

## EFEITOS DA ACETIL-BETA-METIL-COLINA (METACOLINA) EM PACIENTES COM A INFECÇÃO CRÔNICA PELO *TRYPANOSOMA* *CRUZI*. ESTUDO ELETROCARDIOGRÁFICO CONTROLADO

Marcilia de Araújo Medrado FARIA (1), Guilherme Rodrigues da SILVA (2) e  
Célia Guimarães Netto DIAS (3)

### RESUMO

Os Autores estudam os efeitos eletrocardiográficos da acetil-beta-metilcolina (*metacolina*) em um grupo de 54 indivíduos portadores da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* (*grupo positivo*) e em um grupo de 48 indivíduos, selecionados na mesma população e de modo a formarem pares com os componentes do primeiro grupo, levando-se em conta os atributos sexo e idade (*grupo negativo*). Após a obtenção de um traçado eletrocardiográfico inicial, injetou-se uma dose de 0,10 mg de metacolina por kg de peso corporal, obtendo-se traçados em D<sub>2</sub>, V<sub>4</sub> e V<sub>6</sub> um minuto, 3, 5 e 12 minutos após a administração da droga. Foram assinaladas alterações de ritmo e de onda T nos 2 grupos, não havendo predominância desta ocorrência no *grupo positivo*. Assinalou-se uma menor elevação média da frequência cardíaca no *grupo positivo*. O aumento médio do espaço PR foi observado nos 2 grupos, tendo perdurado por mais tempo no *grupo positivo*. A ausência de predominância, no *grupo positivo*, das alterações eletrocardiográficas induzidas pela droga para-simpático-mimética indica que a administração de metacolina não se presta para a demonstração precoce da presença de alterações cardíacas entre pacientes infetados pelo *T. cruzi*.

O comportamento diferente dos grupos, quanto aos efeitos crono e batmotrópicos da metacolina, podem ser interpretados, na opinião dos Autores, como indicativo da presença de alterações do sistema exo-condutor do coração, em uma proporção dos pacientes com infecção chagásica crônica.

### INTRODUÇÃO

A multiplicidade das alterações eletrocardiográficas na cardiopatia crônica chagásica<sup>6</sup>,<sup>15, 20, 21, 23</sup>, bem como a sua característica mutabilidade<sup>2, 3, 21</sup>, estão a sugerir que no mecanismo de sua origem, as lesões do sistema nervoso autônomo do coração desempenham fundamental papel<sup>3</sup>. De modo análogo, as respostas anormais, que se observam à

administração de vários agentes farmacológicos a pacientes com a forma cardíaca crônica da doença<sup>4, 5, 11</sup>, podem também ser atribuídas às lesões dos neurônios periféricos intracardíacos.

BRASIL<sup>4</sup> interpreta a ausência de taquicardia após a administração de atropina como

Núcleo de Medicina Preventiva do Hospital Prof. Edgard Santos e Cátedra de Higiene e Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. Trabalho em parte custeado pela "W. K. Kellogg Foundation, Grant LM — 27 H.

(1) Assistente de Ensino

(2) Prof. Adjunto; atualmente Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil

(3) Esteticista

decorrente de bloqueio, postulando a existência do que denomina de bloqueio sino auricular autônomo. GODOY & VIEIRA<sup>11</sup> induziram bloqueio A-V transitório pela administração de pequenas doses de acetil-beta-metil-colina (*metacolina*) a pacientes com a forma cardíaca crônica da doença de Chagas, o que interpretaram como decorrência da hipersensibilidade das estruturas desnervadas do sistema exito-condutor a essa droga<sup>10, 11</sup>.

No decorrer de um estudo epidemiológico da doença de Chagas em duas comunidades de Salvador<sup>24</sup> procuramos determinar a reatividade eletrocardiográfica de indivíduos infetados pelo *T. cruzi* e de um grupo testemunho a vários estímulos, visando encontrar um método de triagem de alterações miocárdicas precoces, aplicável a estudos de população. A análise das respostas eletrocardiográficas à administração da acetil-beta-metil-colina (*metacolina*) constitui o objetivo do presente trabalho.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Obteve-se por punção venosa, uma amostra de sangue de cada um dos componentes de mais de 2 anos de um grupo de famílias residentes em duas pequenas comunidades periféricas em Salvador, Bahia. Esta população que é constituída, na sua maioria, por migrantes internos provenientes de áreas rurais do Estado, está sendo objeto de um estudo epidemiológico sobre a doença de Chagas<sup>24</sup>. Os soros foram submetidos à reação de fixação do complemento para antígeno de *T. cruzi* pela técnica quantitativa de FREITAS & ALMEIDA<sup>9</sup> modificada por FREITAS<sup>8</sup>. Os indivíduos de mais de 7 anos que tiveram a reação positiva foram selecionados e constituem o grupo *positivo*. O grupo *negativo*, formado por pessoas com fixação do complemento negativa, foi escolhido por *pareamento* com cada componente do grupo *positivo*, levando-se em conta idade e sexo.

Todos os pacientes, nos dois grupos, fizeram um eletrocardiograma inicial nas 12 derivações padronizadas sendo que o traçado em D<sub>2</sub> incluía pelo menos 6 ciclos. Após a injeção por via subcutânea, de uma única dose de acetil-beta-metil-colina (*metacolina*), foram obtidos, de cada paciente, traçados em

D<sub>2</sub>, V<sub>4</sub> e V<sub>6</sub>, 1 minuto, 3, 5 e 12 minutos após a administração da droga. Durante a prova, mantinha-se à mão, uma seringa contendo 1/4 mg de sulfato de atropina.

A leitura dos traçados foi feita às cegas, desconhecendo-se a classificação de cada indivíduo quanto aos resultados da sorologia. Utilizaram-se, geralmente, os critérios padronizados pela NEW YORK HEARTH ASSOCIATION<sup>18</sup>. Os dados relativos à frequência cardíaca, à duração do espaço PR, às alterações de ritmo e às alterações de onda T, forma transferidos para fichas de tipo McBee, juntamente com as características descritivas de cada paciente, procedendo-se a seguir, a tabulação e a análise dos dados.

#### RESULTADOS

Foram obtidos traçados de boa qualidade técnica para 54 pacientes do grupo *positivo* e de 48 do grupo *negativo*. A distribuição por idade e sexo destes pacientes encontra-se na Tabela I.

Dentre os 54 pacientes do grupo *positivo* 35 eram assintomáticos e 19 foram considerados como portadores de cardiopatia chagásica crônica<sup>24</sup>. Dêstes, 13 foram classificados no grupo II e 6 no grupo I da classificação funcional<sup>18</sup>.

Metade dos pacientes do grupo *positivo* (50%) apresentava anormalidades eletrocardiográficas de qualquer tipo no traçado inicial, enquanto que apenas 19,8% dos componentes do grupo *negativo* exibiam alterações nestes traçados. Na Tabela II resumem-se as principais alterações eletrocardiográficas encontradas no traçado inicial. Como se verifica, a baixa voltagem do QRS, as alterações de T e a bradicardia ocorreram numa frequência nitidamente maior no grupo *positivo* enquanto que o bloqueio completo do ramo direito (B.C.R.D.) foi observado em 7,4% dos casos deste grupo, não tendo sido registrado no grupo *negativo*.

Comparando-se no grupo *positivo* o ECG inicial com os traçados obtidos após a administração de metacolina, observa-se que 17 pacientes não apresentaram qualquer anormalidade em qualquer das ocasiões. Em 10 casos, todavia, o ECG inicial estava dentro

TABELA I

Distribuição por idade e sexo dos 102 pacientes nos grupos positivo e negativo à fixação de complemento

Idade (anos)	Positivo			Negativo		
	Masculino	Feminino	Total	Masculino	Feminino	Total
7 — 14	10	5	15	7	8	15
20 — 19	2	4	6	2	1	3
20 +	15	18	33	15	15	30
Total	27	27	54	24	24	48

dos limites normais porém apareceram alterações após a injeção de metacolina. Em 12 casos com alterações no ECG inicial foram observadas novas anormalidades eletrocardiográficas após a injeção da droga. Em 15 pacientes com ECG inicial anormal não se detectaram alterações adicionais, após a injeção de metacolina. O teste de  $\chi^2$  para associação, levando-se em conta a presença ou ausência de anormalidade no ECG inicial, não revelou diferença significante entre os

subgrupos quanto à frequência de alterações após a administração da droga.

De modo idêntico, não se conseguiu demonstrar, no grupo negativo, a presença de associação significante entre as alterações induzidas pela metacolina e as anormalidades previamente detectadas nos traçados iniciais. Neste grupo, 23 pacientes apresentaram ausência de alterações eletrocardiográficas em tôdas as oportunidades, 16 casos sem alterações nos traçados iniciais exibiram anorma-

TABELA II

Porcentagem de anormalidades eletrocardiográficas encontradas no E.C.G. inicial entre 102 pacientes

Anormalidades	Grupo	
	Positivo (54 casos)	Negativo (48 casos)
Total	50,0	19,8
B. C. R. D.	7,4	0,0
Baixa voltagem Q. R. S.	11,1	2,1
Baixa amplitude onda T	20,4	2,1
Desvio eixo Q. R. S. p/ esquerda	3,7	4,2
Extrasístole ventricular	3,7	0,0
Extrasístole auricular	5,6	2,1
Bloqueio A/V 1º grau	5,6	0,0
Bradycardia	9,3	4,2
Taquicardia sinusal	1,8	6,2
Marca passo migratório	1,8	0,0
H. A. E.	0,0	4,2
H. V. E.	0,0	2,1

lidades eletrocardiográficas após a injeção de metacolina, 4 pacientes que apresentavam alterações antes do teste desenvolveram novas anormalidades após a injeção da droga enquanto que em 5 pacientes com anormalidades no ECG inicial não foram induzidas novas alterações pela administração de metacolina.

Cêrca de 40,7% dos pacientes no grupo positivo, e de 41,7% dos casos do grupo negativo apresentaram alterações após administração da metacolina, percentagens que não diferem ao nível de 5% de probabilidade. Considerando-se separadamente, em cada grupo, os subgrupos classificados de acôrdo com a presença ou ausência de alterações eletrocardiográficas no ECG inicial, também não se logrou demonstrar diferenças significantes nas percentagens de casos com alterações induzidas pela metacolina entre os grupos.

*Alterações de ritmo e de onda T* — nos dois grupos, as alterações de ritmo e de onda T foram as mais freqüentes, após a administração de metacolina (Tabela III). Como se observa na Tabela III, não se logrou demonstrar diferenças entre os grupos quan-

to à freqüência destas alterações. No grupo positivo observamos inversão de onda T em dois indivíduos, os quais já apresentavam baixa voltagem de T nos traçados iniciais. Em um dos casos, aos 5 minutos após a injeção de metacolina, registrou-se acentuada inversão de T com infradesnivelamento tipo isquêmico em D<sub>2</sub> e V<sub>4</sub> (Fig. 1). Estas alterações persistiram por cêrca de 15 minutos. Em um caso de cada grupo, constatamos elevação acentuada de amplitude de onda T. Dois pacientes, um do grupo positivo e outro do grupo negativo (Fig. 2), apresentaram ritmo semelhante à taquicardia paroxística.

*Freqüência cardíaca* — Comparamos o grupo positivo com o negativo quanto à freqüência média inicial e as freqüências 1 minuto, 3, 5 e 12 minutos após a injeção de metacolina (Tabela IV). A freqüência média elevou-se em ambos os grupos, sendo esta elevação nitidamente menos acentuada no grupo positivo. Nos ECGs iniciais, a diferença entre as freqüências médias não foi estatisticamente significante. Um minuto após a injeção de metacolina e aos 5 minutos, a diferença entre as médias diferem significante-

TABELA III

Novas alterações eletrocardiográficas de ritmo e de onda T encontradas após 1, 3, 5 ou 12 minutos após a injeção de metacolina em 102 pacientes

Anormalidades	Grupo	
	Positivo (54 casos)	Negativo (48 casos)
Infradesnivelamento	2(3,7)*	4(8,3)
ST retificado	2(3,7)	6(12,5)
Diminuição ou baixa amplitude de voltagem onda T	9(16,7)	6(12,5)
Onda T negativa em D <sub>2</sub>	2(3,7)	—
Acentuado aumento da amplitude de T em V <sub>4</sub>	1(1,8)	1(2,1)
Diminuição 3 mm ou mais de T em V <sub>4</sub>	4(7,4)	5(10,4)
Onda T - +	2(3,7)	1(2,1)
Alteração de Ritmo	4(7,4)	3(6,2)
Alteração da onda P	2(3,7)	1(2,1)
Extrasístole auricular	3(5,6)	1(2,1)
Extrasístole ventricular	1(1,8)	1(2,1)

(\*) Números entre parêntesis são percentagens

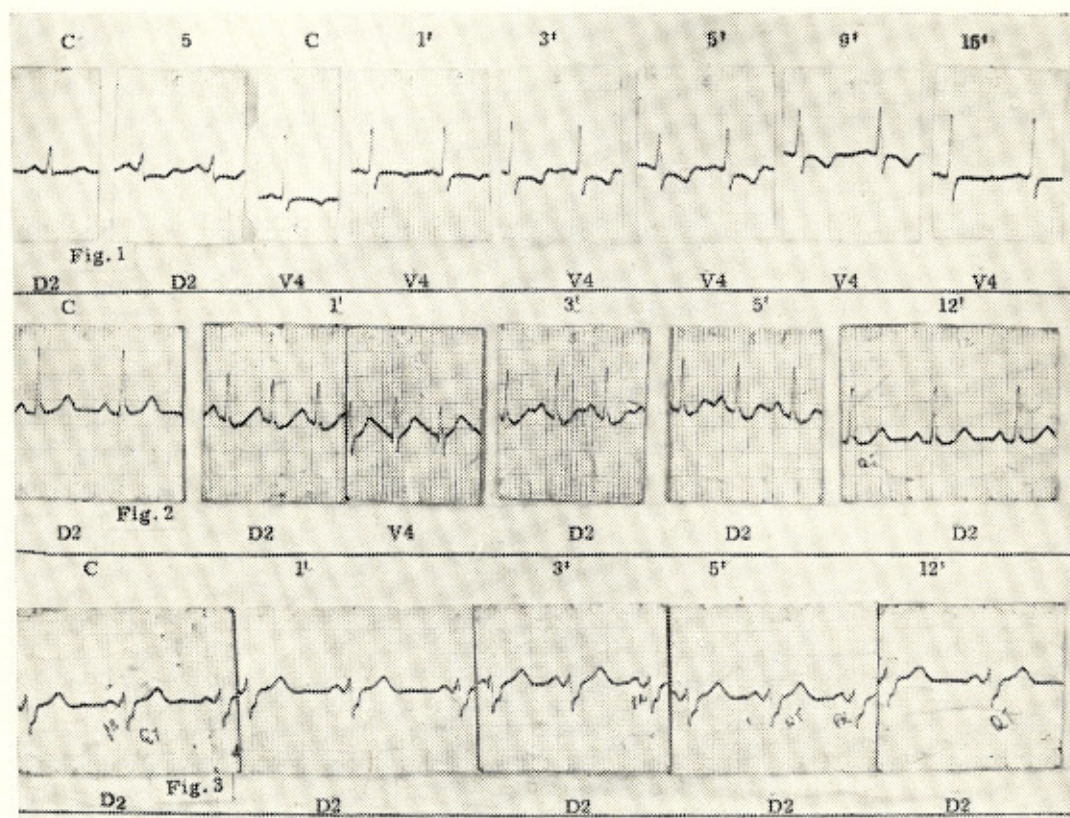


Fig. 1 — Infradesnivelamento de "tipo esquêmico" em D<sub>2</sub> e V<sub>4</sub>, induzido pela administração de metacolina a um dos pacientes. Fig. 2 — Taquicardia paroxística após a administração de metacolina. Fig. 3 — Paciente com bloqueio completo do ramo direito já no traçado inicial (C). Diminuição da frequência um minuto após a administração de metacolina.

mente enquanto que aos 3 minutos, embora se observe a mesma tendência, o valor de "t" encontrado não permite excluir a hipótese de que não existe diferença real entre os grupos. Observa-se ainda na Tabela IV, que, em cada grupo, a frequência média

TABELA IV

Média aritmética da frequência inicial e após administração de metacolina. Comparação entre grupos

Frequência cardíaca	Média aritmética		"t"	P
	Positivo	Negativo		
Inicial	82,8	87,1	1,387	> 0,05
1'	94,3	105,0	2,184	< 0,05
3'	100,0	108,3	1,886	> 0,05
5'	95,4	105,6	2,615	< 0,05
12'	87,6	96,3	1,583	> 0,05
N.º casos	34	48	—	—

máxima foi registrada aos 3 minutos e que o declínio se iniciou aos 5 minutos, embora aos 12 minutos ainda não se tenha obtido valores idênticos aos iniciais.

Levando-se em conta a presença ou a ausência de alterações eletrocardiográficas iniciais no grupo *positivo* e comparando as frequências médias nos subgrupos de pacientes *com e sem as alterações no eletrocardiograma inicial*, observa-se que a elevação da frequência média após administração de *metacolina* é menos acentuada no primeiro subgrupo embora apenas aos 5 e aos 12 minutos tenhamos conseguido demonstrar a significância estatística das diferenças entre médias (Tabela V). Na Tabela VI compara-se o grupo *negativo* com o subgrupo *positivo e com alterações* eletrocardiográficas iniciais. Pode-se observar, mais nitidamente do que em

relação aos dados na Tabela IV, ser significativamente menos intensa a resposta cronotrópica entre os pacientes positivos que já apresentam evidências eletrocardiográficas de lesão cardíaca.

Em dois casos com *B.R.C.D.*, a frequência caiu em 1 minuto em relação à frequência inicial e os valores subseqüentes foram sempre inferiores às médias para o grupo *positivo* (Fig. 3). Todavia, observou-se semelhante comportamento das frequências para alguns outros pacientes de ambos os grupos.

*Espaço PR* — Como se observa na Tabela VII, houve aumento de *espaço PR* em ambos os grupos, após a injeção de metacolina. No grupo *negativo* este aumento foi imediato (observado 1 minuto após a administração da droga) porém de curta duração, uma vez

TABELA V

Média aritmética da frequência inicial e após administração de metacolina. Comparações entre grupos positivo com anormalidades eletrocardiográficas e positivo sem anormalidades eletrocardiográficas

Frequência cardíaca	Grupo positivo		“t”	P
	c/anormalidade	s/anormalidade		
Inicial	80,36	85,77	1,336	> 0,05
1'	90,71	98,84	1,320	> 0,05
3'	96,43	103,85	1,243	> 0,05
5'	90,36	100,77	2,082	< 0,05
12'	83,15	92,31	2,004	< 0,05

TABELA VI

Média aritmética da frequência inicial e após administração de metacolina. Comparações entre grupos negativo e positivo com anormalidades eletrocardiográficas

Frequência cardíaca	Grupo		“t”	P
	Negativo	Posit. c/anormal.		
Contrôle	87,1	80,36	1,701	> 0,05
1'	105,0	90,71	2,504	< 0,05
3'	108,3	96,43	2,188	< 0,05
5'	105,6	90,36	3,220	< 0,01
12'	93,3	83,15	2,365	< 0,05

TABELA VII

PR inicial e após administração de metacolina. Comparação entre as médias dos grupos positivo (54 casos) e negativo (48 casos)

Epaço PR	Média aritmética		“t”	P
	Positivo	Negativo		
Inicial	0,156	0,150	1,43	> 0,05
1'	0,155	0,157	0,476	> 0,05
3'	0,159	0,151	1,82	> 0,05
5'	0,159	0,150	2,045	< 0,05
12'	0,158	0,154	0,952	> 0,05

que, já nos traçados aos 3 minutos o valor médio era idêntico ao valor médio inicial. No grupo positivo este efeito foi observado mais tardiamente (aos 3 minutos) persistindo, no entanto, até pelo menos 12 minutos após a injeção de metacolina. Apenas aos 5 minutos, foi possível detectar uma diferença significativa entre os grupos, de referência aos valores médios de PR.

#### DISCUSSÃO

Na dose utilizada não foi possível induzir alterações eletrocardiográficas severas pela administração de metacolina em pacientes com a infecção chagásica. Não conseguimos assim confirmar os achados de GODOY & VIEIRA<sup>11</sup>, mencionados por GODOY<sup>10</sup> que conseguiram obter bloqueio A-V transitório administrando a pacientes chagásicos 4 mg de metacolina. É conveniente acentuar que a dose média por nós utilizada foi um pouco maior (0,10 mg por kg de peso corporal). No entanto, o aumento de tempo de condução do estímulo foi mais pronunciado e mais duradouro no grupo positivo. De referência ao efeito cronotrópico da metacolina, é interessante notar, a tendência para uma elevação da frequência cardíaca menos intensa entre os pacientes portadores de infecção chagásica.

CHAGAS & VILELLA<sup>5</sup>, embora tivessem atribuído papel preponderante às alterações musculares na patogênese das manifestações da forma cardíaca crônica da doença de Chagas, destacaram o papel das “perturba-

ções ligadas a influências nervosas defeituosas”. No entanto, foram os estudos de ETZEL<sup>7</sup> sobre o megaesôfago endêmico e, particularmente os de ORIA & RAMOS<sup>19</sup> e RAMOS & ORIA<sup>22</sup> sobre alterações do sistema nervoso autônomo do coração em pacientes com megaesôfago, os primeiros a atribuírem papel patogênico às lesões das células nervosas. Embora estes Autores tivessem considerado a carência de tiamina como o fator etiológico dessas alterações, os seus achados viriam a sugerir a BRASIL<sup>12-4</sup> a existência de relação entre as lesões e a infecção chagásica. Mais recentemente, KÖBERLE<sup>12-14</sup>, demonstrando quantitativamente a destruição dos neurônios intracardíacos, atribuiu às lesões do sistema nervoso autônomo do coração, particularmente às do componente para-simpático, o papel de relêvo na gênese e na evolução da cardiopatia crônica chagásica, a qual representa, na interpretação do Autor, uma seqüela tardia das alterações específicas que ocorrem na fase aguda da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. As lesões dos gânglios intracardíacos tem sido confirmadas, mais recentemente, por diversos Autores<sup>1,16, 17</sup>.

Os dados por nós obtidos sugerem claramente que administração de metacolina condiciona uma resposta anormal por parte dos pacientes infetados pelo *T. cruzi*, no que diz respeito às funções batmo e cronotrópicas e, que estas respostas anormais são mais acentuadas naqueles pacientes que já apresentam alterações eletrocardiográficas sugestivas de dano cardíaco. Estas evidências parecem indicar a existência de alterações funcionais nestes pacientes, possivelmente decorrentes

das alterações específicas do sistema nervoso autônomo intra-cardíaco que tem sido evidenciadas morfológicamente na infecção chagásica crônica<sup>1, 12, 14, 16, 17, 19, 22</sup>.

A ausência da predominância de alterações dos mecanismos de formação de estímulo, de repolarização e de recuperação ventricular no grupo positivo, por outro lado, está a indicar que a administração de acetil-beta-metil-colina não se presta para a demonstração precoce da presença de alterações cardíacas entre pacientes infetados pelo *T. cruzi*. É possível, no entanto, que a ação da droga seja mais consistente quando administrada a pacientes com lesões miocárdicas e do sistema autônomo intra-cardíaco mais extensas.

#### SUMMARY

*Electrocardiographic effects of Acetyl-Beta-Methylcholine (Methacholine) in patients with chronic Trypanosoma cruzi infection. A controlled study*

A single dose of 0.10 mg per k of body weight of acetyl-beta-methyl-choline (Methacholine) was administered, subcutaneously, to each of 54 patients with chronic *T. cruzi* infection and 48 paired control patients selected within the same population. A standard 12-lead electrocardiogram was obtained before, and tracings in leads L<sub>2</sub>, V<sub>4</sub> and V<sub>6</sub> were recorded 1 minute, 3, 5 and 12 minutes after the administration of the drug.

Abnormalities in the cardiac rhythm mechanism and ventricular repolarization disorders were observed in both groups, after the administration of the drug but no significant difference between the groups in the frequency of such abnormalities was demonstrated.

The average cardiac frequency (cycles per second) raised and the A-V conduction time (PR interval) was delayed in both groups of patients in the period following the administration of *methacholine*. However, the frequency rise was less marked in the *positive group* whereas the delay in the A-V conduction time was of significant longer duration in this group as compared with the *control group*.

In general, the results are indicative that the administration of methacholine is not useful to the early electrocardiographic detection of myocardial damage in patients with chronic *T. cruzi* infection.

The different average responses of the groups with regard to the chronotropic and batmotropic actions of methacholine, may be interpreted, the Authors believe, as indicating the presence of abnormalities in the stimulus — formation and conduction mechanisms of the heart in some of the patients with chronic *T. cruzi* infection but with no previously detected electrocardiographic evidence of heart damage.

#### AGRADECIMENTOS

Os acadêmicos de medicina George Barreto de Oliveira e Ademário Galvão Spinola colaboraram valiosamente na realização deste trabalho. Os nossos agradecimentos se estendem a Carl F. Schiller, aluno da Cornell Medical College e na época, participante do Programa Universidade da Bahia — Cornell University.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z. A. — O coração nos megas do aparelho digestivo. (A ser publicado).
2. BRASIL, A. — Forma cardíaca da doença de Chagas. *Hospital (Rio)* 29:95-134, 1946.
3. BRASIL, A. — A mutabilidade electrocardiográfica na cardiopatia chagásica crônica. *Rev. Ass. Med. Minas Gerais* 41:149-152, 1953.
4. BRASIL, A. — Autonomical sino-atrial block; a new disturbance of the heart mechanism. *Arq. Brasil. Cardiol.* 8:152-212, 1955.
5. CHAGAS, C. & VILLELA, E. — Forma cardíaca da tripanosomíase americana. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 14:5-61, 1962.
6. DIAS, E.; LARANJA, F. S. & NOBREGA, G. — Doença de Chagas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 43:495-582, 1945.
7. ETZEL, E. — May the diseases that includes megasophagus, megacolon and megaureter be caused by chronic vitamin B<sub>1</sub> deficiency? *Amer. J. Med. Sci.* 203:87-100, 1942.



8. FREITAS, J. L. P. de — Reação de fixação do complemento para diagnóstico da moléstia de Chagas pela técnica quantitativa. *Arq. Hig. (São Paulo)* 16:55-105, 1951.
9. FREITAS, J. L. P. de & ALMEIDA, J. O. de — Nova técnica de fixação do complemento para moléstia de Chagas (reação quantitativa com antígeno gelificado de culturas de *Trypanosoma cruzi*). *Hospital (Rio)* 35:787-800, 1949.
10. GODOY, R. A. — Aspectos clínicos da moléstia de Chagas. *Medicina (Ribeirão Preto)* 1:99-108, 1962.
11. GODOY, R. A. & VIEIRA, C. B. — Estudos das variações da frequência cardíaca em chagásicos, sob a ação da metacolina. *In Ref. 10*.
12. KÖBERLE, F. — Die Chagas Krankheit eine Erkrankung der neurovegetativen Peripherie. *Wien. Klin. Wschr.* 68:333-339, 1965.
13. KÖBERLE, F. — Die chronische Chagas Kardiopathie. *Virchow Arch. Path. Anat.* 330: 267-995, 1957.
14. KÖBERLE, F. — Patologia y anatomia patologica de la enfermedad de Chagas. *Bol. Ofic. Sanit. Panamer.* 51:404-428, 1961.
15. LARANJA, F. S.; DIAS, E.; NOBREGA, G. & MIRANDA, A. — Chagas' disease. A clinical epidemiological and pathological study. *Circulation* 14:1035-1060, 1956.
16. LOPES, E. R. — *Contribuição ao estudo dos gânglios cardíacos (sistema nervoso autônomo) em chagásicos crônicos*. Tese. Uberaba, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, 1965.
17. MOTT, K. E. & HAGSTROM, W. C. — The pathologic lesions of the cardia autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation* 31:237-268, 1965.
18. NEW YORK HEART ASSOCIATION — *Diseases of heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis*, 6<sup>th</sup> ed. Boston, Criteria Committee, New York Heart Ass., 1964.
19. ORIA, J. & RAMOS, J. — Alterações do metassimpático do coração nos portadores de megaesôfago. *Arq. Brasil. Cardiol.* 2: 311-321, 1949.
20. PONDE, A. de A. — A cardiopatia crônica da doença de Chagas. *Arq. Brasil. Cardiol.* 1:27-70, 1948.
21. PORTO, C. C. — *Contribuição do eletrocardiograma no diagnóstico da doença de Chagas*. Tese. Belo Horizonte, Imprensa da Universidade de Minas Gerais, 1963.
22. RAMOS, J. & ORIA, J. — Clínica e histopatologia do coração em portadores de megaesôfago e megacolon. *Arq. Cir. Clin. Exp.* 4: 363-442, 1940.
23. ROSENBAUM, M. B. & ALVAREZ, A. J. — The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Amer. Heart J.* 50:492-527, 1955.
24. SILVA, G. R. da — *Doença de Chagas em famílias de duas áreas restritas da Cidade de Salvador, Bahia*. Tese. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1966.

Recebido para publicação em 24/10/1967.