

## Comprometimento Parassimpático no Estágio Pré-clínico da Doença de Chagas Crônica

### *Parasympathetic Impairment in the Preclinical Stage of Chronic Chagas Disease*

Reinaldo B. Bestetti, Augusto Cardinalli Neto, Paulo R. Nogueira

Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP; Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP - Brasil

#### Caro Editor,

Lemos, com grande interesse, o trabalho de Vasconcelos e Junqueira-Júnior<sup>1</sup>, que mostraram ocorrer alterações simpáticas e parassimpáticas em pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Tais alterações foram observadas na variabilidade da frequência cardíaca nos domínios de tempo e frequência. Os autores concluíram que “é improvável que a acentuada disfunção autonômica cardíaca trate meramente de um fenômeno secundário a um leve distúrbio ventricular mecânico”. Concordamos.

Demonstramos que apenas comprometimento parassimpático pode ser observado na variabilidade da frequência cardíaca no domínio de frequência em pacientes chagásicos crônicos sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo<sup>2</sup>. Estudamos 97 pacientes, e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo mostrou-se semelhante em pacientes com e sem comprometimento parassimpático. Entretanto, 8 (8%) dos 97 pacientes sem alterações no eletrocardiograma de 12 derivações e sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo à ecocardiografia apresentavam comprometimento parassimpático. Em contraste, não foi observado desarranjo simpático em nenhum dos pacientes com eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiogramas normais. No entanto, em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, como observado no estudo de Vasconcelos e Junqueira-Júnior, a proporção de

disfunção simpática e parassimpática foi similar à encontrada em nosso estudo.

O fato de que o acometimento parassimpático isolado pode ser observado em chagásicos crônicos em estágio pré-clínico sugere que o desarranjo parassimpático desempenha papel na patogênese da cardiopatia chagásica crônica. De fato, já foi demonstrado que o dano parassimpático induz miocardiopatia crônica experimentalmente<sup>3</sup>. Portanto, independentemente da presença de desarranjo simpático no estágio pré-clínico, conforme demonstrado por Vasconcelos e Junqueira-Júnior, a retirada parassimpática precoce durante a evolução clínica da doença de Chagas, com consequente elevação do fator de necrose tumoral miocárdico, espasmo microvascular, agregação plaquetária e necrose/isquemia miocárdica, pode desempenhar um papel causal na patogênese da cardiopatia chagásica.

A presença de comprometimento parassimpático precoce também pode ser responsável pelos efeitos benéficos do tratamento com betabloqueadores, experimentalmente<sup>4</sup> e em pacientes portadores de cardiopatia chagásica<sup>5</sup>. Assim, acreditamos que os dados fornecidos por Vasconcelos e Junqueira-Júnior reforçam a ideia de que a disfunção autonômica é um fenômeno primário e não deve mais ser considerada fenômeno secundário à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

Acreditamos que um estudo de coorte prospectivo longitudinal seja imprescindível para avaliar se o comprometimento parassimpático, conforme detectado pela variabilidade da frequência cardíaca no domínio de frequência, tem uma relação causal com o aparecimento de miocardiopatia em pacientes chagásicos crônicos.

#### Palavras-chave

Cardiomiopatia Chagásica/fisiopatologia; Frequência Cardíaca/fisiologia; Sistema Nervoso Autônomo.

#### Correspondência: Reinaldo B. Bestetti •

Jeronimo Panazollo, 434, Ribeirão. CEP 14036-900, Ribeirão Preto, SP - Brasil

E-mail: rbestetti@netsite.com.br

Artigo recebido em 25/04/12; revisado em 25/04/12; aceito em 01/08/12.

#### Referências

1. Vasconcelos DF, Junqueira-Júnior LF. Funções autonômica cardíaca e mecânica ventricular na Cardiopatia Chagásica Crônica assintomática. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98: 111-119.
2. Gerbi FC, Takahashi JT, Cardinalli-Neto A, Nogueira PR, Bestetti RB. Heart rate in the frequency domain in chronic Chagas disease: correlation of autonomic dysfunction with variables of daily clinical practice. *Int J Cardiol* 2011; 150: 357-358.
3. Lara A, Damasceno DD, Pires R, Gros R, Gomes ER, Gavioli M et al. Dysautonomia due to reduced cholinergic neurotransmission causes cardiac remodeling and heart failure. *Moll Cell Biol* 2010; 30: 1748-1756.

## Carta ao Editor

- Bestetti RB, Sales-Neto VN, Pinto LZ, Soares EG, Muccillo G, Oliveira JSM. Effects of long-term metoprolol administration on the electrocardiogram of rats infected with *T. cruzi*. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 521-527.
- Issa VS, Amaral AG, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR et al. Beta-Blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a sub analysis of the REMADHE prospective Trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 82-88.

### Carta-resposta

Agradecemos o interesse de Gerbi e cols. pela leitura de nosso artigo, bem como por sua contribuição com os comentários fundamentados nos dados que publicaram recentemente<sup>1</sup>. Esses dados reforçam nossa teoria de que a disfunção cardíaca autonômica na doença de Chagas parece ser um fenômeno primário de intensidade variável sem uma relação estrita de causa e efeito com o distúrbio contrátil progressivo<sup>2</sup>.

Nos primeiros estudos sobre cardiopatia chagásica, os distúrbios autonômicos já eram considerados causa das alterações mecânicas progressivas do coração. À semelhança do mecanismo da doença digestiva, em que se provou que a denervação parassimpática é a causa da dilatação do esôfago e de segmentos do intestino, a depressão parassimpática associada a um aumento relativo da atividade simpática seria o determinante da hipertrofia e dilatação cardíaca<sup>3</sup>. No entanto, esse conceito não foi sustentado por vários estudos subsequentes que concluíram a alteração contrátil progressiva do coração depende criticamente da subjacente inflamação fibrótica crônica evolutiva do miocárdio<sup>4,5</sup>. Portanto, a denervação autonômica e consequente distúrbio do controle neural do coração não parecem ser uma causa direta da disfunção contrátil<sup>2,6-10</sup>.

Estudos com <sup>123</sup>I -metaiodobenzilguanidina, para avaliar a inervação simpática<sup>11,12</sup>, e com <sup>201</sup>Tl, para avaliar a perfusão miocárdica, mostraram uma associação entre a denervação simpática e a redução da perfusão e disfunção sistólica segmentar em chagásicos sem evidência de acometimento cardíaco por métodos convencionais, sugerindo que a disfunção simpática poderia preceder a alteração contrátil. Em um estudo correlativo funcional em indivíduos chagásicos, observamos que os distúrbios contrátil, elétrico e autonômico – detectados respectivamente por ecocardiograma, eletrocardiograma convencional e manobra de Valsalva – ocorreram isoladamente ou em associação em quaisquer das formas clínicas da doença. Por outro lado, alguns chagásicos não mostraram evidências de nenhum desses distúrbios<sup>13</sup>. Esses achados sugerem que os distúrbios funcionais do coração não estão necessariamente relacionados entre si com base em uma relação causal.

Em outras palavras, o acometimento autonômico, principalmente o parassimpático, pode ocorrer isoladamente sem alteração contrátil, em associação com essa alteração, ou mesmo estar ausente na presença ou ausência de distúrbio mecânico. Essas possibilidades de relação entre as duas funções cardíacas são observadas particularmente na forma cardíaca da doença. Na forma indeterminada ou pré-clínica, essas possibilidades são mais difíceis de serem percebidas porque não podem ser detectadas manifestações ostensivas da doença cardíaca. Portanto, não se pode estabelecer a relação entre as disfunções autonômica e contrátil em termos de causa e efeito em nenhuma das duas direções<sup>10</sup>. Esse conceito é reforçado por outros estudos demonstrando que a disfunção autonômica cardíaca é um fenômeno precoce e independente da alteração contrátil<sup>2,7,14,15</sup>, incluindo o trabalho recente de Gerbi e cols., que, da mesma forma, não detectou nenhuma relação entre os dois distúrbios e usou também a análise da variabilidade da frequência cardíaca para caracterizar o *status* autonômico<sup>1</sup>.

Entretanto, quando ambos os distúrbios estão presentes simultaneamente, a disfunção autonômica pode influenciar a disfunção contrátil, considerando a ação regulatória relevante do sistema nervoso autonômico sobre a função miocárdica, mas não como relação de causa e efeito. De fato, é fisiologicamente lógico considerar que o sistema nervoso autônomo como controlador funcional deve exercer efeito na função miocárdica enquanto estrutura controlada. Apenas na situação de falência cardíaca é que a disfunção autonômica, geralmente e secundariamente, resulta dessa síndrome, no contexto de sua fisiopatologia.

Por fim, pelas várias observações convincentes, concordamos que estudos prospectivos longitudinais bem controlados devem ser realizados para esclarecer a relação entre os distúrbios autonômico e contrátil na evolução da doença de Chagas<sup>10</sup>. No entanto, esses estudos são uma tarefa difícil em nosso meio. Talvez a melhor forma de realizá-los seja em uma área endêmica de doença de Chagas supervisionada, em que os pacientes possam ser acompanhados por um longo período.

Atenciosamente,

**Daniel Franca Vasconcelos**

### Referências

- Gerbi FC, Takahashi JT, Cardinali-Neto A, Nogueira PR, Bestetti RB. Heart rate in the frequency domain in chronic Chagas disease: correlation of autonomic dysfunction with variables of daily clinical practice. *Int J Cardiol*. 2011;150:357-8.
- Vasconcelos DF, Junqueira Jr LF. Cardiac autonomic and ventricular mechanical functions in asymptomatic chronic chagasic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98:111-9.
- Köberle F. Chagas' heart disease. *Pathology*. *Cardiology*. 1968;52:76-96.
- Lopes ER. Resposta inflamatória na fase crônica da forma adquirida da doença de Chagas. *Rev Pat Trop* 2002;31:23-59.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas' heart disease. *Circulation* 2007;115:1109-1123.

6. Oliveira JSM, Marin-Neto JA. Parasympathetic impairment in Chagas' heart disease - cause or consequence? *Int J Cardiol* 1988;21:153-156.
7. Marin-Neto JA, Bromberg-Marín G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1998;65:261-9.
8. Puigbó JJ, Giordano H, Iosa D. Chagas' cardiomyopathy: cardiovascular autonomic dysfunction as the first manifestation of the disease. *Int J Angiol*. 1998;7:123-129.
9. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas' heart disease: pathophysiological mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104 (supl 1):152-158.
10. Junqueira Jr LF. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45:243-52.
11. Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques Jr S. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med*. 1987;28:1620-4.
12. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marín G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic deservation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86: 975-81.
13. Junqueira Jr LF. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(Suppl 3):64-9.
14. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin E, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas' disease. *Am Heart J*. 2001;141:260-5.
15. Rocha AL, Lombardi F, Rocha MOC, Barros MV, Val Barros V da C, Reis AM, et al. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11:3-11.