

Activación Adrenérgica Intramiocárdica en la Cardiomiopatía Chagásica y Enfermedad Arterial Coronaria

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

Resumen

Fundamento: La norepinefrina miocárdica está alterada en la disfunción ventricular izquierda. En pacientes con cardiomiopatía chagásica (CC), esa cuestión aun no fue discutida.

Objetivo: Determinar el nivel de norepinefrina (NE) miocárdica en pacientes con CC y compararla en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) y relacionar NE miocárdica con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Métodos: 39 pacientes con CC, divididos en grupo 1: 21 individuos con FEVI normal y grupo 2: 18 con FEVI disminuida. Diecisiete pacientes con EAC fueron divididos en grupo 3: 12 individuos con FEVI normal y grupo 4: 5 individuos con FEVI disminuida. Ecocardiografía bidimensional fue usada para medir la FEVI. La NE miocárdica fue determinada a través de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC).

Resultados: La NE miocárdica en la CC con y sin disfunción ventricular fue $1,3 \pm 1,3$ y $6,1 \pm 4,2$ pg/ μ g de proteína no colagenosa, respectivamente ($p < 0,0001$); en la EAC con y sin disfunción ventricular, fue $3,3 \pm 3,0$ y $9,8 \pm 4,2$ pg/ μ g de proteína no colagenosa, respectivamente ($p < 0,0001$). Una correlación positiva fue observada entre la FEVI y la concentración de NE miocárdica en pacientes con CC ($p < 0,01$; $r = 0,57$) y también en aquellos con EAC ($p < 0,01$; $r = 0,69$). Una diferencia significativa fue demostrada entre las concentraciones de NE en pacientes con FEVI normal (grupos 1 y 3; $p = 0,0182$), pero ninguna diferencia fue observada en pacientes con FEVI disminuida (grupos 2 y 4; $p = 0,1467$).

Conclusiones: Pacientes con CC y fracción de eyección global normal presentan una denervación cardíaca precoz, cuando son comparados a pacientes con enfermedad arterial coronaria. (Arq Bras Cardiol 2011; 96(2) : 99-106)

Palabras-clave: Cardiomiopatía chagásica, norepinefrina, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca.

Introducción

La respuesta neurohumoral adaptativa tiene un papel clave en el complejo sistema envuelto en la patofisiología de la insuficiencia cardíaca (IC). Entre tanto, también puede tener un efecto detrimental, el cual, si es modulado, puede resultar en mejor tratamiento de la disfunción cardíaca¹. Las vías envueltas en la activación simpática que ocurren en la IC aun no son bien conocidas. La activación simpática crónica contribuye para el persistente aumento de los niveles plasmáticos de norepinefrina y está asociada con aumento de la mortalidad². Algunos estudios sobre IC usando modelos animales demostraron que los niveles de catecolaminas son más altos en el lado derecho del que en el lado izquierdo del corazón y que la mayor acumulación es encontrada en el atrio derecho³⁻⁸. Entre tanto, la distribución de la

norepinefrina dentro de las paredes de una misma cámara cardíaca es uniforme y hay evidencias de que sea almacenada en las neuronas adrenérgicas. Así, su concentración refleja la densidad de la inervación simpática^{9,10}.

En 1983, Kawai et al¹¹ fueron los primeros en medir la norepinefrina en muestras de tejido miocárdico humano obtenidos a través de biopsia endomiocárdica¹¹. Subsecuentemente, otros estudios mostraron la relación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la concentración de norepinefrina intramiocárdica en cardiomiopatía hipertrófica, isquémica y valvular¹²⁻¹⁵. La cardiomiopatía chagásica crónica es caracterizada por una reducción intensa en la población neuronal cardíaca, como es documentado en estudios necroscópicos de pacientes chagásicos que murieron debido a IC¹⁶. Pacientes con cardiomiopatía chagásica fueron estudiados por Correa-Araujo et al¹⁷ y la medida de la norepinefrina fue realizada en tejido miocárdico obtenido de autopsias. Actualmente, se sabe que la norepinefrina sufre rápida degradación fuera del cuerpo y el inmediato enfriamiento del tejido cardíaco es necesario para la medición adecuada del contenido de norepinefrina⁴.

Correspondencia: 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

Artículo recibido en 22/02/10; revisado recibido en 26/05/10; aceptado en 05/07/10.

Además de eso, las concentraciones de catecolaminas fueron expresadas como microgramos por gramo de tejido miocárdico en este estudio y, por lo tanto, no hubo corrección en la medición de proteínas no colagenosas¹⁷.

Este es el primer estudio sistemático realizado *in vivo* con el objetivo de identificar, cuantificar y correlacionar la presencia de norepinefrina del tejido miocárdico con la FEVI en pacientes con cardiomiopatía chagásica y compararla con pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC).

Material y Métodos

Selección de pacientes

Treinta y nueve pacientes consecutivos con cardiomiopatía chagásica, cuyo diagnóstico fue establecido con base en el cuadro clínico y reacciones positivas en el suero (inmunofluorescencia y ELISA) y 21 pacientes consecutivos con EAC sometidos a cirugía de revascularización del miocardio fueron evaluados.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad ≥ 18 años, ausencia de gravidez o lactancia y el deseo y capacidad del paciente en proveer consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron hipertensión arterial (PA $> 140/90$ mm Hg), diabetes mellitus, insuficiencia renal (niveles de creatinina sérica $> 1,6$ mg/dl), enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia hepática, enfermedad autoinmune, enfermedad colágeno vascular y neoplasia.

Ese estudio fue realizado de acuerdo con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki. El Comité de Ética aprobó el estudio y todos los pacientes firmaron el Término de Consentimiento Informado, protocolo número 231/96.

Grupos seleccionados

Los pacientes seleccionados fueron divididos en cuatro grupos:

Grupo 1 - 21 pacientes con enfermedad de Chagas presentando alteraciones electrocardiográficas, sin síntomas de IC y FEVI $\geq 55\%$.

Grupo 2 - 18 pacientes con cardiomiopatía chagásica, insuficiencia cardíaca congestiva clase funcional II y III (NYHA), sometidos a tratamiento convencional con diuréticos, digitalina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y FEVI $< 55\%$.

Grupo 3 - 12 pacientes con EAC y FEVI $\geq 55\%$ sometidos a cirugía de revascularización del miocardio (CRM).

Grupo 4 - 9 pacientes con EAC y FEVI $< 55\%$, sometidos a la CRM. De ese grupo, cuatro pacientes fueron eliminados porque drogas vasoactivas intravenosas (dobutamina y/o norepinefrina) habían sido utilizadas durante la cirugía, lo que podría comprometer las mediciones de norepinefrina miocárdica.

Metodología

Todos los pacientes fueron sometidos a la coleta de muestras de sangre venosa para determinación de reacciones específicas en el suero para Enfermedad de Chagas (inmunofluorescencia y

ELISA) y electrocardiograma de 12 derivaciones. Ecocardiografía bidimensional, con Modo M y Doppler fue realizada en todos los pacientes. La fracción de eyección fue calculada usando el método de Teichholz. Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) fue utilizada para evaluar la norepinefrina plasmática. Los niveles de norepinefrina en el tejido miocárdico fueron medidos como es descrito a continuación.

Cuantificación de la norepinefrina en el tejido miocárdico

Para el grupo con cardiomiopatía chagásica, los fragmentos fueron obtenidos a través de biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho a través de la vena yugular interna derecha (técnica de Mason)¹⁸, siendo inmediatamente colocados en microtubos de polipropileno con tapa (Eppendorf). Enseguida después de la colecta, las muestras fueron colocadas en un recipiente específico de poliestireno expandido con hielo e inmediatamente llevado al laboratorio. En los pacientes con EAC, las biopsias fueron obtenidas en el período intraoperatorio después de la apertura del atrio derecho con acceso al ventrículo derecho y fragmentos fueron obtenidos y procesados como fue descrito anteriormente. Soluciones estándar de norepinefrina, epinefrina, dopamina y 3,4-dihidroxi-benzilamina fueron preparadas a una concentración de 200 mg/ml en 0,1N de ácido acético. Esas soluciones fueron almacenadas a -20°C en frascos color ámbar hasta un mes y descongeladas solamente en el momento de los tests. El tejido fue descongelado en un baño de hielo y sometido a maceración mecánica después de la adición de 350 ml 0,1M de ácido perclórico. Después de la adición de la solución estándar, esas fueron centrifugadas para remoción de precipitados de proteína y debris celulares. Esos precipitados fueron posteriormente usados para la determinación de las proteínas no colagenosas (PNC). Las catecolaminas encontradas en los sobrenadantes (± 400 ml) fueron purificadas a través de absorción en alúmina. Una parte del filtrado (25 ml) fue inyectado en un sistema de cromatografía de alta presión con un detector electroquímico que determinó cada concentración de catecolamina y ese resultado (pg/ml) fue entonces expresado en relación a la cantidad de PNC en aquel fragmento (pg/mg PNC) (Figura 1).

Determinación de las proteínas no colagenosas

La metodología descrita por Lilienthal et al³ fue utilizada para la determinación de las PNC. Las proteínas contenidas en el sobrenadante fueron electrofotométricamente determinadas a través del método de Lowry et al⁴ (Figura 2).

Análisis estadístico

Los grupos fueron comparados en relación a las variables obtenidas de las biopsias y ecocardiogramas a través del análisis de varianza con distribución normal y por el test de Kruskal-Wallis para variables con distribución desconocida.

La relación entre la norepinefrina obtenida de las biopsias con la FEVI fue estudiada separadamente a través de modelos de regresión lineal simple en los grupos de pacientes con cardiomiopatía chagásica y EAC; un valor de $p \leq 5\%$ fue considerado estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SAS versión 6.11.

Resultados

El Grupo 1 contenía 21 pacientes con media de edad de $48,7 \pm 8,8$ años; 17 eran del sexo femenino (80,9%). El Grupo 2 contenía 18 pacientes con media de edad de $50,9 \pm 11,7$ años; 14 eran del sexo masculino (77,8%). El Grupo 3 contenía 12 pacientes con media de edad de $61,9 \pm 7,5$ años; 9 eran del sexo masculino (75%). El Grupo 4 contenía 5 pacientes con media de edad de $61,7 \pm 14,1$ años; 4 eran del sexo masculino (80%). Los pacientes en los grupos con EAC eran de más edad que aquellos en los grupos de cardiomiopatía chagásica. Había un leve predominio del sexo femenino en el Grupo 1 y del sexo masculino en los Grupos 2, 3 y 4.

Serología para enfermedad de Chagas

Todos los pacientes en los grupos 1 y 2 tenían tests de inmunofluorescencia y ELISA positivos para enfermedad de Chagas y los pacientes en los grupos 3 y 4 tenían tests negativos para enfermedad de Chagas.

Electrocardiografía

Los electrocardiogramas fueron anormales en todos los pacientes en los grupos 1 y 2, con predominio de bloqueo de rama derecha (58.9%) y hemibloqueo anterior izquierdo (51.3%).

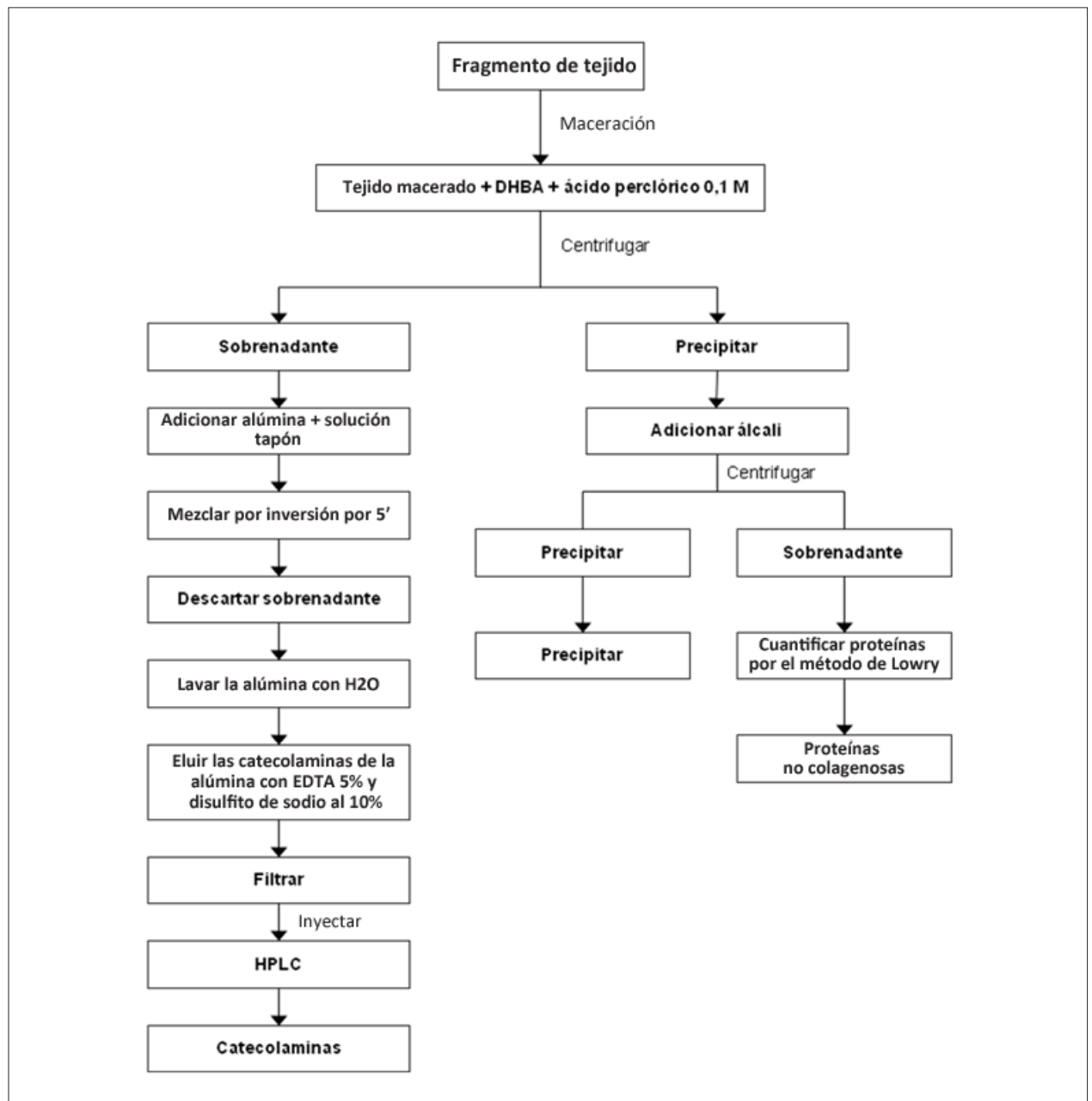


Figura 1 - Extracción, separación, identificación y cuantificación de las catecolaminas tisulares. DHBA - 3,4-dihidroxibenzilamina; EDTA - ácido etilendiaminotetracético; HPLC - Cromatografía líquida de alta eficiencia.

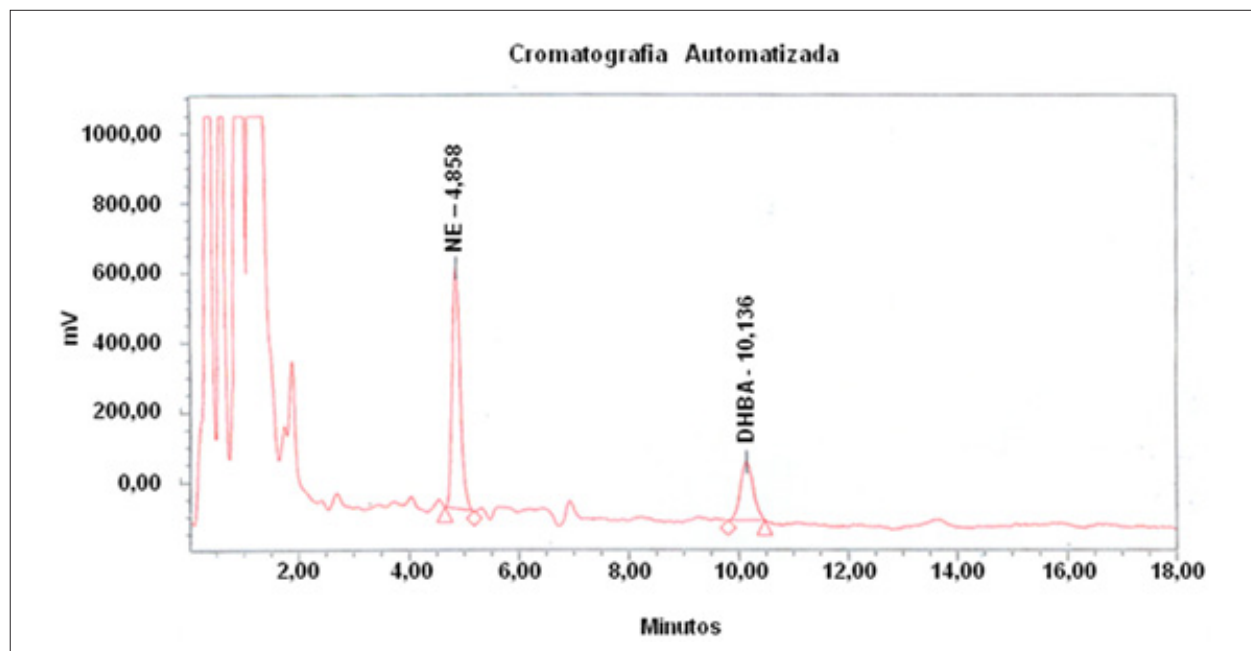


Figura 2 - Cromatografía de catecolaminas extraídas de fragmento de tejido miocárdico. NE - norepinefrina; DHBA - 3,4-dihidroxibenzilamina

Ecocardiografía

Los diámetros diastólicos del ventrículo izquierdo (DDVI, cm), al compararse los grupos 1 con 2 y 3 con 4, fueron $4,9 \pm 0,5$ y $6,8 \pm 0,7$ ($p < 0,001$); $4,9 \pm 0,3$ y $6,6 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), respectivamente. No hubo diferencia estadística al compararse los grupos 1 con 3 y 2 con 4. Los diámetros sistólicos del ventrículo izquierdo (DSVI, cm), al compararse los grupos 1 con 2 y 3 con 4, fueron $3,2 \pm 0,3$ y $5,8 \pm 0,8$ ($p < 0,001$) y $3,1 \pm 0,3$ y $5,6 \pm 0,9$ ($p < 0,001$), respectivamente. Al compararse los grupos 1 con 3 y 2 con 4, no fue observada diferencia estadística.

La FEVI, al compararse los grupos 1 con 2 y 3 con 4, fue $63,9 \pm 4,1$ y $31,3 \pm 8,8$ ($p < 0,001$) y $64,4 \pm 5,2$ y $31,6 \pm 6,3$ ($p < 0,001$), respectivamente. Al compararse los grupos 1 con 3 y 2 con 4, no fue observada diferencia estadística.

Norepinefrina

La concentración de norepinefrina miocárdica fue $6,1 \pm 4,2$ pg/mg de PNC y $1,3 \pm 1,3$ pg/mg de PNC ($p < 0,0001$) en los grupos 1 y 2 (Figura 3) y $9,8 \pm 4,2$ pg/mg de PNC y $3,3 \pm 3,0$ pg/mg de PNC ($p < 0,0001$) en los grupos 3 y 4 (Figura 4).

Una correlación positiva y significativa fue observada entre la FEVI y la concentración de norepinefrina miocárdica en los pacientes con cardiomiopatía chagásica ($p < 0,01$, $r = 0,57$) y también en los pacientes con EAC ($p < 0,01$, $r = 0,69$) (Figura 5 y Figura 6). EL intervalo de confianza de 95% y las desviaciones-estándar fueron determinados en los 4 grupos. Una diferencia significativa fue demostrada entre las concentraciones de norepinefrina en los pacientes con FEVI normal (grupos 1 y 3; $p = 0,0182$), pero ninguna diferencia fue observada en pacientes con FEVI disminuida (grupos 2 y 4; $p = 0,1467$). Cuando analizamos específicamente los

pacientes de los grupos 2 y 4 con FEVI $< 35\%$, en relación a la concentración de norepinefrina tisular, también no observamos ninguna diferencia estadística ($p = 0,29$) (Figura 7).

Las concentraciones de dopamina y epinefrina en el tejido miocárdico estaban reducidas y para la mayoría de las muestras, ninguna medida fue detectada, de esa forma volviendo difícil el análisis estadístico de esos datos. Las concentraciones de norepinefrina miocárdica mostraron una correlación negativa con las concentraciones de norepinefrina plasmática en los pacientes con cardiomiopatía de Chagas, independiente de la función ventricular normal o anormal (grupos 1 y 2) (Figura 8).

Discusión

Ese fue el primer estudio realizado en pacientes con cardiomiopatía chagásica con FEVI normal y anormal, en los cuales una correlación positiva fue observada entre la FEVI y la concentración de norepinefrina en el tejido miocárdico. Además de eso, una correlación positiva fue encontrada entre la FEVI la concentración de norepinefrina en el tejido miocárdico de pacientes con EAC con función ventricular izquierda normal y disminuida. Resultados semejantes fueron descritos en la literatura para pacientes con cardiopatía isquémica, cuando fueron colectados fragmentos a través de biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho¹³. Es muy difícil estudiar un grupo control compuesto de individuos sanos para comparación con grupos de individuos enfermos, debido a problemas éticos. Entre tanto, la literatura ha mostrado algunos grupos control compuestos de prisioneros voluntarios y pacientes con sospecha previa de miocarditis, hemocromatosis y fibrosis endomiocárdica que fueron sometidos a biopsia endomiocárdica, pero cuyos resultados fueron normales^{6,12,14,19}. En esos casos, los niveles

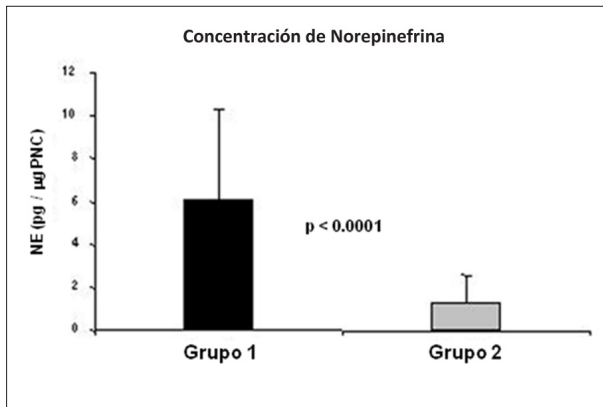


Figura 3 - Concentración de norepinefrina miocárdica en los grupos 1 y 2.

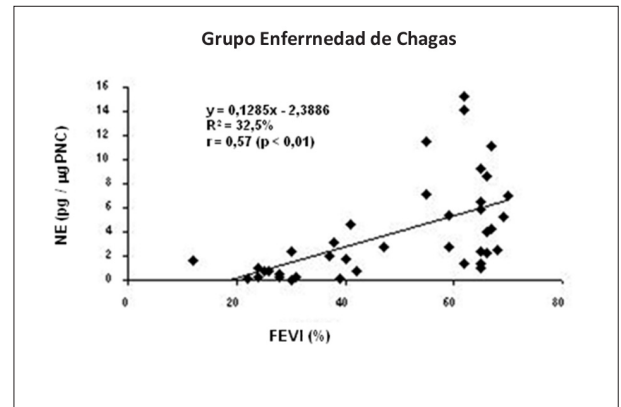


Figura 5 - Correlación entre fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y concentración de norepinefrina miocárdica en los pacientes con cardiopatía chagásica (grupos 1 y 2).

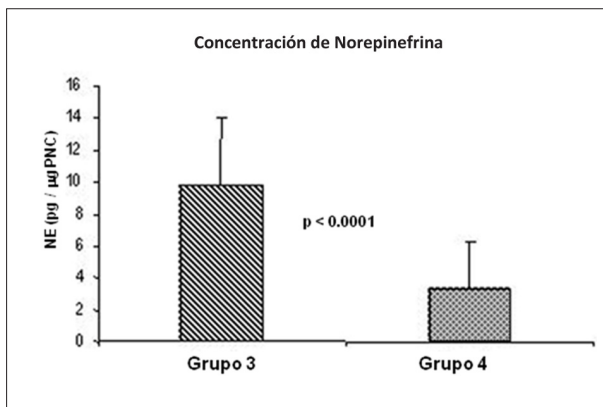


Figura 4 - Concentración de norepinefrina en el tejido miocárdico de pacientes en los grupos 3 y 4.

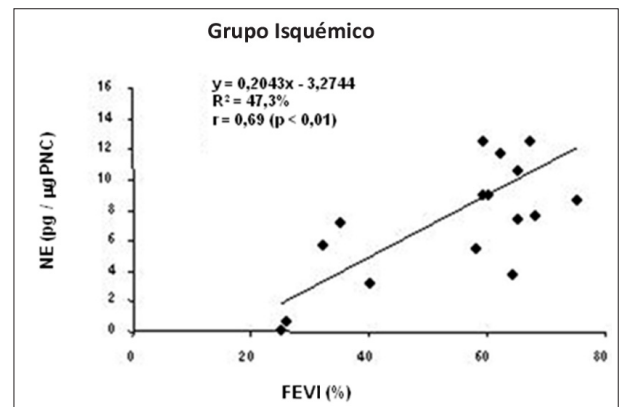


Figura 6 - Correlación entre FEVI y concentración de norepinefrina miocárdica en los pacientes con enfermedad arterial coronaria (grupos 3 y 4).

de norepinefrina miocárdica fueron similares a aquellos encontrados en pacientes con EAC con función ventricular izquierda normal.

La insuficiencia cardíaca (IC) resulta en una concentración disminuida de norepinefrina en el tejido miocárdico, independiente de su causa. Estudios de pacientes con EAC, cardiopatía dilatada o valvular, todos con FEVI < 35% no mostraron diferencias significativas en la concentración

de norepinefrina en el tejido miocárdico para esas diferentes cardiopatías. En nuestro estudio, ninguna diferencia significativa fue observada entre los pacientes con cardiopatía chagásica con FEVI disminuida y pacientes con EAC con la misma disfunción ventricular.

Debe ser enfatizado que el último grupo era compuesto de apenas 5 pacientes, debido a la dificultad de obtener fragmentos de tejido durante el período intraoperatorio, como resultado

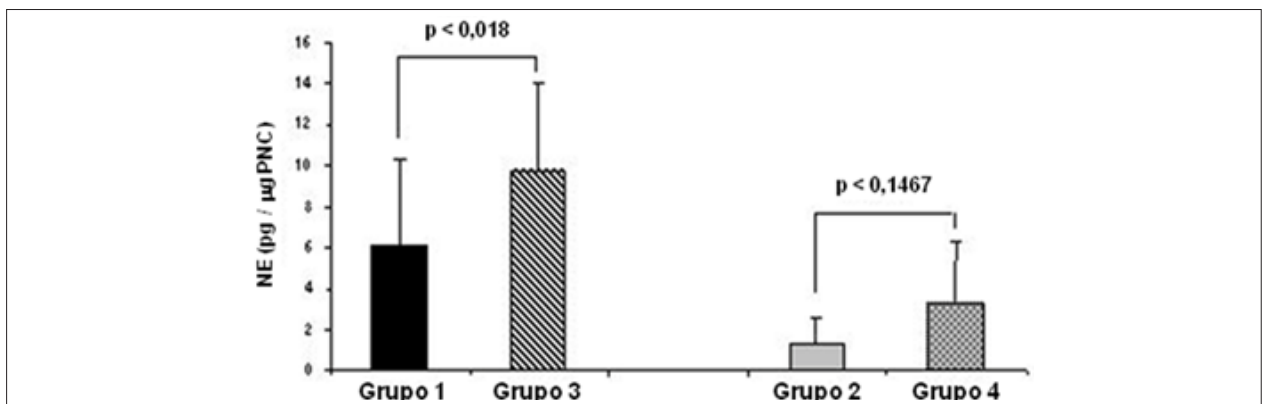


Figura 7 - Concentración de norepinefrina en pacientes con función ventricular normal (grupos 1 y 3) y pacientes con disfunción ventricular (grupos 2 y 4).

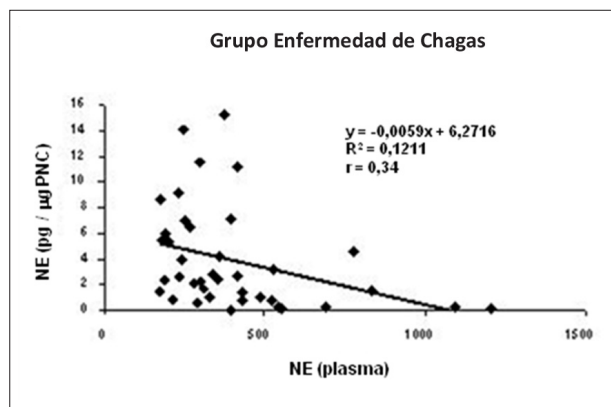


Figura 8 - Las concentraciones de norepinefrina miocárdica presentaron una correlación negativa con las concentraciones de norepinefrina en el plasma en pacientes con cardiomiopatía chagásica (grupos 1 y 2).

de la inestabilidad hemodinámica mostrada por esos pacientes. Entre tanto, en pacientes con FEVI normal, la concentración de norepinefrina era significativamente más baja en aquellos con cardiomiopatía chagásica, cuando fueron comparados a pacientes con EAC. La norepinefrina es almacenada en neuronas adrenérgicas y su concentración, medida en un dato local, refleja la densidad de la innervación simpática^{8,10}. La disminución de la concentración de norepinefrina miocárdica afecta todas las cámaras cardíacas proporcionalmente²⁰. Estudios con más de dos muestras de tejido miocárdico del mismo paciente fueron realizados y los resultados de las concentraciones de norepinefrina fueron comparados. Kawai et al¹¹ encontraron un cociente de variación de apenas 7,6% entre dos muestras de biopsia ventricular derecha en 6 pacientes. Regitz et al¹⁴ estudiaron 22 pares de muestras de biopsia ventricular derecha y encontraron apenas 17,2% de diferencia en el grupo con disfunción ventricular izquierda y 15,4% en el grupo sin disfunción. Nuestro estudio no evaluó pares de muestras de biopsias de pacientes con cardiomiopatía chagásica por que tuvimos que utilizar los dos fragmentos colectados en el mismo análisis para evaluar la concentración de norepinefrina tisular. En 5 pacientes del grupo con EAC y función ventricular izquierda normal, dos muestras fueron obtenidas durante el período intraoperatorio y las concentraciones de norepinefrina mostraron una diferencia de apenas 15,8%, como fue descrito anteriormente en la literatura. Además de eso, ha sido demostrado que la colecta de fragmentos de tejido miocárdico en el período intraoperatorio de cirugía cardíaca no alteró la concentración de norepinefrina²¹⁻²⁴; de esa forma, decidimos utilizar las muestras de biopsia miocárdica intraoperatoria de pacientes con EAC. La causa de la disminución de las concentraciones de norepinefrina tisular en la IC aun no está bien definida, pero factores tales como disminución de la síntesis (evidenciada por la disminución de la actividad de la tirosina-hidroxilasa^{22,25}), alteración en la captación neuronal²⁶ y exceso de liberación con disminución del almacenamiento después de estimulación simpática intensa, deberían juntos determinar la baja concentración de norepinefrina en el miocardio²⁶.

Con los resultados actualmente disponibles de estudios necroscópicos realizados en varios centros independientes que analizaron la tripanosomiasis humana, se sabe que

la agresión al sistema nervioso autónomo está presente en la cardiomiopatía chagásica con una característica peculiar de naturaleza focal, en una distribución irregular y imprevisible^{27,28}. Los primeros estudios anatómicos y funcionales identificando el papel del sistema simpático en el desarrollo de la enfermedad de Chagas fueron publicados en el inicio de los años 70. Debido al hecho de que la cámara gamma con MIBG - 123I (Metaiodobenzilguanidina - 123I) puede ser rápidamente capturada por las terminaciones nerviosas simpáticas del corazón²⁹, es considerada un importante marcador de la innervación adrenérgica en pacientes *in vivo* bajo condiciones normales y patológicas³⁰. Al estudiar pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas y con cardiomiopatía de Chagas, Giorgi³¹ encontró áreas de hipocaptación compatibles con fibrosis miocárdica a través de estudio de perfusión con sestamibi y áreas de denervación simpática a través de cámara gamma con MIBG. La ubicación de las áreas con alteración de captación con MIBG correspondía a aquellas que mostraban alteraciones con sestamibi, en las formas indeterminada y crónica de la enfermedad. Simões et al³² estudió pacientes con enfermedad de Chagas con FEVI normal y disminuida a través de estudio con MIBG y captación de talio - 201 en segmentos y encontró una fuerte asociación entre las anomalías de perfusión, innervación y de movilidad de pared, mostrando que las grandes alteraciones en la función cardíaca simpática ocurren a nivel ventricular en el inicio de esta patología.

En 1989, Regitz et al¹³ encontraron un valor de $10,3 \pm 3$ pg/mg PNC en pacientes sin cardiopatía, cuya obtención de fragmentos fue realizada a través de biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho. El presente estudio encontró una concentración similar de $9,8 \pm 4,2$ pg/mg PNC en pacientes con EAC y FEVI normal. Cuando ese grupo fue comparado con los pacientes con cardiomiopatía chagásica y FEVI normal, una concentración significativamente más baja de norepinefrina fue encontrada en el miocardio ($p < 0,0182$). De esa forma, esos datos están de acuerdo con los resultados obtenidos con los estudios de captación de MIBG. Es interesante notar que el presente estudio también mostró concentraciones medias de norepinefrina más bajas en pacientes con cardiomiopatía chagásica con disfunción ventricular izquierda, cuando fueron comparados al grupo con EAC y disfunción ventricular; entre tanto, ninguna significación estadística fue determinada. Ese hallazgo puede estar relacionado a la mayor presencia de fibrosis encontrada en ese grupo de pacientes³³ y/o por la destrucción neuronal evidenciada en la cardiomiopatía chagásica¹⁶.

Estudios recientes sobre el tratamiento de IC relacionada al bloqueo del sistema adrenérgico muestran grandes avances en relación a la disminución de la mortalidad y mejora en la calidad de vida para aquel grupo de pacientes. Es digno de señalar el hecho de que pocos estudios incluyeron pacientes con enfermedad de Chagas.

En conclusión, la concentración de norepinefrina está disminuida en la cardiomiopatía chagásica con disfunción ventricular izquierda, como en otras cardiomiopatías. Además de eso, en pacientes con enfermedad de Chagas y función sistólica ventricular izquierda preservada, la concentración de norepinefrina es más baja, cuando es comparada a aquella

encontrada en pacientes con EAC. Por lo tanto, en pacientes con cardiomiopatía chagásica y fracción de eyección global normal, hay una denervación cardíaca precoz, comparada a pacientes con EAC. Siendo así, un estudio específico, doble ciego, controlado por placebo y randomizado es necesario para determinar el papel de betabloqueantes en el tratamiento de pacientes chagásicos.

Limitaciones de este estudio

Dificultad para incluir individuos sanos para biopsia endomiocárdica en comparación con grupos de individuos enfermos debido a problemas éticos, como fue mencionado anteriormente.

Dificultad para encontrar pacientes suficientes con EAC y FEVI disminuida que no hubiesen utilizado drogas vasoactivas (dobutamina y norepinefrina) en el período intraoperatorio,

lo que llevaría a alteraciones en las concentraciones de norepinefrina intramiocárdica.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de Doctorado de Luciano Nastari por el Instituto do Coração (InCor) de la Facultad de Medicina de la USP.

Referencias

- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341 (8): 577-87.
- 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.
- 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.
- Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193 (1): 265-75.
- 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.
- 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.
- Shore PA, Cohn VH Jr, Highman B, Mailing KM. Distribution of norepinephrine in the heart. *Nature.* 1958; 181 (4612): 848-9.
- Angelakos ET. Regional distribution of catecholamines in the dog heart. *Circ Res.* 1965; 16: 39-44.
- Iversen LL. Catecholamine uptake processes. *Br Med Bull.* 1973; 29 (2): 130-5.
- Iversen LL. The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 1967.
- 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.
- 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.
- Regitz V, Sasse S, Bossaller C, Strasser R, Schuler S, Hertzler R, et al. Myokardialer catecholamingehalt bei herzinsuffizienz teil I: regionale verteilung in esplantierten herzen. Vergleich zwischen dilatativer kardiomyopathie und koronarer herzerkrankung. *Z Kardiol.* 1989; 78 (12): 751-8.
- Regitz V, Leuchs B, Bossaller 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.
- Seferovic PM, Maksimovic R, Ostojic M, Stepanovic S, Nikolic J, Vasiljevic JD, et al. Myocardial catecholamines in primary heart muscle disease: fact or fancy? *Eur Heart J.* 1995; 16 (Suppl O): 124-7.
- Oliveira JS. Natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J.* 1985; 110 (5): 1092-8.
- 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.
- Mason JW. Techniques for right and left ventricular endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1978; 41 (5): 887-92.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Pettersson J, Huss E, Jänne J. Stability of human plasma catecholamines. *Scand J Clin Lab Invest.* 1980; 40 (4): 297-303.
- Van Noorden S, Olsen EGJ, Pessers AGE. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, a histological, histochemical, and ultrastructural study of biopsy material. *Cardiovasc Res.* 1971; 5 (1): 118-31.
- 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.
- Petch MC, Nayler WG. Concentration of catecholamines in human cardiac muscle. *Br Heart J.* 1979; 41 (3): 340-4.
- Koberle F, Costa RB, Oliveira JAM, Oliveira JSM. Patologia da moléstia de Chagas. *Medicina.* 1972; 5: 5-45.
- Mott KE, Hagstrom JW. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation.* 1965; 31: 273-86.
- Alcântara FG. Denervação dos gânglios cardíacos intramurais e cervicotorácicos na moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med.* 1970; 16: 159-77.
- Kreiner G, Wolzt M, Fasching P, Leitha T, Edlmayer A, Korn A, et al. Myocardial (123-I) iodobenzylguanidine scintigraphy for the assessment

Artículo Original

- 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.