionar a presença de norepinefrina do tecido miocárdico com a FEVE em pacientes com cardiomiopatia chagásica e compará-la com pacientes com doença arterial coronariana (DAC).

Material e métodos

Seleção de Pacientes

Trinta e nove pacientes consecutivos com cardiomiopatia chagásica, cujo diagnóstico foi estabelecido com base no quadro clínico e reações positivas no soro (imunofluorescência e ELISA) e 21 pacientes consecutivos com DAC submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio foram avaliados.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade ≥ 18 anos, ausência de gravidez ou lactação e o desejo e capacidade do paciente em fornecer consentimento informado. Os critérios de exclusão foram hipertensão arterial (PA $> 140/90$ mmHg),

diabetes mellitus, insuficiência renal (níveis de creatinina sérica $> 1,6$ mg/dL), doença pulmonar crônica, insuficiência hepática, doença auto-imune, doença colágeno-vascular e neoplasia.

Esse estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki. O Comitê de Ética aprovou o estudo e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Informado, protocolo número 231/96.

Grupos selecionados

Os pacientes selecionados foram divididos em quatro grupos:

Grupo 1 - 21 pacientes com doença de Chagas apresentando alterações eletrocardiográficas, sem sintomas de IC e FEVE $\geq 55\%$.

Grupo 2 - 18 pacientes com cardiomiopatia chagásica, insuficiência cardíaca congestiva classe funcional II e III (NYHA), submetidos a tratamento convencional com diuréticos, digitalina e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e FEVE $< 55\%$.

Grupo 3 - 12 pacientes com DAC e FEVE $\geq 55\%$ submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Grupo 4 - 9 pacientes com DAC e FEVE $< 55\%$, submetidos à CRM. Desse grupo, quatro pacientes foram eliminados por que drogas vasoativas intravenosas (dobutamina e/ou norepinefrina) tinham sido utilizadas durante a cirurgia, o que poderia comprometer as mensurações de norepinefrina miocárdica.

Metodologia

Todos os pacientes foram submetidos à coleta de amostras de sangue venoso para determinação de reações específicas no soro para Doença de Chagas (imunofluorescência e ELISA) e a eletrocardiograma de 12 derivações. Ecocardiografia bidimensional, com Modo M e Doppler foi realizada em todos os pacientes. A fração de ejeção foi calculada usando-se o método de Teichholz. Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foi utilizada para avaliar a norepinefrina plasmática. Os níveis de norepinefrina no tecido miocárdico foram mensurados como descrito a seguir.

Quantificação da norepinefrina no tecido miocárdico

Para o grupo com cardiomiopatia chagásica, os fragmentos foram obtidos através de biópsia endomiocárdica do ventrículo direito através da veia jugular interna direita (técnica de Mason)¹⁸, sendo imediatamente colocados em microtubos de polipropileno com tampa (Eppendorf). Logo após a coleta, as amostras foram colocadas em um recipiente específico de isopor com gelo e imediatamente levado ao laboratório. Nos pacientes com DAC, as biópsias foram obtidas no período intra-operatório após a abertura do átrio direito com acesso ao ventrículo direito e fragmentos foram obtidos e processados como descrito anteriormente. Soluções-padrão de norepinefrina, epinefrina, dopamina e 3,4-dihidróxi-benzilamina foram preparadas a uma concentração de 200 mg/ml em 0,1N de ácido acético. Essas soluções foram armazenadas a -20°C

em frascos cor de âmbar por até um mês e descongeladas somente na hora dos testes. O tecido foi descongelado em um banho de gelo e submetido à maceração mecânica após a adição de 350 ml 0,1M de ácido perclórico⁶. Após a adição da solução-padrão, essas foram centrifugadas para remoção de precipitados de proteína e debrís celulares. Esses precipitados foram posteriormente usados para a determinação das proteínas não-colagenosas (PNC). As catecolaminas encontradas nos sobrenadantes (± 400 ml) foram purificadas através de absorção em alumina. Uma parte do filtrado (25 ml) foi injetada em um sistema

de cromatografia de alta pressão com um detector eletroquímico que determinou cada concentração de catecolamina e esse resultado (pg/ml) foi então expresso em relação à quantidade de PNC naquele fragmento (pg/mg PNC) (Figura 1).

Determinação das proteínas não-colagenosas

A metodologia descrita por Lilienthal e cols.³ foi utilizada para a determinação das PNC. As proteínas contidas no sobrenadante foram eletrofotometricamente determinadas através do método de Lowry e cols.⁴ (Figura 2).

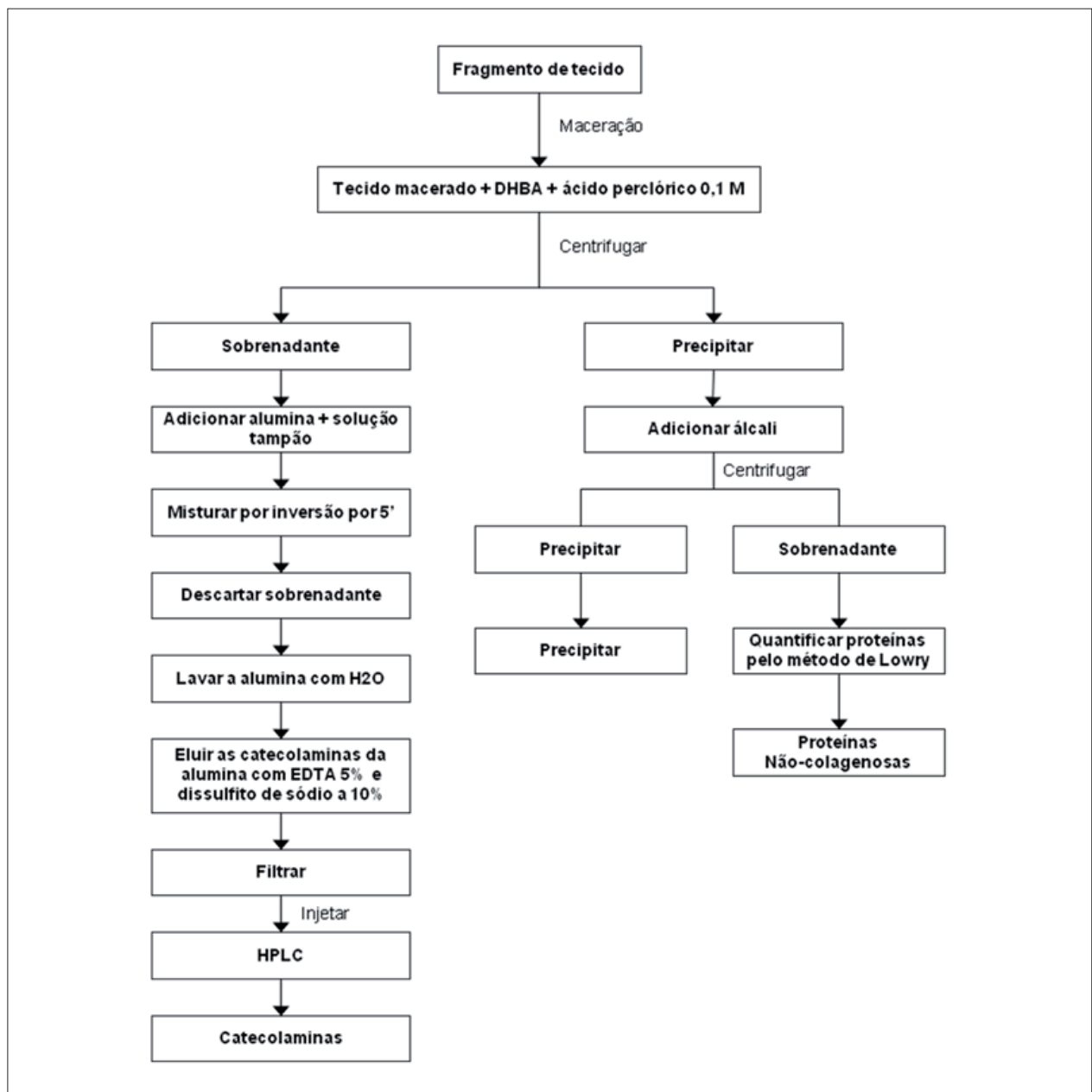


Fig. 1 - Extração, separação, identificação e quantificação das catecolaminas teciduais; DHBA - 3,4-dihidroxibenzilamina; EDTA - ácido etilenodiaminotetracético; HPLC - Cromatografia líquida de alta eficiência.

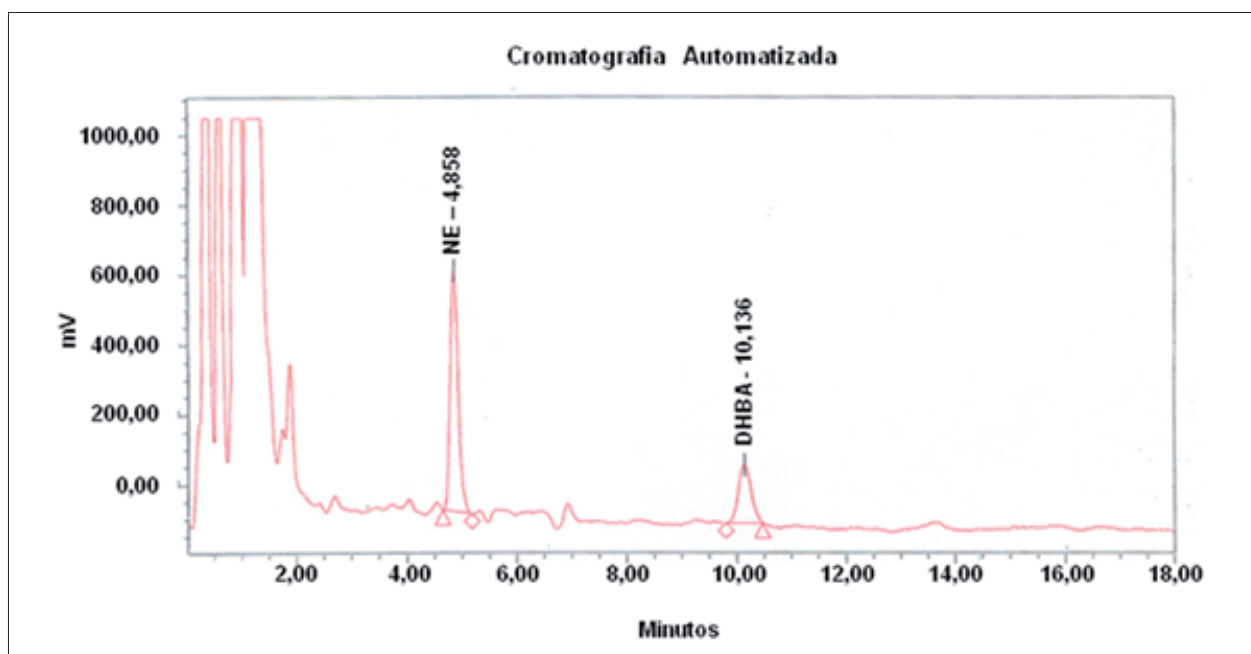


Fig. 2 - Cromatografia de catecolaminas extraídas de fragmento de tecido miocárdico; NE - norepinefrina; DHBA - 3,4-dihidroxibenzilamina

Análise estatística

Os grupos foram comparados em relação às variáveis obtidas das biópsias e ecocardiogramas através da análise de variância com distribuição normal e pelo teste de Kruskal-Wallis para variáveis com distribuição desconhecida.

A relação entre a norepinefrina obtida das biópsias com a FEVE foi estudada separadamente através de modelos de regressão linear simples nos grupos de pacientes com cardiomiopatia chagásica e DAC; um valor de $p \leq 5\%$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas com o programa SAS versão 6.11.

Resultados

O Grupo 1 continha 21 pacientes com média de idade de $48,7 \pm 8,8$ anos; 17 eram do sexo feminino (80,9%). O Grupo 2 continha 18 pacientes com média de idade de $50,9 \pm 11,7$ anos; 14 eram do sexo masculino (77,8%). O Grupo 3 continha 12 pacientes com média de idade de $61,9 \pm 7,5$ anos; 9 eram do sexo masculino (75%). O Grupo 4 continha 5 pacientes com média de idade de $61,7 \pm 14,1$ anos; 4 eram do sexo masculino (80%). Os pacientes nos grupos com DAC eram mais velhos do que aqueles nos grupos de cardiomiopatia chagásica. Havia uma leve predominância do sexo feminino no Grupo 1 e do sexo masculino nos Grupos 2, 3 e 4.

Sorologia para Doença de Chagas

Todos os pacientes nos grupos 1 e 2 tinham testes de imunofluorescência e ELISA positivos para doença de Chagas e os pacientes nos grupos 3 e 4 tinham testes negativos para doença de Chagas.

Eletrocardiografia

Os eletrocardiogramas foram anormais em todos os pacientes nos grupos 1 e 2, com predominância de bloqueio de ramo direito (58,9%) e hemibloqueio anterior esquerdo (51,3%).

Ecocardiografia

Os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo (DDVE, cm), ao comparar-se os grupos 1 com 2 e 3 com 4, foram $4,9 \pm 0,5$ e $6,8 \pm 0,7$ ($p < 0,001$); $4,9 \pm 0,3$ e $6,6 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), respectivamente. Não houve diferença estatística ao comparar-se os grupos 1 com 3 e 2 com 4. Os diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo (DSVE, cm), ao comparar-se os grupos 1 com 2 e 3 com 4, foram $3,2 \pm 0,3$ e $5,8 \pm 0,8$ ($p < 0,001$) e $3,1 \pm 0,3$ e $5,6 \pm 0,9$ ($p < 0,001$), respectivamente. Ao comparar-se os grupos 1 com 3 e 2 com 4, não foi observada diferença estatística.

A FEVE, ao comparar-se os grupos 1 com 2 e 3 com 4, foi $63,9 \pm 4,1$ e $31,3 \pm 8,8$ ($p < 0,001$) e $64,4 \pm 5,2$ e $31,6 \pm 6,3$ ($p < 0,001$), respectivamente. Ao comparar-se os grupos 1 com 3 e 2 com 4, não foi observada diferença estatística.

Norepinefrina

A concentração de norepinefrina miocárdica foi $6,1 \pm 4,2$ pg/mg de PNC e $1,3 \pm 1,3$ pg/mg de PNC ($p < 0,0001$) nos grupos 1 e 2 (Figura 3) e $9,8 \pm 4,2$ pg/mg de PNC e $3,3 \pm 3,0$ pg/mg de PNC ($p < 0,0001$) nos grupos 3 e 4 (Figura 4).

Uma correlação positiva e significativa foi observada entre a FEVE e a concentração de norepinefrina miocárdica nos pacientes com cardiomiopatia chagásica ($p < 0,01$, $r = 0,57$) e também nos pacientes com DAC ($p < 0,01$, $r = 0,69$) (Figura 5 e Figura 6). O intervalo de confiança de 95% e

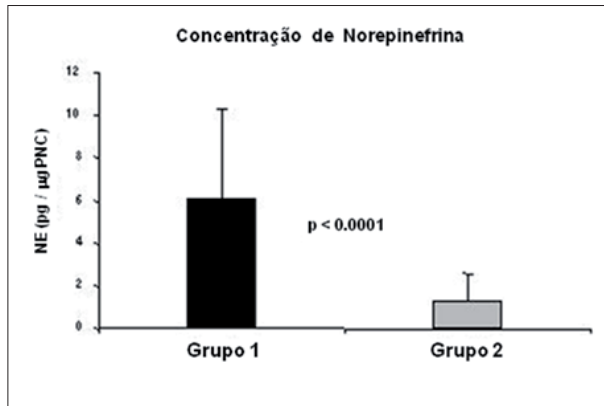


Fig. 3 - Concentração de norepinefrina miocárdica nos grupos 1 e 2.

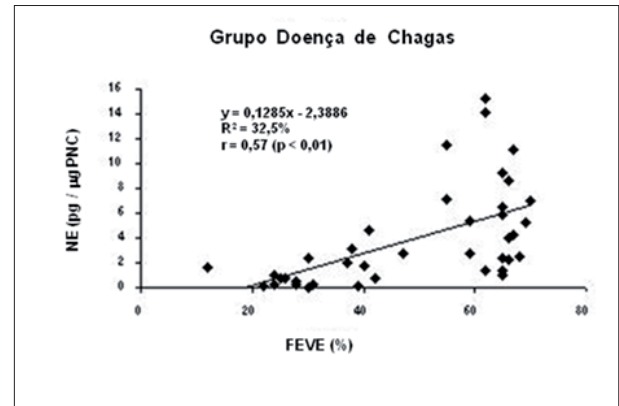


Fig. 5 - Correlação entre fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e concentração de norepinefrina miocárdica nos pacientes com cardiomiopatia chagásica (grupos 1 e 2).

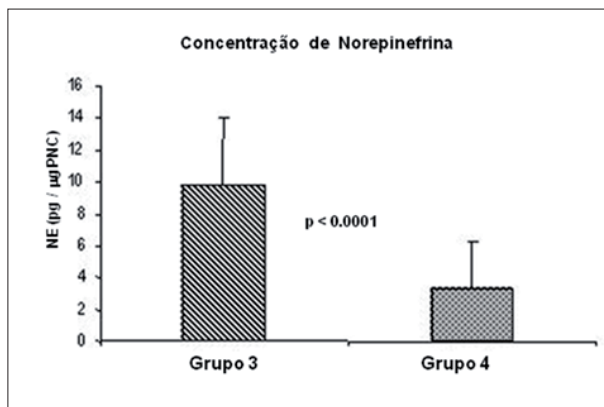


Fig. 4 - Concentração de norepinefrina no tecido miocárdico de pacientes nos grupos 3 e 4.

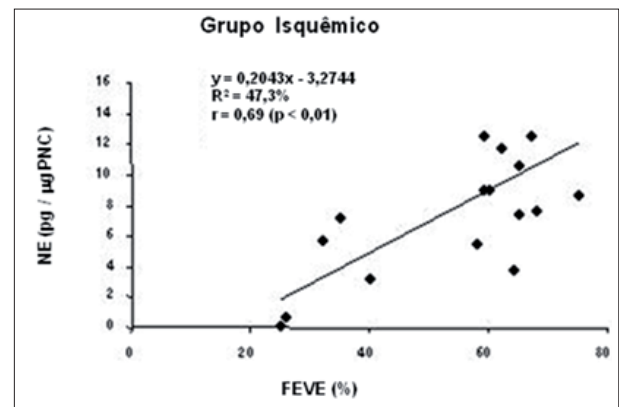


Fig. 6 - Correlação entre FEVE e concentração de norepinefrina miocárdica nos pacientes com doença arterial coronariana (grupos 3 e 4).

as concentrações médias de norepinefrina, bem como os desvios-padrão foram determinados nos 4 grupos. Uma diferença significativa foi demonstrada entre as concentrações de norepinefrina nos pacientes com FEVE normal (grupos 1 e 3; $p = 0,0182$), mas nenhuma diferença foi observada em

pacientes com FEVE diminuída (grupos 2 e 4; $p = 0,1467$). Quando analisamos especificamente os pacientes dos grupos 2 e 4 com FEVE $< 35\%$, em relação à concentração de norepinefrina tecidual, também não observamos nenhuma diferença estatística ($p=0,29$) (Figura 7).

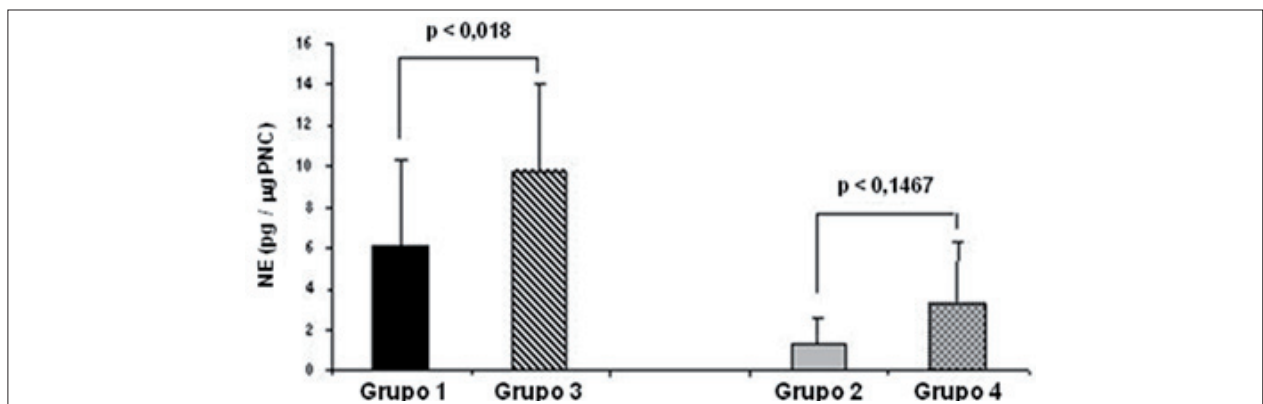


Fig. 7 - Concentração de norepinefrina em pacientes com função ventricular normal (grupos 1 e 3) e pacientes com disfunção ventricular (grupos 2 e 4).

As concentrações de dopamina e epinefrina no tecido miocárdico estavam reduzidas e para a maioria das amostras, nenhuma medida foi detectada, dessa forma tornando difícil a análise estatística desses dados. As concentrações de norepinefrina miocárdica mostraram uma correlação negativa com as concentrações de norepinefrina plasmática nos pacientes com cardiomiopatia de Chagas, independente da função ventricular normal ou anormal (grupos 1 e 2) (Figura 8).

Discussão

Esse foi o primeiro estudo realizado em pacientes com cardiomiopatia chagásica com FEVE normal e anormal, nos quais uma correlação positiva foi observada entre a FEVE e a concentração de norepinefrina no tecido miocárdico. Além disso, uma correlação positiva foi encontrada entre a FEVE a concentração de norepinefrina no tecido miocárdico de pacientes com DAC com função ventricular esquerda normal e diminuída. Resultados semelhantes foram descritos na literatura para pacientes com cardiopatia isquêmica, quando foram coletados fragmentos através de biópsia endomiocárdica do ventrículo direito¹³. É muito difícil estudar um grupo controle composto de indivíduos saudáveis para comparação com grupos de indivíduos doentes, devido à problemas éticos. Entretanto, a literatura tem mostrado alguns grupos controle compostos de prisioneiros voluntários e pacientes com suspeita prévia de miocardite, hemocromatose e fibrose endomiocárdica que foram submetidos à biópsia endomiocárdica, mas cujos resultados foram normais^{6,12,14,19}. Nesses casos, os níveis de norepinefrina miocárdica foram similares àqueles encontrados em pacientes com DAC com função ventricular esquerda normal.

A insuficiência cardíaca (IC) resulta em uma concentração diminuída de norepinefrina no tecido miocárdico, independente de sua causa. Estudos de pacientes com DAC, cardiomiopatia dilatada ou valvar, todos com FEVE < 35% não mostraram diferenças significantes na concentração de norepinefrina no tecido miocárdico para essas diferentes cardiomiopatias. Em nosso estudo, nenhuma diferença significativa foi observada entre os pacientes com cardiomiopatia chagásica com FEVE diminuída e pacientes com DAC com a mesma disfunção ventricular.

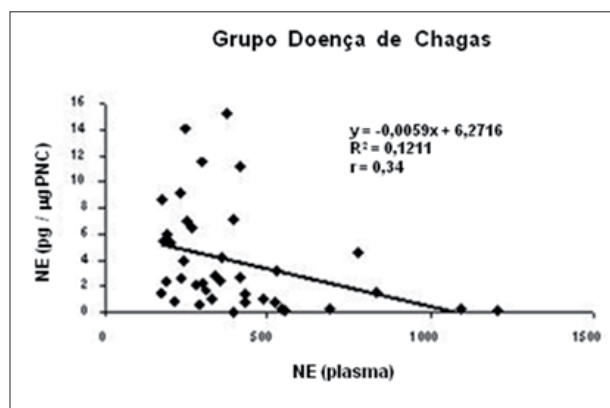


Fig. 8 - As concentrações de norepinefrina miocárdica apresentaram uma correlação negativa com as concentrações de norepinefrina no plasma em pacientes com cardiomiopatia chagásica (grupos 1 e 2).

Deve ser enfatizado que o último grupo era composto de apenas 5 pacientes, devido à dificuldade de obter fragmentos de tecido durante o período intra-operatório, como resultado da instabilidade hemodinâmica mostrada por esses pacientes. Entretanto, em pacientes com FEVE normal, a concentração de norepinefrina era significativamente mais baixa naqueles com cardiomiopatia chagásica, quando comparados à pacientes com DAC. A norepinefrina é armazenada em neurônios adrenérgicos e sua concentração, medida em um dado local, reflete a densidade da inervação simpática^{8,10}. A diminuição da concentração de norepinefrina miocárdica afeta todas as câmaras cardíacas proporcionalmente²⁰. Estudos com mais de duas amostras de tecido miocárdico do mesmo paciente foram realizados e os resultados das concentrações de norepinefrina foram comparados. Kawai e cols.¹¹ encontraram um quociente de variação de apenas 7,6% entre duas amostras de biópsia ventricular direita em 6 pacientes. Regitz e cols.¹⁴ estudaram 22 pares de amostras de biópsia ventricular direita e encontraram apenas 17,2% de diferença no grupo com disfunção ventricular esquerda e 15,4% no grupo sem disfunção. Nosso estudo não avaliou pares de amostras de biópsias de pacientes com cardiomiopatia chagásica por que tivemos de utilizar os dois fragmentos coletados na mesma análise para avaliar a concentração de norepinefrina tecidual. Em 5 pacientes do grupo com DAC e função ventricular esquerda normal, duas amostras foram obtidas durante o período intra-operatório e as concentrações de norepinefrina mostraram uma diferença de apenas 15,8%, como descrito anteriormente na literatura. Além disso, tem sido demonstrado que a coleta de fragmentos de tecido miocárdico no período intra-operatório de cirurgia cardíaca não alterou a concentração de norepinefrina²¹⁻²⁴; dessa forma, decidimos utilizar as amostras de biópsia miocárdica intra-operatória de pacientes com DAC. A causa da diminuição das concentrações de norepinefrina tecidual na IC ainda não está bem definida, mas fatores tais como diminuição da síntese (evidenciada pela diminuição da atividade da tirosina-hidroxilase^{22,25}), alteração na captação neuronal²⁶ e excesso de liberação com diminuição do armazenamento após estimulação simpática intensa, deveriam juntos determinar a baixa concentração de norepinefrina no miocárdio²⁶.

Com os resultados atualmente disponíveis de estudos necroscópicos realizados em vários centros independentes que analisaram a tripanossomíase humana, sabe-se que a agressão ao sistema nervoso autônomo está presente na cardiomiopatia chagásica com uma característica peculiar de natureza focal, em uma distribuição irregular e imprevisível^{27,28}. Os primeiros estudos anatômicos e funcionais identificando o papel do sistema simpático no desenvolvimento da doença de Chagas foram publicados no início dos anos 70. Devido ao fato de a cintilografia com MIBG-123I (Metaiodobenzilguanidina-123I) poder ser rapidamente capturada pelas terminações nervosas simpáticas do coração²⁹, ela é considerada um importante marcador da inervação adrenérgica em pacientes *in vivo* sob condições normais e patológicas³⁰. Ao estudar pacientes com a forma indeterminada da doença de Chagas e com cardiomiopatia de Chagas, Giorgi³¹ encontrou áreas de hipocaptção compatíveis com fibrose miocárdica através de estudo de perfusão com sestamibi e áreas de denervação simpática através de cintilografia

com MIBG. A localização das áreas com alteração de captação com MIBG correspondiam àquelas que mostravam alterações com sestamibi, nas formas indeterminada e crônica da doença. Simões e cols.³² estudou pacientes com doença de Chagas com FEVE normal e diminuída através de estudo com MIBG e captação de tálio-201 em segmentos e encontrou uma forte associação entre as anormalidades de perfusão, inervação e de mobilidade de parede, mostrando que as grandes alterações na função cardíaca simpática ocorrem a nível ventricular no início desta patologia.

Em 1989, Regitz e cols.¹³ encontraram um valor de $10,3 \pm 3$ pg/mg PNC em pacientes sem cardiopatia, cuja obtenção de fragmentos foi realizada através de biópsia endomiocárdica do ventrículo direito. O presente estudo encontrou uma concentração similar de $9,8 \pm 4,2$ pg/mg PNC em pacientes com DAC e FEVE normal. Quando esse grupo foi comparado com os pacientes com cardiomiopatia chagásica e FEVE normal, uma concentração significativamente mais baixa de norepinefrina foi encontrada no miocárdio ($p < 0,0182$). Dessa forma, esses dados estão de acordo com os resultados obtidos com os estudos de captação de MIBG. É interessante notar que o presente estudo também mostrou concentrações médias de norepinefrina mais baixas em pacientes com cardiomiopatia chagásica com disfunção ventricular esquerda, quando comparados ao grupo com DAC e disfunção ventricular; entretanto, nenhuma significância estatística foi determinada. Esse achado pode estar relacionado à maior presença de fibrose encontrada nesse grupo de pacientes³³ e/ou pela destruição neuronal evidenciada na cardiomiopatia chagásica¹⁶.

Estudos recentes sobre o tratamento de IC relacionada ao bloqueio do sistema adrenérgico mostram grandes avanços em relação à diminuição da mortalidade e melhora na qualidade de vida para aquele grupo de pacientes. É digno de nota o fato de que poucos estudos incluíram pacientes com doença de Chagas.

Em conclusão, a concentração de norepinefrina está diminuída na cardiomiopatia chagásica com disfunção

ventricular esquerda, como em outras cardiomiopatias. Além disso, em pacientes com doença de Chagas e função sistólica ventricular esquerda preservada, a concentração de norepinefrina é mais baixa, quando comparada àquela encontrada em pacientes com DAC. Portanto, em pacientes com cardiomiopatia chagásica e fração de ejeção global normal, há uma denervação cardíaca precoce, comparada à pacientes com DAC. Sendo assim, um estudo específico, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado é necessário para determinar o papel de beta-bloqueadores no tratamento de pacientes chagásicos.

Limitações deste estudo

Dificuldade em incluir indivíduos saudáveis para biópsia endomiocárdica em comparação com grupos de indivíduos doentes devido a problemas éticos, como mencionado anteriormente.

Dificuldade em encontrar pacientes suficientes com DAC e FEVE diminuída que não tivessem utilizado drogas vasoativas (dobutamina e norepinefrina) no período intra-operatório, o que levaria à alterações nas concentrações de norepinefrina intramiocárdica.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Luciano Nastari pelo Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da USP.

Referências

1. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999; 341 (8): 577-87.
2. Cohn JN, Levine TB, Olivari MR, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984; 211 (13): 819-23.
3. Lilienthal AJ, Zierler KL, Folk BP, Buka R, Riley MJ. A reference base and system for analysis of muscle constituents. *J Biol Chem*. 1950; 182: 501-8.
4. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin reagent. *J Biol Chem*. 1951; 193 (1): 265-75.
5. Bouloux P, Perrett D, Besser GM. Methodological considerations in the determination of plasma catecholamines by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Ann Clin Biochem*. 1985; 22 (pt 2): 194-203.
6. Regitz-Zagrosek V, Hertrampf R, Steffen C, Hildebrandt A, Fleck E. Myocardial cyclic AMP and norepinephrine content in human heart failure. *Eur Heart J*. 1994; 15 (Suppl D): 7-13.
7. Shore PA, Cohn VH Jr, Highman B, Mailing KM. Distribution of norepinephrine in the heart. *Nature*. 1958; 181 (4612): 848-9.
8. Angelakos ET. Regional distribution of catecholamines in the dog heart. *Circ Res*. 1965; 16: 39-44.
9. Iversen LL. Catecholamine uptake processes. *Br Med Bull*. 1973; 29 (2): 130-5.
10. Iversen LL. The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 1967.
11. Kawai C, Yui Y, Hoshino T, Sasayama S, Matsumori A. Myocardial catecholamines in hypertrophic and dilated (congestive) cardiomyopathy: a biopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 2 (5): 834-40.
12. Schofer J, Tews A, Langes K, Bleifeld W, Reimitz PE, Mathey DG. Relationship between myocardial norepinephrine content and left ventricular function - an endomyocardial biopsy study. *Eur Heart J*. 1987; 8 (7): 748-53.
13. Regitz V, Sasse S, Bossaller C, Strasser R, Schuler S, Hertzler R, et al. Myokardialer katecholamingehalt bei herzinsuffizienz teil I: regionale verteilung in esplantierten

- herzen. Vergleich zwischen dilatativer kardiomyopathie und koronarer herzerkrankung. *Z Kardiol.* 1989; 78 (12): 751-8.
14. Regitz V, Leuchs B, Bossaler C, Sehested J, Rappolder M, Fleck E. Myocardial catecholamine concentrations in dilated cardiomyopathy and heart failure of different origins. *Eur Heart J.* 1991; 12 (Suppl D): 171-4.
 15. Seferovic PM, Maksimovic R, Ostojic M, Stepanovic S, Nikolic J, Vasilievic JD, et al. Myocardial catecholamines in primary heart muscle disease: fact or fancy? *Eur Heart J.* 1995; 16 (Suppl O): 124-7.
 16. Oliveira JS. Natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J.* 1985; 110 (5): 1092-8.
 17. Correa-Araujo R, Oliveira JS, Cruz AR. Cardiac levels of norepinephrine, dopamine, serotonin and histamine in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1991; 31 (3): 329-36.
 18. Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1978; 41 (5): 887-92.
 19. Regitz V, Fleck E. Myocardial adenine nucleotide concentrations and myocardial norepinephrine content in patients with heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992; 69 (19): 1574-80.
 20. Spann JF Jr, Chidsey CA, Pool PE, Braunwald E. Mechanism of norepinephrine depletion in experimental heart failure produced by aortic constriction in the guinea pig. *Circ Res.* 1965; 17 (4): 312-21.
 21. Gertler MM, Salustre E, Spencer F. Biochemical analyses of human papillary muscles and guinea pig ventricles in failure. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1970; 135 (3): 817-24.
 22. Dequattro V, Nagatsu T, Mendez A, Verska J. Determinants of cardiac noradrenaline depletion in human congestive heart failure. *Cardiovasc Res.* 1973; 7 (3): 344-50.
 23. Pettersson J, Hussi E, Jänne J. Stability of human plasma catecholamines. *Scand J Clin Lab Invest.* 1980; 40 (4): 297-303.
 24. Van Noorden S, Olsen EGJ, Pesse AGE. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, a histological, histochemical, and ultrastructural study of biopsy material. *Cardiovasc Res.* 1971; 5 (1): 118-31.
 25. Pool PE, Covell JW, Levitt M, Gibb J, Braunwald E. Reduction of cardiac tyrosine hydroxylase activity in experimental congestive heart failure. *Circ Res.* 1967; 20 (3): 349-53.
 26. Petch MC, Nayler WG. Concentration of catecholamines in human cardiac muscle. *Br Heart J.* 1979; 41 (3): 340-4.
 27. Koberle F, Costa RB, Oliveira JAM, Oliveira JSM. Patologia da moléstia de Chagas. *Medicina.* 1972; 5: 5-45.
 28. Mott KE, Hagstrom JW. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation.* 1965; 31: 273-86.
 29. Alcântara FG. Denervação dos gânglios cardíacos intramurais e cervicotorácicos na moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med.* 1970; 16: 159-77.
 30. Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, Leitha T, Edlmayer A, Korn A, et al. Myocardial (123-I) iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment of adrenergic cardiac innervation in patients with IDDM. *Diabetes.* 1995; 44 (5): 543-9.
 31. Giorgi MC. Avaliação cintilográfica da inervação cardíaca simpática e da perfusão miocárdica na doença de Chagas. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1997.
 32. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000; 86 (9): 975-81.
 33. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini E, Andrade G, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol.* 1999; 84 (3): 354-6.