

Jayme Diament
Neusa Forti
Sérgio D. Giannini

Alterações metabólicas na doença de Chagas

A agressão ao sistema nervoso autônomo, característica da fase aguda da doença de Chagas, tem como consequência não só as conhecidas alterações viscerais da fase crônica da moléstia, mas também uma desregulação do equilíbrio homeostático do organismo que se manifesta por distúrbios funcionais metabólicos. Esses últimos foram verificados também nos indivíduos que, apesar de clinicamente normais, apresentam apenas sorologia positiva, traduzindo assim um obstáculo de grau variável à regulação do meio interno.

I) Metabolismo de carboidratos - As alterações do metabolismo de carboidratos foram as primeiras descritas nessa entidade mórbida, sendo em 1960 as primeiras observações de Reis¹ posteriormente confirmadas, evidenciando acentuada dispersão dos valores de glicemia, após sobrecarga oral de glicose, principalmente no 30.º minuto de prova²⁻⁴.

Obtidos os primeiros dados, e para melhor entendimento do mecanismo fisiopatológico do processo, foram empregados outros testes, tais como: o do glucagon, da galactose e da insulina, verificando-se que os chagásicos exibiam, relativamente a controles normais: a) picos de glicemia significativamente mais elevados após injeção endovenosa de glucagon²; b) maiores taxas de galactosemia depois de sobrecarga oral de galactose⁵; c) hipoglicemia mais acentuada após administração endovenosa de insulina, com respostas variáveis de dia para dia⁶.

Tendo em vista esses dados, nosso grupo no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP avaliou o comportamento simultâneo da glicemia e dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e potássio, após injeção EV de insulina, em portadores de cardiopatia chagásica, com e sem insuficiência cardíaca, comparando os resultados aos de dois grupos, normais e valvopatas, com insuficiência cardíaca⁷. A prova foi repetida para cada paciente em dois dias sucessivos, retirando-se amostras aos 15, 30, 45 e 60 min após a injeção EV de insulina cristalina (0,1 A/kg de peso) - gráfico 1.

Os resultados dessa investigação permitiram concluir que

a doença de Chagas não alterou a fase de queda da glicemia provocada pela insulina EV, mas foi o fator responsável pelo retorno significativamente mais lento de glicemia aos níveis de jejum. A resposta do potássio e dos ácidos graxos livres plasmáticos não sofreram influência da lesão chagásica⁷.

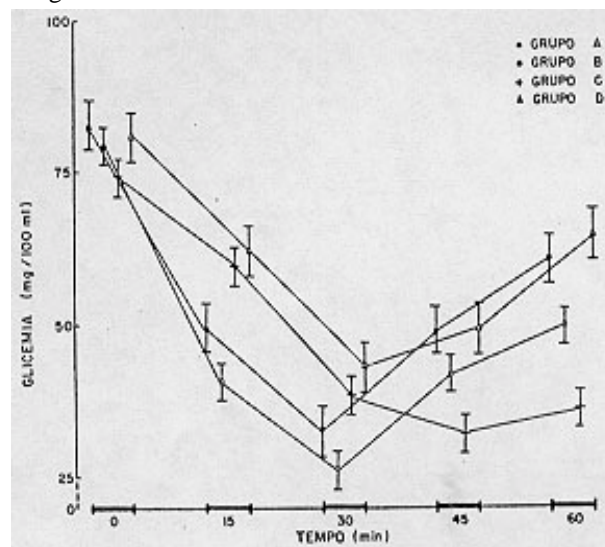


Gráfico 1

II) Metabolismo de lípidos - Fundamentado em pesquisas que evidenciaram a íntima relação entre sistema nervoso autônomo e tecido adiposo - a integridade do primeiro sendo necessária para a atividade dinâmica do segundo - nosso grupo de investigação realizou estudos pioneiros que visaram à análise de possíveis alterações do metabolismo lipídico na doença de Chagas.

Com esse objetivo, estudamos inicialmente a liberação de ácidos graxos não esterificados plasmáticos, em jejum e após a infusão EV de noradrenalina, hormônio suficientemente capaz de determinar em doses diminutas, o aumento dessa fração lipídica, liberando os dos depósitos gordurosos por hidrólise dos triglicérides⁸. Os

ácidos graxos não esterificados, habitualmente denominados ácidos graxos livres (AGL), são dotados de "turnover" extremamente rápido e se ligam à albumina circulante, representando o principal substrato energético para o metabolismo oxidativo de todos os órgãos e tecidos, exceto o sistema nervoso central, principalmente nos períodos pós-absortivos e na falta de ingestão de hidratos de carbono; mostram ainda extrema sensibilidade a inúmeras situações e substâncias farmacológicas, tais como hormônios, jejum, exposição ao frio, emoções, "stress", fumo e exercício físico⁹⁻¹³. No período de jejum houve grande dispersão dos valores de AGL, de tal modo que dois grupos foram constituídos: grupo C (13 pacientes) cujos níveis não diferiram dos controles normais, e grupo C (11 pacientes) com valores significativamente menores. Esse fato já demonstra que os pacientes chagásicos podem apresentar dificuldade de mobilização dos AGL em uma condição estimulante, aqui representada pelo jejum (gráf. 2). A ação da noradrenalina nos grupos controle e de chagásicos, se evidencia, em todos, pela elevação dos AGL, observando-se que no grupo C, com nível mais baixos de AGL no jejum, o aumento não se iguala aos demais. Uma vez interrompida a infusão da catecolamina, verifica-se que o retorno aos níveis iniciais de jejum se processa nos controles de modo uniforme, segundo uma equação de regressão linear inversa; entretanto, esse comportamento não se verificou nos grupos C e C (gráf. 3), evidenciando a inexistência de relações de dependência entre valores de AGL e tempo. Por conseguinte, na doença de Chagas ocorre desregulação no metabolismo dinâmico dos AGL, quer na condição de jejum, quer após estímulo hormonal⁸.

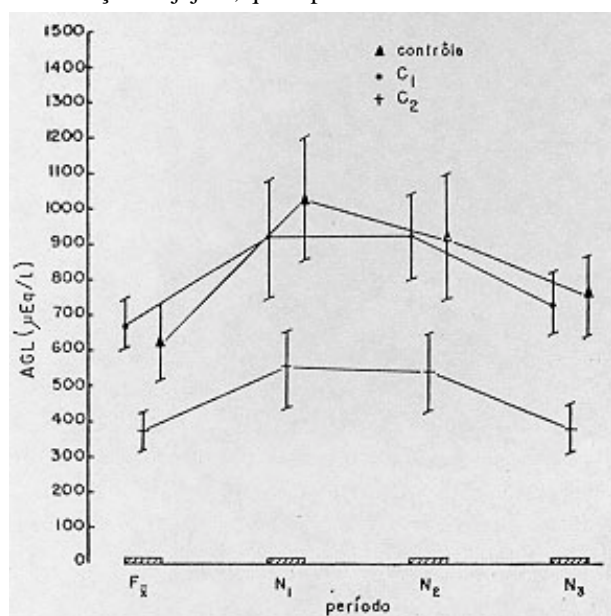


Gráfico 2

Uma vez observada a resposta anômala dos AGL plasmáticos, procuramos verificar o comportamento dos lípides circulantes (colesterolemia, trigliceridemia, lipídemia e lipoproteínas fracionadas por eletroforese) em 20 pacientes, 10 clinicamente normais e 10 com cardiopatia comprovada por RX e ECG¹⁴. As amostras de

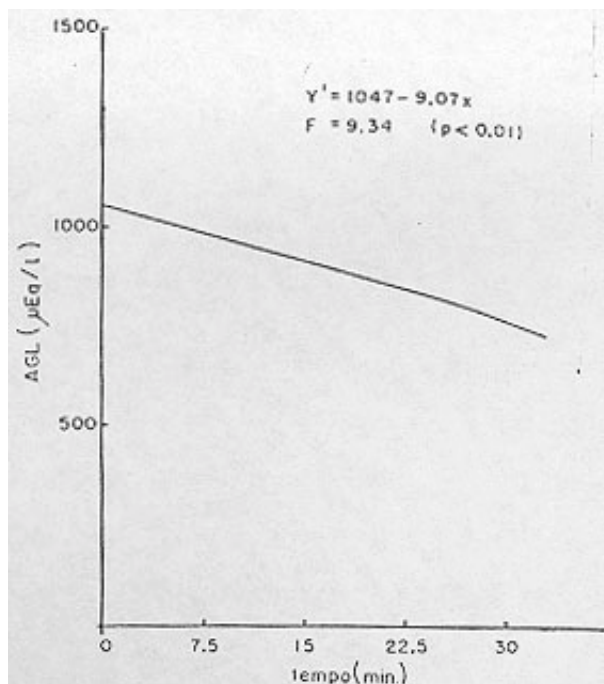


Gráfico 3

cada indivíduo foram colhidas em 3 dias sucessivos e após comparar os resultados com os do grupo controle pudemos verificar que: 1) as flutuações diárias dos lípides sanguíneos não foram significativas; 2) a trigliceridemia média foi significativamente menor no grupo de cardiopatas chagásicos em relação à dos chagásicos sem agressão visceral e à dos controles, os valores de pré-betalipoproteínas mostram a tendência à diminuição no grupo de chagásica com lesão cardíaca.

Ainda no mesmo trabalho¹⁴, foram comportados os valores das frações lipídicas, simultaneamente dosadas, através da determinação coeficiente de correlação de Pearson (r). Nas tabelas I, II e III estão os resultados da análise de variância, os intervalos de confiança de da fração e os coeficientes da correlação Pearson (r). Deve-se ressaltar que os valores colesterolemia e trigliceridemia não exibiram relação de dependência no grupo de chagásicos com cardiopatia, ao passo que nos demais grupos a relação foi significativa (tab. III). Os confrontos entre trigliceridemia e pré-betalipoproteinemia, colesterolemia e betalipoproteinemia foram idênticos nos três grupos, evidenciando comportamento similar de chagásicos normais¹⁴.

Complementando a investigação sobre o metabolismo lipídico na doença de Chagas, estudamos a atividade de lipase lipoprotéica meio às dosagens de AGL plasmáticos, em amostras de sangue colhidas após 10, 20 e 30 de injeção endovenosa de heparina, a qual promove hidrólise dos triglicérides circulantes resultados obtidos de 12 pacientes (6 cardiopatas e 6 sem agressão visceral) permitiram concluir que: 1) o incremento dos AGL plasmático não diferiu nos dois grupos de chagásicos; 2) comparação entre as curvas de liberação AGL plasmáticos obtidas em dias diferentes mostrou padrão uniforme de atividade da lipaselipoprotéica; 3) os chagásicos e controles mais exibiram um mesmo padrão de liberação

Tabela I – Valores de F. obtidos pela análise de variância, para as taxas séricas (mg/100ml) das classes de lípides e lipoproteínas. Diferenças dentro de grupos e entre os grupos A (controle), B (chagásicos sem agressão orgânica) e C (chagásicos cardiopatas).

| Grupos | Origem | Lípides totais | Colesterol total | Triglicérides | Pré-Alfa | Alfa | Pré-Beta | Beta |
|---------|-----------------|----------------|------------------|---------------|----------|-------|----------|--------|
| A | Entre pacientes | 25,12+ | 3,92+ | 8,00+ | 4,53+ | 2,19 | 6,62+ | 40,85+ |
| | Entre dias | 0,44 | 0,55 | 2,37 | 0,30 | 0,64 | 0,55 | 0,60 |
| B | Entre pacientes | 7,89+ | 10,74+ | 29,88+ | 2,81+ | 3,11+ | 6,64+ | 12,71+ |
| | Entre dias | 1,59 | 1,73 | 2,47 | 1,06 | 2,01 | 2,25 | 0,64 |
| C | Entre pacientes | 3,46+ | 6,08+ | 6,76+ | 6,64+ | 1,40 | 6,32+ | 3,79+ |
| | Entre dias | 1,23 | 0,12 | 0,78 | 3,12 | 1,52 | 0,98 | 0,98 |
| A,B e C | Entre pacientes | 8,15+ | 7,34+ | 9,65+ | 4,63+ | 1,85 | 6,26 | 11,21+ |
| | Entre dias | 0,80 | 6,97+ | 5,54+ | 1,75 | 1,64 | 8,88+ | 1,12 |

+ significativo p < 0,05; pré-alfa, alfa, pré-beta e beta correspondem às categorias de lipoproteínas séricas. Giannini, S. D. e col.¹⁴.

Tabela II – Grupos A, B e C. Médias dos valores das frações lipídicas séricas (mg/100ml), de três dias sucessivos e intervalos de confiança (95%) das mesmas frações, obtidos através de erro de análise de variância.

| Frações lipídicas | Grupo A | Grupo B | Grupo C |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Lípides totais | 636,35 | 653,23 | 627,33 |
| | 574,39 – 698,31 | 591,27 – 715,19 | 565,37 – 689,29 |
| Colesterol total | 183,16 | 205,50 | 185,26 |
| | 165,26 – 201,06 | 187,60 – 223,40 | 167,36 – 203,16 |
| Triglicérides | 89,03 | 91,25 | 72,98 |
| | 81,17 – 96,89 | 83,39 – 99,11 | 65,12 – 80,84 |
| Pré-alfalipoproteínas | 69,25 | 71,22 | 78,27 |
| | 57,31 – 81,19 | 59,28 – 83,16 | 66,33 – 90,21 |
| Alfalipoproteínas | 189,74 | 170,68 | 194,80 |
| | 170,58 – 208,56 | 151,52 – 189,81 | 175,64 – 213,96 |
| Pré-betalipoproteínas | 90,78 | 110,97 | 81,71 |
| | 73,26 – 108,30 | 93,45 – 128,49 | 64,20 – 99,23 |
| Betalipoproteínas | 287,08 | 292,45 | 274,95 |
| | 267,08 – 307,08 | 272,45 – 312,45 | 254,95 – 294,95 |

Giannini, S. D. e col.¹⁴

Tabela III – Grupos A, B e C. Valores do coeficiente de correlação entre frações do perfil lipídico.

| Grupos | N | TG | Col | Beta | Beta | Pré-Alfa | TG |
|--------|----|----------|-------|--------|----------|----------|-------|
| | | Pré-Beta | Beta | Alfa | X | X | X |
| | | X | X | X | Pré-Alfa | Beta | Col |
| A | 30 | 0,54+ | 0,58+ | -0,68+ | 0,15 | -0,34 | 0,42+ |
| B | 30 | 0,79+ | 0,76+ | -0,36+ | -0,10 | -0,04 | 0,63+ |
| C | 30 | 0,65+ | 0,36+ | -0,68+ | 0,11 | -0,43+ | 0,24 |

N = número de pares de valores; + = significativo (p < 0,05); TG = triglicérides; Col = colesterol total; Alfa = alfalipoproteína; Beta = betalipoproteína; Pré-Beta = pré-betalipoproteína; Pré-Alfa = pré-alfalipoproteína. Giannini, S. D. e col.¹⁴

dos AGL; em ambos os grupos, a resposta metabólica em relação ao tempo pode ser expressa por equações de regressão polinomiais do tipo $y = a + bX + cX^2 + dX^3$ (gráfico 4); 4) a intensidade da resposta à injeção endovenosa de heparina foi significativamente menor no grupo de chagásicos; 5) diferentemente do observado em controles normais, não houve, nos chagásicos, relação de dependência entre o incremento pós-heparina dos AGL plasmáticos e a trigliceridemia de jejum.

Em colaboração com o centro de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da PMUSP, o nosso grupo realizou ainda um trabalho sobre absorção e transporte de lípides em 20 pacientes chagásicos utilizando trioleína marcada ¹³¹I¹⁶. A pesquisa consistiu na administração VO da gordura marcada e na determinação, após 4, 6 e 24 h, do porcentual da radioatividade no sangue total e na fração lipoprotéica. O único dado, que diferiu significativamente dos controles normais, foi o nível menor de radioatividade na função lipoprotéica após 24 h, indicando ocorrer, em chagásicos crônicos, maior velocidade de transporte e de utilização dos lipoproteínas.

II) Regulação hormonal - Inicialmente, foi descrita uma possível associação entre bócio e doença de Chagas, a qual posteriormente não foi comprovada, havendo apenas incidência concomitante das duas entidades nas mesmas regiões. Entretanto, a atenção dos auto-

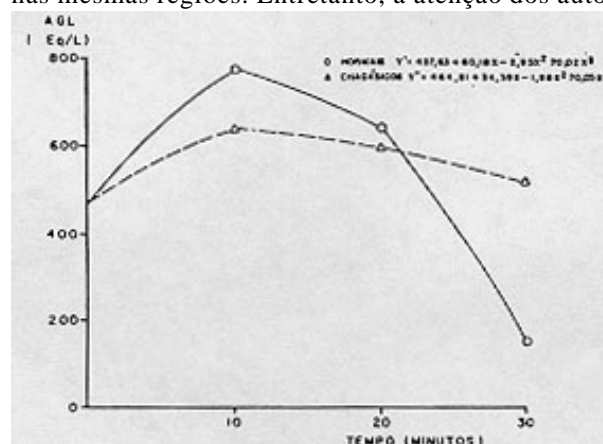


Gráfico 4

res na década de 60 voltou-se para o estudo da função tiroideana em chagásicos crônicos, sendo controversos os dados obtidos.

Em 1962, Lobo e col.¹⁷, em estudo realizado em zona geográfica onde ocorrem endemicamente o bócio e a doença de Chagas, não encontraram diferença significativa da função tiroideana entre as duas entidades.

Lomonaco e col.¹⁸ observaram variação diária da iodemia protéica, caracterizada por grande dispersão de valores e diferença significativa entre as variâncias correspondentes. Não observaram associação significativa entre doença de Chagas e bócio e não houve diferença significativa entre as médias dos grupos de chagásicos e de controles normais.

Carvalho¹⁹, em recente trabalho desenvolvido no Centro de Medicina Nuclear do HC da FKUSP, estudou as condições funcionais da tiróide, utilizando provas representativas do metabolismo do iodo nas fases inorgânica e orgânica, além de estimar a massa glandular por meio de cintilografia. Foram selecionados 30 portadores de cardiopatia chagásica, sem manifestação clínica de insuficiência cardíaca congestiva, sendo os resultados comparados a um grupo controle de normais.

Os dados obtidos permitiram concluir que: 1) nas duas fases do metabolismo iódico, os valores da função tiroideana no grupo de chagásicos foram comparáveis aos dos controles; 2) a morfologia e a massa glandular foram semelhantes em ambos os grupos; 3) apenas os chagásicos crônicos procedentes de zonas bocígenas exibiram valores de massa glandular maiores que os do grupo controle, apesar de a função tiroideana estar nos limites da normalidade; 4) finalmente, a doença de Chagas crônica, isoladamente, não condiciona aumento da massa tiroideana.

Estudo experimental da função tiroideana, por Iazigi e col.²⁰, em ratos com infecção chagásica crônica, procurou avaliar a influência do teor de iodo na dieta. Os dados obtidos comparados aos de ratos controles mostraram que: 1) a absorção de ¹³¹I pela tiróide, num período de 2 horas, foi a mesma nos dois grupos; 2) após 24 h, a absorção de ¹³¹I foi menor nos ratos infectados; 3) o peso da tiróide nos animais infectados foi maior que nos controles, quando em carência de iodo na dieta, 4) histologicamente, as tiróides dos ratos infectados exibiram folículos pequenos, com pouco colóide e células epiteliais altas, aparentando hiperfunção glandular; as tiróides dos ratos controles mostravam grandes folículos, cheios de colóide e com células epiteliais baixas.

Com relação à função supra-renal, Kimachi e col.²¹ observaram variações amplas dos valores de 17-cetogênicos urinários, submetendo pacientes chagásicos crônicos ao teste da metopirona. Os mesmos autores, em exploração funcional do eixo hipotálamo-adeno-hipófise-córtex adrenal, procuraram detectar possíveis anormalidades do mecanismo de controle da secreção de ACTH²². Comparando os resultados aos de um grupo de normais, não encontraram distúrbios funcionais da córtex adrenal nos chagásicos crônicos; por outro lado, observaram peculiar anormalidade na regulação do eixo adeno-hipófise-córtex

adrenal, evidenciada pelos valores anormais e cortisol plasmático nas condições da investigação.

IV) Metabolismo hidrossalino - Foram verificadas variações diárias da potassemia, significativamente maiores que as encontradas em indivíduos normais, não ocorrendo o mesmo com a natremia^{23,24}.

Em chagásicos sem insuficiência cardíaca e submetidos à expansão de volume (infusão venosa salina), após estudo da hemodinâmica renal e da excreção de sódio, foi observada ocorrência de maior natriurese do que a obtida em normais²⁵.

Comentários

Foi demonstrado que, na fase aguda da doença de Chagas, o sistema nervoso central é lesado, determinando síndromes neurológicas diversas, de acordo com a região acometida. Posteriormente, estudos experimentais clínicos evidenciaram que o sistema nervoso autônomo igualmente acometido no período agudo da doença, e a intensidade dessas lesões determinaria os múltiplos aspectos clínicos da fase crônica da moléstia. Nessa última ocorreriam não só as alterações viscerais peculiares da entidade, mas também um desequilíbrio da homeostase interna, evidenciável pela desregulação funcional de diferentes órgãos e sistemas decorrente da desnervação precocemente instalada. Assim foram descritas reações de hipersensibilidade a drogas colinérgicas, hipersensibilidade de estruturas atriais e do sistema de condução, alterações hemodinâmicas e ventilatórias, e distúrbios metabólicos.

As anormalidades funcionais da regulação metabólica antes referidas não estão suficientemente esclarecidas. Admite-se que algumas delas sejam resultantes das alterações estruturais do sistema nervoso autônomo, evidenciadas no homem²⁶⁻³¹ e em animais de experimentação³²⁻³⁶. Haveria, assim hiperexcitabilidade dos tecidos desnervados, que se manifestariam pelas respostas exageradas a estímulos normais segundo a clássica "lei da desnervação" de Cannon³⁸.

À luz dessa conceituação, seriam entendidas as alterações no metabolismo de hidrato de carbono evidenciadas pelos dados referentes à prova de tolerância à glicose e à elevação desproporcionada da glicemia à injeção endovenosa de glucagon.

Os dados obtidos em relação à desregulação do metabolismo de lípidos podem ser aplicados se levarmos em conta o abundante suprimento vascular e neuronal ao tecido adiposo e que seria lesado na fase aguda da agressão parasitária. Assim, a ação tônica do sistema nervoso autônomo estaria afetada, não vindo liberação homogênea de AGL plasmático desencadeada pelo estado de jejum. As alterações verificadas na curva de liberação desencadeadas pela noradrenalina EV seriam também conseqüentes à desnervação autonômica⁸.

A atividade diminuída de lipase lipoprotéica, pós-heparina EV, poderia ser explicada pela ação de inibidores desse complexo enzimático menor formação nos tecidos, inibição imediata da heparina, por anomalias do substrato li-

poprotéico ou, ainda, alterações precoces do endotélio capilar¹⁵⁻³⁸. A diminuição da atividade enzimática nos chagásicos contrasta com a ocorrência, nos mesmos pacientes, de valores normais ou baixos de trigliceridemia; essa deveria, teoricamente, estar elevada, tendo em vista que a hidrólise dos triglicérides circulantes compete àquela enzima. É provável que outros tecidos (fígado, SRE) atuem no catabolismo das gorduras exógenas, nos portadores de doença de Chagas crônica, hipótese que parece aceitável, uma vez que a absorção e o transporte de trioleína marcada com ¹³¹I não diferiram significativamente de indivíduos normais¹⁶.

Em relação à atividade hormonal, distúrbios da regulação tiroideana foram observados por Lomenaco¹⁸ ao estudar os valores do PBI, em diferentes períodos do dia.

Outros autores não encontraram modificações funcionais dessa glândula¹⁷⁻¹⁹. Amplas variações diárias foram também verificadas na eliminação de 17-cetogênicos urinários, por estimulação com metopirona²⁰, bem como nos níveis de cortisol plasmático, após estímulos com vasopressina, ACTH²¹ e hipoglicemia insulínica⁶⁻⁷. Constatou-se ainda aumento de tempo de renovação de insulina marcada pelo ¹³¹T, bem como sua excreção urinária mais lenta³⁹. Essas alterações parecem depender de um descontrole na atividade do eixo hipotálamo-hipofisário, cujas modificações estruturais foram evidenciadas na doença de Chagas⁴⁰.

Os dados ora apresentados evidenciam a existência de alterações metabólicas em portadores de doença de Chagas crônica, mesmo nos indivíduos sem lesão visceral clinicamente manifesta. Haveria assim, em decorrência desses distúrbios, uma dificuldade de regulação do meio interno frente a condições fisiológicas ou ambientais, em virtude de quebra da integridade das vias responsáveis por essa adaptação.

Falta ainda avaliar a importância dessas modificações na história natural da moléstia bem como na evolução das lesões clinicamente aparentes, sendo entretanto admissível que o desequilíbrio da homeostase deve, de algum modo, atuar no desenvolvimento de lesões orgânicas dos aparelhos: digestivo, cardiocirculatório e de outros setores.

Referência

1. Reis, L. C. P. - Estudos sobre anormalidades observadas em curvas glicêmicas na moléstia de Chagas. Tese de Mestrado de Medicina de Ribeirão Preto, 1963.
2. L. C. P.; Vicchi, P. L. - Estudo sobre o metabolismo dos hidratos de carbono na moléstia de Chagas II. A prova do glucagon. Rev. Ass. Méd. Bras 11: 61, 1965.
3. Reis, L. C. F.; oliveira, H. L.; Oliveira, C. B. - Curvas glicêmicas anormais observadas em pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas. Nota preliminar. Rev. Med. 6: 155, 1960.
4. Campos, J. O.; Cançado, J. R. - Curvas glicêmicas anormais observadas em pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas. Hospital (Rio J.), 62: 275, 1962.
5. Meneghelli, U. G.; Reis, L. C. F. - Estudos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono na moléstia de Chagas. III A prova de sobrecarga oral de galactose. Rev. Ass. Méd. Bras. 13: 3, 1967.
6. Vieira, C. B.; Meneghelli, V. G. - Peculiaridades da hipoglicemia insulínica na forma crônica da moléstia de C.- I - Estudo clínico. Rev. Invat. Med. Trop. São Paulo, 12: 175, 1970.
7. Porti, N. A.; Giarmirei, S. D.; Papaleo Netto, M.; Diamant, J.; Silva, P. de P. - Glicemia, e níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e de potássio em portadores de cardiopatia, chagásica e insuficiência cardíaca congestiva, submetidos ao teste de tolerância à insulina. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 28: 53, 1973.
8. Diamant, J.; Paula e Silva, P.; Forti, N.; Gianini, S.D. - Estudo da liberação de ácidos graxos livres plasmáticos em jejum e após infusão de noradrenalina na doença de Chagas crônica. Rev. Hosp. Clin- Fac. Med.S. Paulo 26: 179, 1971.
9. Fredrickson, D. S.; Gordon, R. S., Jr. -Transport of fatty acids. PhystoM. Rev. 38: 585 , 1958.
10. Havel, R. J. - Some influences of the sympathetic nervous system and insulin on mobilization of fat from adipose tissue: studies of the turnover rates of free fatty acids and glycerol. Ann. N. Y. Acad. Sci. 131: 91, 1965.
11. Jeanrenaud, B. - Dynamic aspects of adipose tissue metabolism: a review. Metabolism, no: 535, 1961
12. Schless, G. L. - Non esterified fatty acids as metabolic substrate: the rapid turnover theory. Metabolism.13: 934, 1964.
13. Steinberg, D. - Catecholamine stimulation of fate mobilization and its metabolic consequences. Pharmacol. Rev. 18: 217, 1966.
14. Giannini, S. D.; Forti, N.; Luthold, W. W.; Papaléo Netto, M.; Diamant, J. - Aspectos do metabolismo lipídico ria forma crônica da doença de Chagas. Rev. Hosp. Clin. Pac. Med. S. Paulo, 30 (Supl.): 257 1975.
15. Giannini, S. D.; Papaléo Netto, M.; Forti, N.; Diamant, J.; Sawaia, N. - Estudo da atividade da lipase lipoprotéica 'in vivo' na forma crônica da doença de Chagas. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 31 (2): 109, 1976.
16. Forti, N.; Carvalho, N.; Papaléo Netto, M.; Giannini, S. D. - Metabolismo lipídico na doença de Chagas. Aspectos das curvas de radiatividade no sangue obtidas após a ingestão de trioleína marcada com ¹³¹I. Arq. Bras. Cardiol. 29: 211, 1976.
17. Lobo, L. C. G.; Fridman, S.; Rosenthal, D.; Ulysseia, R.; Franco, S. - Interrelationship of endemia goiter and Chagas disease. J. Clin. Endocr. Metab. 22: 1182. 1962.
18. Lomonaco, D. A. - Estudo da função tireoideana na forma crônica da moléstia de Chagas. Tese - Faculdade de Medicina, Ribeirão Preto, 1963.
19. Carvalho, N. - Estudo da massa e da função tireoideia na doença chagásica crônica - Avaliação de provas com radionuclídeos "in vivo" e "in vitro"- Tese, Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo, 1977
20. Iazigi, N.; Lomonaco D. A.; Verissimo, J. M. T.; Oliveira, H. L. - Função tireoideana de ratos com infecção chagásica crônica: influência do teor de iodo na dieta. Rev. Ass. Med. Bras. 17: 227, 1971.
21. Kimachi, T.; Lomonaco, D. A.; Verissimo, J. M. T. - Teste da Metopirona (SU-4885) na forma crônica da moléstia de Chagas. Resultados preliminares- Boletim do X Congr. Bras. Endocrinol. Metab. Belo Horizonte, nov. 1972.
22. Kimachi, T.; Lomonaco, D. A.; Verissimo, J. K. T.- Exploração funcional do eixo hipotálamo-adeno-hipófise-córtex adrenal na forma crônica da moléstia de Chagas. Rev. Ass. Méd. Bras. 20: 57, 1974.
23. Borges, C. - Sódio e potássio no megaesôfago chagásico. Comunicação ao X Congresso Brasileiro de Gastroenterologia. Belo Horizonte, 1958.
24. Vieira, C. B.; Mazzoncini, M.; Lomonaco, D. A. - Variações da potassemia na forma crônica da moléstia de Chagas. Rev. Paul. Med. 66: 239, 1965.
25. Acquatella, H.; Puigbó, J. J. - Renal, hemodynamics and sodium excretion after saline infusion in patient with Chagas' disease. Arq. Bras. Card. 27: 551, 1974.
26. Borges-Fortes, A. - As lesões do sistema nervoso na enfermidade de Chagas (tripanosomíase americana). J. Clin. 23: 353, 1942.
27. Chagas, C. - Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. Mem.Inst. Osw. Cruz, 3: 219, p. 1911a.
28. Jorg, M. E.; Orlando, S. A. - Neurosindrome mínimo em la tripanosomissis cruzi cronica (Estudio de dos casos de encefalopatia chagásica crônica). Mem. Inst. Osw. Cruz, 65: 13, 1967.
29. Köberle, F. - Patogenia da moléstia de Chagas. Estudo dos órgãos musculares ocos. Rev. Goiana Med. 3: 155, 1957.
30. Köberle, F. - Patogenia da moléstia de Chagas. In Cançado, J. R. (ed.) - Doença de Chagas. Imprens. Oficial do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte 1968, p. 238.
31. Köberle, F.; Alcantara, F. G. - Mecanismo da destruição neuronal do sistema nervoso periférico na moléstia de Chagas. Hospital (Rio J.), 57: 1057, 1960.
32. Brandão, H. J. S. - Moléstia de Chagas experimental. Estudo quantitativo de neurônios simpáticos e parassimpáticos. Hospital (Rio J.), 61: 1013, 1962.
33. Okumura, M. - Contribuição para o estudo das lesões dos neurônios do plexo mientérico do colo na moléstia de Chagas experimental no camundongo branco (mu-

- musculus). Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 22: 192, 1967.
34. Okumura, M.; França, L. C. M.; Correa Netto, A. -Comentário sobre a patogenia da moléstia de Chagas. Especial referência à intenção experimental em camundongos. Ver. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 18: 151, 1963.
 35. Villela, E.; Torres, C. M. - Estudo histopatológico do sistema nervoso central em paralisia experimental determinada pelo *Schizotrypanum cruzi*. Mem. Inst. Osw. Cruz, 19: 1975, 1926.
 36. Villela, E.; Villela, E. - Elementos do sistema nervoso central parasitados pelo *Trypanosoma cruzi*. Mem. Inst. Osw. Cruz, 26: 77, 1932.
 37. Campana, J. O. - Estudo da atividade plasmática lipase hipoprotéica na doença de Chagas crônica - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa Misericórdia de São Paulo, 1976.
 38. Cannon, W. B. - A law of denervation. Am. J. Med. Sci. 198: 737, 1939.
 39. Papaléo Netto; Carvalho, N.; Giannini, S. D. N.; Diamant, I.; Zillio, E. E.; Campanari, J.C. - Metabolismo da insulina, marcada pelo I^{131} em pacientes chagásicos. Arq. Bras. Cardiol. 25 (Supl.): 71, 1972.
 40. Costa, R. B.; Gallina, R. A. - Hipotálamo anterior na moléstia de Chagas humana. Rev. Inst. M. trop. S.Paulo, 13: 92, 1971.