

# Estudos Eletrofisiológicos Seriados do Sistema Excito-Conductor do Coração de Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica

*Serial Electrophysiological Studies of the Heart's Excito Conductor System in Patients with Chronic Chagasic Cardiopathy*

Ney Valente, João Pimenta, Angelo Amato Vincenzo de Paola

*Hospital do Servidor Público Estadual e Universidade Federal de São Paulo - Unifesp - São Paulo, SP*

## OBJETIVOS

Estudar a evolução das lesões do sistema de condução do coração, por meio de estudos eletrofisiológicos (EEF) invasivos, o impacto dessas alterações nos eventos cardiovasculares (ECV) e a frequência desses eventos em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

## MÉTODOS

Estudo prospectivo iniciado em 1979, com seguimento clínico até 2000, com participação de 28 pacientes chagásicos crônicos, com idade entre 18 e 65 anos, portadores de bloqueios de ramo e/ou bloqueios atrioventriculares (AV). Os pacientes foram submetidos a dois EEF, com intervalo de tempo mínimo de 4 anos, sendo estudados 5 parâmetros eletrofisiológicos, que foram correlacionados com ECV. Holter de 24 horas e ecocardiograma foram realizados.

## RESULTADOS

O tempo médio de seguimento após o 1º EEF foi de 154,5 meses, enquanto o intervalo entre os EEF foi de 107,5 meses. A idade variou entre 25 e 65 anos. Vinte e sete pacientes apresentavam bloqueio completo de ramo direito, associado ou não a bloqueio divisional ântero-superior esquerdo. O ecocardiograma foi alterado em 12 pacientes. Ao Holter de 24 horas e à estimulação ventricular, apenas um paciente apresentou TVS. Nove apresentaram ECV e somente o intervalo HV  $\geq 70$  ms apresentou relação estatisticamente significativa com esses eventos.

## CONCLUSÕES

a) A forma crônica da doença de Chagas apresenta diferentes porcentagens de anormalidades evolutivas nas variáveis eletrofisiológicas, sendo a mais freqüente a alteração no PW. b) Entre os achados eletrofisiológicos, somente o intervalo HV  $\geq 70$  ms relacionou-se com ECV. c) A incidência de ECV foi de 31,1% seguimento médio de 154,5 meses.

## PALAVRAS-CHAVE

estudo eletrofisiológico, eventos cardiovasculares, doença de Chagas

## OBJECTIVES

To study the evolution of lesions in conduction system using invasive electrophysiological studies (EPS), the impact of these alterations on cardiovascular events (CVE), and the frequency of these events in chronic chagasic patients.

## METHODS

Prospective study, initiated in 1979 with clinical follow-up until 2000, with the participation of 28 chronic chagasic patients that were 18 to 65 years old, with bundle branch and/or atrioventricular blocks. The patients were submitted to two EPS with a minimum interval of four years between the studies in order to assess five electrophysiological parameters that were correlated with CVE. A 24-hour Holter and echocardiogram were performed.

## RESULTS

The average follow-up time after the first EPS was 154.5 months while the interval between EPS was 107.5 months. Ages ranged from 25 to 65 years. Twenty seven patients presented complete right bundle branch block associated with a left anterior hemiblock. The echocardiogram showed alteration in twelve patients. During the 24-hour Holter and ventricular stimulation, only one patient presented sustained ventricular tachycardia (SVT). Nine presented CVE during the study and only the HV interval  $\geq 70$ ms presented a significant statistical relationship with CVE.

## CONCLUSIONS

a) The chronic form of Chagas disease presents different progressive abnormality percentages for the electrophysiological variables and WP alterations are the most common. b) Among the electrophysiological findings, only the HV interval  $\geq 70$ ms was associated with CVE. c) The incidence of CVE was 31.1% during the average follow-up period of 154.5 months.

## KEY WORDS

electrophysiological studies, cardiovascular events, Chagas' disease

Na doença de Chagas, eventos cardiovasculares (ECV) como taquicardia ventricular sustentada (TVS), morte súbita (MS), tromboembolismo e morte cardíaca tardia (MCT) têm sido amplamente estudados<sup>1-4</sup>. O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar sinais de comprometimento miocárdico significativo, como a presença de bloqueio completo de ramo direito, associado ou não a bloqueio da divisão ântero-superior esquerda. A presença de áreas inativas, bloqueio completo de ramo esquerdo, fibrilação atrial e taquiarritmias ventriculares indica pior prognose em razão de extensa fibrose miocárdica presente nessas situações.

O estudo eletrofisiológico (EEF) e a angiografia do ventrículo esquerdo realizados em pacientes sintomáticos ou não, e com ou sem distúrbios da condução, mostraram pior evolução em chagásicos crônicos. Essa evolução esteve relacionada com disfunção miocárdica e, em menor proporção, pela presença de distúrbios de condução<sup>5</sup>, provavelmente pelo fato de a primeira estar associada à presença de arritmias ventriculares complexas<sup>6</sup>.

Vários relatos de EEF repetidos em pacientes não-chagásicos foram publicados, todos acompanhando as mudanças no sistema de condução com intervalo máximo de 35 meses entre os estudos<sup>7,8</sup>. Em relação à doença de Chagas, não se encontram trabalhos utilizando EEF repetidos no mesmo paciente, acompanhados por longo período de tempo e relacionando as alterações desse exame com ECV. O presente trabalho teve como objetivo estudar o comportamento evolutivo das lesões do sistema excito-condutor do coração por meio de EEF invasivos, o impacto dessas alterações sobre os ECV e a frequência de ECV nesses pacientes seguidos em longo prazo.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição. Foram estudados 28 pacientes com as seguintes características ao entrar no estudo: ter pelo menos duas provas sorológicas positivas para a doença de Chagas, idade entre dezoito e 65 anos, serem assintomáticos ou oligossintomáticos até a classe II da NYHA, sem outra cardiopatia prévia, com ECG alterado por bloqueio de ramo ou bloqueio atrioventricular, com radiografia de tórax mostrando área cardíaca normal ou com aumento de até ++ (em 4+). Ecocardiograma foi realizado por ocasião do 2º EEF, sendo observadas a contratilidade miocárdica e a fração de ejeção. A análise da contratilidade miocárdica era considerada alterada quando apresentava hipocontratilidade difusa ou segmentar de qualquer grau, e a fração de ejeção quando fosse inferior a 0,65. O Holter de 24 horas também foi realizado junto ao 2º EEF, com a finalidade de se detectar extra-sístoles ventriculares, TVS e TVNS.

Todos os pacientes aceitaram, por escrito, se submeter ao EEF. O início do estudo correspondia à data da primeira avaliação eletrofisiológica e nenhum paciente fazia uso

de medicação que pudesse alterar as medidas avaliadas. Foram realizados dois EEF com técnicas já descritas, bem como seus valores normais<sup>9,10</sup>. Foram considerados elevados os valores que se apresentavam acima do normal no 1º e 2º EEF ou quando aumentavam do 1º para o 2º estudos. Os achados do intervalo HV foram subdivididos em maior ou igual e menores que 70 ms para avaliar um possível grupo de maior risco para ECV. Os valores elevados no 1º estudo, que se normalizaram no 2º, fato observado com o intervalo AH e com o PW pela flutuação vagal, foram considerados normais.

Estimulação ventricular foi realizada em todos os pacientes com extra-estímulo até o período refratário. Holter de 24 horas e ecocardiograma foram realizados por ocasião do 2º EEF para observação de arritmias e avaliação da função ventricular, respectivamente (tabela 1). O seguimento ambulatorial era realizado a cada três ou seis meses, na dependência do aparecimento de sintomas.

A análise estatística foi realizada por meio do teste exato de Fisher, sendo considerado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A idade variou entre 25 e 65 anos, média de 42,3 anos e mediana de quarenta anos no 1º EEF, e entre 34 e oitenta anos, com média de 52,2 anos, no 2º EEF, sendo dezesseis do sexo masculino. Com exceção de um, todos os demais apresentavam bloqueio completo do ramo direito (BCRD), sendo associados a bloqueio divisional ântero-superior esquerdo (BDAS) em dezessete. Uma paciente, única com complexos QRS normais, apresentava bloqueio AV de 2º grau tipo I. O padrão eletrocardiográfico não se alterou na maioria dos pacientes durante o estudo, notando-se apenas mudança para bloqueio AV total em dois deles, um com BCRD e o outro com BCRD associado a BDAS quando do 1º EEF. Uma paciente que apresentava bloqueio AV de 2º grau tipo I, sem distúrbio na condução intraventricular, desenvolveu BCRD, sem piora do bloqueio AV. O intervalo médio entre os estudos foi de 107,5 (50 a 199) meses e o tempo médio de seguimento após o 1º EEF foi de 154,5 (81 a 233) meses.

**Eventos cardiovasculares** - Foram observados em nove pacientes (31,1%), dos quais quatro tiveram MS, quatro acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), um TVS, um embolia pulmonar e três MCT. Um paciente apresentou AVCI e morte súbita, e aqueles com MCT tiveram outro evento adicional (embolia pulmonar, TVS e AVCI) precedendo o óbito. Os dados obtidos no 1º EEF e os ECV estão dispostos na tabela 2, bem como a figura 1 mostra as alterações do 1º e do 2º EEF e as respectivas proporções de aumento.

**Ecocardiograma** - A contratilidade miocárdica foi normal em dezesseis pacientes e alterada em doze, com hipocinesia difusa em sete e segmentar em cinco. Destas,

**Tabela 1 – Ecocardiograma e Holter de 24 horas dos pacientes chagásicos crônicos estudados**

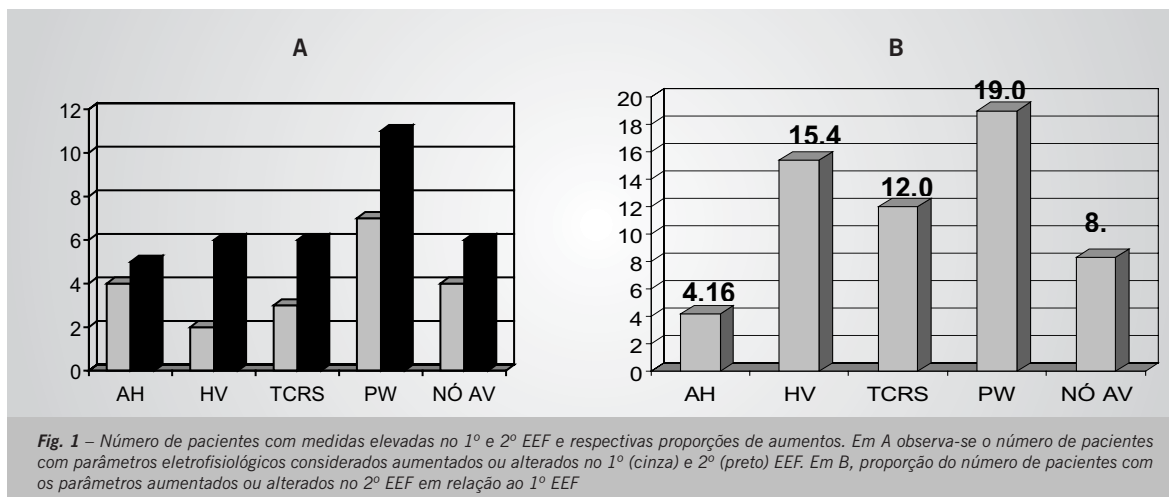
	<b>Ecocardiograma</b>	<b>Holter de 24 horas</b>
	FE contr. Mioc.	
1	0,61 Hipoc difusa +/4+	RS, EV POLI>30/H, TVNS
2	0,60 Hipoc difusa +/4+	RS, EV POLI>30/H, TVNS
3	0,70 NL	RS, EV POLI<30/H
4	0,70 NL	RS, EV MONO<30/H
5	0,58 Hipoc infbasal	RS, EV POLI>30/H, TVNS
6	0,66 Hipoc infbasal	RS, EV POLI>30/H, TVNS
7	0,77 NL	RS, EV MONO<30/H
8	0,70 NL	RS, EV POLI>30/H, TVNS
9	0,42 Hipoc. difusa +++/4+	RS, EV POLI >30/H, TVNS, TVS
10	0,69 NL	RS, EV MONO< 30/H
11	0,78 NL	RS, EV MONO < 30/H
12	0,71 NL	RS, EV POLI <30/H
13	0,74 NL	RS, EV POLI <30/H
14	0,68 NL	RS, EV POLI <30/H
15	0,65 Hipoc inferior +/4+	RS, EV POLI >30/H
16	0,89 NL	RS, EV MONO<30/H
17	0,45 Hipoc ântero-apical+/4+	RS, EV MONO E POLI >30/H, TVNS
18	0,68 NL	RS, EV POLI<30/H
19	0,28 Hipoc difusa +++/4+	RS, EV POLI >30/H, TVNS
20	0,66 NL	RS, EV POLI <30/H
21	0,52 Hipoc difusa +/4+	RS, EV POLI<30/H, BAV2º G, TIPO I
22	0,38 Hipoc difusa +++/4+	RS, EV POLI>30/H, BAV 2º G, TIPO I
23	0,35 Hipoc difusa +++/4+	RS, EV POLI>30/H
24	0,62 Hipoc infbasal +/4+	RS, EV POLI >30/H, TVNS
25	0,74 NL	RS, EV POLI<30/H
26	0,82 NL	RS, EV POLI >30/H, TVNS
27	0,70 NL	RS, EV POLI<30/H
28	0,76 NL	RS, EV POLI<30/H, BAV 2º G, TIPO I

*Hipoc = hipocinesia; EV = extra-sístoles ventriculares; Mono = monomórficas; Poli = polimórficas; BAV 2º G = bloqueio atrioventricular 2º grau; RS = ritmo sinusal; TVNS = taquicardia ventricular não-sustentada; FE = fração de ejeção; Contr. mioc. = contratilidade miocárdica; NL = normal*

**Tabela 2 – Descrição dos parâmetros eletrofisiológicos obtidos no 1º EEF e suas correlações com ECV**

<b>Parâmetros EEF Com ECV</b>	<b>Sem ECV</b>	<b>Total</b>	<b>ECV (%)</b>	<b>Valor de p</b>	
AH-N	7	16	23	30,4	1,00
AH-A	2	3	5	40,0	
HV-N	5	17	22	22,7	0,06
HV-A	4	2	6	66,6	
HV<70	5	18	23	21,7	0,025
HV +70	4	1	5	60,0	
TCRS-N	8	14	22	36,3	0,63
TCRS-A	1	5	6	16,6	
PW-N	6	11	17	35,2	1,00
PW-A	3	8	11	27,2	
Curva AV-N	8	14	22	36,3	0,63
Curva AV-A	1	5	6	16,6	

*A ou N após o nome do parâmetro eletrofisiológico indica aumentado/alterado e normal, respectivamente.*



quatro eram inferobasais e uma ântero-apical (tabela 1).

**Holter de 24 horas** - A presença de TVS foi observada em somente um paciente e TVNS em nove. Extra-sístoles ventriculares > 30/ h e < 30/ h foram observadas em quatorze pacientes (tabela 1).

**Estudo eletrofisiológico** - Intervalo AH - Mostrou-se aumentado em cinco pacientes (17,8%), sendo quatro (14,2%) deles no 1º estudo, e dois apresentaram ECV (NS). A proporção de novos aumentos do 1º para o 2º EEF foi de 4,16% (tabela 2).

Intervalo HV - Observou-se aumento em seis pacientes (21,4%), sendo dois deles no 1º estudo e quatro apresentaram ECV (NS). A proporção de novos aumentos do 1º para o 2º EEF foi de 15,38%. Cinco pacientes (17,8%) apresentaram intervalo HV  $\geq$ 70 ms, sendo quatro com ECV ( $p = 0,025$ ) (tabela 2).

Tempo corrigido de recuperação do nódulo sinusal - Esteve aumentado em seis pacientes (21,4%), três dos quais no 1º estudo, sendo observado ECV em apenas um (NS). A proporção de novos aumentos do 1º para o 2º EEF foi de 12% (tabela 2).

Ponto de Wenckebach - Mostrou-se aumentado em onze pacientes (39,2%) sendo sete no 1º estudo, observando-se ECV em quatro (NS). A proporção de novos aumentos do 1º para o 2º EEF foi de 19,04% (tabela 2).

Alteração da curva de função do nódulo AV - Presente em seis pacientes (21,4%), sendo quatro deles (14,3%) no 1º estudo, observando-se ECV em apenas um (NS). A proporção de novos casos com esta alteração foi de 8,3% (tabela 2).

Estimulação ventricular - Observou-se TVS em um paciente e batimentos repetitivos em cinco (tabela 2).

## DISCUSSÃO

A cardiopatia chagásica crônica com freqüência apresenta evolução prolongada, porém muitas vezes esta se torna abreviada pelo aparecimento de ECV. Tais complicações freqüentemente se associam a um substrato

histológico, mostrando degeneração das fibras miocárdicas e proliferação de fibroblastos, com formação de pequenas placas fibróticas distribuídas pelo miocárdio. Para compensar a deficiência funcional das fibras miocárdicas e para manter a dinâmica circulatória, ocorre dilatação dos ventrículos<sup>11</sup>. Assim, o tamanho do coração na miocardiopatia chagásica crônica guarda uma relação estreita com o grau de lesão miocárdica, predispondo maior incidência de ECV de origem arritmica<sup>12-14</sup> e tromboembólica<sup>4,15,16</sup>.

Recentemente, a microscopia confocal tridimensional pôde evidenciar importante e difusa dilatação e tortuosidade das arteríolas, causando uma perfusão tecidual inadequada com múltiplos infartos. As áreas de fibrose resultantes podem também causar obstrução no trajeto dos vasos provocando lesões isquêmicas<sup>17</sup>. Outro estudo correlacionou a disfunção miocárdica diretamente com a quantidade de colágeno no interstício do miocárdio<sup>18</sup>.

O EEF é um método importante para detalhar as possíveis alterações no sistema éxcito-condutor presentes na doença de Chagas. Assim, o significado do intervalo AH foi estudado em pacientes não-chagásicos com BCRD associado a BDAS, observando-se uma maior incidência de doença cardíaca orgânica e disfunção miocárdica quando apresentavam um aumento desse intervalo<sup>19</sup>. Apesar disso, em seguimento de três anos não houve diferença estatística em relação ao número de MS e mortalidade geral, ao serem comparados pacientes com intervalo AH normal e aumentado. No presente trabalho, o aumento do intervalo AH ocorreu em 17,8% dos pacientes, incidência proporcionalmente similar às observadas em não-chagásicos<sup>19-21</sup>, não sendo apreciada uma relação estatisticamente significativa entre ECV e valores do intervalo AH. Em três pacientes foi observada normalização do intervalo AH no 2º EEF, provavelmente em razão da flutuação vagal.

O aumento do PW ocorreu em maior número de indivíduos, confirmando essa freqüente alteração na doença de Chagas, parecendo ser mais sensível na identificação do distúrbio da condução nodal, visto mostrar-se alterado em vários pacientes com intervalo

AH normal. Apenas quatro indivíduos apresentaram ECV, não havendo uma relação estatisticamente significativa com o aumento do PW.

O distúrbio da condução no sistema His-Purkinje é freqüente em chagásicos, sendo geralmente a causa do bloqueio AV total. Vários estudos em pacientes não-chagásicos relacionaram aumento do intervalo HV com eventos cardíacos<sup>19,22,23</sup>. Um deles avaliando 517 indivíduos não-chagásicos com bloqueio bifascicular e com seguimento médio de 3,4 anos observou uma relação entre intervalo HV prolongado e maior incidência e gravidade de doença cardíaca orgânica, notando-se com maior freqüência insuficiência cardíaca com classe funcional mais avançada, angina do peito e infarto do miocárdio prévio<sup>22</sup>. Além disso, mortalidade geral e MS foram significativamente mais freqüentes no grupo em que se evidenciava aumento do intervalo HV. Dois outros estudos com três anos e oito meses, respectivamente, confirmaram a maior incidência de bloqueio AV e mortalidade em indivíduos não-chagásicos com essas alterações<sup>19,23</sup>. Outras observações<sup>24,25</sup>, no entanto, não reproduziram esses resultados. Neste trabalho, em chagásicos, a correlação entre ECV e intervalo HV aumentado só mostrou significância estatística quando o cálculo foi realizado com valores desse intervalo iguais ou superiores a 70 ms.

O tempo de recuperação do nóculo sinusal pode ser influenciado por idade, doença associada, metodologia empregada e principalmente pelo comprimento do ciclo de repouso, razão pela qual foi utilizado o TCRS. A comparação entre pacientes não-chagásicos portadores de bloqueio bi ou trifascicular com outros que apresentavam complexos QRS normais mostrou porcentagem claramente superior de anormalidades eletrofisiológicas no nóculo sinusal e no átrio no primeiro grupo<sup>26</sup>. Em indivíduos chagásicos, a função do nóculo sinusal foi avaliada em vários estudos, havendo alteração no TCRS em porcentagens variáveis, dependendo da sintomatologia, da forma da doença (indeterminada ou não), da sua avaliação com ou sem bloqueio autonômico ou por meio do uso de atropina isoladamente<sup>5,10,27-32</sup>. O mecanismo da disfunção sinusal freqüentemente é misto, havendo comprometimento do automatismo e da condução sinoatrial. Em indivíduos com a forma crônica da doença de Chagas, com e sem insuficiência cardíaca, o TCRS é anormal em porcentagem significativa, variando de 18,1% a 45%<sup>10,31,32</sup>, observando-se os menores valores em assintomáticos. O estudo de pacientes chagásicos crônicos assintomáticos com BCRD e não-chagásicos com BCRD ou bloqueio completo de ramo esquerdo mostrou que o TCRS alterado foi importante indicador de disfunção sintomática do nóculo sinusal, havendo, porém, uma correlação com mortalidade de causa cardíaca apenas em indivíduos não-chagásicos<sup>33</sup>. No presente estudo, a incidência de alteração no TCRS foi proporcionalmente similar aos menores resultados da literatura, possivelmente pelo grande número de pacientes assintomáticos presentes na amostra. A relação desse parâmetro alterado com ECV não mostrou significância estatística.

A incidência de ECV observada ao final do estudo foi de 31,1%. A fisiopatologia da MS permanece incerta, mas sabe-se que a miocardite fibrosante crônica iniciada e perpetrada por alterações na microcirculação miocárdica, fatores auto-ímmunes, conjuntamente com lesão no sistema nervoso autônomo<sup>34</sup> e disfunção ventricular esquerda aumentam claramente o seu risco. Uma revisão realizada recentemente reafirma os preditores de MS, apontando a variabilidade da freqüência cardíaca e a análise da dispersão do intervalo QT como novos métodos para estratificação de risco<sup>35</sup>. Dos pacientes com MS, nenhum apresentava insuficiência cardíaca descompensada, reforçando a hipótese de arritmia cardíaca como causa do evento.

Tromboembolismo pulmonar e sistêmico é freqüente na doença de Chagas<sup>4,15</sup>. No primeiro, em geral nota-se a presença de trombose intracavitária e não trombose venosa periférica como origem do foco emboligênico. O acometimento sistêmico costuma ser mais amíúde nos rins e baço, sendo mais raro no cérebro<sup>4,15</sup>, tornando-se comum nos casos em que há lesão apical<sup>36</sup>. No presente estudo, dos cinco casos de tromboembolismo, quatro deslocaram-se para o cérebro e apenas um para o pulmão. Tal fato pode dever-se ao pequeno número de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, que seria o fator predisponente para embolia pulmonar.

A TVS na doença de Chagas é indicativo de gravidade, observando-se mortalidade de quase 100% em cinco anos<sup>37</sup>. Sua indução por meio de estimulação ventricular programada é um importante preditor de morte cardíaca de origem arritmica e mortalidade geral em pacientes com taquicardia ventricular não-sustentada<sup>38</sup>. Pacientes que apresentam TVS com repercussão hemodinâmica mostram prognose nitidamente pior que os assintomáticos ou aqueles que não apresentaram TVS<sup>39</sup>. Predomina na região basal seguida da região septal e apical<sup>40</sup>, sendo a reentrada o mecanismo da arritmia<sup>41</sup>. No grupo estudado, só um paciente apresentou TVS ao Holter de 24 horas e ao EEF, possivelmente pelo grande número de pacientes assintomáticos, e também pelo fato de os protocolos de estimulação ventricular na época do início do estudo serem menos agressivos, em razão de problemas éticos.

A MCT pode ser causada por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), porém não raramente o curso da doença é abreviado por taquiarritmia ventricular maligna ou episódio de embolia pulmonar. Este estudo mostrou que os três pacientes que faleceram em ICC já tinham apresentado previamente um ECV, embolia pulmonar, TVS ou AVCI.

Assim, as alterações evolutivas do sistema éxcito-condutor do coração mostraram-se lentas, progressivas e difusas, permitindo identificar a importância e a freqüência do comprometimento de cada um de seus segmentos, revelando quais deles apresentavam relação com os ECV. Essas informações são de grande valia para os pacientes, reservando para aqueles com pior prognose um acompanhamento mais rigoroso com exames clínico e laboratorial mais freqüentes.



## REFERÊNCIAS

1. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology* 1996; 87: 481-7.
2. De Paola AAV. Estimulação ventricular programada em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular. São Paulo, 1990. Tese (Livro-Docência) – Escola Paulista de Medicina.
3. Espinosa RA, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, González R et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: Prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985; 8: 45-56.
4. Arteaga-Fernandez E, Barreto ACP, Ianni BM, Mady C, Lopez EA, Vianna CB et al. Trombose cardíaca e embolia em pacientes falecidos de cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52: 189-92.
5. Benchimol CB, Ginefra P, Benchimol AB. Avaliação eletrofisiológica. In: Cançado JR, Chuster M.: *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas de Pesquisas Médicas, 1985, 213-22.
6. Carrasco HA, Gerrero L, Parada H, Molia C, Vegas E, Chuecos R. Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. *Int J Cardiol* 1990; 28: 35-41.
7. Peters RW, Scheinman MM, Dhingra R, Rosen K, McAnulty J, Rahimtoola SH et al. Serial electrophysiological studies in patients with chronic bundle branch block. *Circulation* 1982; 65: 1480-5.
8. Prystowsky EN, Pritchett ELC, Roses AD, Gallagher J. The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy, as determined by serial electrophysiological studies. *Circulation* 1979; 60: 1360-4.
9. Scherlag BJ, Lau SH, Helfant RH, Berkowitz WD, Stein E, Damato NA. Catheter technique for recording His bundle activity in man. *Circulation* 1969; 39: 13-8.
10. Pimenta J, Miranda M, Pereira CB. Electrophysiological findings in long-term asymptomatic chagasic individuals. *Am Heart J* 1983; 106: 374-80.
11. Anselmi A, Pifano F, Suarez JA, Gurdziel O, Lapco L. Cardiovascular radiology in acute and chronic Chagas' myocardopathy. Morphologic and dynamic study of the cardiac contour, correlated with the histological changes observed in myocardopathies attributed to *Schizotrypanum cruzi*. *Am Heart J* 1967; 73: 626-39.
12. Carrasco HA, Parada H, Gerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic, and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994; 43: 27-38.
13. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: A comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997; 60: 187-93.
14. Barreto ACP, Bellotti G, Deperon SD, Arteaga-Fernandez E, Mady C, Ianni BM et al. O valor do eletrocardiograma na avaliação da função miocárdica dos portadores de doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52: 69-73.
15. Oliveira JSM, Araujo RRC, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 147-51.
16. Elian AA. Aspectos clínicos do tromboembolismo. In Cançado SR, Chuster M. *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, 1985, 314-22.
17. Higuchi ML, Fukasawa S, De Brito T, Parzianello LC, Bellotti G, Ramires JAF. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. *Heart* 1999; 82: 279-85.
18. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1999; 84: 354-6.
19. Dhingra RC, Wyndham C, Amat-Y-Leon F, Wu D, Denes P, Towne WD et al. Significance of A-H interval in patients with chronic bundle branch block. Clinical, electrophysiological and follow-up observations. *Am J Cardiol* 1976; 37: 231-6.
20. Narula OS, Samet P. Right bundle branch block with normal left or right axis deviation. Analysis by His bundle recordings. *Am J Med* 1971; 51: 432-55.
21. Levites R, Haft JL. Significance of first degree heart block (prolonged P-R interval) in bifascicular block. *Am J Cardiol* 1974; 34: 259-64.
22. Dhingra RC, Lalileo E, Strasberg B, Swiryn S, Bauernfeind RA, Wyndham CRC et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981; 64:1265-71.
23. Scheinman M, Weiss A, Kunfel F. His bundle recording in patients with bundle branch block and transient neurologic symptoms. *Circulation* 1973; 48: 322-30.
24. Denes P, Dhingra RC, Wu D, Chuquimia R, Amat-Y-Leon F, Wyndham C et al. H-V interval in patients with bifascicular block (right bundle branch block and left anterior hemiblock). *Am J Cardiol* 1975; 35: 23-9.
25. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, Demots H, Ritzmann L, Kanarek PE et al. Natural history of "high-risk" bundle branch block. Final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982; 307: 137-43.
26. Wise DG, McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy ES. Electrophysiological abnormalities of the sinus node and atrium in patients with bundle branch block. *Circulation* 1979; 60: 413-20.
27. Sosa EA. Contribuição ao estudo da condução átrio-ventricular na forma crônica indeterminada da doença de Chagas. São Paulo, 1977. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
28. Sosa EA. Contribuição para o estudo das propriedades eletrofisiológicas do coração na doença de Chagas. São Paulo, 1979. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
29. Benchimol CB, Kreuzig R, Ginefra P, Schlesinger P, Benchimol AB. A disfunção do nódulo sinusal na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1977; 30: 337-44.
30. Benchimol CB. Disfunção do nódulo sinusal na doença de Chagas. Contribuição clínica, eletrofisiológica e farmacológica. Correlação com a hemodinâmica e cineangiocardiografia do ventrículo esquerdo. Rio de Janeiro 1981. Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio de Janeiro.
31. Maia IG, Sá RS, Loyola LHC, Araújo PP, Monteiro SM, Amino JGC et al. O nódulo sinusal na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1983; 40: 91-6.
32. Carrasco HA, Mora R, Inglessis G, Contreras JM, Marval J, Fuenmayor A. Estudio de la función del nodo sinusal y de la conducción atrioventricular en pacientes con enfermedad de Chagas. *Arch Inst Cardiol Mex* 1982; 52: 245-51.
33. Pimenta J, Valente N, Miranda M. Evolução clínica a longo prazo, correlacionando a presença de bloqueios da condução intraventricular em pacientes chagásicos e não chagásicos assintomáticos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32: 621-31.
34. Rossi MA, Bestetti RB. The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes and therapeutic implications. *Cardiology* 1995; 86: 1-7.
35. Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi A. Morte súbita na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76: 75-85.
36. Silva F, Marins N, Kagami SK, Silva CT, Motta VP, Barbosa PH. Acidentes cérebro-vasculares tromboembólicos e miocardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol* 1979; 32: 45-9.

37. Rassi A, Lorga AM, Rassi S. Abordagem diagnóstica e terapêutica das arritmias na cardiopatia chagásica crônica. In Germiniani H. Diagnóstico e terapêutica das arritmias cardíacas. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1990, 225-44.
38. Silva RMFL, Tavora MZP, Gondim FAA, Metha N, Hara VM, Paola AAV. Valor preditivo das variáveis clínicas e eletrofisiológicas em pacientes com miocardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular não-sustentada. Arq Bras Cardiol 2000; 75: 33-47.
39. Leite LR, Fenelon G, Simões S. Jr, Silva GG, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiological testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 567-73.
40. Takehara K, Scanavaca M, Sosa EA, Lopes E, Marcial MB, Consolim FM et al. Aspectos anatomopatológicos do foco da taquicardia ventricular sustentada recorrente da miocardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol 1990; 55: B-68. (Abstract)
41. Milei J, Pesce R, Valero E, Muratore C, Beigelman R, Ferrans VJ. Electrophysiological-structural correlations in chagasic aneurysm causing malignant arrhythmias. Int J Cardiol 1991; 32: 65-74.