

SOBRE O POSSÍVEL PAPEL DA DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA NA MORTE SÚBITA ASSOCIADA À DOENÇA DE CHAGAS

LUIZ FERNANDO JUNQUEIRA JR
Brasília, DF

A doença de Chagas, condição de elevada prevalência e alto grau de morbi-mortalidade em vários países latinoamericanos, constitui importante problema médico-social. Sua relevância é acometimento do coração, expresso por amplo espectro de manifestações clínicas e funcionais de variável gravidade¹⁻⁴.

Entre os aspectos cardiológicos, destacam-se as lesões inflamatórias e destrutivas, variáveis em intensidade e extensão, das fibras miocárdicas atriais e ventriculares^{1,5,6}, do tecido formador e condutor do impulso cardíaco⁷ e, da inervação autonômica intrínseca do órgão^{5,8-11}. A doença evolui de modo crônico e das lesões, podem sobreviver insuficiência cardíaca, arritmias diversas e disfunção autonômica do coração, isolada ou associadamente. Além destas manifestações clínico-funcionais, destaca-se a morte súbita que além da elevada frequência e grande importância médico social e clínico epidemiológica que encerra, é um enigma no contexto da fisiopatologia da doença de Chagas. Segundo Köberle¹², 30% de chagásicos necropsiados faleceram subitamente. Estudo baseado em dados de necropsia indica a etiologia chagásica como a principal responsável pela morte súbita em área endêmica para a doença¹³. Levantamentos de natureza clínico-epidemiológica também indicam elevada prevalência de morte súbita associada à doença de Chagas em áreas endêmicas para a mesma. Em um deles, observou-se que, dos pacientes falecidos pela doença, 37,5% foram vitimados subitamente, incluindo-se os óbitos esperados e inesperados¹⁴. Em outro levantamento, idêntica taxa de morte súbita, mas somente do tipo inesperada, foi também observada, com letalidade anual de 0,27%¹⁵. Um estudo na Venezuela indicou que 41% de 37 chagásicos

cardiopatas, com e sem insuficiência cardíaca, faleceram subitamente em período de 10 anos; em 9 chagásicos portadores de alterações eletrocardiográficas e hemodinâmicas, mas sem insuficiência cardíaca, a morte súbita,—neste caso inesperada—mostrou frequência de 44%⁶.

Em contraposição aos aspectos clínicos e epidemiológicos das arritmias e da morte súbita estudados sobre a descoberta da doença, os mecanismos determinantes destas manifestações raramente têm sido considerados e carecem de suficiente esclarecimento. Ambos distúrbios são observados principalmente na forma cardíaca da doença, qualquer que seja sua gravidade e, eventualmente, notados na forma indeterminada^{14, 7, 18}.

Com relação à disfunção autonômica cardíaca, expressa principalmente por depressão da atividade eferente parassimpática, diversos estudos têm demonstrado o distúrbio em graus variáveis em quaisquer das formas clínicas da doença de Chagas^{19,25}; a menor alteração parece existir no eletrocardiograma “borderline” e, a maior alteração nas formas cárdio-digestiva e digestiva exclusiva, enquanto que o distúrbio em grau moderado é observado na cardíaca exclusiva^{23,4}.

No contexto da fisiopatologia da neurocardiopatia chagásica crônica, o possível e, mesmo previsível, relacionamento fisiopatogênico entre disfunção autonômica cardíaca, arritmias e morte súbita, não tem sido especificamente analisados. Entretanto, esta possibilidade merece ser criticamente considerada além dos limites da aceitação simplista de que a coexistência entre tais manifestações clínico-funcionais representa mera casualidade.

Morte súbita e doença de Chagas.

A análise de qualquer aspecto relativo à morte súbita exige sua definição como evento esperado ou inesperado, embora ela não tenha consenso unânime, divergindo conforme a visão do patologista, do clínico, do epidemiologista e do legista.

Faculdade de Ciências da Saúde e Hospital Universitário da UnB.

Parte do Trabalho foi realizado com recursos do CNPq (Proc 2222-8:106/80, 40.7647/85, 30.1705/85).

Correspondência: Luiz Fernando Junqueira Jr. - Universidade de Brasília - Faculdade de Ciências da Saúde - Depto. de Clínica Médica - Lab Cardiovascular - 70910 - Brasília, DF.

De maneira abrangente, a morte súbita esperada pode ser definida como evento clínico previsível, manifesto instantaneamente ou em poucas horas seguindo-se ao início de algumas manifestações sintomáticas premonitórias, na vigência de grave condição cardiológica subjacente. A morte súbita inesperada também se manifesta instantaneamente ou em poucas horas após um sinal ou sintoma premonitório, mas, ao contrário, é evento imprevisível que acomete um indivíduo aparentemente saudável, sem ostensiva justificativa clínico-cardiológica capaz de prever a possibilidade do mesmo^{13,26,27}. No caso da doença de Chagas, a morte súbita é quase sempre instantânea ou ocorre no máximo em até poucos minutos após algum sintoma^{28,29}.

O estudo epidemiológico, clínico-funcional e anátomo-patológico da morte súbita encerra grandes dificuldades metodológicas e interpretativas, tendo em vista a rapidez e a imprevisibilidade do evento; no caso da morte inesperada, soma-se o fato de os indivíduos vitimados encontrarem-se aparentemente saudáveis, sem nenhum conhecimento ou indício sintomático de doença cardíaca ou, com apenas alguns sintomas inespecíficos.

Na doença de Chagas, além destas restrições, a morte súbita inesperada acomete usualmente indivíduos vivendo em áreas endêmicas, carentes de atenção médica, em plena atividade laborativa e absolutamente desconhecedores da sua real condição patológica. Segundo Prata e col²⁹, cerca de 30% destes pacientes são assintomáticos e o restante, oligossintomáticos. Em decorrência, são escassos os estudos relativos aos diversos aspectos da morte súbita chagásica inesperada. Incluem-se alguns sobre patologia do coração, que demonstram inexistir nos chagásicos falecidos de forma súbita e inesperada, qualquer peculiaridade anátomo histopatológica, sendo as alterações inflamatórias crônicas, degenerativas e cicatriciais do miocárdio comum, do tecido excito-condutor e da inervação autonômica intrínseca, qualitativamente semelhantes, embora menos intensas, em relação àquelas de chagásicos que falecem em insuficiência cardíaca^{28,30,31}; assim, nenhum elemento anátomo-histopatológico parece existir para explicar por si só a morte súbita do portador de doença de Chagas. Em estudo retrospectivo sobre as características clínico-epidemiológicas de chagásicos falecidos repentinamente²⁹, observaram-se 31,2% dos mesmos totalmente assintomáticos, sem nenhuma suspeita de cardiopatia; mas, em 57,1% dos casos, observou-se algum tipo de sintoma

isolado ou associado, como tontura, dispnéia de esforço, perda de consciência, palpitação, precordialgia, cefaléia e nervosismo, entre os principais. Os eletrocardiogramas exibiam alterações, havendo extrassistolia ventricular na maioria, entre outros achados²⁹. Outros estudos indicaram que o eletrocardiograma obtido até 5 anos antes do óbvio de chagásicos falecidos subitamente, encontrava-se alterado em 95% dos casos, principalmente, bloqueio atrioventricular total, fibrilação atrial, extrassistolia ventricular, bloqueios da condução ventricular e áreas de fibrose^{29,32}.

Em modelos experimentais animais da doença de Chagas, praticamente inexistem estudos a respeito da morte súbita. Apenas um, conduzido em coelhos isogênicos infectados com *Trypanosoma cruzi*, considera a questão, sugerindo que a citotoxicidade autoimunológica para fibras cardíacas desenvolvida nos mesmos, pode ter papel na arritmogênese e na morte súbita, com base na observação de cessação de batimentos de células miocárdicas por linfócitos imunes³³.

Fisiopatologia da morte súbita. Arritmogênese e papel do sistema nervoso autônomo.

Observações epidemiológicas, clínicas e sobre a eletrofisiologia do coração, obtidas principalmente de indivíduos com infarto do miocárdio ou ressuscitados de parada cardíaca^{34,35}, bem como observações em animais com insuficiência coronariana experimental ou com arritmias induzidas³⁶, indicam que algum tipo de taquiarritmia ventricular ou a fibrilação ventricular sejam causa da maioria dos casos de morte súbita. É possível, também, que a instalação súbita ou rapidamente progressiva de um grave distúrbio isolado ou associado da atividade sinusal, da condução atrioventricular e da condução intraventricular, possa ser o mecanismo determinante de casos de morte súbita, esperada ou inesperada, associada à doença coronariana. Provavelmente, estas mesmas causas, além da alteração da excitabilidade ventricular, devem ser as responsáveis por morte súbita em outras cardiopatias, especialmente nas de elevado potencial arritmogênico, a exemplo da cardiopatia chagásica.

Como fator básico desses distúrbios arritmogênicos fatais tem sido responsabilizada a instabilidade elétrica do miocárdio comum ventricular ou do tecido excito-condutor, expressa por processos locais ou zonais de reentrada do estímulo ou pela deficiência de sua formação ou condução, decorren-

tes de alterações lesivas, estruturais ou de distúrbios funcionais do coração^{35,37,42}. Entre as primeiras, incluem-se lesões isquêmicas agudas ou crônicas, lesões inflamatórias ativas ou cicatriciais de qualquer grau e extensão, lesões da inervação autonômica intrínseca e, hipertrofia e dilatação do coração. Dentre os distúrbios funcionais destacam-se, os desequilíbrio, de origem central ou reflexa, entre as atividades autonômicas simpática e parassimpática cardíacas; alterações hemodinâmicas agudas ou crônicas; alterações do controle barorreflexo do coração; efeitos tóxico-metabólicos sobre o coração; e, distúrbios hidro-eletrolíticos e do equilíbrio ácido base. É possível que o efeito arritmogênico dos distúrbios funcionais torne-se particularmente importante na vigência de um estado patológico do coração, que usualmente implica na presença de quaisquer das alterações lesivas ou estruturais apontadas.

A consideração do possível papel da disfunção autonômica cardíaca na fisiopatogênese da morte súbita tem por base a importante influência moduladora que o sistema nervoso autônomo exerce sobre todas as propriedades eletrofisiológicas do coração—automatismo, condutibilidade, e excitabilidade. A atividade parassimpática parece exercer efeito depressor ou estabilizador anti-arritmogênico e, a atividade simpática, efeito estimulador ou desestabilizador pró-arritmogênico, sobre as diferentes propriedades^{35,37,39,41,43}. Ou seja, o adequado equilíbrio vago simpático é importante determinante da estabilidade elétrica do miocárdio comum e do tecido excito-condutor. Em consequência, modificações relativas ou absolutas, transitórias ou permanentes, do equilíbrio entre as atividades autonômicas parassimpática e simpática exercidas sobre o coração, de natureza fisiológica ou patológica, são potencialmente capazes de induzir instabilidade elétrica e arritmias de variados tipos e de amplo espectro de gravidade, na dependência do grau dessas modificações e do substrato lesivo, estrutural e funcional sobre o qual atuam.

Várias observações clínicas e experimentais têm demonstrado participação do sistema nervoso autônomo, ligada especialmente à depressão da atividade parassimpática, como fator determinante ou contribuinte na gênese de arritmias diversas^{37,39-41,43}. O seu papel na morte súbita e na mortalidade relacionadas ao infarto do miocárdio tem sido sugerido em vários trabalhos clínicos e experimentais^{35,37,39,40,43-47}. Ademais diversas evidências indicam associação entre fatores psicofuncionais, psicossociais, emocionais e comportamentais e arritmias malignas capazes

de levar à morte súbita^{35,48-54}. O elo funcional desta associação, bem como a via final comum para os efeitos sobre o coração, reside basicamente na atividade do sistema nervoso autônomo, através das duas divisões simpática e parassimpática.

A hipótese de arritmogênese autonômica como mecanismo da morte súbita chagásica: bases fisiopatológicas e argumentos.

Na doença de Chagas, o comportamento isolado ou associado em graus variáveis, do miocárdio comum, do tecido excito-condutor e da inervação autonômica intrínseca do coração, torna a mesma condição particularmente predisponente ao desenvolvimento de arritmias diversas, em decorrência das quais pode sobrevir a morte súbita. Criticamente importante é a disfunção autonômica cardíaca, associada ou não às lesões miocárdicas e do tecido excito-condutor, que se constitui em distúrbio potencialmente capaz de induzir ou agravar alterações nas propriedades eletrofisiológicas do coração e em consequência desencadear arritmias diversas. Mesmo as modificações fisiológicas de controle autonômico do coração, atuando sobre um substrato lesivo do órgão, podem ser capazes de provocar arritmias.

Em favor da hipótese de arritmogênese autonômica como possível mecanismo fisiopatogênico da morte súbita na doença de Chagas, alguns dados recentemente obtidos de pacientes chagásicos e de ratos com infecção chagásica experimental em nosso Laboratório, parecem relevantes, pois sugerem indiretamente a possibilidade da relação entre disfunção autonômica cardíaca e arritmogênese ventricular na doença de Chagas^{55,59}.

Examinando a frequência de arritmias de qualquer tipo em associação com as fases de bradicardia e de recuperação de 257 manobras de Valsalva em 94 pacientes chagásicos com as diversas formas clínicas da doença, em comparação com 138 manobras realizadas por 50 indivíduos normais, observaram-se^{56,59}: frequência significativamente maior de extrasístolia ventricular uni ou polifocal (11,5% das manobras) em relação ao grupo normal (1,5%), somente nos pacientes com a forma indeterminada, com ECG “borderline” e com a forma cardíaca exclusiva; significante redução da frequência de arritmia sinusal (38% das manobras), de marcapasso mutável (1,5%) e de bradicardia sinusal fásica acentuada (23%) no conjunto de todos os pacientes chagásicos comparativamente ao grupo normal (respectivamente, 88%, 13% e 33% das manobras).

Correlativamente, a atividade autonômica cardíaca, particularmente parassimpática, avaliada por índices de variação do intervalo R-R na manobra de Valsalva, mostrou-se deprimida em menor grau na forma indeterminada e nos com ECG "borderline", em grau moderado nos com a forma cardíaca exclusiva e em maior grau nos com as formas digestiva exclusiva e cárdiodigestiva^{23,25,56,58}.

No modelo da infecção chagásica representada pelo rato, examinamos a incidência de arritmias em 3.452 traçados eletrocardiográficos obtidos semanalmente durante 8 meses, de 161 animais infectados, em comparação com a incidência em 988 traçados de 30 ratos controles sem infecção^{55,57}. Os eletrocardiogramas foram obtidos estando os animais sob anestesia pelo éter sulfúrico, que induz aumento reflexo da atividade parassimpática cardíaca por estimulação de receptores tráqueo-brônquicos (reflexo de Hering-Krachtmer). Nos ratos chagásicos, os distúrbios da formação sinusal e da condução átrioventricular do estímulo foram significativamente menos freqüentes (5% dos traçados) que nos ratos controles (12% dos traçados); a extrassistolia supra e/ou ventricular mostrou-se mais freqüente ($p < 0.01$) no grupo chagásico (4,5% dos traçados) que no grupo controle (2,6% dos traçados). Também nos ratos chagásicos, variável grau de depressão da atividade parassimpática cardíaca foi observada com base na redução da bradicardia reflexa em reposta à elevação aguda da pressão arterial pela fenilefrina^{55,60}.

Assim, os mesmos efeitos arritmogênicos associados com situações determinantes de modificações da atividade autonômica cardíaca, predominantemente parassimpática (fase de bradicardia/recuperação da manobra de Valsalva e reflexo de Hering-Krachtmer), foram notados nos pacientes chagásicos e nos animais infectados.

Considerando que a arritmia sinusal, o marca-passo mutável e a bradicardia sinusal observadas nos indivíduos examinados e, as arritmias sinusais e atrioventriculares notadas nos ratos estudados, são distúrbios arritmogênicos usualmente fisiológicos e dependentes da atividade vagal, é muito provável que suas menores freqüências nos pacientes e nos animais chagásicos tenham sido devidas à depressão parassimpática. Também a maior freqüência de extra-sístolia ventricular pode ser interpretada como possivelmente devida à disfunção parassimpática, considerando-se o aumento da excitabilidade ventricular a que a mesma predispõe.

Com base nesses achados pode-se considerar

que, talvez, quanto mais discreta a disfunção autonômica e mais fino o desequilíbrio simpático-parassimpático sobre o coração, decorrente de lesões neuroganglionares focais ou zonais, maior a susceptibilidade arritmogênica e o potencial para a morte súbita, como nos pacientes com as formas cardíaca menos grave e indeterminada e nos portadores de eletrocardiografia "borderline", que são especificamente os que falecem de forma inesperada, segundo algumas observações^{28,30,61}; quanto mais grave a disfunção autonômica, decorrente de acentuada ou ampla desinervação cardíaca, menor a chance de um distúrbio arritmogênico, como nos chagásicos com as formas digestivas e cardio-digestiva. Ou seja, o chagásico com grave disfunção autonômica cardíaca pode estar protegido contra a instalação de uma arritmia fatal e, em decorrência, da morte súbita. De fato, como afirma Lopes⁶¹, em pacientes chagásicos que não morrem subitamente observa-se acentuada redução do número de neurônios ganglionares intracardíacos, enquanto naqueles que são vítimas de morte súbita inesperada constata-se apenas discreta lesão inflamatória neuroganglionar geral mente focal. Neuroganglionite focal também foi observada no coração de alguns indivíduos que faleceram súbita e inesperadamente sem razão aparente⁶².

É possível que a arritmogênese autonômica no chagásico ocorra preponderantemente em circunstâncias funcionais que implicam em rápidas mudanças relativas ou absolutas das já alteradas atividades simpática e parassimpática capazes de determinar instabilidade elétrica no coração, a exemplo do exercício físico, de alterações emocionais e psicofuncionais e de manobras fisiológicas diversas. Neste contexto, em que pese a possibilidade de mera coincidência, tem sido verificado que morte súbita em muitos chagásicos ocorre durante alguma atividade física mais intensa ou num estado emocional adverso ou associado com grande satisfação pessoal²⁹. É relativamente comum, a observação de que alguns falecem súbita e inesperadamente quando vivenciam circunstâncias de marcante envolvimento emocional de qualquer tipo. Ademais, extrassistolia ventricular de tipos diversos e de variável gravidade durante a realização de teste de esforço ciclo-ergométrico, o qual induz importantes modificações da atividade autonômica cardíaca, tem sido comumente verificada em elevado percentual de pacientes chagásicos assintomáticos ou oligossintomáticos^{63,65}. Também durante o registro eletrocardiográfico dinâmico de 24 horas, a presença espontânea de extra-sístoles ventriculares repetitivas, em pares, em salvas ou sob

forma de episódios de taquicardia, é observada em até 95% dos chagásicos examinados, incluindo alguns com eletrocardiograma convencional normal^{65,66}.

Conclusão e implicações

Ainda que faltem suficientes dados que demonstrem indubitavelmente a relação entre arritmogênese autonômica e morte súbita na doença de Chagas, é altamente provável que a mesma exista. Claro está que novos estudos são necessários para esclarecer a questão, incluindo a análise correlativa da função autonômica cardíaca com a presença de arritmias ao eletrocardiograma dinâmico, com a arritmogênese induzida por testes ou manobras diversas que modificam o equilíbrio vago-simpático sobre o coração e, também com alterações eletrofisiológicas potencialmente arritmogênicas, especialmente relacionadas à repolarização ventricular.

A importância da precisa caracterização do envolvimento da disfunção autonômica cardíaca na morte súbita associada à doença de Chagas, extrapola o contexto fisiopatológico da doença. Uma vez caracterizada a base autonômica de mecanismos arritmogênicos predisponentes da morte súbita chagásica, medidas terapêuticas profiláticas com drogas capazes de aumentar absoluta ou relativamente a atividade parassimpática cardíaca, poderiam ser adotadas pelos menos nos chagásicos de risco, identificados por testes funcionais diversos.

REFERÊNCIAS

- Laranja FS, Dias E, Nóbrega G, Miranda A, 'Chagas' disease. A clinical, epidemiologic. and pathologic study *Circulation*. 1956; 14: 1035-60.
- Puigbó JJ, Nova Rhode Jr, García Barrios H, Suarez JA, Gil Yepes C—Clinical and epidemiological study of chronic heart involvement in Chagas' disease *World Health Org Bull*, 1966; 34:655-69.
- Prata A, Macêdo VO Mordibity of Chagas' heart disease *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984; 79: 93-6.
- Dias JCP Historia natural In: Cançado JR, Chuster M. eds *Cardiopatía Chagásica* Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas 1985: 99-113.
- Koberle F, 'Chagas' heart disease *Pathology Cardiology*. 1968; 52: 82-90.
- Raso P, Chapadeiro E, Tafuri WL, Lopes ER, Rocha A—Anatomia patológica da cardiopatía crônica. In: Cançado JR, Chuster M, eds. *Cardiopatía Chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, 1985: 41-53.
- Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB—Histopathology of the conduction tissue of the heart in Chagas' myocarditis *Am Heart J*, 1978; 95:316-24.
- Mott KE, Hagstrom JWC - Pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation*, 1965;31:273-85;
- Andrade ER, Tafuri WL - Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease *Rev Soc Bras. Med Trop*, 1983; 16: 206-12.
- Almeida HO, Brandão MC, Reis MA, Gobbi H, Teixeira VPA—Denervação e cardiopatía no chagásico crônico *Arq Bras. Cardiol*, 1987; 48: 43-7.
- Oliveira JSM—A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy *Am Heart J*, 1985; 110: 1092-8.
- Koberle F—Cardiolatía chagásica. *Hospital*, 1958; 53: 311-46.
- Lopes ER, Chapadeiro E—Morte súbita em área endêmica da doença de Chagas. *Rev Soc Bras. Med Trop*, 1983; 16: 79-84.
- Porto CC—O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras. Cardiol*, 1964; 17: 313-46.
- Macêdo VO—Influência da exposição à reinfecção na evolução da doença de Chagas (Estudo longitudinal de 5 anos) *Rev Pat Trop*, 5:33-116.
- Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1073-1983). *Int J Cardiol*, 1985; 8: 45-56.
- Pereira—Barretto AC, Bellotti G, Sosa E, et al Arritmias e a forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq Bras. Cardiol*, 1986; 47:197-9.
- Soares JD, Junqueira Jr. LF—Incidência de arritmias associadas a manobra de Valsalva nas diversas formas clinicas da doença de Chagas *Rev Soc Bras. Med Trop*, 1987; 20 (suppl II): 58 (Resumo).
- Amorim DS, Godoy RA, Manço JC, Tanaka A, Gallo Jr L—Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. *Circulation*. 1968; 38: 289-94.
- Manço JC, Gallo Jr L, Marin Neto JA, Terra Fº J, Maciel BC, Amorim DS Alterações funcionais do sistema nervoso autónomo. In: Cançado JR, Chuster M, eds. *Cardiopatía Chagásica* Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas. 1985; 91-8.
- Marin Neto JA, Maciel BC, Gallo Jr, Junqueira Jr LF, Amorim DS -- Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas' heart disease. *Brit Herat J*, 1986; 55:204-10.
- Gallo Jr L, Morelo Fº J, Maciel BC, Marin Neto JA, Martins LEB, Lima Fº EC — Functional evaluation of sympathetic and para sympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. *Cardiovasc Res*. 1987; 21: 922-7.
- Junqueira Jr LF, Veiga JPR Avaliação ambulatorial da função autonômica cardíaca nas diversas formas clinicas da moléstia de Chagas *Rev Soc Bras. Med Trop*, 1984; 17 (supl): 19 (Resumo).
- Junqueira Jr LF, Gallo Jr L, Manço JC, Marin Neto JA, Amorim DS Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Braz J Med Biol Res*, 1985; 18: 171 8
- Junqueira Jr LF. Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver *Braz J Med Biol Res*, 1990; 23: 1091-1102.
- Oalman MC, Palmer RW, Guzman MA, Strong JP. Sudden death, coronary heart disease, atherosclerosis, and myocardial lesions in young men. *Am J Epidemiol*, 1980; 112: 639-49.
- Kannel WB, Thomas Jr HE. Sudden coronary death: the Framingham study *Ann N Y Acad Sci*, 1982; 382: 3-21.
- Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E—Morte súbita. In: Cançado JR, Chuster M, eds *Cardiopatía Chagásica* Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas 1985; 11-20.
- Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E — Características da morte súbita tida como não esperada na doença de Chagas *Rev Soc Bras. Med Trop*, 1986; 1: 9-12.
- Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Rocha A—Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente *Rev Soc Bras. Med Trop*. 1975; 9: 269-82.
- Andrade Z, Lopes ER, Prata SP—Alterações do sistema de condução do coração em chagásicos acometidos de morte repentina *Arq Bras. Cardiol*, 1987; 48: 5-9.
- Das JCP—Doença de Chagas em Bambuí. Minas Gerais, Brasil Estudo clinico epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982 (Tese de Doutorado) Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais 1982
- Teixeira ARL, Junqueira Jr LF, Slórzano E, Zappalá M. Doença de Chagas experimental em coelhos isogênicos III/J Fisiopatologia das arritmias e da morte súbita do chagásico. *Rev Ass Med Bras.*, 1983; 29: 77-83.
- Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, Josephson ME. Mechanisms in the genesis of recurrent ventricular tachyarrhythmias as revealed by clinical electrophysiologic studies. *Ann N Y Acad Sci*, 1982; 382: 116-35.
- Lown B—Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary cardiology *Am J Cardiol*, 1979; 43: 313-28.
- Spear JF, Michelson EL, Moore EN - The use of animal models in the study of the electrophysiology of sudden coronary death *Ann N Y Acad Sci*, 1982; 382: 78-89.
- Lown B, Verrier RL Neural activity and ventricular fibrillation *New Engl J Med*, 1976; 294: 1165-70.
- James TN—Normal variations and pathologic changes in structure of the cardiac conduction system and their functional significance. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5: 71B 8B
- Natelson BH—Neurocardiology An interdisciplinary area for the 80s. *Arch Neurol*, 1985; 42: 178-84.
- Billman GE—Left ventricular dysfunction and altered autonomic activity: a possible linke to sudden cardiac death *Med Hypothesis*, 1986; 20: 65-77.

41. Zipes DP, Levy MN, Cobb LA, et al—Task Force 2: Sudden cardiac death Neural cardiac interactions *Circulation* 1987; 76 (suppl) D: I202-I7
42. Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A A biological approach to sudden cardiac death: structure function and cause *Am J Cardiol*, 1989; 63: 1512-6.
43. Schwartz PJ, Stone HL—The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death *Ann N Y Acad Sci*, 1982; 382: 162-80.
44. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL - Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation*, 1982; 66: 874-80.
45. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. (An experimental preparation of sudden cardiac death) *Circulation*, 1984; 69: 790-800.
46. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ- Baroreflex sensitivity clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction (A prospective study) *Circulation*, 1988; 78: 816-24.
47. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba Badiale M, Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD Autonomic mechanisms and sudden death (New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction) *Circulation*, 1988; 78: 969-79.
48. Lynch JJ, Paskewitz DA, Gimbel KS, Thomas SA - Psychological aspects cardiac arrhythmia *Am Heart J*, 1977; 93: 645-57.
49. DeSilva RA—Central nervous system risk factors for sudden cardiac death *Ann N Y Acad Sci*, 1982; 382: 143-61.
50. Eliot RS, Buell J— Role of emotions and stress in the genesis of sudden death *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5: 95B-8B.
51. Rosenman RH —The impact of anxiety on the cardiovascular system. *Psychosomatics*, 1985;26 (suppl): 6-15.
52. Dimsdale JE, Ruberman W, Carleton RA, et al—Task Force 1: Sudden cardiac death Stress and cardiac arrhythmias *Circulation*, 1987; 76 (suppl I): I198-I201.
53. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, et al Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) *Am J Cardiol*, 1990; 66: 59-62.
54. Follick MJ, Ahern DK, Gorkin L, et al—Relation of psychosocial and stress reactivity variables to ventricular arrhythmias in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) *Am J Cardiol*. 1990; 66: 63-7.
55. Beraldo PSS Sobre a infecção chagásica experimental no rato Estudo eletrocardiográfico seriado e funcional autonômico do coração, correlacionado a histopatologi (Tese de Mestrado). Brasília: Universidade de Brasília 1987
56. Soares JD—Efeitos eletrocardiográficos da manobra de Valsalva, correlacionados à função autonômica cardíaca na doença de Chagas (Tese de Mestrado) Brasília: Universidade de Brasília 1988.
57. Junqueira Jr LF, Soares JD, Beraldo PSS, Jesus PC — Equivalentes efeitos arritmogênicos e disfunção autonômica cardíaca em pacientes chagásicos e em ratos com infecção chagásica experimental In: Resumos da V Reunião Anual sobre Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Araxá. 1988. p 101-58. Junqueira.
58. Jr LF—Sobre o possível papel da disfunção autonômica cardíaca na morte súbita inesperada do chagásico In: Resumos da V Reunião Anual sobre Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. Araxá 1988.p 100
59. Junqueira Jr LF, Soares JD -- Disfunção autonômica cardíaca e efeitos arritmogênicos na doença de Chagas. *Arq Bras. Cardiol*, 1989; 43 (supl1): 64 (Resumo).
60. Junqueira Jr LF, Beraldo PSS, Chapadeiro E, Jesus PC—Impaired baroreflex responsiveness and neuroganglionitis in an experimental chronic rat model of chagasic infection (Submitted 1990)
61. Lopes ER - Morte súbita na doença de Chagas *Rev Soc Bras. Med Trop*, 1989;22 (supl II): 1-4.
62. James TN, Zipes DP, Finegan RE, Eisele JW, Carter JE-Cardiac ganglionitis associated with sudden unexpected death *Ann Int Med*. 1979; 91: 727-31.
63. Maguire JH, Ramos NB, Santana OO, Almeida EC, Guimaraes AC—Sensibilidade de métodos na detecção de arritmias ventriculares na doença de Chagas. *Arq Bras. Cardiol* 1981; 37 (supl 1): 82 (Resumo).
64. Rassi A, Guimaraes E, Santo JRE, Rassi Jr L, Rassi SG, Rassi Jr A Comparação entre eletrocardiografia dinâmica e cicloergometria na avaliação de arritmias ventriculares da cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras. Cardiol*, 1987; 49 (supl 1): 130 (Resumo)
65. Rassi Jr A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi A. Eletrocardiografia dinâmica (Sistema Holter) e teste ergométrico na avaliação da cardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Bras. Med Trop*, 1989; 22 (supl II): 24-30.
66. Maguire JH, Ramos NB, Santana OO, Almeida EC, Guimaraes AC. Comparação do eletrocardiograma convencional com o eletrocardiograma dinâmico na avaliação das arritmias na doença de Chagas *Arq Bras. Cardiol*. 1981; 37 (supl I): 82 (Resumo).