

## ENVOLVIMENTO DO NÓDULO SINUSAL NA DOENÇA DE CHAGAS

ZILTON A. ANDRADE, EDMUNDO J. N. CAMARA, MOYSÉS SADIGURSKY, SONIA G. ANDRADE

*Foi encontrada acentuada fibrose, acompanhada de atrofia e fragmentação das fibras específicas, no nódulo sinusal em todos os 11 casos em que esta estrutura foi investigada através de cortes seriados em portadores de miocardiopatia crônica chagásica. A lesão sinusal tinha aspecto cicatricial, em contraste com o ativo processo inflamatório crônico encontrado no miocárdio de todos os casos. Apenas em um destes casos, a disfunção sinusal se apresentava clinicamente bem evidente. Estes achados sugerem que o envolvimento do nódulo sinusal se faz freqüentemente e intensamente nos chagásicos crônicos e que a sua exteriorização clínica pode passar despercebida se testes apropriados não forem utilizados.*

*Em complementação a este estudo, foi feita investigação experimental em que 7 cães jovens, com*

*miocardite chagásica aguda, foram submetidos a duplo bloqueio autonômico com atropina (0,4 mg/kg) e propranolol (2,25 mg/kg) para obtenção da frequência sinusal intrínseca. Esta foi de  $169 \pm 5,4$  antes da infecção. Aos 18 dias após a inoculação, 60% dos cães exibiam diminuição da FSI ( $> 10\%$ ), sendo considerados portadores de disfunção intrínseca do nódulo sinusal. Ao exame histológico constatou-se acentuado processo de miocardite, a qual se estendia e destruía parcialmente o nódulo sinusal. Este nódulo parece assim vulnerável às alterações da miocardite chagásica e seu envolvimento morfológico-funcional ocorre diretamente e não apenas após destruição do sistema nervoso autonômico.*

Arq. Bras. Cardiol. 50/3:153-158—Março 1988

Muito embora Chagas<sup>1</sup> tivesse observado desde o começo de seus estudos que a miocardite causada pelo **Trypanosoma cruzi** alterava tanto a condução, como a formação do estímulo cardíaco, e Brasil<sup>2</sup> tenha chamado a atenção para a importância da bradicardia na cardiopatia chagásica e para a imutabilidade do ritmo sinusal dos chagásicos face a variados estímulos (o que originava uma condição por ele chamada de “bloqueio sino-atrial autonômico”), persistiu durante muito tempo a idéia de que a disfunção sinusal na doença de Chagas era rara, não afetando senão 5 a 7% dos pacientes<sup>3,4</sup>.

O caráter periódico e transitório das manifestações de disfunção do nódulo sinusal deve ter contribuído para que muitos casos passassem despercebidos. Quando Benchimol<sup>5</sup> e, mais recentemente, Evequoz e col<sup>7</sup> e Lavadens e Palmero<sup>8</sup> utilizaram métodos exploratórios apropriados, verificaram ser freqüentes as manifestações de disfunção do nódulo sinusal em chagásicos, mesmo naqueles com a forma indeterminada, aparentemente assintomáticos e com eletrocardiogramas dentro dos limites normais.

Os estudos histológicos sobre o comportamento do nódulo sinusal na doença de Chagas são praticamente inexistentes, embora possam ser encontradas referências sumárias em alguns trabalhos à presença de fibrose e de inflamação crônica<sup>9,10</sup>.

Por outro lado, ainda precisa ser demonstrado se a doença de Chagas lesa intrinsecamente o nódulo sinusal ou se altera a sua função simplesmente interferindo na sua regulação nervosa, uma vez que o comprometimento do sistema nervoso autonômico cardíaco é um achado importante em chagásicos<sup>11,12</sup>.

O presente trabalho consiste na análise histológica, através de cortes seriados, do nódulo sinusal em 11 casos humanos de cardiopatia chagásica crônica comprovados em necrópsias e da demonstração experimental de que o referido nódulo sofre uma agressão direta no curso da miocardite aguda produzida pelo **T. cruzi** em cães.

## MATERIAL E MÉTODOS

**Material humano**—Foram estudados histologicamente, em cortes seriados completos, os nódulos

sinusais de 11 indivíduos que tiveram em vida o diagnóstico de miocardite crônica chagásica e cujos dados gerais aparecem na tabela 1. Todos os indivíduos apresentaram insuficiência cardíaca congestiva, progressiva, exibiram sorologia e/ou xenodiagnóstico positivo para o **Trypanosoma cruzi**. As necrópsias revelaram cardiomegalia e miocardite crônica ativa, fibrosante, difusa, na ausência de lesões coronarianas obstrutivas, defeitos valvulares ou lesões dependentes de hipertensão arterial. As necrópsias foram completas e incluíram o exame do sistema de condução atrioventricular (A-V) em cortes seriados<sup>9</sup>. Para o estudo do nódulo sinusal foi empregada a técnica descrita por Hudson<sup>13</sup>. Em resumo, esta técnica consiste em se retirar uma área semi-circular representada pelo músculo atrial direito junto com a porção emergente da veia cava superior, tendo na parte

central a crista do apêndice atrial. Em seguida, este tecido é seccionado no sentido longitudinal, paralelamente, e os vários fragmentos assim obtidos são incluídos em parafina, de cujos blocos são obtidos os cortes seriados. Estes cortes foram montados em fitas plásticas contínuas, transparentes, as quais foram coradas e examinadas ao microscópio de acordo com a técnica de Pickert e Sommer<sup>14</sup>. Os 11 casos foram aqueles que permitiram uma melhor obtenção do nódulo sinusal e, a não ser pelo fato de representarem chagásicos crônicos, nenhum outro tipo de seleção foi previamente feito. Os cortes foram corados pelo método tricrômico de Masson. Algumas secções foram separadas, montadas em lâminas de vidro e coradas pela Hematoxilina e Eosina, pelo Weigert-Van Geison para fibras elásticas e colágenas e pelo método do PAS-Schiff.

**TABELA I—Dados gerais sobre 11 portadores de miocardite crônica chagásica, cujos nódulos sinusais foram examinados histologicamente.**

Nº	Idade	Sexo	Miocárdio		Nódulo sinusal		Principal alteração no ECG
			Infl.	Fibrose	Infl.	Fibrose	
1	43	M	+	+	—	++	BCRE
2	33	M	+	+	—	+++	Distúrbio Intraventricular da condução
3	35	M	+	+++	+	+++	BCRD + HBAE
4	36	F	++	+	±	+++	BCRD + HBAE
5	32	M	+++	+	+	++	Bloqueio atrioventricular total
6	37	M	++	++	—	+++	BCRD
7	25	M	+	++	—	+++	BCRD + HBAE
8	66	F	+	++	—	+++	BCRD + HBAE
9	66	F	+	+++	—	+++	BCRD + HBAE
10	46	M	++	++	—	++	BCRE
11	29	F	++	++	+	++	Paradas sinusais

BCRE—bloqueio completo de ramo esquerdo; BCRD—bloqueio completo de ramo direito; HBAE—hemibloqueio anterior esquerdo; + — discreto; ++ — moderado; +++ — acentuado.

**Material Experimental**—Foram utilizados 7 cães jovens, da mesma ninhada, recentemente desmamados, com dois meses de idade e pesando em torno de 2 kilos. Estavam bem ativos, em aparente boa saúde, sendo que o eletrocardiograma de base tomado sob anestesia superficial com Nembutal sódico de uso veterinário, na concentração de 60 mg/ml, injetado por via intraperitoneal, com doses de 0,5 a 0,8 ml/kg de peso, se mostrou dentro dos limites da normalidade.

Estes cães foram submetidos a duplo bloqueio autonômico, pela administração simultânea de atropina (0,4 mg/Kg) e propranolol (2,25 mg/kg) por via intravenosa, ao tempo em que se registravam os traçados eletrocardiográficos. Esta experiência foi feita três vezes: uma, logo antes da inoculação; outra, na fase precoce da infecção aguda aos 11 dias após a inoculação e, a última, numa fase mais tardia, aos 18 dias, quando os animais, todos com parasitemia positiva, foram sacrificados e necropsiados.

Os animais foram inoculados por via peritoneal com 50.000 tripomastigotas do **Trypanosoma cruzi** da cepa

Colombiana, contidos em sangue citratado, retirado de camundongos no pique da parasitemia da fase aguda da infecção.

Foi utilizado um eletrocardiógrafo Funbec, portátil, de um único canal, calibrado (Modelo ECG-3), com as derivações periféricas clássicas e com 4 precordiais nas seguintes posições: V1 - na intersecção da projeção da linha axilar anterior direita com a linha horizontal que passe 2cm acima do choque da ponta; V2 - a 2cm para fora da borda externa direita; V4 - a 2cm da borda externa esquerda da linha horizontal que passe pelo choque da ponta e V6 - na projeção da linha axilar anterior esquerda. Os electrodos comuns foram substituídos por agulhas de metal colocadas sob a pele.

As necrópsias foram completas. Os corações foram fixados “in totum” pela injeção de formol a 10% nas cavidades e depois mantidos no fixador por mais 4-10 dias. O nódulo SA foi examinado pela técnica de Hudson, como descrito acima.

## RESULTADOS

**Material Humano**—As principais manifestações clínicas e eletrocardiográficas sugestivas de comprometimento do nódulo sinusal que puderam ser coletadas dos prontuários clínicos aparecem nas tabelas II e III. O estudo histológico dos 11 casos revelou que o nódulo sinusal exibia considerável grau de condensação do estroma fibroso, com a conseqüente atrofia ou mesmo o desaparecimento das fibras específicas. Nas ilustrações pode-se se comparar o aspecto visto em um nódulo sinusal normal (fig. 1) com aqueles da série em estudo, ilustrados, respectivamente, pelo nódulo considerado como o menos lesado (fig. 2) e aquele com lesão avançada (fig. 3). Assim sendo, todos os nódulos examinados exibiam intensa fibrose, sendo que alguns apareciam como simples nódulo fibroso. As fibras específicas apareciam finas, fragmentadas, esparsas. A infiltração inflamatória foi raramente vista e era representada por infiltrados focais pequenos, de predominância linfocitária, geralmente localizados na periferia do nódulo. A artéria nodal apareceu com acentuada hipertrofia da média e espessamento fibroso intimal em um caso (por sinal em uma paciente de 29 anos que tinha freqüentes paradas sinusais e que veio a falecer subitamente), mas no restante exibia luz bem permeável, embora por vezes ligeira a moderadamente estreitada por fibrose focal ou difusa da íntima. A camada muscular mostrava área mais ou menos evidente de substituição fibrosa. As ectasias vasculares, venosas ou linfáticas, tão conspícuas nas lesões do sistema de condução, estiveram praticamente ausentes no nódulo sinusal. Os vasos menores não mostraram alterações evidentes. Foi freqüente o aparecimento de infiltração adiposa em áreas focais, principalmente nos limites com a gordura subepicárdica e em torno ou nas proximidades da artéria nodal. Os tecidos perinodais exibiam inflamação crônica e fibrose. A fibrose aparecia bem evidente nos gânglios nervosos e nos nervos situados nas proximidades do nódulo.

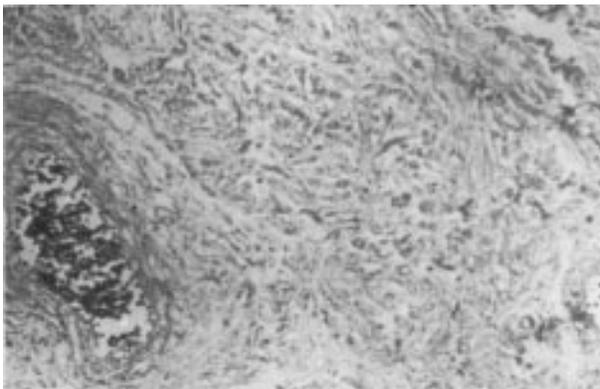


Fig. 1—Nódulo sinusal normal. As células vacuoladas formam pequenos feixes que se orientam em várias direções no seio de um estroma fibroso proeminente. A artéria nodal não mostra alterações. Tricrômico de Masson, X 120.

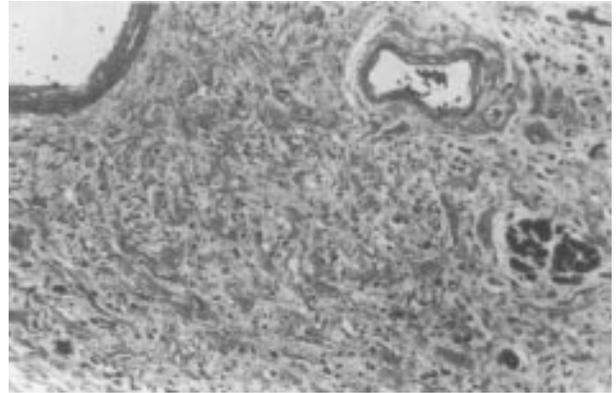


Fig. 2—Nódulo sinusal encontrado como o menos lesado entre os 11 casos de chagasicos examinados. O estroma fibroso é bem mais denso que o normal e as fibras específicas estão atrofiadas e fragmentadas. Não há inflamação. Alguns pontos escuros que poderiam ser confundidos com núcleos de leucócitos, representam na realidade fragmentos de fibras específicas. Tricrômico de Masson, X 120.

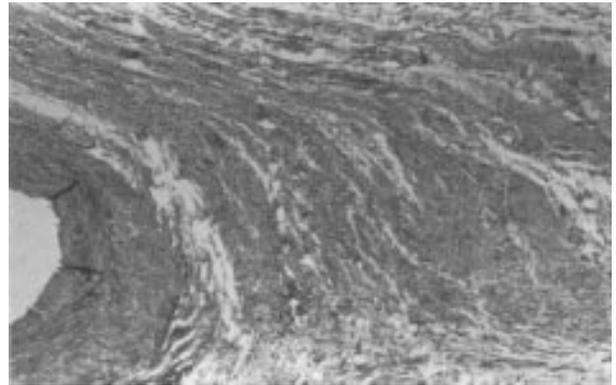


Fig. 3—O nódulo sinusal está quase totalmente substituído por um tecido densamente fibroso. Tricrômico de Masson, X 120.

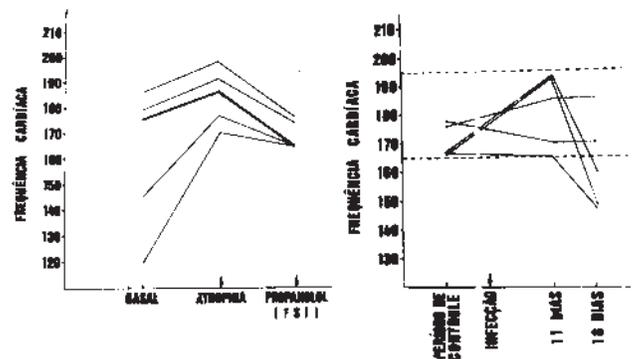


Fig. 4—A—Gráfico mostra que as frequências cardíacas dos cães normais variam amplamente, mas convergem quando se procede ao duplo bloqueio autonômico com atropina e propranolol. B—No curso da doença de Chagas aguda a freqüência sinusal intrínseca pode ficar bem abaixo dos níveis normais, o que reflete disfunção sinusal.

Embora na região do nódulo sinusal houvesse pouca evidência de inflamação ativa, as secções de outras partes do coração mostravam infiltrados focais e difusos com células linfóides, grandes e pequenas,

macrófagos e plasmócitos, além de fibrose intersticial difusa.

**TABELA II—Manifestações clínicas em 11 portadores de miocardite crônica chagásica e provável doença do nódulo sinusal.**

Manifestações	Nº de Vezes	%
Síncope	6	54,5
Tonturas	5	45,4
Palpitações	6	54,5
Bradycardia	6	54,5

**TABELA III—Alterações eletrocardiográficas sugestivas de disfunção sinusal em 11 portadores de miocardite crônica chagásica.**

ECG	Nº de Vezes	%
Bradycardia Sinusal	3	27,3
Marca Passo Migratório	2	18,2
Parada Sinusal	1	9,0
Extra-Sístoles Atriais ou Junctionais	2	18,2
Fibrilação Atrial	2	18,2
“Flutter” Atrial	1	9,0

As secções tomadas ao nível do sistema de condução atrioventricular mostraram lesões inflamatórias, fibrose, ectasias vasculares, substituição adiposa e infiltrados linfo-macrofágicos envolvendo desde o nódulo A-V até o feixe de His e as porções proximais dos seus ramos, num padrão já anteriormente descrito<sup>3</sup>.

**Material Experimental**—Foi observada grande variação da frequência cardíaca nos cães normais, a qual oscilava de 120 a 250 bpm. Dois cães apresentaram bradicardia sinusal espontânea, que após bloqueio autonômico passou para a frequência cardíaca normal. Aliás, com o duplo bloqueio autonômico e a obtenção da frequência sinusal intrínseca (FSI) houve uma convergência das frequências díspares (fig. 4A). A FSI foi de  $169 \pm 5,4$  antes da infecção. Não houve modificação apreciável 11 dias após a infecção, mas 18 dias após, 60% dos cães exibiam diminuição da FSI (>10%), sendo considerados como portadores da disfunção sinusal intrínseca (fig. 4B). Apenas um destes cães tinha bradicardia sinusal no ECG basal.

O exame histopatológico mostrou que o processo inflamatório nos átrios era bem intenso, embora ainda incipiente em muitas secções tomadas ao nível dos ventrículos, tanto nas paredes livres, como no septo interventricular. No átrio direito as fibras parasitadas com formas amastigotas do *T. cruzi* eram facilmente encontradas e o infiltrado inflamatório e o edema dissociavam as fibras cardíacas, não sendo raro o aparecimento de necrose de fibras isoladas. Este processo se

propagava ao nódulo sino atrial, a estrutura do qual ficava muito alterada, dificultando a sua identificação. Os tecidos perinodais apareciam igualmente infiltrados, inclusive alguns ganglios nervosos cujos neurônios exibiam cromatolise e neuronofagia.

## COMENTÁRIOS

Com exceção de um caso, cujo paciente exibiu nítida síndrome do nódulo sinusal doente, com vários episódios de paradas sinusais seguidos de escapes nodais ou atriais, as queixas e achados eletrocardiográficos nos outros casos incluídos no presente trabalho não diferem do que se vê comumente na evolução da cardiopatia crônica chagásica. Infelizmente, não nos foi possível ter um grupo de controle de chagásicos com nódulo sinusal normal, se é que tal grupo pode existir. Portanto, a caracterização funcional nos nossos casos demandaria uma exploração dirigida. Todavia, a presença de lesões significativas em todos os 11 casos examinados dá forte apoio aos estudos que mostram serem freqüentes os distúrbios da função do nódulo sinusal em chagásicos.

Hudson<sup>13</sup> já havia chamado a atenção para as dificuldades em se fazer correlação anatômico-funcional na patologia do nódulo sinusal. Evidente que, quando um indivíduo se apresenta com a síndrome do nódulo sinusal doente, tal como caracterizada por Ferrer<sup>15</sup>, o seu nódulo sinusal apresenta alterações histológicas, mas o inverso não é verdadeiro. As manifestações de disfunção do nódulo sinusal são transitórias em muitos casos e precisam ser corretamente pesquisadas, sem que o diagnóstico deixe de ser feito. Por outro lado, tudo indica que o nódulo sinusal tem uma extraordinária capacidade de reserva e não sabemos quanto do mesmo precisaria estar comprometido para que a síndrome apareça. Além do mais, o nódulo contém diferentes tipos de células, uma das quais a célula P, onde o estímulo elétrico se origina. As outras são células intermediárias, células de sustentação e mesmo células meramente condutoras<sup>16</sup>. Fica difícil se avaliar o potencial fisiopatológico de uma lesão em tal estrutura quando não se sabe se ocorreu uma destruição mais seletiva de um determinado tipo de célula. Tem-se mesmo aventurado a possibilidade de que outras células, nas proximidades do nódulo sino-atrial, poderiam assumir o comando quando o nódulo for destruído, pois tem-se visto que alguns indivíduos mantêm um ritmo sinusal normal com apenas 10% de células nodais<sup>17</sup>.

Um aspecto de grande interesse diz respeito à patogenia da lesão do nódulo em chagásicos. Chama a atenção em todos os casos examinados a quase ausência de fenômenos inflamatórios, enquanto o aspecto geral do nódulo, com fibrose, atrofia e infiltração adiposa, é mais sugestivo de uma lesão cicatricial. Isto fica ainda mais evidente quando se comprova que, em outras partes do coração há um processo de inflamação crônica ativa e fibrosante em desenvolvimento. Sabemos que há diferenças imunológicas en

tre o sistema êxito-condutor e as fibras cardíacas ordinárias<sup>18</sup>. É possível que, no mecanismo da lesão chagásica crônica, o sistema êxito-condutor não participe, senão indireta e discretamente, das reações em curso no resto do miocárdio. Há alguns indícios sugestivos de que a lesão mais importante se desenvolve no nódulo sinusal durante a fase aguda da infecção, a qual é caracterizada por uma inflamação difusa e necrotizante, que talvez seja patogeneticamente diferente daquela que é essencialmente fibrosante na fase crônica.

Experimentalmente, foi possível se verificar um cão que teve uma fase aguda grave, com traçado eletrocardiográfico de marcapasso mutável e que veio a se restabelecer espontaneamente. Neste animal, meses depois, foi possível se obter traçados que revelavam a ocorrência de paradas sinusais, com escapes nodais, paradas estas precedidas por um fenômeno de Wenckenbach sinusal. Este foi então sacrificado e o exame histo-patológico revelou que a miocardite havia desaparecido completamente e que o nódulo sinusal exibiu apenas fibrose e atrofia. Ou seja, uma lesão de tipo cicatricial<sup>19</sup>.

Os experimentos agora realizados mostram que o processo de miocardite aguda chagásica se estende ao nódulo sinusal, causando dissociação e necrose de seus componentes, entre os quais está o seu tecido específico, que não se regenera. Esta lesão interfere com a frequência sinusal intrínseca, o que serve para demonstrar, pela primeira vez, que a doença de Chagas causa lesão direta, funcional e anatômica, no nódulo sinusal, além, naturalmente, de interferir através de seu sistema regulador representado pela lesão neuronal do sistema nervoso autonômico, a qual já se encontra bem descrita<sup>11</sup>.

É portanto possível que a lesão do nódulo sinusal tenha uma patogenia semelhante àquela dos megas digestivos. Onde a alteração fundamental de destruição dos neurônios do plexo mioentérico parece ocorrer na fase aguda, enquanto a instalação dos megas se fez mais tardiamente, quando a perda fisiológica progressiva de neurônios, que acontece com o passar do tempo, atingir um nível crítico<sup>20</sup>.

O nódulo sinusal também apresenta um adensamento do seu estroma fibroso com o avançar da idade, a tal ponto que alguns afirmam que a disfunção sinusal pode ser considerada um fenômeno do envelhecimento<sup>17</sup>. Portanto, uma destruição na infância, no curso da fase aguda, pode vir a se manifestar mais tardiamente, mesmo que o paciente não tenha saído da fase indeterminada para aquela de lesão progressiva, como já foi constatado por vários investigadores<sup>5,6,7</sup>.

No estudo de pacientes com disfunção sinusal é comum o encontro concomitante de alterações da condução A-V. Na doença de Chagas, tanto o nódulo Sino-atrial, como o sistema de condução atrioventricular aparecem lesados conjuntamente<sup>5,8</sup>. Foi o que aconteceu com o material humano aqui estudado. Não temos

condições de dizer se as lesões num setor tiveram alguma influência no determinismo daquelas do outro setor, ou que tipo de relacionamento funcional recíproco poderia resultar deste duplo envolvimento.

## SUMMARY

*Marked diffuse fibrosis plus atrophy and fragmentation of specific fibers were found in all 11 sinus nodes examined by serial sections from subjects with chronic Chagas' heart disease. The sinus lesion resembled a scar, in contrast with the process of chronic inflammation going on in the contractile myocardium. Only in one patient from this series a clinically detectable sick sinus syndrome was evident. However, the anatomical findings are suggestive that the involvement of the sinus node in Chagas' disease is frequent and that its clinical expression may pass unnoticed, unless appropriate investigation is undertaken.*

*To add some experimental data to the above study, a double autonomic blockade was made in 7 young dogs with acute Chagas' myocarditis by means of atropin (0.4 mg/kg) and propranolol (z.25 mg/kg) in order to obtain the intrinsic sinus rate. This latter reached 169 + 5.4 before infection. Eighteen days later, 60% of the animals presented a decreased intrinsic sinus rate which was considered as sinus node disfunction. Severe inflammatory changes were found in the myocardium, as well as within the sinus node causing its partial destruction. Thus, the sinus node appears vulnerable to the changes occurring in Chagas' heart disease, independently from the indirect alterations which may involve the intrinsic autonomic nervous system.*

## REFERÊNCIAS

1. Chagas, C.—Moléstia de Carlos Chagas ou thyroidite parasitária. Nova doença humana transmitida pelo barbeiro (conorrhinus megistus). Segunda Conferência na Academia Nacional de Medicina em agosto de 1911. Manguinho, Rio de Janeiro, 1911.
2. Brasil, A.—Anatomical sinoatrial block: a new disturbance of the heart mechanism. *Arq Bras Cardiol*, 8: 159, 1955.
3. Hernandez-Pieretti, O.; Lozano, J. R.; Urbina, A.; Villoria, G.; Hernandez, M.; Gomes, E.—Sick sinus syndrome in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol*, 33: 144, 1974.
4. Porto, C. C.—Contribuição do eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas, Belo Horizonte, 1963. (Tese à Faculdade de Medicina de MG).
5. Benchimol, C. B.—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 à Faculdade de Medicina da UFRJ).
6. Evequoz, M. C.; Sgammini, H. O.; Kushnir, E.; Chuit, R.—Alteraciones del ritmo cardíaco en la cardiopatía chagásica crónica grupos I y II. *Monitoreo electrocardiográfico ambulatorio. Rev Fed Argent Cardiol*, 14: 133, 1985.
7. Pimenta, J.; Miranda, M.; Pereira, C. B.—Electrophysiologic findings in long-term asymptomatic chagasic individuals. *Am Heart J*, 106: 374, 1983.
8. Lavandez, R.; Palmero, E.—Síndrome bradicardia-taquicardia en la cardiopatía chagásica crónica. *Arq Bras Cardiol*, 42: 345, 1984.

9. Andrade, Z. A.; Andrade, S. G.; Oliveira, G. B.; Alonso, D. R. — Histopathology of the conducting of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J.* 95: 316,1978.
  10. Oliveira, J. A. M. Oliveira, J. S. M.; Koberle, F.—Pathologic anatomy of the His-Tawara system and electrocardiographic abnormalities in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol*, 25: 17, 1972.
  11. Koberle, F.—Cardiopatia chagásica. *O Hospital (Rio de Janeiro)*, 53: 311, 1958.
  12. Lopes, E. R.; Chapadeiro, E.; Almeida, H. O.; Rocha, A.—Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev. Soc Bras Med Trop*, 9: 269,1975.
  13. Hudson, R. E. B.—The human pacemaker and its pathology. *Br Heart J.* 22: 153, 1960.
  14. Pickett, P.; Sommer, J. R.—Thirty-five mm film as mounting base and plastic spray as cover glass for histologic section. *Arch Path*, 69: 239,1960.
  15. Ferrer, J.—The sick sinus syndrome. *Circulation*, 47: 635,1973.
  16. James, T. N.—The sinus node. *Am J Cardiol.* 40: 965,1977.
  17. Thert, C.; Gosselin, B.; Lekieffre, J.; Warrenbourg, H.—Pathology of sino-atrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients. *Am Heart J.* 93: 735,1977.
  18. Davies, M. J.—Pathology of Conducting Tissue of the Heart. London, Butterworths, 1971.
  19. Andrade, Z. A.; Andrade, S. G.; Sadigursky, M.—Damage and healing in the conducting tissue of the heart: An experimental study in dogs infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Pathol*, 143: 93, 1984.
  20. Koberle, F.—Patogenia da moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med.* 3: 155,1957.
-