

Potenciação Pós-Extra-Sistólica na Cardiopatia Chagásica Crônica. Estudo com Ventriculografia de Contraste Radiológico

Post-Extrasystolic Potentiation in Chronic Chagas' Heart Disease. A Radiologic Contrast Ventriculography Study

José Mário M. Brandão, Andrea Miziara, Geraldo Luiz de Figueiredo, Moysés O. Lima-Filho, Elias M. Ayres-Neto, José Antonio Marin-Neto
Ribeirão Preto, SP

Objetivo

Determinar a existência e frequência do fenômeno da potenciação pós-extra-sistólica em áreas miocárdicas discinérgicas de pacientes com cardiopatia chagásica crônica estudados por ventriculografia de contraste radiológico.

Métodos

Análise retrospectiva semiquantitativa da ventriculografia de contraste radiológico em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, consecutivamente estudados para avaliação de mecanismos de taquicardia ventricular.

Resultados

De 72 pacientes inicialmente incluídos, apenas em 20 o ventriculograma foi analisável para os propósitos do estudo. O fenômeno da potenciação pós-extra-sistólica foi verificado em 11 (55%) desses pacientes, obtendo-se melhora de 15,31% no escore de contração, da situação basal para a de pós-extra-sístole ($p=0,0001$). Sua ocorrência verificou-se mesmo em segmentos ventriculares com déficit intenso de contratilidade.

Conclusão

O fenômeno da potenciação pós-extra-sistólica é verificável em proporção significativa de pacientes com cardiopatia chagásica crônica em que, angiograficamente, foi possível analisar o fenômeno, indicando a existência de reserva contrátil, potencialmente recrutável, em regiões ventriculares, exibindo discinergia acentuada. Estudos adicionais para se entender os mecanismos subjacentes são requeridos.

Palavras-chave

cardiopatia chagásica; potenciação pós-extra-sistólica; ventriculografia de contraste

Objective

To determine the existence and frequency of the phenomenon of post-extrasystolic potentiation in dysnergic myocardial areas of patients with chronic Chagas' heart disease studied by use of radiologic contrast ventriculography.

Methods

This study is a semiquantitative retrospective analysis of radiologic contrast ventriculography in patients with chronic Chagas' disease, who were consecutively studied to assess the mechanisms of ventricular tachycardia.

Results

Of the 72 patients initially included, in only 20 patients was possible the ventriculographic analysis for the purposes of this study. The phenomenon of post-extrasystolic potentiation was observed in 11 (55%) of these patients, and a 15.31% improvement was observed in the contractility score from the baseline to the post-extrasystole condition ($P=0.0001$). That phenomenon occurred even in ventricular segments with an intense deficit in contractility.

Conclusion

The phenomenon of post-extrasystolic potentiation is observed in a significant proportion of patients with chronic Chagas' heart disease, in whom the phenomenon could be angiographically analyzed, indicating the existence of potentially recruitable contractile reserve in ventricular regions, showing marked dysnergy. Additional studies for clarifying the underlying mechanisms are required.

Key words

Chagas' heart disease; post-extrasystolic potentiation; contrast ventriculography



O fenômeno do aumento da força contrátil, que ocorre em batimento seguinte a uma extra-sístole foi observado há mais de 100 anos por Langerdoff. Posteriormente, Cooper MW, 1993 o denominaram potenciação pós-extra-sistólica¹. Vários estudos se seguiram na tentativa de explicar, fisiologicamente, o fenômeno, mas até hoje seu mecanismo permanece controverso²⁻⁶. A potenciação pós-extra-sistólica ocorre tanto em corações normais como nos que apresentam déficits de contratilidade^{3,4}. É possível demonstrá-la, experimentalmente (ex. em miócitos isolados de ratos), de forma a permitir o estudo dos vários fatores que a influenciam^{5,6}.

A potenciação pós-extra-sistólica foi observada em pacientes com déficits contráteis regionais, portadores de cardiopatia isquêmica, durante ventriculografia por contraste radiológico, ou ecocardiografia⁷⁻⁹. Essa observação demonstrou que o miocárdio era capaz de recrutar sua reserva contrátil e que, portanto, aquelas áreas acinéticas ou hipocontráteis estavam essencialmente viáveis⁷⁻⁹. Demonstrou-se, posteriormente, que o grau de potenciação pós-extra-sistólica era inversamente proporcional ao grau de isquemia, em estudos experimentais, empregando oclusão da artéria descendente anterior de cães¹, ou seja, segmentos miocárdicos com mais intensa isquemia poderiam não apresentá-la.

Na cardiopatia chagásica crônica, analogamente ao que se verifica na cardiopatia isquêmica por doença arterial coronariana, registra-se, caracteristicamente, a ocorrência precoce de discinergia ventricular regional^{10,11}. Todavia, distintamente da doença arterial coronariana, as artérias subepicárdicas na cardiopatia chagásica crônica são usualmente isentas de processos obstrutivos^{12,13} e suas peculiaridades fisiopatológicas tornam atraente a inédita exploração do fenômeno da potenciação pós-extra-sistólica em pacientes chagásicos estudados com ventriculografia de contraste radiológico. Foi o propósito deste trabalho de pesquisa focalizar análise de ventriculogramas contrastados em pacientes chagásicos crônicos com taquicardia ventricular, que realizavam esses exames para estudos correlativos da eletrofisiologia ventricular e da mobilidade segmentar¹⁴.

Métodos

Foram incluídos neste estudo, por análise retrospectiva, 72 pacientes consecutivos com cardiopatia chagásica crônica (mínimo de duas provas sorológicas específicas positivas – ELISA, imunofluorescência ou hemaglutinação indiretas), submetidos a exames hemodinâmico e cineangiográfico após consentimento por escrito, de acordo com protocolo de investigação aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa desta Instituição. Após coronariografia seletiva direita e esquerda, mediante injeção manual de contraste em cada óstio, realizou-se a ventriculografia contrastada radiologicamente, sempre por injeção automática de 20-35ml de contraste no interior do ventrículo esquerdo, com velocidade de fluxo nominal variando entre 10 e 15ml/seg na dependência de ser o cateter utilizado do tipo Sones 8F (abordagem braquial) ou do tipo *pigtail* 6-8F (abordagem femoral). Sempre foram usadas duas incidências: oblíqua anterior direita (OAD) a $\approx 30^\circ$ e oblíqua anterior esquerda (OAE) a $\approx 45^\circ$, permitindo analisar a excursão diastólica-sistólica segundo modelo de 10 segmentos: anterior-basal, ântero-lateral, ântero-apical, apical, inferior, e inferior-basal, OAD, e septal, pósterio-lateral baixo, pósterio-lateral alto, e infero-apical OAE.

Dos 72 pacientes selecionados, foram incluídos no estudo os

que atenderam, durante a ventriculografia, aos três seguintes critérios: a) batimento ectópico ventricular prematuro “espontâneo” durante a contrastação ventricular; b) pelo menos um batimento ventricular normal analisável, precedendo o batimento prematuro; c) pelo menos um batimento normal analisável após o batimento ectópico prematuro. Tais critérios estiveram presentes em apenas 20 dos 72 (37,8%) pacientes. Em 34 (47,2%) pacientes não ocorreram batimentos extra-sistólicos prematuros; 18 (25%) tiveram taquicardia ventricular não-sustentada ou não apresentaram batimento de padrão normal pré-extra-sistólico analisável.

Em cada segmento, a excursão diastólico-sistólica foi avaliada segundo escores semiquantitativos, em duas ocasiões distintas: 1) durante sístole precedendo a extra-sístole “espontânea”; 2) no 1º batimento que se seguia ao da extra-sístole. A escala de escores, em 5 pontos, atribuía valores numéricos aos diferentes padrões de excursão diastólico-sistólico: 0 (contração normal), 1 (hipocinesia moderada), 2 (hipocinesia intensa), 3 (acinesia), 4 (discinesia). A atribuição de escores foi sempre realizada comparando-se os batimentos pré e pós-extra-sistólicos. A atribuição de escores foi sempre realizada por dois investigadores experientes na interpretação da cineventriculografia de contraste radiológico. O índice de concordância foi elevado (estatística *kappa* = 0.96). Quando havia discordância, o escore foi reavaliado em conjunto, e decidido por consenso.

Na análise estatística foi utilizado o teste de Wilcoxon, para comparação entre escores de contração ventricular na sístole normal e no batimento imediatamente posterior à extra-sístole.

Resultados

Todos os 20 pacientes estudados apresentaram artérias coronárias subepicárdicas, angiograficamente, normais ou com mínimas alterações luminais (sempre obstruções < 30% de redução do diâmetro luminal) (fig. 1). Em 11 (55%) dos 20 pacientes verificou-se a ocorrência de potenciação pós-extra-sistólica: pelo menos 1 segmento ventricular discinérgico após a sístole normal, que exibia melhora da excursão sistólico-diastólica no batimento normal após a extra-sístole (fig. 2 e fig. 3). Nos 9 outros pacientes, em nenhum segmento se verificou potenciação pós-extra-sistólica. No grupo apresentando potenciação pós-extra-sistólica, o escore de contração ventricular médio variou, em média grupal de 2.22 durante a sístole normal para 1.88 durante a contração com potenciação pós-extra-sistólica (-0.34 ou melhora contrátil global de 15,31%, $p=0,0001$, teste de Wilcoxon). A potenciação pós-extra-sistólica foi detectada em segmentos ventriculares exibindo, em condição basal, discinergia ventricular de intensidade variável, desde hipocinesia moderada até acinesia (fig. 4) e não foi verificada em segmentos exibindo discinesia.

Discussão

O fenômeno da potenciação pós-extra-sistólica, habitualmente verificado em pacientes com coronariopatia obstrutiva em nível subepicárdico, ainda não havia sido descrito na cardiopatia chagásica crônica. Sua existência foi determinada neste estudo, bem como foi comprovado ser um fenômeno bastante frequente, inclusive em áreas ventriculares com acentuado grau de discinergia. Deve ser assinalado que, pelo menos na população de chagásicos com disritmia ventricular, a análise do ventriculograma de con-

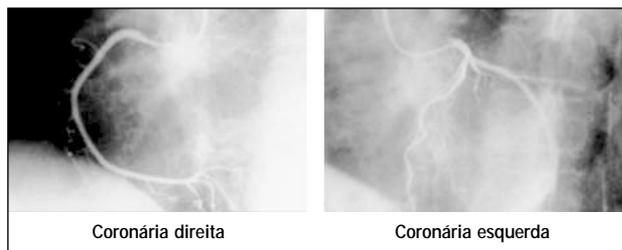


Fig. 1 - Exemplo ilustrativo de quadros da cinecoronariografia D e E evidenciando ausência de lesões obstrutivas significativas em nível subepicárdico. Este padrão foi uniformemente verificado em todos os pacientes estudados.

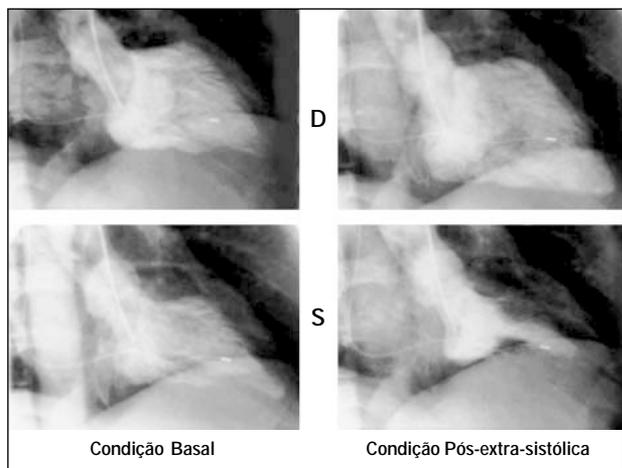


Fig. 2 - Exemplo ilustrativo de quadros da ventriculografia de contraste radiológico na incidência OAD. Em condição basal há hipocinesia intensa do segmento apical, moderada dos segmentos ântero-apical, ântero-lateral e infero-basal, e discreta do segmento inferior. Na condição pós-extra-sistólica, houve melhora da contração ventricular em vários desses segmentos, excetuando-se o apical e o inferior basal. S - quadros telessistólicos; D - quadros telediastólicos.

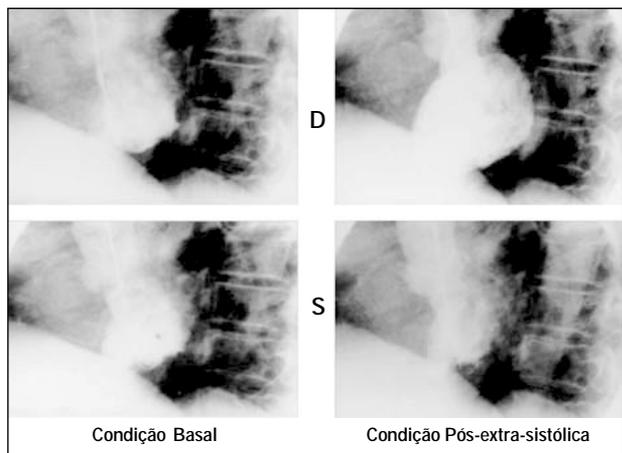


Fig. 3 - Exemplo ilustrativo de quadros da ventriculografia de contraste radiológico na incidência OAE. Em condição basal há hipocinesia moderada dos segmentos pósterolaterais alto e baixo, discinergia essa que praticamente desaparece na condição pós-extra-sistólica. S - quadros telessistólicos; D - quadros telediastólicos.

traste prestou-se ao estudo da potenciação pós-extra-sistólica em apenas um terço dos pacientes.

Sendo o período pós-extra-sistólico, usualmente mais longo, ensejando maior enchimento ventricular, seria natural interpretar-se o fenômeno da potenciação pós-extra-sistólica como inserido no contexto da regulação heterométrica cardíaca; mais especificamente, seria plausível que estivesse ligado ao mecanismo de Frank-Starling. Entretanto, em trabalho de revisão, conceituou-se a potenciação pós-extra-sistólica como fenômeno intrínseco do

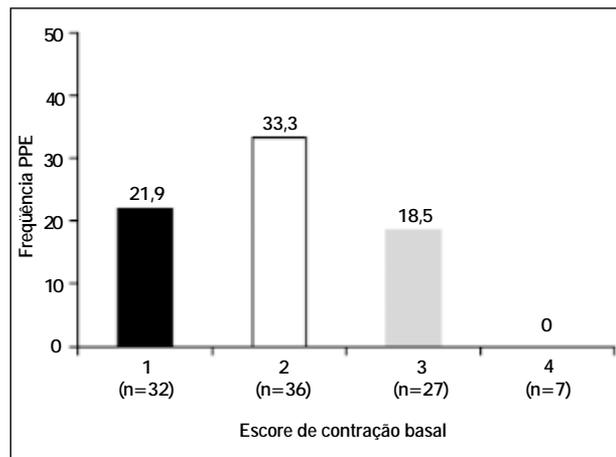


Fig. 4 - Frequência de segmentos discinérgicos exibindo PPE em função do escore de contração basal em 20 pacientes com extra-sístoles analisáveis. Os números entre parênteses representam o número de segmentos analisados para cada grau de desempenho contrátil. Graus de desempenho contrátil avaliados pela excursão diastólico-sistólica: 0 (contração normal), 1 (hipocinesia moderada), 2 (hipocinesia intensa), 3 (acinesia), 4 (discinesia). PPE - potenciação pós-extra-sistólica.

miocárdio, não exclusivamente dependente da pré-carga (ou enchimento ventricular), ou seja, não seria o mecanismo de Frank-Starling responsável, primordialmente, pelo incremento na força contrátil¹. Os estudos avaliados sugerem que mudanças transitórias no influxo de cálcio, envolvendo o retículo sarcoplasmático e os canais de sódio e cálcio, estariam implicadas no surgimento da potenciação pós-extra-sistólica^{5,6}, que apresenta magnificação progressiva, em proporção direta à redução do intervalo entre a sístole normal e a extra-sístole². Embora usualmente observada após a extra-sístole ventricular, a potenciação pós-extra-sistólica pode igualmente se manifestar seguindo uma extra-sístole atrial.

À semelhança do que ocorre na cardiopatia isquêmica aterosclerótica⁷⁻⁹, a potenciação pós-extra-sistólica demonstrada na cardiopatia chagásica crônica indica a ocorrência de miocárdio viável, embora sem exibir movimentação sistólica em condições de repouso, nessas áreas discinérgicas. Como consequência, afasta-se a existência de fibrose predominante, nessas regiões ventriculares discinérgicas em que a potenciação pós-extra-sistólica foi detectada.

O estudo da potenciação pós-extra-sistólica em cardiopatas isquêmicos por doença coronariana aterosclerótica obstrutiva, a exemplo do que se faz mediante utilização dos testes com estimulação inotrópica por ação farmacológica¹⁵⁻¹⁸, revelou-se útil para compreensão dos processos fisiopatológicos de hibernação e "atordoamento" miocárdico^{19,20}. Seu significado em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, contudo, é de mais difícil entendimento.

Em pacientes chagásicos com precordialgia atípica para doença arterial coronariana, porém suficientemente intensa e freqüente para requerer clinicamente a realização de cinecoronariografia, diversas investigações demonstraram a ocorrência de distúrbios compatíveis com a ocorrência de isquemia em nível microvascular¹¹⁻¹³, em associação a virtual normalidade angiográfica, mas com anomalias da regulação da circulação coronariana subepicárdica^{21,22}. Tais alterações em humanos são também correspondentes a distúrbios microcirculatórios verificados em modelos experimentais da infecção por *T. cruzi*, atenuados por fármacos vasodilatadores²³⁻²⁵. Torna-se, então, possível especular sobre a ocorrência de fenômeno semelhante ao da hibernação miocárdica detectada em pacientes coronariopatas obstrutivos¹⁷, que, em in-



divíduos com cardiopatia chagásica crônica, fosse causado por processo de isquemia microvascular.

Como já descrito, também no presente estudo comprovou-se que em pacientes com as manifestações típicas da cardiopatia chagásica crônica as artérias coronárias subepicárdicas são usualmente livres de obstrução significativa hemodinamicamente. Assim, nas áreas ventriculares discinérgicas em repouso, porém exibindo potenciação pós-extra-sistólica, uma vez que a fibrose transmural é afastada, como fator responsável pela discinergia, os mecanismos subjacentes ao déficit contrátil em pacientes com cardiopatia chagásica crônica plausivelmente são de natureza variada: uma primeira possibilidade envolveria distúrbios microcirculatórios conseqüentes a processos inflamatórios causados por reação parasitária ou de base imunológica²⁶⁻²⁸. Como segunda hipótese mecanicística, alterações microcirculatórias coronarianas poderiam ser conseqüentes à perda do controle autônomo do coração, distúrbio esse bastante freqüente em pacientes com cardiopatia chagásica crônica^{29,30}. Em ambas essas vertentes fisiopatológicas esses distúrbios seriam associados aos defeitos perfusionais reversíveis e paradoxais, anteriormente descritos, em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, durante cintilografia miocárdica efetuada em vigência de esforço físico ou mesmo em repouso^{12, 21}. Finalmente, pode-se aventar a hipótese de que, em vez de representar real recuperação contrátil das regiões hipocontráteis em repouso, a reversão dessa discinergia elicitada pela potenciação pós-extra-sistólica, na cardiopatia chagásica crônica, poderia decorrer de mascaramento desse defeito localizado, durante o mais vigoroso desempenho das regiões adjacentes. Estudos adicionais tornam-se necessários para explorar essas distintas possibilidades fisiopatológicas que explicariam a verificação, neste estudo, do fenômeno da potenciação pós-extra-sistólica em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

É bem estabelecido que o contraste radiológico possa induzir cronotropismo e, principalmente, inotropismo negativo. Tais efeitos poderiam, em tese, mascarar a expressão de potenciação pós-extra-sistólica em outras regiões que não as documentadas nesta pesquisa.

Também o fato de terem sido estudados apenas pacientes com taquicardia ventricular nos quais se empreendiam investigações dos mecanismos responsáveis pela sustentabilidade ou não da arritmia, impede extrapolação dos presente resultados para outras amostras populacionais com doença de Chagas.

Finalmente, embora a verificação de potenciação pós-extra-sistólica em áreas ventriculares discinérgicas seja sugestiva de que nelas não ocorra fibrose predominante (ou transmural), é também possível que o tracionamento dessas regiões pela contração mais vigorosa dos segmentos adjacentes, contribua para a aparente recuperação contrátil que caracteriza a própria potenciação pós-extra-sistólica.

Concluindo, este estudo descreve, pela primeira vez, o fenômeno da potenciação pós-extra-sistólica em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. A existência desse fenômeno em pacientes chagásicos sugere a ocorrência de áreas de tecido miocárdico viável, e não de fibrose transmural em segmentos discinérgicos na condição basal, como ocorre em pacientes coronariopatas por obstrução em nível subepicárdico. A existência dessa real reserva contrátil, passível de recrutamento assim verificado, poderá ser útil para aperfeiçoar o entendimento da fisiopatologia da cardiopatia chagásica crônica e ter relevância em desdobramentos de escolha da terapêutica a ser empregada. Contudo, primeiramente deverão os resultados deste estudo ser confirmados por métodos como o da cintilografia miocárdica de perfusão, para real apreciação da viabilidade miocárdica nos segmentos exibindo potenciação pós-extra-sistólica.

Referências

- Cooper MW. Post-extrasystolic potentiation. Do we really know what it means and how to use it? *Circulation* 1993;88:2962-71.
- Drake Holland AJ, Mills CJ, Noble MI, Pugh S. Responses to changes in filling and contractility of indices of human left ventricular mechanical performance. *J Physiol* 1990;422:29-39.
- Kuijper P, van der Werf T, Meijer F. Post-extrasystolic potentiation without a compensatory pause in normal and diseased hearts. *Br Heart J* 1990;63:286-348.
- Phillips PJ, Gwathmey JK, Feldman MD, Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP. Post-extrasystolic potentiation and force-frequency relationship: differential augmentation of myocardial contractility in working myocardium from patients with end stage heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:99-110.
- Vassalo E Q Lima, Mill JG. Mechanisms underlying the genesis of post-extrasystolic potentiation in rat cardiac muscle. *Braz J Med Biol Research* 1995;28:377-83.
- Asgrimsson HJ, Wohlfart B, Brandt J, Johannsson M. Effects of [Na⁺], [Ca⁺⁺] and cyclopiazonic acid on decline of post-extrasystolic potentiation and twitch kinetics in guinea-pig and human myocardial preparations. *Acta Physiol Scand* 1999;166:377-83.
- Helfant R H, Shah R, Bodenheimer MM, Banka VS. Interventional Ventriculography. Comparative Value of Nitroglycerin, Post-extrasystolic potentiation and Nitroglycerin Plus Post-extrasystolic potentiation. *Circulation* 1976;53:632-6.
- Cohn PF, Angoff GH, Zoll PM et al. A new noninvasive technique for inducing post-extrasystolic potentiation during Echocardiography. *Circulation* 1977;56:598-604.
- Swan HJC, Wyatt, HL, Luz Protasio L, Forrester JS, Diamond GA. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978;95:204-9.
- Maciel BC, Almeida-Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA. Ventricular function in Chagas' heart disease. *São Paulo Medical Journal/RPM* 1995;113:814-20.
- Rassi Júnior A, Marin-Neto JA. Estado da Arte. Cardiopatia chagásica crônica. *Rev Soc Cardiol ESP* 2000,10:vi-xxvii.
- Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease. Assessment with Thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992,69:780-4.
- Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *São Paulo Medical Journal/RPM* 1995;113:826-34.
- Sarabanda AVL, Sosa E, Simões MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or non-sustained forms. *Int J Cardiol (no prelo)*.
- Cigarroa CG, de Filippi CR, Brickner ME. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993;88:430-6.
- Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-70.
- Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V et al. Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced regional wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:161-8.
- Sun KT, Czernin J, Krivokipich J. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism and wall motion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation* 1996;94:3146-54.
- Barletta G, Di Donato M, Fantini F, Baroni M. Effects of positive inotropic stimulation (post-extrasystolic potentiation) on nonuniformity of left ventricular contraction in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1993;14:1056-64.
- Rambaldi R, Poldermans D, Bax JJ, Bountiokos M, Roelandt JR. Post-extrasystolic potentiation recruits incremental contractile reserve of dyssynergic myocardium during dobutamine stress testing: evidence by pulsed wave tissue Doppler imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:148-51.

21. Simões MV, Pintya AO, Marin GB et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbances to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 975-81.
22. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995; 129:995.
23. Figueiredo F, Marin-Neto JA, Rossi MA. The evolution of experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in rabbits: further parasitological, morphological and functional studies. *Int J Cardiol* 1986; 10: 277-90.
24. Tanowitz HB, Burns ER, Sinha K et al. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas' disease: a potential pathogenic mechanism for cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1990;43:274-81.
25. Chandra M, Shirani J, Shtutin V et al. Cardioprotective effects of verapamil on myocardial structure and function in a murine model of chronic *Trypanosoma cruzi* infection (Brazil Strain): an echocardiographic study. *Int J Parasitol* 2002; 32: 207-15.
26. Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1996; 131:301.
27. Teixeira AR, Teixeira ML, Santos-Buch CA. The immunology of experimental Chagas' disease. IV. Production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas' disease in man. *Am J Pathol* 1975; 80:163.
28. Cunha-Neto E, Coelho V, Guilherme L, Fiorelli A, Stolf N, Kalil J. Autoimmunity in Chagas' disease. Identification of cardiac myosin-B13 *Trypanosoma cruzi* protein crossreactive T cell clones in heart lesions of a chronic Chagas' cardiomyopathy patient. *J Clin Invest* 1996; 98:1709.
29. Amorim, DS, Manço, JC, Gallo Jr, L, Marin-Neto, JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:48.
30. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1998,65:261-69.