

## DISTÚRBO DO MECANISMO DE CONCENTRAÇÃO URINÁRIA EM PACIENTES COM A FORMA CRÔNICA DA MOLÉSTIA DE CHAGAS

Tatsuto KIMACHI (1), Domingos A. LOMONACO (4), Uilho A. GOMES (2), Euclides C. LIMA FILHO (3) e Marisa M. AZEVEDO-MARQUES (1)

### RESUMO

Através da prova de concentração urinária padronizada, foram estudados vários parâmetros comumente empregados neste tipo de investigação — fluxo urinário, osmolaridades urinária e plasmática, "clearances" osmolar e de água livre em 13 pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas. Os resultados foram confrontados com os do grupo de controle (n= 14) e sugerem, pelas anormalidades observadas, distúrbios no mecanismo de controle da concentração osmolar do líquido extracelular; tais alterações podem ser interpretáveis como conseqüentes a modificações na sensibilidade osmótica dos osmorreceptores para liberação do hormônio antidiurético. Estas anormalidades funcionais, possivelmente estão subordinados à desnervação hipotalâmica provocada pela moléstia de Chagas.

### INTRODUÇÃO

A evidência de comprometimento do sistema nervoso central (SNC) na Tripanosomíase americana humana foi mostrada pela primeira vez por CHAGAS<sup>4,5,6</sup> e VIANNA<sup>20</sup>.

A confirmação morfológica de lesão do SNC no homem e em animais de experimentação foi o resultado de estudos subseqüentes<sup>3,10,13,19,22</sup>.

Em 1968, MENEZES & col.<sup>17</sup> demonstraram a presença de pseudocistos do *Trypanosoma cruzi* difusamente localizados no SNC, em ratos com infecção chagásica experimental. Por outro lado, JARDIM<sup>9</sup>, estudando o parasitismo da área hipotalâmica — os núcleos supra-óptico e ventro-medial — em animais de experimentação com infecção chagásica aguda, constatou uma redução quantitativa de neurônios. Também BRITTO-COSTA<sup>1,2</sup>, examinando o hipotálamo anterior no material de necrópsia do homem portador crônico da mo-

léstia de Chagas, verificou por método de contagem seriada de neurônios, desnervação da ordem de 27%.

Ao lado dos achados morfológicos, a investigação da função tireoidiana de pacientes chagásicos crônicos<sup>15,16</sup> e de ratos com infecção chagásica crônica, submetidos à dieta com baixo teor de iodo<sup>7,8</sup>, justificaram os Autores a interpretarem os resultados obtidos como decorrentes de um defeito hipotalâmico no controle de liberação do hormônio tireotrófico, traduzindo possível desnervação do hipotálamo. Na mesma seqüência de raciocínio, KIMACHI<sup>11</sup> e KIMACHI & col.<sup>12</sup>, analisando agora os resultados do estudo funcional do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, interpretaram as alterações encontradas como conseqüentes à desnervação em centros hipotalâmicos e/ou extra-hipotalâmicos, causando distúrbios no mecanismo de controle da liberação

Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

- (1) Prof. Assist. Dr. do Deptº Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, São Paulo, Brasil.
- (2) Prof. Assist. Dr. do Deptº de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, São Paulo, Brasil.
- (3) Prof. Assist. Dr. do Deptº de Genética e Matemática da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.
- (4) Prof. Adjunto do Deptº de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

de corticotrofina. Recentemente, MOREIRA<sup>18</sup>, no estudo da regulação do hormônio luteinizante no rato com moléstia de Chagas crônica experimental, concluiu que a administração do fator liberador do LH em doses elevadas estabeleceu diferenças significativas entre os grupos de chagásicos e de controles, através de uma resposta maior de LH plasmático nos ratos infectados, favorecendo a idéia da existência de um tipo peculiar de desnervação hipotalâmica.

O presente trabalho, por analogia com as referidas interpretações, procura verificar, no paciente com a forma crônica da moléstia de Chagas, um possível distúrbio na regulação da concentração osmolar plasmática quando submetido a condições de hidropenia; sabe-se que a regulação da concentração osmolar plasmática, fundamentalmente está subordinada à integridade do hipotálamo.

## PACIENTES E MÉTODOS

### A. Pacientes

Estudaram-se 13 pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas, todos apresentando reação de Machado Guerreiro positiva com título igual ou superior a 2,5, exceto um com reação de título 1,7, mas procedente de zona endêmica e portador de megacólon.

O grupo de controle foi constituído por 14 indivíduos não chagásicos.

Os pacientes incluídos nesta investigação não apresentavam evidências clínicas e/ou laboratoriais de endocrinopatia, hepatopatia, cardiopatia, nefropatia etc. O estudo nefrológico para afastar qualquer nefropatia que pudesse interferir na metodologia empregada, constou de análise de urina, urocultura, depuração da creatinina endógena. Por outro lado, não apresentavam, também, distúrbios hidrosalinos.

As Tabelas I e II mostram respectivamente o grupo de controle (casos 1 a 14) e os portadores crônicos da moléstia de Chagas (casos 15 a 27) caracterizados segundo a idade, o sexo e o diagnóstico.

### B. Métodos

#### B.1. Teste de concentração urinária

Para o estudo da capacidade concentrante do rim como parâmetro de atividade anti-diurética, foi executada uma prova de concentração urinária padronizada, obedecendo os seguintes critérios:

- a) dieta seca no jantar, com conteúdo total de sódio de 100 mEq e de 50g de proteínas;
- b) ingestão de 150 ml de líquidos, do jantar (18:00 horas) até às 20:00 horas;
- c) micção às 20:00 horas, desprezando a urina e tomada de peso corpóreo em seguida;
- d) colheitas sucessivas de urina das 20:00 às 08:00 horas da manhã seguinte (1.º período), das 08:00 às 10:00

TABELA I  
 Idade, sexo e diagnóstico do grupo de controle

Caso nº	Nome	Registro nº	Idade	Sexo	Diagnóstico
1	NMG	30.693	36	F	(*)
2	NB	—	25	M	(*)
3	LJPA	—	28	M	(*)
4	JACM	—	24	M	(*)
5	RR	—	24	M	(*)
6	SP	—	24	M	(*)
7	JAR	—	40	M	(*)
8	JVD	139.647	44	F	(*)
9	AM	140.075	46	M	(*)
10	IC	—	42	F	(*)
11	HE	157.920	25	M	(*)
12	FFS	—	36	F	(*)
13	JM	—	50	M	(*)
14	MVP	106.247	30	F	(*)
		$\bar{X}_1$	33,86		
		$S_1$	9,29		

(\*) sem patologia clínica e laboratorialmente evidenciável

TABELA II  
Idade, sexo e diagnóstico do grupo de chagásicos

Caso nº	Nome	Registro nº	Idade	Sexo	Diagnóstico
15	LCS	58.736	44	M	MG 3,0 Hérnia inguinal + bócio atóxico
16	PPM	71.558	38	M	MG 2,6 Úlcera péptica
17	JG	87.811	25	F	MG 2,6 Megaesôfago
18	JAC	58.950	32	M	MG 2,6 Megacólon e Megaesôfago
19	JPN	84.341	28	M	MG 1,7 Megacólon
20	MMC	87.093	25	F	MG 3,0 Bócio nodular atóxico
21	UG	73.222	30	F	MG 2,6 Úlcera péptica
22	ARS	10.467	47	F	MG 2,5 Megaesôfago
23	ELS	91.473	42	M	MG 2,8 (*)
24	ELN	92.189	39	M	MG 2,6 (*)
25	RA	71.166	42	F	MG 2,6 (*)
26	MLR	100.681	30	F	MG 2,5 Bócio nodular atóxico
27	MRL	153.113	52	F	MG 3,0 Megacólon e megaesôfago
		$\bar{X}_2$	36,46		
		$S_2$	8,74		

(\*) sem patologia clínica e laboratorialmente evidenciável

horas (2.º período) e das 10:00 às 12:00 horas (3.º período); e) colheitas de sangue às 08:00, 10:00 e 12:00 horas; f) perda de peso durante o jejum hídrico (hidropenia) não superior a 5% até às 12:00 horas.

### B.2. Osmometria

Nas amostras de urina foram verificados o fluxo  $V$  ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e a osmolaridade  $U_{\text{osm}}$  ( $\text{mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ ) e no plasma, a osmolaridade  $P_{\text{osm}}$  ( $\text{mOsm} \cdot \text{L}^{-1}$ ). Para determinação da osmolaridade usou-se o osmômetro "Osmette" da Precision Systems Inc., mod. 2007.

Para cálculo do "clearance" osmolar —  $\text{Cosm}$  ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e do "clearance" de água livre negativo —  $\text{TCH}_2\text{O}$  ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ) foram empregadas as fórmulas correntemente em uso.

### C. Tratamento estatístico dos resultados

Para os diferentes parâmetros ( $V$ ,  $U_{\text{osm}}$ ,  $P_{\text{osm}}$ ,  $\text{Cosm}$  e  $\text{TCH}_2\text{O}$ ) utilizou-se para análise estatística o método dos limites de tolerância paramétricos<sup>14</sup>, estimando o percentual de população de 90% entre os referidos limites, com 75% de probabilidade pré-fixada.

## RESULTADOS

Os efeitos da hidropenia padronizada sobre o fluxo urinário ( $V$ ), a osmolaridade urinária ( $U_{\text{osm}}$ ) e a osmolaridade plasmática ( $P_{\text{osm}}$ ) nos períodos 1, 2 e 3, são apresentados nas Tabelas III e IV, respectivamente para o grupo de controle ( $n = 14$ ) e chagásicos crônicos ( $n = 13$ ).

TABELA III  
Valores de  $V$ ,  $U_{\text{osm}}$  e  $P_{\text{osm}}$  no grupo de controle no decorrer da hidropenia

$V$ ( $\text{ml}/\text{min}$ )			$U_{\text{osm}}$ ( $\text{mOsm}/\text{l}$ )			$P_{\text{osm}}$ ( $\text{mOsm}/\text{l}$ )		
$V_1$	$V_2$	$V_3$	$U_{\text{osm}_1}$	$U_{\text{osm}_2}$	$U_{\text{osm}_3}$	$P_{\text{osm}_1}$	$P_{\text{osm}_2}$	$P_{\text{osm}_3}$
0,50	0,50	0,43	1036,5	1049,2	1049,6	291,6	292,6	293,9
$\pm 0,10$	$\pm 0,12$	$\pm 0,10$	$\pm 165,4$	$\pm 149,5$	$\pm 123,5$	$\pm 3,2$	$\pm 1,7$	$\pm 2,6$

Os valores representam a média  $\pm$  desvio padrão

TABELA IV  
Valores de  $V$ ,  $U_{\text{osm}}$  e  $P_{\text{osm}}$  no grupo de pacientes com a moléstia de Chagas crônica no decorrer da hidropenia

$V$ ( $\text{ml}/\text{min}$ )			$U_{\text{osm}}$ ( $\text{mOsm}/\text{l}$ )			$P_{\text{osm}}$ ( $\text{mOsm}/\text{l}$ )		
$V_1$	$V_2$	$V_3$	$U_{\text{osm}_1}$	$U_{\text{osm}_2}$	$U_{\text{osm}_3}$	$P_{\text{osm}_1}$	$P_{\text{osm}_2}$	$P_{\text{osm}_3}$
0,74	1,15	0,74	719,8	723,8	743,1	285,5	287,5	287,5
$\pm 0,26$	$\pm 0,38$	$\pm 0,42$	$\pm 269,6$	$\pm 182,1$	$\pm 178,0$	$\pm 6,7$	$\pm 9,1$	$\pm 10,1$

Os valores representam a média  $\pm$  desvio padrão

Por outro lado, as Tabelas V e VI indicam os valores do "clearance" osmolar (Cosm) e do "clearance" de água livre negativo (TCH<sub>2</sub>O) nos períodos 1, 2 e 3, respectivamente para os controles (n= 14) e pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas (n= 13).

TABELA V

Valores de Cosm e T<sup>C</sup> H<sub>2</sub>O no grupo de controle no decorrer da hidropenia

Cosm (ml/min)			T <sup>C</sup> H <sub>2</sub> O (ml/min)		
Cosm <sub>1</sub>	Cosm <sub>2</sub>	Cosm <sub>3</sub>	T <sub>1</sub> <sup>C</sup> H <sub>2</sub> O	T <sub>2</sub> <sup>C</sup> H <sub>2</sub> O	T <sub>3</sub> <sup>C</sup> H <sub>2</sub> O
1,77 ± 0,48	1,77 ± 0,45	1,53 ± 0,44	1,26 ± 0,39	1,32 ± 0,39	1,10 ± 0,34

Os valores representam a média ± desvio padrão

TABELA VI

Valores de Cosm e T<sup>C</sup> H<sub>2</sub>O nos pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas no decorrer da hidropenia

Cosm (ml/min)			T <sup>C</sup> H <sub>2</sub> O (ml/min)		
Cosm <sub>1</sub>	Cosm <sub>2</sub>	Cosm <sub>3</sub>	T <sub>1</sub> <sup>C</sup> H <sub>2</sub> O	T <sub>2</sub> <sup>C</sup> H <sub>2</sub> O	T <sub>3</sub> <sup>C</sup> H <sub>2</sub> O
1,73 ± 0,56	2,76 ± 0,76	1,75 ± 1,06	0,99 ± 0,50	1,55 ± 0,42	1,01 ± 0,46

Os valores representam a média ± desvio padrão

Calculados, para o grupo de controle, os limites de tolerância paramétricos dos diferentes resultados (V, Uosm, Posm, Cosm e TCH<sub>2</sub>O), percebe-se nitidamente a freqüência de valores anormais no grupo de portadores crônicos da moléstia de Chagas, exceto para TCH<sub>2</sub>O (Figs. 1, 2, 3, 4 e 5).

De modo geral, observando os resultados os seguintes comentários podem ser feitos:

1) mais de 50% dos pacientes chagásicos crônicos apresentaram um fluxo urinário (V) acima dos limites de tolerância (Fig. 1);

2) uma freqüência significativa de portadores da doença revelou osmolaridade urinária (Uosm) abaixo dos limites de tolerância, com valores desproporcionais às condições de hidropenia a que foram submetidos (Fig. 2);

3) houve dispersão ampla da osmolaridade plasmática (Posm) no decorrer da hidropenia, valendo aqui as mesmas considerações feitas para Uosm, quanto aos valores subnormais de Posm (Fig. 3);

4) o "clearance" osmolar (Cosm) mostrou nitidamente uma tendência a serem mais elevados, com freqüência significativa acima dos limites, bem evidenciável no período 2 (Fig. 4);

5) a análise comparativa de TCH<sub>2</sub>O não revelou diferença significativa (Fig. 5), fazendo parecer inusitado tal fato; contudo, o TCH<sub>2</sub>O embora não discrimine chagásicos de indivíduos controles (não foi calculado o TCH<sub>2</sub>O máximo) nos 3 períodos estudados, era presumível situar-se dentro dos limites, visto que o fluxo urinário (V) é bem mais elevado nos portadores da moléstia;

6) as considerações dos itens 4 e 5, justificam analisar a correlação entre TCH<sub>2</sub>O e Cosm: vemos então nitidamente a diferença dos chagásicos quando comparados com os controles (Fig. 6).

## DISCUSSÃO

Os resultados do teste de concentração urinária analisados globalmente, indicam que os pacientes com a forma crônica da moléstia de Chagas apresentam anormalidades nos parâmetros utilizados para a verificação da capacidade concentrante do rim. As alterações mais evidenciáveis são constituídas pelo fluxo urinário (V) elevado, osmolaridade da urina (Uosm) não suficientemente hipertônica em relação à do plasma e osmolaridade plasmática (Posm) com ampla dispersão. Tais distúrbios não guardam proporção com as condições

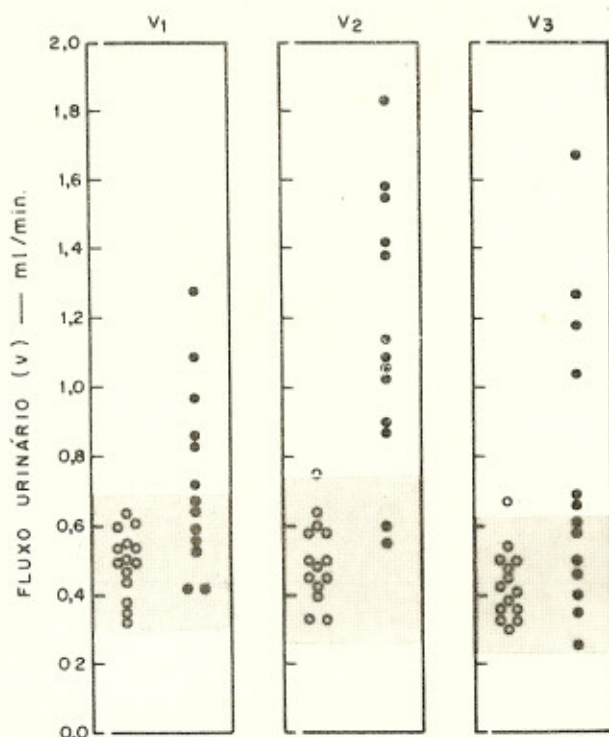


FIGURA 1 — FLUXO URINÁRIO EM INDIVÍDUOS NORMAIS (○) E CHAGÁSICOS (●). CADA PONTO REPRESENTA O VALOR DO FLUXO URINÁRIO NUM INDIVÍDUO. A ZONA SOMBREADA CORRESPONDE AOS LIMITES DE TOLERÂNCIA RESPECTIVAMENTE NOS PERÍODOS 1 (V<sub>1</sub>), 2 (V<sub>2</sub>) E 3 (V<sub>3</sub>)

de hidropenia impostas aos pacientes com doença de Chagas crônica.

Sabe-se que na vigência de uma situação de hidropenia forçada, com desidratação hipertônica mesmo de grau leve, há liberação de hormônio antidiurético (HAD). Elevações de osmolaridade plasmática da ordem de 2% são suficientes para secreção de HAD<sup>21</sup>.

Em nosso estudo, a dispersão dos valores da Posm foi ampla nos chagásicos, dificultando, de certa maneira, a interpretação com base na elevação da concentração osmolar plasmática. Todavia, cerca de 50% dos pacientes com a forma crônica de moléstia de Chagas apresentaram valores de Posm praticamente sem elevação durante o teste de hidropenia, quando comparados com o grupo de controle.

Por outro lado, embora a Uosm não tenha atingido nos chagásicos os níveis dos controles, a quantidade de solutos excretada é maior, principalmente no período 2.

Portanto, existe realmente distúrbio do mecanismo de concentração urinária em pacientes com a moléstia de Chagas crônica.

Como ficaram excluídas as patologias conhecidas que pudessem interferir no mecanismo de concentração urinária, é concebível aceitar que haja distúrbio na regulação da concentração osmolar dos líquidos do organismo nos chagásicos crônicos às condições impostas no estudo. Tal anomalia homeostática explicaria as alterações da capacidade concentrante do rim, já referidas. O citado distúrbio na regulação da concentração osmolar pode ser especulado como conseqüente a anormalidades existentes no sistema nervoso central, em particular nos núcleos hipotalâmicos sensíveis às variações da Posm, os osmorreceptores que se situam nos núcleos supra-óptico (NSO) e paraventricular (NPV). Tais estruturas, na vigência de vários estímulos e em particular do aumento da Posm, liberam o HAD que, via tracto supra-óptico neuro-hipofisário, são es-



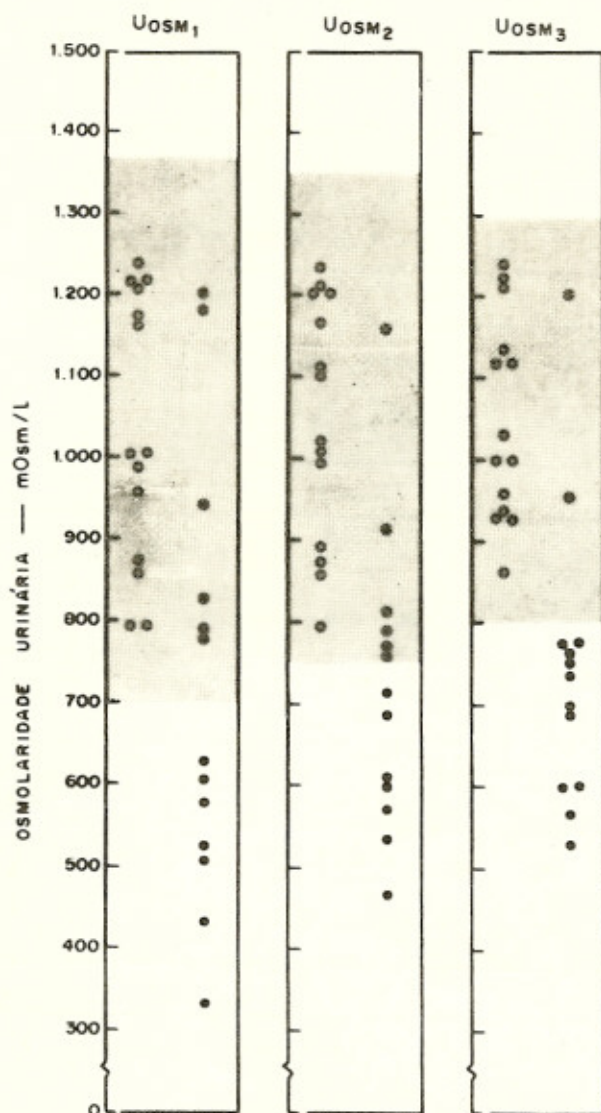


FIGURA 2 — OSMOLARIDADE URINÁRIA EM INDIVÍDUOS NORMAIS (○) E CHAGÁSICOS (●) CADA PONTO REPRESENTA O VALOR DA OSMOLARIDADE URINÁRIA NUM INDIVÍDUO. A ZONA SOMBREADA CORRESPONDE AOS LIMITES DE TOLERÂNCIA RESPECTIVAMENTE NOS PERÍODOS 1 ( $U_{OSM_1}$ ), 2 ( $U_{OSM_2}$ ) E 3 ( $U_{OSM_3}$ )

tocados na hipófise posterior e secretados para a circulação segundo as necessidades do organismo em água.

Os estudos citados na Introdução, que demonstram a desnervação do hipotálamo<sup>1,2,9</sup> provocando distúrbios na regulação dos eixos hipotálamo-hipófise-tireóide<sup>7,8,15,16</sup>, hipotála-

mo-hipófise-adrenal<sup>11,12</sup> e hipotálamo-hipófise-gônadas<sup>18</sup>, podem *mutatis mutandis* justificar as anormalidades encontradas no presente estudo. A desnervação comprometendo o NSO e o NPV pode modificar a sensibilidade osmótica dos osmorreceptores com distúrbio na regulação da concentração osmolar do fluido extracelular.

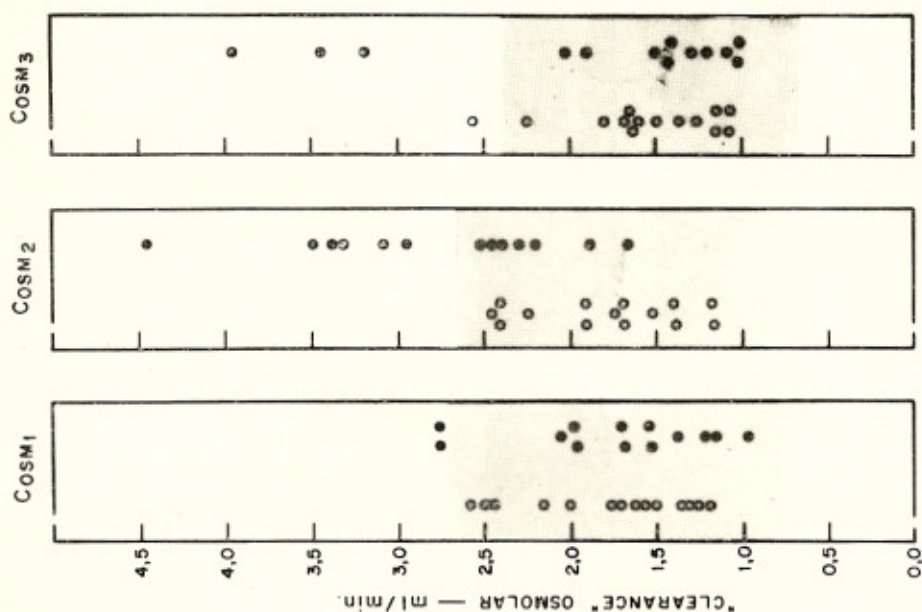


FIGURA 4 — "CLEARANCE" OSMOLAR EM INDIVÍDUOS NORMAIS (o) E CHAGÁSICOS (●). CADA PONTO REPRESENTA O VALOR DO "CLEARANCE" OSMOLAR NUM INDIVÍDUO. A ZONA SOMBREADA CORRESPONDE AOS LIMITES DE TOLERÂNCIA RESPECTIVAMENTE NOS PERÍODOS 1 (Cosm<sub>1</sub>), 2 (Cosm<sub>2</sub>) E 3 (Cosm<sub>3</sub>)

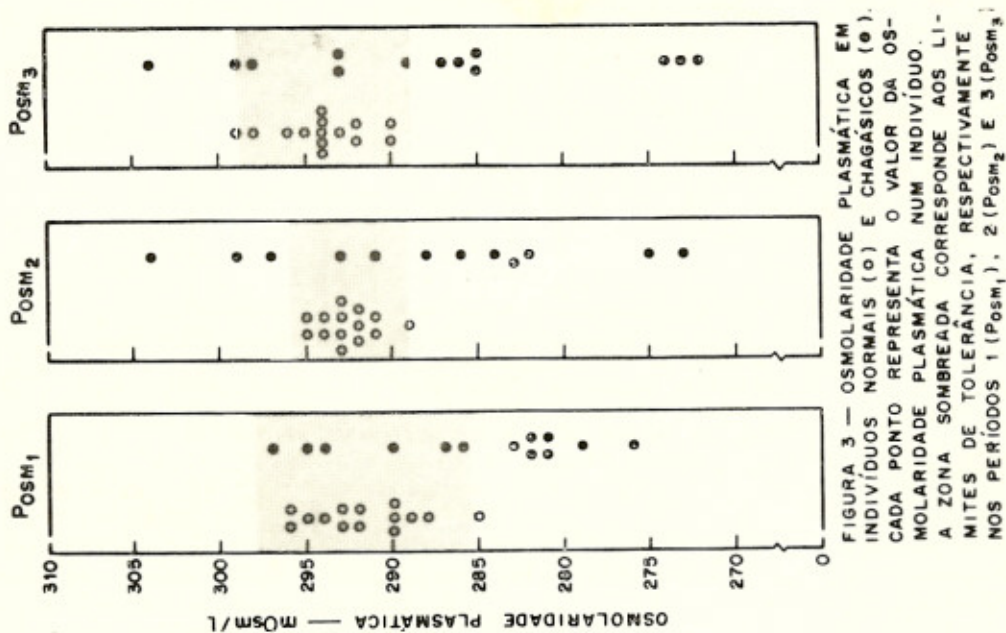


FIGURA 3 — OSMOLARIDADE PLASMÁTICA EM INDIVÍDUOS NORMAIS (o) E CHAGÁSICOS (●). CADA PONTO REPRESENTA O VALOR DA OSMOLARIDADE PLASMÁTICA NUM INDIVÍDUO. A ZONA SOMBREADA CORRESPONDE AOS LIMITES DE TOLERÂNCIA, RESPECTIVAMENTE NOS PERÍODOS 1 (Posm<sub>1</sub>), 2 (Posm<sub>2</sub>) E 3 (Posm<sub>3</sub>)

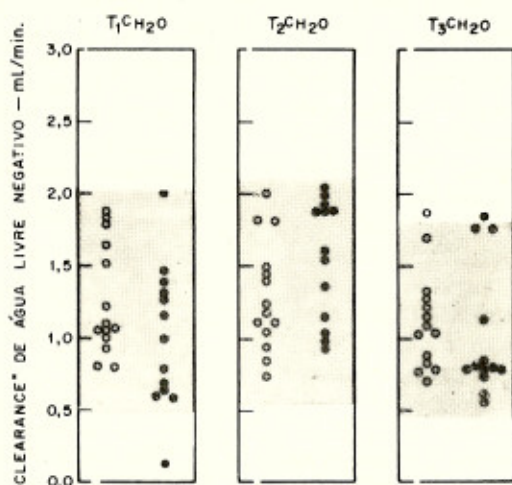


FIGURA 5 - "CLEARANCE" DE ÁGUA LIVRE NEGATIVO EM INDIVÍDUOS NORMAIS (o) E CHAGÁSICOS (●) CADA PONTO REPRESENTA O VALOR DO  $T_{CH_2O}$  NUM INDIVÍDUO. A ZONA SOMBREADA CORRESPONDE AOS PERÍODOS 1 ( $T_1^{CH_2O}$ ), 2 ( $T_2^{CH_2O}$ ) E 3 ( $T_3^{CH_2O}$ )

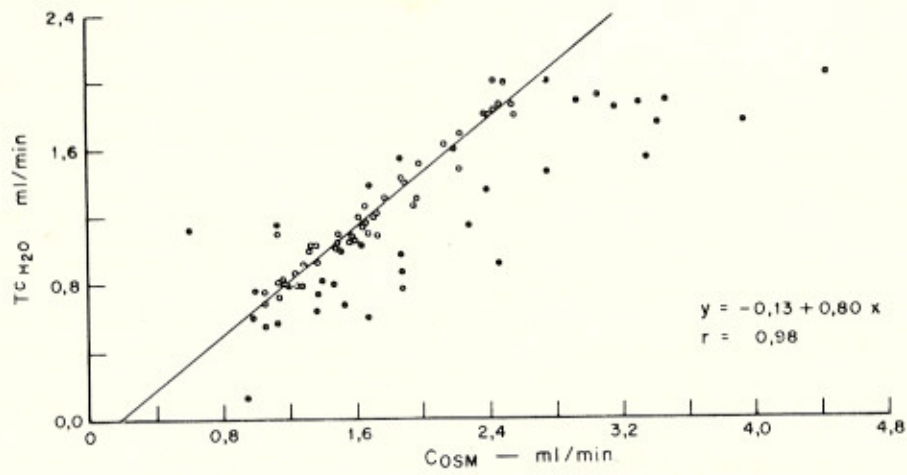


FIGURA 6 - CORRELAÇÃO ENTRE "CLEARANCE" DE ÁGUA LIVRE NEGATIVO ( $T_{CH_2O}$ ) E O "CLEARANCE" OSMOLAR ( $C_{OSM}$ ) EM INDIVÍDUOS NORMAIS (o). OS VALORES PAREADOS ( $T_{CH_2O} \times C_{OSM}$ ) REPRESENTAM OS RESULTADOS DOS PERÍODOS 1, 2 E 3 DOS INDIVÍDUOS NORMAIS (o) E CHAGÁSICOS (●)



## S U M M A R Y

### Disturbance of the urinary concentration mechanism in patients with chronic Chagas Disease

A standardized urinary concentration test was used to study the renal concentrating ability through several parameters commonly seen in the literature — urinary flow, plasma and urinary osmolarities.  $\text{Cosm}$  and  $\text{CH}_2\text{O}$  — in patients with chronic Chagas' disease ( $n=13$ ). The results when compared with those of the control group ( $n=14$ ) suggest the existence of disorders in the control mechanism of the osmotic concentration of the extracellular fluid. These disturbances may be interpreted as a consequence of the osmotic sensitivity modification for vasopressin secretion. In turn, these functional disorders are supposed to be the consequence of hypothalamic denervation provoked by Chagas' disease, compromising the osmoreceptor system.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRITTO-COSTA, R. — Estudo do hipotálamo anterior na fase crônica da moléstia de Chagas. [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1969.
- BRITTO-COSTA, R. & GALLINA, R. A. — Hipotálamo anterior na moléstia de Chagas humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:92-98, 1971.
- BRANDÃO, H. J. S. & ZULIAN, R. — Nerve cell depopulation in chronic Chagas' disease. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8:281-286, 1966.
- CHAGAS, C. — Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 3:219-275, 1911.
- CHAGAS, C. — Les formes nerveuses d'une nouvelle Trypanosomiase (*Trypanosoma cruzi* inoculé par *Triatoma magista*) (Maladie de Chagas). *Nouv. Iconogr. Salpetrière* 26:1-9, 1913.
- CHAGAS, C. — Processos patogênicos da tripanosomiase americana. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 8:5-36, 1916.
- IAZIGI, N. — Função tireoidiana de ratos com infecção chagásica crônica: influência do teor de iodo na dieta. [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1969.
- IAZIGI, N.; LOMONACO, D. A.; VERISSIMO, J. M. T. & OLIVEIRA, H. L. — Função tireoidiana de ratos com infecção chagásica crônica: influência do teor de iodo na dieta. *Rev. Assoc. Med. Brasil*. 17:227-236, 1971.
- JARDIM, E. — Estudo das manifestações clínicas e do parasitismo do hipotálamo e do núcleo do 3º par cranceano na moléstia de Chagas experimental aguda no rato. [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1968.
- JÖRG, M. E. & ORLANDO, A. S. — Neurosíndrome mínimo em la tripanosomiasis cruzi crónica (Estudio de dos casos de encefalopatia chagásica crónica). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 65:63-79, 1967.
- KIMACHI, T. — Exploração funcional do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal na forma crônica da moléstia de Chagas. [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1971.
- KIMACHI, T.; LOMONACO, D. A. & VERISSIMO, J. M. T. — Exploração funcional do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal na forma crônica da moléstia de Chagas. *Rev. Assoc. Med. Brasil*. 20:57-66, 1974.
- KÖBERLE, F.; BRITTO-COSTA, R.; MELLO DE OLIVEIRA, J. A. & MEIRA DE OLIVEIRA, J. S. — Patologia da moléstia de Chagas. *Medicina (CARL)* 1:5-45, 1972.
- LIMA FILHO, E. C. — Limites de tolerância. Aplicação em biologia. [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1967.
- LOMONACO, D. A. — Estudo da função tireoidiana na forma crônica da moléstia de Chagas. [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1962.
- LOMONACO, D. A.; OLIVEIRA, H. L.; KIEFFER, J. & PIERONI, R. R. — Abnormal regulation of thyroid function in patients with chronic Chagas' disease. *Acta Endocr.* 53:162-176, 1966.
- MENEZES, H. & ALCANTARA, F. G. — Distribuição dos parasitos (pseudo-cistos) no sistema nervoso central de ratos infectados experimentalmente pelo *T. cruzi*. *Rev. Goiânia Med.* 11:21-25, 1965.
- MOREIRA, A. C. — Regulação do hormônio luteinizante no rato com moléstia de Chagas crônica experimental. [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1975.
- TORRES, C. M. — Sobre a anatomia patológica da doença de Chagas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 36:391-394, 1941.
- VIANNA, G. — Contribuição para o estudo da anatomia patológica da «Moléstia de Carlos Chagas». *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 3:276-294, 1911.
- VERNEY, E. B. — The antidiuretic hormone and the factors with determine its release. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 135:25-106, 1947.
- VILLELA, E. & VILLELA, E. — Elementos do sistema nervoso central parasitados pelo *Trypanosoma cruzi*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 26:77-79, 1932.

Recebido para publicação em 17/12/1976.