

## Associação entre Função Endotelial e a Modulação Autonômica em Pacientes com Doença de Chagas

*Association between Endothelial Function and Autonomic Modulation in Patients with Chagas Disease*

Adriana Barni Truccolo<sup>1,2</sup>, Thiago Dipp<sup>1</sup>, Bruna Eibel<sup>1</sup>, Rodrigo Antonini Ribeiro<sup>3</sup>, Karina Rabello Casali<sup>4</sup>, Maria Claudia Irigoyen<sup>1,5</sup>, Iseu Gus<sup>1</sup>, Lucia Campos Pellanda<sup>1,6</sup>, Rodrigo Della Meã Plentz<sup>1,6</sup>

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia<sup>1</sup>, RS; Universidade Estadual do Rio Grande do Sul UERGS<sup>2</sup>, Alegrete, RS; Instituto de Educação e Pesquisa, Hospital Moinhos de Vento<sup>3</sup>, Porto Alegre, RS; Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul- UFRGS<sup>4</sup>, Porto Alegre, RS; Universidade de São Paulo, USP - Instituto do Coração<sup>5</sup>, São Paulo; Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre UFCSA<sup>6</sup>, Porto Alegre, RS - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Em condição homeostática, o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), pela liberação de neurotransmissores vasoconstritores, e o endotélio, pela liberação de substâncias vasodilatadoras, atuam em sintonia para manter o tônus vascular. Todavia, a associação entre esses dois sistemas em portadores da doença de Chagas na forma indeterminada (DChI) ainda não foi estudada.

**Objetivo:** Verificar a associação entre parâmetros referentes à modulação autonômica e à função endotelial em portadores da DChI.

**Métodos:** Treze pacientes com DChI ( $59,2 \pm 11,23$  anos) sem fatores de risco para doença cardiovascular foram avaliados para modulação autonômica pelo método oscilométrico da pressão arterial (Finapres) e a análise dos registros mediante a técnica da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) no domínio da frequência. A função endotelial foi avaliada pelo método de dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (DMF), usando imagens de ultrassom de alta resolução.

**Resultados:** Na posição em decúbito dorsal foi observada correlação entre os componentes espectrais de alta (HF) ( $r = 0,78$   $p = 0,007$ ) e baixa (LF) frequências normalizadas ( $r = 0,68$   $p = 0,01$ ), bem como com o balanço simpátovagal (LF/HF) ( $r = -0,78$   $p = 0,004$ ) com a DMF.

**Conclusão:** Nosso estudo aponta a existência de uma relação entre as alterações na modulação autonômica e na função endotelial em pacientes com Doença de Chagas na forma indeterminada. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(2):135-140)

**Palavras-chave:** Doença de Chagas / fisiopatologia, Insuficiência Cardíaca, Endotélio, Sistema Nervoso Autônomo.

### Abstract

**Background:** Under homeostatic condition, the autonomic nervous system (ANS), through the release of vasoconstrictor neurotransmitters, and the endothelium, through the release of vasodilating substances, interact to maintain blood vessel tone. However, the association between those two systems in patients with Chagas disease in its indeterminate phase (IChD) has not been studied.

**Objective:** To assess the association between autonomic modulation parameters and endothelial function in patients with IChD.

**Methods:** Thirteen patients with IChD ( $59.2 \pm 11.23$  years) and no risk factors for cardiovascular disease were assessed for autonomic modulation by using the blood pressure oscillometric method (Finapres) and the heart rate variability technique (HRV) in the frequency domain. Endothelial function was assessed by use of the brachial artery flow-mediated dilation (FMD) method with high-resolution ultrasound images.

**Results:** In the dorsal decubitus position, correlation of FMD was observed with normalized high-frequency ( $r = 0.78$ ;  $p = 0.007$ ) and low-frequency spectral components ( $r = 0.68$ ;  $p = 0.01$ ), as well as with sympathovagal balance ( $r = -0.78$ ;  $p = 0.004$ ).

**Conclusion:** Our study indicates the existence of a relationship between the changes in autonomic modulation and endothelial function in patients with IChD. (Arq Bras Cardiol. 2013;100(2):135-140)

**Keywords:** Chagas Disease / physiopathology; Heart Failure; Endothelium; Autonomic Nervous System.

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

Correspondência: Adriana Barni Truccolo •

Rua Sarmiento Leite, 1011/33 - Cidade Baixa - CEP 90050-170 - Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: [truccolo@cpovo.net](mailto:truccolo@cpovo.net), [truccoloab@hotmail.com](mailto:truccoloab@hotmail.com)

Artigo recebido em 29/03/12; revisado em 03/08/12; aceito em 26/09/12.

DOI: 10.5935/abc.20130026

## Introdução

A despeito da comemoração do centenário de descoberta da doença de Chagas (DCh), essa ainda representa desafio médico-científico, sendo a mais importante doença parasitária depois da malária e da esquistossomose. Há cerca de 10 milhões de pessoas infectadas no mundo<sup>1</sup>, e 25% a 30% evoluem para a Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC)<sup>2</sup>.

A fisiopatologia tanto da DCh na fase indeterminada (DChI) como da CCC ainda é pouco conhecida, mas a DChI parece ser de grande importância por ser a ligação entre a miocardite aguda e a CCC<sup>3</sup>.

Já foi demonstrado que a falha na regulação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) está associada ao desenvolvimento de doença cardiovascular<sup>4</sup>, e observações de disfunção simpática<sup>5</sup> e vagal<sup>6</sup> na DChI são conflitantes<sup>7</sup>. Alguns estudos sugerem que a disfunção autonômica<sup>8,9</sup> decorre da maior denervação vagal gerando desequilíbrio na regulação neural da frequência e ritmo cardíacos, e hipersensibilidade do miocárdio às catecolaminas<sup>10</sup>; e outros, que a disautonomia está ausente<sup>11</sup>, sugerindo que o comprometimento autonômico está associado à evolução clínica da doença<sup>12</sup>.

Estudos mostram que a disfunção endotelial precede as manifestações clínicas de lesão aterosclerótica<sup>13</sup> ou doença cardiovascular<sup>14</sup>. Percebem-se, até o momento atual, resultados contraditórios nos poucos estudos que investigaram a função endotelial na DChI. Enquanto um estudo encontrou disfunção venosa endotelial<sup>15</sup>, outro mostrou ausência<sup>16</sup> de endotélio disfuncional, impondo, dessa forma, a necessidade de novas investigações.

Em condições normais o equilíbrio do tônus vascular é mantido pelo antagonismo funcional entre os fatores vasoconstritores do sistema simpático e vasodilatadores do endotélio<sup>17</sup>. Esse equilíbrio é rompido em doenças como hipertensão<sup>18</sup>, aterosclerose<sup>19</sup> e resistência a insulina<sup>20</sup> onde se observa relação causal entre disfunção endotelial e aumento da atividade nervosa simpática. Porém, estudos relacionando o SNA e a função endotelial na DChI ainda não foram realizados.

Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a modulação autonômica e a função endotelial e testar a associação existente entre tais mecanismos em portadores da DChI.

## Metodologia

### Casuística

Estudo de desenho clínico transversal aprovado (parecer 4360-09) pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Universitária de Cardiologia (FUC) do RS. Trinta e quatro pacientes selecionados consecutivamente no ambulatório de referência em Doença de Chagas do Instituto de Cardiologia (IC) do RS, no período entre janeiro e dezembro de 2010, todos os pacientes selecionados possuíam exames de rotina que descartavam doenças associadas. Desses, 13 pacientes com idade média de  $59,2 \pm 11,2$  anos, sendo oito (62%) do sexo feminino preencheram os critérios de inclusão: 1) paciente nascido em zona endêmica para DCh; 2) dois

testes sorológicos positivos, um de elevada sensibilidade – Elisa, e outro de alta especificidade Imunofluorescência indireta – IFI; 3) Função e anatomia ventricular esquerda normais (fração ejeção > 60% avaliada por ecocardiografia bidimensional com Doppler); 4) Ausência de sintomas e sinais sugestivos de doença cardiovascular; 5) Exames bioquímicos normais; 6) Eletrocardiograma (ECG) normal. Os critérios de exclusão compreenderam: tabagismo, diabete melito<sup>21</sup>, hipertensão<sup>22</sup>, hipercolesterolemia<sup>23</sup>, menopausa, uso de medicação com efeitos sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco (betabloqueador, clonidina e alfametildopa), bem como diâmetro da artéria braquial menor que 2,5 mm ou maior que 5 mm.

## Métodos

Os pacientes foram examinados no ambulatório de DCh do IC/RS, para diagnóstico de DChI, indicação de exames laboratoriais, ECG e ecodopplercardiograma com mapeamento de fluxo em cores. A análise do perfil bioquímico e inflamatório ocorreu de acordo com o protocolo do laboratório de análises clínicas do IC/RS. Foram colhidos 5 mL de sangue dos pacientes, em jejum de 12 horas, para análise do Colesterol Total (CT), Triglicerídeos (T) e Glicemia (G) (método enzimático - Roche Laboratories, Basel, Switzerland); lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (isolado pelo método heparina-2M MnCl<sub>2</sub> e medido com o mesmo “kit” enzimático usado para o colesterol plasmático total); lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) (pela fórmula de Friedewald e cols.<sup>24</sup> em mg/dL); hemograma (contador automático, modelo 818 da AVL); proteína C-reativa ultrassensível (PCR-us) (método Nefelométrico) e fibrinogênio (método de Claus).

Para a determinação dos parâmetros antropométricos de peso e estatura foi utilizada balança de plataforma da marca Filizola com carga máxima de 150 Kg e divisões de 100 g com haste de metal inflexível, marcada cm/cm até a altura de 2 m. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pelo quadrado da estatura (metros), sendo considerado obeso o paciente com  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>25</sup>. A circunferência abdominal (CA) foi medida com o paciente em pé medindo-se na metade da distância entre a face inferior da última costela e a porção superior da crista ilíaca.

A avaliação do controle autonômico e da função endotelial foram realizados no mesmo dia, em sala com temperatura controlada (22 °C a 25 °C), em silêncio e com pouca luminosidade.

### Avaliação do controle autonômico

A análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é um método não invasivo de avaliação da modulação autonômica cardiovascular possuindo correlação com o padrão de referência de avaliação, a angiografia coronariana<sup>26</sup>, sendo o método de escolha. Após serem informados de todos os passos do exame, os pacientes permaneceram em repouso por 15 minutos. O registro dos dados ocorreu na posição supina seguida de manobra de ortostatismo ativo (estimulação simpática) de até sete minutos; com posterior retorno à posição supina.

A monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca batimento a batimento, de maneira contínua, deu-se por meio de um sensor colocado no dedo médio, e conectado a um transdutor (Ohmeda 2300, Monitoring Systems, Englewood, CO, USA). O transdutor captou os sinais, em tempo real, enviando-os a um microcomputador equipado com conversor analógico-digital. A conversão e aquisição dos sinais foi pelo sistema WindaQ (DataQ Instruments, Inc., Akron, Ohio, USA). Três canais foram registrados, cada um com taxa de amostragem calculada em 1KHz. Os sinais foram armazenados no formato binário CODAS para posterior análise.

Para avaliação do controle autônomo utilizou-se a análise espectral, calculada por meio do modelo autorregressivo (AR)<sup>26</sup> aplicado a séries temporais estacionárias de 300 batimentos. A potência espectral foi decomposta nas faixas de baixa frequência (LF: 0,03 – 0,15Hz) e alta frequência (HF: 0,15 – 0,40Hz), em unidades normalizadas para minimizar os efeitos das alterações da banda de muito baixa frequência (VLF), e na razão entre esses componentes (LF/HF), que representa o balanço simpátovagal<sup>27</sup>.

#### Dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (DMF)

A avaliação funcional da reatividade vascular do endotélio e da camada muscular seguiu o protocolo de Corretti e cols.<sup>28</sup>, realizada sempre pelo mesmo avaliador com experiência em ultrassonografia vascular. Os pacientes foram solicitados a não fazer uso nas 24h anteriores ao exame de substâncias estimulantes, álcool, vitamina C; não praticarem exercício; e as mulheres realizarem o exame fora do período menstrual.

A medida da DMF foi obtida com os pacientes na posição supina. Um manguito pneumático foi colocado 5 cm acima da fossa cubital. Utilizando Eco-Doppler bidimensional de alta resolução (modelo *EnVisor Philips Medical System; Bothel, WA, EUA*) equipado com transdutor vascular linear, de alta frequência de 7 a 12 MHz, e *software* para imagem e monitorização eletrocardiográfica onde se obteve: a medida do diâmetro longitudinal da artéria braquial em condições basais, seguido pela oclusão da artéria durante 5 minutos quando da insuflação do manguito em 50 mmHg acima da PAS, e medida do diâmetro arterial após 45 a 60 segundos da liberação da oclusão. As análises foram realizadas *off-line*, procedendo-se a mensuração do diâmetro da artéria braquial, no final da diástole (no pico da onda R do eletrocardiograma). A análise foi realizada em vários pontos ao longo do vaso, com o auxílio de sistemas de computador específicos para mensuração de imagens ecográficas. As respostas de vasodilatação dependentes do fluxo foram expressas como variação percentual do diâmetro braquial basal<sup>29</sup>. Após 10 minutos de repouso e o restabelecimento das condições basais, foram registradas novas medidas antes e 3 minutos após a administração de nitroglicerina jato sublingual (0,4 mg) com intuito de avaliar a vasodilatação independente do endotélio vascular e portanto para verificar a integridade do sistema da muscular dos vasos avaliados<sup>28</sup>.

#### Análise estatística

Os dados foram analisados pelo programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 13.0 para *Windowse* expressos como média  $\pm$  desvio padrão, mediana e intervalo interquartil. O teste de Kolmogorov-

Smirnov analisou a distribuição dos dados. A normalização dos dados assimétricos deu-se por transformação logarítmica. Para verificar a associação entre as variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson e Spearman para os dados com distribuição normal e assimétrica, respectivamente, com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

A tabela 1 demonstra as características antropométricas, hemodinâmicas, o perfil bioquímico e de proteínas inflamatórias de fase aguda dos 13 indivíduos que tiveram sorologia positiva para a DChI há  $12,5 \pm 7,4$  anos.

Com relação aos valores de DMF% (18,1; 3,2 - 36,5) (Tabela 2), observa-se que 50% da amostra apresenta percentual de dilatação de 18,1%, o que é acima do considerado normal (8%)<sup>29</sup> para homens e mulheres. Somente 25% da amostra apresenta percentual de dilatação abaixo de 3,2% e 25% dos valores de DMF% encontram-se entre 18,1% e 36,5%, demonstrando alterações na função endotelial desses pacientes.

Quanto à avaliação do controle autônomo, os pacientes demonstraram alterações autonômicas evidenciadas pela ausência de resposta à ativação simpática. Quando submetidos a manobra de ortostatismo, mediante a alteração da posição supina para a ortostática, não houve

**Tabela 1 – Caracterização do grupo quanto às variáveis antropométricas, hemodinâmicas, perfil bioquímico e proteínas inflamatórias de fase aguda**

Variáveis	x $\pm$ dp n = 13
Gênero (n/%)	F8 / 62 ; M 5/38
Idade (anos)	52,9 $\pm$ 11,2
Peso (kg)	72,4 $\pm$ 15,4
Estatutura (m)	1,62 $\pm$ 0,08
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 $\pm$ 4,5
CA (cm)	100,6 $\pm$ 9,8
PAS (mmHg)	131 $\pm$ 16,3
PAD (mmHg)	72,7 $\pm$ 12,5
FC (bpm)	67,5 $\pm$ 9,1
Glicemia (mg/dL)	95,1 $\pm$ 11,2
HDL (mg/dL)	54,1 $\pm$ 13,9
LDL (mg/dL)	137,6 $\pm$ 40,3
CT (mg/dL)	216,4 $\pm$ 49,7
T (mg/dL)	123,7 $\pm$ 61,9
PCR us (mg/dL)	0,23 (0,1 – 0,4)*
Fibrinogênio (mg/dL)	258,6 $\pm$ 52,7

F: feminino; M: masculino; IMC: Índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; CT: colesterol total; T: triglicerídeos; PCR us: proteína C reativa ultrasensível; \*Mediana e Quartis 1 e 3.

**Tabela 2 – Avaliação da função endotelial**

	x ± dp mediana (Q1 – Q3)
D-Basal (mm)	0,32 ± 0,1
D-HR (mm)	0,37 ± 0,1
DMF (%)	18,1 (3,2 – 36,5)*
Fluxo-B (cm/s)	10,1 ± 5,4
Fluxo-HR (cm/s)	128 ± 119,9
%NTG (%)	18,7 (11,1 – 22,8)

D-Basal: diâmetro basal; D-HR: diâmetro na hiperemia reativa; DMF: % dilatação mediada pelo fluxo - \* Mediana e Quartis 1 e 3; Fluxo-B: fluxo basal; Fluxo-HR: fluxo na hiperemia reativa - %NTG: % dilatação pós nitroglicerina.

diferença significativa na modulação simpática (LF) ( $p = 1$ ), parassimpática (HF) ( $p = 0,43$ ) e no balanço simpátovagal (LF/HF) ( $p = 0,98$ ) dos pacientes.

Os dados da análise da VFC e suas correlações com a DMF% podem ser observados na tabela 3. Em decúbito dorsal houve correlação significativa nos espectros de alta (HF) e baixa frequência (LF) em valores normalizados e com o balanço simpátovagal (LF/HF) com a DMF%. Não houve

correlação entre os parâmetros autonômicos e a DMF% em situação de ativação simpática.

## Discussão

O principal achado deste trabalho foi a demonstração da correlação significativa entre parâmetros ligados à função endotelial e à modulação autonômica cardíaca em pacientes portadores da doença de Chagas na forma indeterminada. Nosso estudo encontrou evidências de alterações na dilatação mediada pelo fluxo e deficiência na resposta autonômica ao ortoestatismo, sendo o primeiro a relatar as correlações existentes entre a função endotelial tanto em relação à modulação simpática (LF) quanto em relação à modulação parassimpática (HF) e o balanço simpátovagal cardíaco.

A literatura evidencia que o aumento da atividade simpática influencia na função endotelial reduzindo a vasodilatação em repouso e ante estímulos de vasodilatação<sup>7,30</sup>, e que o modo pelo qual a estimulação do sistema nervoso simpático provoca a vasoconstrição parece não ser único. A vasoconstrição pode ser decorrente da liberação de norepinefrina<sup>31</sup> pelos terminais nervosos das fibras simpáticas agindo com os receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos das células endoteliais ou por meio do estímulo à liberação de endotelina<sup>31</sup>; sendo essa resposta vasoconstritora simpática atenuada pelo óxido nítrico<sup>32</sup>, um potente vasodilatador.

**Tabela 3 – Avaliação do controle autonômico e correlações com a função endotelial**

Índices Espectrais	x ± dp Mediana (Q1 – Q3)	r	p
Decúbito Dorsal com Respiração Controlada			
VFC (ms <sup>2</sup> )	726,3 (479,1 – 1526,5)	-0,09	0,79
LF n.u.	41,0 (26,2 – 66,7)	0,68	0,01
LF (ms <sup>2</sup> )	487,7 ± 665,8		
HF n.u.	47,3 (30,7 - 57,9)	0,78	0,007
HF (ms <sup>2</sup> )	737,4 ± 1402		
LF/HF	0,9 (0,5 - 2,3)	-0,78	0,004
VPAS (mmHg <sup>2</sup> )	22,8 (13,2 - 34,0)	-0,19	0,57
LF (mmHg <sup>2</sup> )	6,5 (1,0 - 19,3)	-0,20	0,53
Barorreflexo	3,8 (3,1 - 10,1)	-0,29	0,38
Manobra de Ortostatismo Ativo			
VFC (ms <sup>2</sup> )	758,3 ± 53,0	-0,28	0,39
LF n.u.	51,4 (27,1 - 82,7)	-0,41	0,20
LF (ms <sup>2</sup> )	335,7 ± 506,8		
HF n.u.	24,2 (9,6 - 56,3)	0,53	0,08
HF (ms <sup>2</sup> )	146,3 ± 160,6		
LF/HF	1,3 (0,4 - 8,5)	-0,41	0,20
VPAS (mmHg <sup>2</sup> )	34,6 (13,8 - 44,8)	-0,03	0,91
LF (mmHg <sup>2</sup> )	12,9 (2,31 - 25,4)	0,49	0,12

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; LF n.u. e HF n.u.: Potência dos componentes espectrais de baixa e alta frequências em unidades normalizadas, respectivamente; LF/HF: balanço simpátovagal; VPAS: variabilidade da pressão arterial sistólica; Q1: quartil 1; Q3: quartil 3.



Sverrisdóttir e cols.<sup>33</sup> mostraram haver uma intrínseca relação entre o endotélio e o Sistema Nervoso Simpático (SNS) quando investigaram dez indivíduos saudáveis encontrando atividade simpática inversamente relacionada à função endotelial. O mesmo foi observado em estudo conduzido por Lambert e cols.<sup>34</sup> que avaliaram 25 universitários com sobrepeso e obesidade. Nossos resultados sugerem que esses mecanismos estão presentes na doença de Chagas na forma indeterminada e que essa associação provavelmente ocorre de maneira compensatória entre os sistemas envolvidos. É importante salientar que as evidências de associação entre disfunção endotelial e disfunção autonômica<sup>30</sup> observadas na insuficiência cardíaca<sup>35</sup> e hipertensão arterial<sup>36</sup> têm sido associadas a falhas nos dois sistemas. Carece de comprovação se as doenças citadas provocam disfunção endotelial e disfunção autonômica e/ou se uma falha nos mecanismos de controle do SNA e da função endotelial afeta negativamente a homeostase, provocando-as. Quaisquer alterações no equilíbrio entre esses dois sistemas, função endotelial e SNA, podem levar a efeitos deletérios também sobre o sistema cardiovascular<sup>37</sup>.

Foi observada uma relação inversa entre a função endotelial e o balanço simpátovagal, evidenciando que o aumento da predominância simpática diminui a resposta de vasodilatação mediada pelo fluxo. A literatura demonstra que o aumento da atividade simpática em relação à parassimpática<sup>33</sup> reduz a vasodilatação em repouso e ante estímulos de vasodilatação, o que vai ao encontro do nosso achado.

Achados secundários deste estudo mostraram não haver alteração significativa tanto na modulação simpática (LF) quanto na parassimpática (HF) quando os pacientes mudaram da posição supina para a ortostática, sugerindo que a retirada vagal encontra-se alterada uma vez que a mudança de posição não propiciou o esperado deslocamento da predominância vagal para a predominância simpática. Na verdade, os resultados encontrados apontam para comprometimento tanto da modulação simpática quanto parassimpática. Estudos têm observado que em condições associadas à disfunção endotelial<sup>16-18</sup> uma deficiência na síntese e ou liberação de NO pode contribuir para a ativação simpática sustentada vista nessas condições<sup>38</sup>; o que não é o caso de nosso estudo onde o endotélio se encontra preservado. Köberle<sup>6</sup> e Rassi Jr e cols.<sup>4</sup> demonstraram a presença de disfunção autonômica, com predominância parassimpática em pacientes com a forma indeterminada da doença. É possível que em condições associadas à disfunção endotelial uma deficiência na síntese e ou liberação de NO possa contribuir para a ativação simpática sustentada vista nessas condições.

Um aspecto interessante a ser observado nesse grupo de pacientes é a alteração do controle autonômico, verificada da ausência de resposta autonômica ante a manobra de ativação simpática<sup>27</sup>. A redução da variabilidade total tem sido proposta como decorrente de uma exacerbada atividade simpática e ou de um tônus parassimpático diminuído<sup>39</sup>. Nossos achados estão de acordo com os de Vasconcelos e Junqueira Jr.<sup>11</sup> quando avaliaram a função autonômica de 17 pacientes com DChI por meio do mesmo método e encontraram evidência de que a disfunção autonômica cardíaca mostra um padrão claro e distinto de severidade quando comparando chagásicos na forma indeterminada com chagásicos na fase crônica. Os autores mostraram que os dois grupos apresentaram redução

da VFC, contudo, mais acentuada no grupo da fase crônica. A redução da VFC também tem sido associada ao processo de envelhecimento. De Resende e cols.<sup>40</sup> investigaram a função autonômica por meio da VFC em 28 idosos portadores de DChI encontrando redução da VFC nesses indivíduos. Contudo, nossos achados não mostraram a mesma associação descartando a idade como fator contribuinte para tal achado.

Segundo Sterin-Borda<sup>39</sup> a existência de anticorpos circulantes, na DCh, ligando-se aos receptores beta-adrenérgicos e muscarínicos colinérgicos nos linfócitos e no miocárdio mostra uma forte associação com pacientes soropositivos assintomáticos com disfunção autonômica apontando para que a presença desses anticorpos possa explicar parcialmente a cardioneuropatia na DCh, na qual os sistemas simpático e parassimpático são afetados.

Apesar de o objetivo principal do trabalho não ter sido verificar presença de disfunção endotelial e/ou disfunção na modulação autonômica em pacientes com doença de Chagas, o que implicaria a necessidade de haver grupo controle, menciona-se que a ausência desse para melhor caracterização dos objetivos específicos é uma limitação do estudo, assim como a seleção não aleatória da amostra. Salienta-se que as associações observadas neste estudo não representam relação de causa-efeito.

## Conclusão

Este estudo mostrou uma correlação entre a função endotelial e a modulação simpática e parassimpática cardíacas, bem como uma correlação entre função endotelial e o balanço simpátovagal em portadores da DChI. Sugere-se que novos estudos sejam realizados a fim de confirmar tais achados considerando a inclusão de um maior número de pacientes com grupo de sujeitos hígidos pareados a esses. O estudo da relação entre o sistema nervoso autônomo e a função endotelial pode fornecer um modelo para melhor identificar os processos envolvidos no desenvolvimento de doença cardiovascular.

## Contribuição dos autores

Concepção, desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados: Truccolo AB, Ribeiro RA, Casali KR, Irigoyen MC, Gus I, Plentz RDM; Obtenção de dados: Dipp T, Eibel B, Ribeiro RA, Gus I, Plentz RDM; Análise estatística e obtenção de financiamento: Plentz RDM; Redação do manuscrito: Truccolo AB, Pellanda LC, Plentz RDM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Truccolo AB, Casali KR, Irigoyen MC, Pellanda LC, Plentz RDM.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e FAPIC.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Adriana Barni Truccolo pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia.

## Referências

1. Coura JR, Pinto Dias JC. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease - 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(1):31-40.
2. Organización Panamericana de la Salud. (OPAS). Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Montevideo (Uruguay): PAHO Publishing; 2006. p.1-28.
3. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Tropica*. 2010;115(1-2):14-21.
4. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
5. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(Suppl 1):152-8.
6. Köberle F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. *Gut*. 1963;4:399-405.
7. Correia D, Junqueira LF Jr, Molina RJ, Prata A. Cardiac autonomic modulation evaluated by heart interval variability is unaltered but subtly widespread in the indeterminate Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(6):772-80.
8. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Blefari V, et al. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):e674.
9. Junqueira LF Jr. 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.
10. Negrão CE, Santos AC, Rondon MU, Franco FG, Ianni B, Rochitte CE, et al. Muscle sympathetic nerve activity in patients with Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2009;137(3):252-9.
11. Vasconcelos DF, Junqueira LF Jr. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart diseases. *J Electrocardiol*. 2009;42(3):281-9.
12. Villar JC, León H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic *T. cruzi* carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2004;93(2-3):189-95.
13. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;196(2):193-222.
14. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J*. 2009;73(4):595-60.
15. Plentz RD, Irigoyen MC, Muller AS, Casarini DE, Rubira MC, Moreno Junior H, et al. Venous endothelial dysfunction in Chagas' disease patients without heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(6):466-71.
16. Consolim-Colombo FM, Lopes HF, Rosetto EA, Rubira MC, Barreto-Filho JA, Baruzzi AC, et al. Endothelial function is preserved in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Endothelium*. 2004;11(5-6):241-6.
17. Harris KF, Matthews KA. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med*. 2004;66(2):153-64.
18. Raina H, Zhang Q, Rhee AY, Pallone TL, Wier WC. Sympathetic nerves and the endothelium influence the vasoconstrictor effect of low concentrations of ouabain in pressurized small arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(6):H2093-101.
19. Chumaeva N, Hintsanen M, Hints T, Ravaja N, Juonala M, Raitakari OT, et al. Early atherosclerosis and cardiac autonomic responses to mental stress: a population-based study of the moderating influence of impaired endothelial function. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:16.
20. Schwab M, Bloch J, Duplain J, Sartori C, Scherer U. Defective nitric oxide homeostasis: common underlying mechanism between insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity and mortality. *Medicina (B. Aires)*. 2008;68(3):243-50.
21. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Projeto Diretrizes (AMB-CFM). Diabetes Mellitus: classificação e diagnóstico. [Internet]. [Acesso em 2010 jun 10]. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/4\\_volume/06-Diabetes-c.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/06-Diabetes-c.pdf)
22. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes brasileiras de hipertensão VI. *J Bras Nefrol [online]*. 2010;32(supl. 1):S1-S64.
23. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(supl 1):1-18.
24. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
25. World Health Organization. (WHO). Global database on body mass index. [Access in 2010 Aug 19]. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
26. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*. 2006;44(12):1031-51.
27. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):71-80.
28. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1082.
29. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;105(13):1567-72.
30. Molina RB, Matsubara BB, Hueb JC, Zanati SC, Meira DA, Cassolato JL, et al. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2006;113(2):188-93.
31. Harris KF, Matthews KA. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med*. 2004;66(2):153-64.
32. Verma S, Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105(5):546-9.
33. Sverrisdóttir YB, Jansson LM, Hägg U, Gan LM. Muscle sympathetic nerve activity is related to a surrogate marker of endothelial function in healthy individuals. *PLoS One*. 2010;5(2):e9257.
34. Lambert E, Sari CI, Dawood T, Nguyen J, McGrane M, Eikelis N, et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension*. 2010;56(3):351-8.
35. Shechter M, Matetzky S, Arad M, Feinberg MS, Freimark D. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(6):588-93.
36. Treasure CB, Manoukian SV, Klein JL, Vita JA, Nabel EG, Renwick GH, et al. Epicardial coronary artery responses to acetylcholine are impaired in hypertensive patients. *Circ Res*. 1992;71(4):776-81.
37. Jensen-Urstad K, Reichard P, Jensen-Urstad M. Decreased heart rate variability in patients with type 1 diabetes mellitus is related to arterial wall stiffness. *J Intern Med*. 1999;245(1):57-61.
38. Thijssen DH, De Groot P, Kooijman M, Smits P, Hopman MT. Sympathetic nervous system contributes to the age-related impairment of flow-mediated dilation of the superficial femoral artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(6):H3122-9.
39. Sterin-Borda LJ, Borda ES. Participation of autonomic nervous system in the pathogenesis of Chagas disease. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1994;44(4):109-23.
40. De Resende LA, Molina RJ, Ferreira BD, Carneiro AC, Ferreira LA, da Silva VJ, et al. Cardiac autonomic function in chagasic elderly patients in an endemic area: a time and frequency domain analysis approach. *Auton Neurosci*. 2007;131(1-2):94-101.