

## Parte I – Conceitos atuais em doença de Chagas humana e experimental

### 5. Hormônios na doença de Chagas

Tania C. Araújo-Jorge  
Solange L. de Castro  
(Orgs.)

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

JORGE, TCA., and CASTRO, SL., orgs. *Doença de chagas: manual para experimentação animal* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 368 p. Antropologia e Saúde collection. ISBN 85-85676-75-2. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.

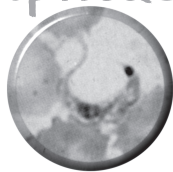


All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

## Capítulo 5



# Hormônios na Doença de Chagas

## 5.1

### Sistema Adrenérgico

---

Mecia M. Oliveira

Neste capítulo iremos discutir o conhecimento atual, que resulta de estudos em pacientes e em modelos experimentais, sobre a participação do sistema adrenérgico na etiopatogenia da doença de Chagas. Este é um tópico controverso, que vem se desenvolvendo desde o reconhecimento desta doença como uma entidade nosológica diversa de outras síndromes. A literatura especializada neste assunto é muito vasta, sendo impossível mencioná-la em sua totalidade. Sugerimos para consulta duas excelentes revisões (PAHO, 1994; Rassi, 1995). O consenso atual sobre a etiopatogenia desta doença é que esta é o resultado multifatorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* e da reação do paciente afetado.

O sistema adrenérgico (simpático) e o sistema colinérgico (parassimpático), formam o sistema nervoso autônomo, também chamado sistema nervoso visceral, vegetativo ou involuntário. Sua representação anatômica consiste de gânglios e plexos que provêm a inervação do coração, vasos sanguíneos, glândulas, outras vísceras e músculo liso. Os dois sistemas, através de seus mediadores químicos exercem funções opostas, regulando as atividades de estruturas que não estão sob controle voluntário, funcionando abaixo do nível da consciência, como respiração, circulação, digestão, temperatura corporal, metabolismo, etc. Como Claude Bernard enfatizou, a constância do meio interno, a homeostase de um organismo é principalmente controlada pelo sistema nervoso autônomo (Mello-Aires, 1991).

Além dos efeitos farmacodinâmicos, a adrenalina (mediador químico adrenérgico) e seus congêneres produzem uma gama de efeitos metabólicos. Para que a adrenalina exerça suas funções, existe uma bem orquestrada série de reações em que, primeiramente, este neurotransmissor é reconhecido pelo seu receptor específico ao nível da membrana da célula-alvo, iniciando uma cascata de eventos em que o sinal químico extracelular é transduzido para o interior da célula numa complexa cascata de reações. Os receptores para a adrenalina são diversos em sua estrutura e conferem especificidade funcional à cascata de sinalização, utilizando diferentes segundos-mensageiros celulares. Por exemplo, os receptores do tipo  $\beta$ -adrenérgicos têm o AMP cíclico (cAMP) como segundo mensageiro celular (Sutherland, 1972). Esta função, nos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, é exercida por inositol-trifosfato e diacilglicerol (Nishizuka, 1992; Berridge, 1993). Em todos os casos, estes compostos estimulam proteíno-quinases, que ao fosforilar proteínas do acervo de cada célula, provocam os efeitos metabólicos e farmacodinâmicos das catecolaminas (Pelech, 1993).

### 5.1.1 Alterações do Sistema Adrenérgico em Pacientes Chagásicos

Chagas & Vilella (1922) observaram alterações nos batimentos cardíacos de pacientes chagásicos; talvez este tenha sido o começo da teoria do comprometimento do sistema nervoso autônomo na doença da Chagas. O comprometimento adrenérgico na cardiopatia chagásica foi postulado a partir do reconhecimento da desnervação dos gânglios colinérgicos cardíacos. Com esta destruição haveria um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo cardíaco, com predominância relativa do sistema simpático, que atuando sem o necessário antagonismo do sistema parassimpático, submeteria a fisiologia cardíaca a um ritmo de trabalho antieconômico. Este postulado é parte da “teoria da desnervação” desenvolvida por Köberle (1958, 1968, 1970), a partir de achados anátomo-patológicos, que explicariam: as várias manifestações clínicas da doença, a cardiopatia, o megasôfago e o megacólon. Outra interpretação do aumento dos níveis plasmáticos de substâncias adrenérgicas em pacientes chagásicos (Iosa et al., 1989) seria a de que na doença de Chagas haveria um bloqueio dos receptores adrenérgicos, resultando em elevação das concentrações plasmáticas neurotransmissoras, produzindo desnervação autonômica (Iosa et al., 1990).

A patologia da cardiopatia chagásica mostra, no estágio inicial, alterações eletrocardiográficas representadas por graus discretos de retardo da condição átrio-ventricular ou no ramo direito, anormalidades da repolarização ventricular e ocorrência de extra-sístoles ventriculares unifocais, que se desenvolvem, na cardiopatia crônica, para graves e complexas alterações no eletrocardiograma. Esta fase se encontra associada com a grande deteriorização do miocárdio, geralmente progressiva, com redução importante de células cardíacas e diminuição progressiva da função contrátil, por excessiva distensão das células remanescentes. Finalmente a contração do miocárdio se vê limitada por extensas áreas de fibrose (Laranja et al., 1956; Dias, 1989; Andrade & Andrade, 1993). Contudo, o mecanismo preciso que produz essa destruição está ainda sujeito a controvérsias.

Outros estudos sugerem a presença de mecanismos imunológicos que também produziriam lesões no sistema nervoso autônomo (Teixeira et al., 1975; Ribeiro dos Santos & Hudson, 1981; Petry & Van Voorhis, 1991). Uma interessante revisão sobre este assunto foi escrita por Brener & Kretzli (1990). Dentro deste contexto, Borda et al. (1984) isolaram um anticorpo específico contra receptores  $\beta$ -adrenérgicos de soro de pacientes chagásicos. O mesmo grupo mostrou que este anticorpo pode se ligar especificamente a receptores  $\beta$ -adrenérgicos no coração de cobaias. Além do mais, pode interagir com o complexo receptor-adenilato ciclase, induzindo a atividade desta enzima e então simulando os efeitos biológicos das catecolaminas. Posteriormente, o mesmo grupo (Pascual et al., 1987) mostrou que esta imunoglobulina produz um aumento na contratilidade do miocárdio, com um aumento paralelo ao nível de cAMP e modulação das proteínas transportadoras de íons. Eles também mostraram que os efeitos são inibidos por bloqueadores de receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Os autores deste estudo propõem que a patogênese da cardiomiopatia chagásica se deve a alterações da função cardíaca normal pela interação dos anticorpos com receptores para neurotransmissores no coração. Esta proposta é interessante e outros estudos são necessários para sua confirmação.

### 5.1.2 Alterações no Sistema Adrenérgico em Doença de Chagas Experimental

O uso de modelos animais em que a doença é reproduzida tem trazido importantes subsídios para o conhecimento da etiopatogenia chagásica e o surpreendente reconhecimento das variadas reações que dependem do acervo genético do hospedeiro e também da cepa de *T. cruzi* utilizada. Um fato comum em todos os casos é que a severidade das lesões ganglionares do sistema nervoso vegetativo se correlaciona com a intensidade do processo inflamatório e do parasitismo. As lesões observadas em camundongos (Tafari, 1970), cães (Andrade et al., 1984),

macacos (Falasca et al., 1990), ratos (Chapadeiro et al., 1988), coelhos (Teixeira et al., 1983) etc., são similares às encontradas em humanos (Andrade, 1994) (ver Capítulo 9). Embora muito trabalho tenha sido investido nesta questão, ainda é difícil determinar se é o sistema nervoso autônomo ou a fibra miocárdica que é primariamente afetada, e qual dentre estas duas alterações é a causa primária de insuficiência cardíaca.

Outro enfoque experimental foi utilizado para responder à questão se as cardiopatias chagásicas se devem a um *overdrive* do sistema nervoso simpático. Foram realizados experimentos de administração crônica de substâncias adrenérgicas em animais de laboratório, com acompanhamento da evolução por anatomia patológica. Os resultados mostraram extraordinárias semelhanças entre as alterações morfológicas macro e microscópicas, particularmente na presença de “aneurisma de ponta” da cardiopatia chagásica crônica e da cardiopatia experimental por administração de drogas simpaticomiméticas (estimulantes dos  $\beta$ -receptores adrenérgicos), sugerindo fortemente que ambas pudessem ter a mesma patogenia (Oliveira, 1969). Estes dados são muito interessantes e deveriam ser mais estudados, podendo levar a uma estratégia terapêutica, visando a uma melhoria do estado físico de pacientes com doença de Chagas.

### 5.1.3 Sistema Adrenérgico em *T. cruzi*

Um conceito já bem estabelecido na biologia moderna é o de que sistemas de modulação e controle de metabolismo podem ser detectados nos estágios iniciais da evolução. O cAMP, segundo mensageiro celular do sistema adrenérgico, além de suas funções bem conhecidas em eucariontes superiores, tem também um papel regulatório em organismos unicelulares, inclusive em protozoários parasitas. Uma excelente revisão sobre este assunto foi feita por De Castro & Luz (1993).

Todos os componentes da transdução de sinal do sistema adrenérgico já foram descritos em *T. cruzi*. Primeiramente a adenilciclase foi descrita pelo grupo de W. Colli (Da Silveira et al., 1977) em frações de membrana, seguido pelo grupo de Torres (Torruella et al., 1986). Ainda o primeiro grupo demonstrou flutuações no nível de cAMP e de cAMP-fosfodiesterase (Gonçalves et al., 1980) durante a fase de cultura de epimastigotas.

O acoplamento funcional do estímulo adrenérgico com uma resposta no protozoário foi primeiramente descrito por Oliveira et al. (1984), quando demonstramos uma inibição de proliferação de epimastigotas quando os níveis intracelulares de cAMP estavam aumentados, quer por estímulo por isoproterenol (ligante adrenérgico), por administração do análogo permeante do cAMP ou por inibição da enzima cAMP-fosfodiesterase. Essencialmente os mesmos resultados foram obtidos com amastigotas *in vitro*. O efeito do isoproterenol era revertido por propanolol e alprenolol, sugerindo um efeito mediado por receptores  $\beta$ -adrenérgico (De Castro et al., 1987). Efetivamente, estes receptores foram identificados utilizando-se o método de ligação específica (De Castro & Oliveira, 1987). Recentemente o receptor adrenérgico de *T. cruzi* foi clonado e expresso num sistema heterólogo (Krieger et al., 1995).

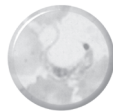
Esses resultados, em conjunto, apontam para um controle inibitório da proliferação de *T. cruzi* exercido por um sistema adenilciclase/cAMP, mediado por ligantes adrenérgicos. O controle positivo de proliferação é exercido pelo outro sistema sinalizador, ocorrendo uma interação dos dois sistemas (Oliveira et al., 1993).

Além da proliferação, o cAMP também modula a diferenciação celular de *T. cruzi*. Este fato foi observado na transformação de amastigotas para epimastigotas (De Castro et al., 1987) e de epimastigotas para tripomastigotas (Rangel-Aldao et al., 1983, 1987; Gonzales-Perdomo et al., 1988). É importante notar que a forma tripomastigota (não-replicativa) apresenta níveis maiores de adenilciclase que as outras, resultados revelados por citoquímica ultra-estrutural (De Castro et al., 1991).

Presentemente não se conhece qual seria a eventual contribuição deste controle adrenérgico da biologia de *T. cruzi* para o desenvolvimento da patologia encontrada na doença de Chagas.

### 5.1.4 Sistema Adrenérgico na Interação *T. cruzi*-Hospedeiro

Neste item, a maioria dos trabalhos vem do laboratório de Kierszenbaum, que essencialmente demonstrou que níveis aumentados de cAMP inibem a interação parasita-macrófago. A bibliografia é extensa e apenas citaremos dois trabalhos (Wirth & Kierszenbaum, 1982; Ayala & Kierszenbaum, 1990) publicados por este grupo. Outro grupo que vem se dedicando a este assunto é o de Morris et al. (1988, 1992) cujos esforços são concentrados em seguir alterações do sistema adenilciclase no hospedeiro. Devido à sua grande importância, este assunto certamente necessita de mais pesquisa.



## 5.2 Hormônios Sexuais

Solange Lisboa de Castro & Elen Mello de Souza

O dimorfismo sexual na resistência ou susceptibilidade a várias infecções foi relatado por diferentes grupos de pesquisa. Apesar de mecanismos sociais e epidemiológicos serem responsáveis por algumas dessas diferenças associadas ao sexo, tem sido evidenciada a interação entre o ambiente hormonal do hospedeiro modulando o sistema imunológico (Bundy, 1988; Roberts et al., 1996).

A incidência e a gravidade de infecções em mulheres é menor que em homens no caso dos seguintes patógenos: *Nocardia brasiliensis* (Hernández-Hernández et al., 1995), *Leishmania* (Lynch et al., 1982), *Paracoccidoides brasiliensis* (Restrepo et al., 1984), *Coccidioides immitis* (Drutz & Catanzaro, 1978; Barbee et al., 1991) e *Tricophyton mentagrophytes* (Jones, 1983). Em animais de experimentação, fêmeas têm tendência a uma maior resistência a infecções causadas por *Trypanosoma rhodesiense* (Greenblatt & Rosentreich, 1984), *Giardia lamblia*, e maior susceptibilidade a *Plasmodium* (Goble & Knopka, 1973), *Toxoplasma gondii* (Kitta et al., 1984; Roberts et al., 1995) e *Schistosoma mansoni* (Eloi-Santos et al., 1992). Diferentes situações fisiológicas nas quais ocorrem alterações nos níveis de hormônios sexuais – gravidez, suplementação com estrogênio e etapas do ciclo menstrual – podem também afetar tanto a aquisição como o curso de infecções bacterianas (Kass, 1960), fúngicas (Vaughan & Ramirez 1951) e virais. De um modo geral, ocorre predisposição a uma maior susceptibilidade a infecções em situações de alto teor endógeno de estrogênio (revisado por Styrt & Sugarman, 1991).

Vários trabalhos mostraram também que a administração exógena de hormônio altera a resistência de animais de experimentação. Foi relatada queda na resistência após tratamento de camundongos infectados com *T. gondii* (Pung & Luster, 1986), *Listeria monocytogenes* (Pung et al., 1984, 1985), *Trichinola spiralis* (Luebke et al., 1984), *Chlamydia trachomatis* (Rank et al., 1982), *Staphylococcus* (Toivanen 1967), *Tritrichomonas foetus* (St.Claire et al., 1994; Van Ando et al., 1996), *T. danilewsky* (Wang & Boosevic, 1994), *Gonococcus* (Kitta et al., 1985), *Mycoplasma hominis* (Furr & Robinson, 1989) e *Trichomonas vaginalis* (El-Boulaqi et al., 1984). Por outro lado,

tratamento com estradiol aumentou a resistência de infecções causadas por *P. yoeli* e *P. vinckei* (Cottrel et al., 1977), *Babesia microti* (Benten et al., 1992), *T. lewisi* (Maukau 1975), *Pneumococcus*, *Pausterela* spp. e *Salmonela* spp. (Nicol et al., 1964).

O ambiente hormonal do hospedeiro pode também influir no curso de diferentes infecções por uma ação direta sobre o agente infectante (revisto por De Castro & Luz, 1993), uma vez que já foi apontada a possibilidade de interação entre *receptor-like* em patógenos com hormônios sexuais de mamíferos.

As evidências clínicas de interação entre o sistema imune e o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal estão baseadas no dimorfismo sexual que existe na resposta imune, na prevalência de diversas doenças auto-imunes em mulheres e na alteração desta resposta durante a gravidez. Altos níveis de estrogênios causam aumento da secreção de hormônio do crescimento, da liberação de prolactina e de timosina – envolvidas no desenvolvimento de linfócitos – e estimulam funções T e B. É sugerido que o aumento da resposta imune em mulheres permite compensar o aumento de estresse fisiológico que acompanha a reprodução (revisto por Grossman, 1989). O estradiol provavelmente altera a resposta imune durante a gravidez devido a ações sobre diferentes populações celulares de órgãos linfóides (Shinomiya et al., 1991).

De um modo geral, fêmeas têm resposta imune humoral superior a machos, resultando em altos níveis de imunoglobulinas (Butterworth et al., 1967; Rowe et al., 1968; Buckley & Dorsey, 1971; Eidinger & Garrett, 1972). Também a resposta celular é maior em fêmeas, como pode ser observado pela rejeição mais rápida de enxertos, maior capacidade de regressão e menor incidência de certos tipos de tumores (Brent & Medawar, 1966). Por outro lado, o mesmo mecanismo que reduz o risco de infecção em mulheres pode também trazer maior susceptibilidade a várias doenças auto-imunes, como lupus eritematoso sistêmico, diabetes insulina-dependente e artrite reumatóide (Ahmed et al., 1985; Homo-Delarche et al., 1991).

### 5.2.1 Doença de Chagas e Relatos sobre Diferenças entre Sexos

Devido à sua heterogeneidade, a doença de Chagas se apresenta como um bom modelo de estudo para os fenômenos de resistência natural e influência do sexo. Variações na susceptibilidade do hospedeiro ante diferentes cepas do parasita, bem como a influência da constituição genética, idade, sexo, gravidade da fase aguda e estado imunológico do paciente, influenciam no curso da infecção (revisto por Dias, 1992).

Existem na literatura vários relatos de diferenças no curso da infecção chagásica entre homens e mulheres:

- Puffer & Griffith (1968), em área endêmica de Brasília, acompanharam a mortalidade específica por doença de Chagas em 10.000 indivíduos, encontrando os valores de 101,3 para mulheres e 234,0 para homens;
- Widmer & Azevedo (1972), analisando cortes histológicos do coração de 346 chagásicos, observaram que em mulheres ninhos de amastigotas são encontrados em menor número;
- Oliveira et al. (1981), estudando populações selecionadas, verificaram que algumas lesões, como, por exemplo, aneurisma apical, associado com doença de Chagas crônica, ocorrem menos freqüentemente em mulheres (339 (f) x 739 (m));
- analisando resultados de eletrocardiogramas anormais de pacientes chagásicos, em Castro Alves (Bahia), Maguire et al. (1983) observaram uma menor freqüência de alterações em mulheres (15,3%; 29/189) do que em homens (26,1%; 41/157); em trabalho posterior, na mesma área, Mota et al. (1990), expressando em taxa de 1.000 pessoas/ano, encontraram os valores de 21,1 para mulheres e 32,3 para homens;
- vários autores verificaram, em diferentes regiões no Brasil, menor freqüência de mega síndromes em mulheres quando comparadas a homens não sendo, porém, a diferença estatisticamente significativa (Barbosa et al., 1970; Rezende, 1975; Mota et al., 1984);

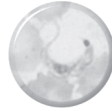


- Brabin (1992) divulgou que patologia cardíaca e mortalidade associadas são menos frequentes em mulheres, apesar do fato de a gravidez poder disparar uma alteração na resposta imune a *T. cruzi* e exacerbar a doença;
- estudo radiológico em Mambá (Goiás) mostrou que a progressão da esofagopatia foi observada em 21,7% dos homens, e apenas em 16,6% das mulheres (Castro et al., 1994). De um modo geral, estes relatos sugerem uma maior resistência das mulheres em relação ao homens no curso da infecção chagásica, porém não são frequentes o suficiente para que se afirme a existência de tal diferença.

Por outro lado, estudos com animais experimentais mostraram mais claramente esta diferença associada ao sexo.

- O dimorfismo sexual em animais infectados experimentalmente pelo *T. cruzi* foi relatado pela primeira vez por Hauschka (1947) que, realizando estudo quantitativo do sexo do hospedeiro como um fator de influência na doença, utilizou várias linhagens de camundongos e cepas de parasita e demonstrou diferenças na parasitemia, no grau de infecção tissular, na perda de peso e na sobrevivência dos animais, sendo os machos consistentemente mais susceptíveis a *T. cruzi* que as fêmeas;
- Goble (1951), em estudos experimentais com camundongos albinos, fêmeas e machos, administrou hormônio característico do sexo oposto e não observou diferença significativa na mortalidade entre controle e tratados, porém o início da mortalidade foi mais precoce e a média do tempo de sobrevida foi menor em animais machos;
- Kierszenbaum et al. (1974), investigando a interação parasita-macrófago *in vivo* e *in vitro*, observaram que a administração de dietilestilbestrol reduzia a taxa de mortalidade e os níveis de parasitemia e associaram essa redução da resistência à infecção mediada por macrófagos;
- a influência de hormônios esteróides foi demonstrada em experimentos de retirada de ovários de camundongos, sendo observado aumento na susceptibilidade no curso da infecção por *T. cruzi* (Chapman et al., 1975);
- Postan et al. (1983), utilizando camundongos da cepa C3H e parasita clone Sylvio-X 10/7, também observaram menor percentagem de mortalidade cumulativa em fêmeas e aumento no tempo de sobrevida;
- em ratos infectados com *T. cruzi* também foi observado que fêmeas são mais resistentes que machos (Rivera-Vanderpas et al., 1983);
- em Balb/c infectado com cepa Tehuantepec, o percentual da mortalidade foi de 15% para fêmeas e 88% para machos (Araújo-Jorge et al., 1992);
- em estudos com *Calomys callosus*, roedor silvestre descrito como modelo resistente para *T. cruzi* (Mello et al., 1979, Borges et al., 1982), foi observado que a retirada das gônadas tanto em fêmeas quanto em machos, levava a um aumento na parasitemia, revertido com a reposição do hormônio correspondente (Prado Jr. et al., 1998, 1999).

Em nosso laboratório foi recentemente descrito que doses consideradas farmacológicas de estradiol susceptibilizam os camundongos C57BL/6, tanto fêmeas quanto machos, à morte na fase aguda da infecção, enquanto doses baixas do hormônio podem aumentar a resistência dos animais à mortalidade na fase aguda (Souza, 1999). Dentro deste estudo também não observamos alterações nos níveis plasmáticos de IgG anti *T. cruzi* e a susceptibilização induzida por estradiol. Estudos preliminares mostraram uma maior produção de óxido nítrico em animais tratados com estradiol, porém tal efeito foi observado tanto com a administração de doses altas como de doses baixas do hormônio. Realizamos também estudos analisando o curso da infecção por *T. cruzi* em fêmeas em diferentes etapas do ciclo ovulatório que sugeriram que o fato de fêmeas serem mais resistentes que machos pode, ao menos em parte, estar associado com níveis baixos de estradiol, compatíveis com níveis de anestro ou de fase descendente de estrogênio no ciclo estral.



## 5.3 Prolactina

---

Maria Teresa Rivera

A prolactina (PRL) é um hormônio polipeptídico, com peso molecular próximo de 23.000 daltons, constituída de uma cadeia linear de 198 aminoácidos. A PRL circulante se apresenta em três formas: monomérica, a “prolactina pequena” (80% da PRL total circulante), polimérica, com peso molecular elevado, a “prolactina grande, grande” e polimérica, de peso molecular intermediário, a “prolactina grande”. Estas duas últimas formas têm fraca afinidade pelos receptores de PRL (Niall, 1981). É um hormônio “lactogênico”, sintetizado pelas células lactótropicas do lóbulo anterior da hipófise e que se encontra nos vertebrados; ela é secretada de uma maneira pulsátil (a cada 20 minutos) e sua vida média é, aproximadamente, de 20 minutos (Dewailly et al., 1984).

A PRL atua diretamente sobre seus receptores presentes em tecidos periféricos, sem a intervenção ou ação de outras glândulas endócrinas. Estes receptores encontram-se na glândula mamária, fígado, ovário, testículo, próstata e rim. Na mulher, as células do endométrio, no final do ciclo menstrual, e as células teciduais placentárias, no início da gravidez, seriam capazes de produzir a PRL extra-hipofisária (Smith, 1980; Talamantes et al., 1980). Os mecanismos reguladores desse hormônio são múltiplos e complexos: ao nível hipotalâmico, dopamina, GABA (ácido  $\gamma$ -amino butírico) e sistemas colinérgicos exercem um efeito inibitório; a TRH e o VIP (peptídeo intestinal vasoativo), estimulam a síntese e secreção da PRL que pode auto-regular-se e ser controlada por ação de outros hormônios como progesterona, estrogênios, glucocorticóides, andrógenos, GH, LH-RH e ACTH (Clemens & Shaar 1980; Dewailly et al., 1984).

As variações fisiológicas da PRL plasmática estão associadas com a idade e o sexo: (a) no feto, aparece na hipófise fetal a partir a quinta semana e no soro a partir da décima semana, apresentando uma grande elevação do nível plasmático no final da gravidez e ao nascimento (200 ng/ml) (Aubert et al., 1975); (b) na infância, a PRL plasmática diminui progressivamente (de 50 a 80 ng/ml) até o início da puberdade, quando de novo aumenta moderadamente, principalmente na mulher; (c) nos adultos, o nível sérico da PRL é mais elevado na mulher que tem atividade genital (2-20 ng/ml) que na mulher em menopausa (2-12 ng/ml) e no homem (2-13 ng/ml) (Jaffe et al., 1973).

Durante o dia, os níveis de PRL plasmática apresentam uma curva oscilatória com poucas variações, simultânea a de LH e de FSH, mostrando que estas oscilações são moduladas pelo mesmo mecanismo neuroendócrino (Cetel & Yen, 1983). Como no caso de outros hormônios hipofisários, a PRL tem um ritmo bem particular nas 24 horas do dia: detecta-se um pico noturno durante o sono que ocorre entre 1 e 5 horas da manhã nas pessoas que têm um ritmo de vigília-sono clássico; a seguir os valores plasmáticos diminuem, voltando aos níveis basais 1 ou 2 horas após o despertar (Nokin et al., 1972).

A principal função fisiológica da PRL é a indução e manutenção da lactação na mulher. Durante esta fase, a amamentação mantém uma hiperprolactinemia fisiológica, que é máxima no início da lactação, depois do parto, e que diminui progressivamente com a evolução da amamentação; durante este período ocorre uma redução da atividade ovariana acompanhada por amenorréia na mulher. Por outro lado, apresenta, também, uma ação sobre a



reprodução, uma vez que vários resultados experimentais mostram uma ação direta da mesma sobre o ovário; o líquido folicular também contém PRL, já que sua concentração aumenta durante a maturação folicular e diminui no momento da ovulação (Dewailly et al., 1984; Meites, 1988).

Outros fatores exógenos podem provocar a liberação da PRL: estresse, exercício com esforço prolongado, durante a alimentação, hipoglicemia e estímulo táctil do mamilo do seio (Baker et al., 1982). A PRL pode ser encontrada no líquido amniótico, no líquido céfalo-raquídeo, no líquido seminal e no leite materno humano e de outros vertebrados (Gala et al., 1975; Bartke, 1980). Suas concentrações nestes líquidos biológicos nem sempre guardam correlação com os valores plasmáticos.

### 5.3.1 Prolactina e Imunidade

A interação entre o sistema neuroendócrino e o sistema imune é cada vez mais evidente, sendo objeto de numerosas investigações (Blalock, 1989). A hipófise secreta hormônios imunoestimulantes (PRL e hormônio de crescimento) e hormônios imunossupressores (ACTH) que estão implicados no controle das funções imunes (Dewailly et al., 1984). Neste contexto, uma série de estudos indicam que a PRL pode ser considerada como um agente essencial da regulação da resposta imune. Enquanto exerce, principalmente, uma ação sobre a lactação e a reprodução, o que tem sido bem demonstrado na literatura, tem havido também investigações sobre o papel desse hormônio na função de células imunocompetentes (Berczi et al., 1981; Haddock Rusell, 1988; Yu & Lee 1988; Murphy et al., 1995).

Foi claramente estabelecido que a PRL pode ativar a proliferação linfocitária e aumentar a atividade das células NK e LAK *in vitro* (Bernton et al., 1988; Yu & Lee, 1988; Haddock Rusell, 1988; Murphy et al., 1995). Este hormônio contribui também para a ontogenia do sistema imunitário tímico e a administração neonatal de anticorpos anti PRL em camundongos, pode alterar o desenvolvimento e a maturação linfócitos T e B do baço e do timo (Haddock Rusell et al., 1988). Além disso, receptores de PRL foram identificados em linfócitos T (células CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>), linfócitos B e em células NK humanas (Murphy et al., 1995). Os linfócitos apresentam mRNA que pode hibridizar com o cDNA da PRL e assim levam a formação deste hormônio, quando são estimulados por mitógenos ou por antígenos (Haddock Rusell, 1988). Macrófagos apresentam também receptores de PRL e, como os linfócitos, são capazes de produzir uma substância semelhante a ela. Estes resultados sugerem um efeito adjuvante da PRL, que pode ser associado à estimulação da atividade macrófágica (direta ou indireta por via do IFN- $\gamma$  produzido por linfócitos T) (Bernton et al., 1988; Murphy et al., 1995). Por outro lado, a ciclosporina A, agente imunodepressor, se fixa sobre os mesmos receptores que a PRL, impedindo desta maneira a ação da mesma (Hiestand et al., 1986).

A PRL também foi associada com a auto-imunidade. Dados recentes demonstraram que a administração *in vivo* de PRL ou transplantes singênicos da parte anterior da hipófise, aceleram fenômenos auto-imunes em cepas de camundongos predispostos a desenvolver processos auto-imunes; a administração de bromocriptina, um inibidor da síntese de PRL, pode retardar o aparecimento desta patologia. Os camundongos NZB auto-imunes apresentam receptores de PRL, que não estão presentes em linfócitos de camundongos controles normais (Murphy et al., 1995).

### 5.3.2 Prolactina e a Infecção Experimental por *T. cruzi*

O papel da PRL sobre a regulação das respostas imunes parasitárias não tem sido estudado. Na infecção experimental por *T. cruzi*, os mecanismos de proteção e de resistência dependem, essencialmente, de fenômenos como fagocitose e citotoxicidade celular dependente dos anticorpos (ADCC), principalmente devido a macrófagos e a polimorfonucleares (Okabe et al., 1980; Nogueira, 1986). A função primordial de células NK, células CD4<sup>+</sup>

e CD8<sup>+</sup> tem sido demonstrada no controle da parasitemia e no aparecimento de fenômenos patológicos de autoimunidade na infecção experimental por *T. cruzi* (ver Capítulo 4). Estes elementos da resposta imunitária podem ser assim um alvo preferencial direto ou indireto da ação da PRL.

Por outro lado, alguns resultados obtidos durante a infecção experimental por *T. cruzi* em camundongos (fêmeas grávidas e lactantes) (Rivera et al., 1991) permitem considerar, ainda, a ação modulatória da PRL sobre a infecção. Estes resultados indicam uma ação benéfica da lactação, aumentando a resistência dos animais infectados e confirmando estudos prévios usando outras cepas de camundongos e de *T. cruzi* (Krampitz & Disko, 1966).

A lactação reduz a mortalidade durante a fase aguda da infecção, mas os camundongos infectados foram incapazes de controlar sua parasitemia. Esta incapacidade de reduzir a população parasitária em uma infecção adquirida durante o período de lactação foi também observada em outras infecções parasitárias de animais domésticos e de laboratório e poderia estar relacionada com a imunossupressão das células T observada durante a gravidez e a lactação (Lloyd, 1983).

Na infecção por *T. cruzi*, os trabalhos de Trischmann (1983) demonstram que no início da fase aguda, quando a parasitemia aumenta, o controle da infecção está associado, essencialmente, a linfócitos T, sendo independente dos anticorpos. Os linfócitos CD4 Th<sub>1</sub> e Th<sub>2</sub> produzem linfocinas capazes de ativar as células efetoras, participando, dessa maneira, da eliminação dos parasitas (Golden & Tarleton, 1991; Tarleton, 1991) e contribuindo para a síntese de anticorpos; estes últimos seriam responsáveis pela eliminação dos parasitas e pela manutenção da imunidade durante a fase crônica. A capacidade do camundongo lactante de retardar ou evitar as consequências letais de uma parasitemia elevada poderia estar relacionada com as alterações induzidas pela interação da rede de hormônios e citocinas. Assim, o grande aumento de PRL endógena, observado durante a lactação, poderia estar relacionado com o estímulo das respostas imunes antiparasitárias e participar no controle da infecção de camundongos lactantes. Evidentemente esta hipótese necessita de mais investigações.

Finalmente, uma diferença sexual importante tem sido demonstrada na resistência à infecção por *T. cruzi* entre camundongos machos e fêmeas (Hauschka, 1947; Souza, 1999): os primeiros são mais sensíveis. Assim, a prolactinemia e os níveis de fixação de PRL sobre seus receptores são menores em machos que em fêmeas como assinalado no caso de algumas cepas de camundongos (Kelly et al., 1974). Este nível baixo poderia contribuir para explicar a diferença sexual observada na resistência à infecção.

## Referências Bibliográficas

- AHMED, S.A.; PENHALE, W.J. & TALAL, N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanism of sex hormone action. *American Journal of Pathology*, 121:531-551, 1985.
- ANDRADE, Z. A. Pathology of the autonomic nervous system in Chagas' cardiopathy. Chagas' disease and the nervous system. *PAHO Scientific Publication* 5471:212-221, 1994.
- ANDRADE, Z. & ANDRADE S. Pathological findings in Chagas' disease. In: *Actualizaciones en la Enfermedad de Chagas*, 1993. Córdoba: Congreso Nacional de Medicina, p. 79-94.
- ANDRADE, Z. A.; ANDRADE, S. G. & SADIGURSKY, M. Damage and healing in the conducting tissue of the heart an experimental study in dogs infected with *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Pathology*, 143:93-101, 1984.
- ARAÚJO-JORGE, T. C.; LAGE, M. J. F.; RIVERA, M. T.; CARLIER, Y. & VAN LEUVEN, F. *Trypanosoma cruzi*: Enhanced  $\alpha$ -macroglobulin levels correlate to resistance of BALBc/J mice to a cute infection. *Parasitology Research*, 78:215-221, 1992.
- AUBERT, M. L.; GRUMBACH, M. M. & KAPLAN, S. L. The ontogenesis on human fetal hormones. III. Prolactin. *Journal of Clinical Investigation*, 56:155-164, 1975.
- AYALA, J. & KIERSZENBAUM, F. Regulation of *Trypanosoma cruzi* infectivity by  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic agonists: Desensitization produced by prolonged treatments of increasing agonist concentration. *Parasitology*, 100:429-434, 1990.
- BAKER, E. R.; MATHUR, R. S.; LANDGREBE, S. C.; MOODY, L. O. & WILLIAMSON, H. O. Plasma gonadotropins, prolactin and steroid hormone concentrations in female runners immediately after a long-distance run. *Sterility*, 38:38-41, 1982.

- BARBEE, R. A.; HICKS, M. J.; GROSSEL D. & SANDO C. The maternal immune response in coccidioidomycosis. Is pregnancy a risk factor for serious infection? *Chest*, 100:709-715, 1991.
- BARBOSA, A. J. A.; PITOLA, J. E. H. & TAFURI W. L. Incidência da cardiopatia chagásica em 15.000 necrópsias consecutivas e sua associação com os “megás”. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 4:219-223, 1970.
- BARTKE, A. Role of prolactin in reproduction in male mammals. *Federation Proceedings*, 39:2577-2581, 1980.
- BENTEN, W. P.; WUNDERLICH F. & MOSSMANN H. *Plasmodium chabaudi*: Estradiol suppresses acquiring, but not once-acquired immunity. *Experimental Parasitology*, 75:240-247, 1992.
- BERCZI, I.; NAGY, E.; KOVACS, K. & HOVATH, E. Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones. *Acta Endocrinologica*, 98: 506-513, 1981.
- BERNTON, E. W., MELTZER, M. S. & HOLADAY, J. Suppression of macrophages activation and T-lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science*, 239: 401-404, 1988.
- BERRIDGE, M. J. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*, 361:315-325, 1993.
- BLALOCK, J. E. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiological Reviews*, 69:32, 1989.
- BORDA, E. S.; PASCUAL, J.; COSSIO, P. M.; VEGA, M.; ARANA, R. & STERIN-BORDA, L. A circulating IgG in Chagas disease which binds to  $\beta$ -adrenoreceptor of myocardium and modulates its activity. *Clinical Experimental Immunology*, 57:679-682, 1984.
- BORGES, M. M.; MOLO D. A. & TEIXEIRA M. L. Infecção experimental do *Calomys callosus* Rodentia Cricetidae com *Trypanosoma cruzi*. *Revista de Saúde Pública de São Paulo*, 16:233-242, 1982.
- BRABIN, L. The epidemiological significance of Chagas' disease in women. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 87:73-79, 1992.
- BRENER, Z. & KRETTLI, A. U. Immunology of Chagas' disease. In: *Modern Parasite Biology: Cellular, Immunological and Molecular Aspects*. 1990. Cap. 13, p. 247-361.
- BRENT, L. & MEDAWAR, P. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. VII. The normal lymphocyte transfer reaction. *Proceedings of Royal Society London Biological Science* 165:281-307, 1966.
- BUCKLEY, C. E. & DORSEY, F. C. Serum immunoglobulin levels throughout the life-span of healthy man. *Annals Internal Medicine*, 75:673-682, 1971.
- BUNDY, D. A. P. Sexual effects on parasite infection. *Parasitology Today*, 4:186-189, 1988.
- BUTTERWORTH, M.; MCCLOLAN, B. & ALLANSMITH, M. Influence of sex in immunoglobulin levels. *Nature*, 214:1224-1225, 1967.
- CASTRO, C.; MACEDO, V.; REZENDE, J. M. & PRATA, A. Longitudinal radiologic study of the esophagus, in an endemic area of Chagas disease, in a period of 13 years. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 27:227-233, 1994.
- CETEL, N. S. & YEN, S. S. Concomitant pulsatile release of prolactin and LH in hypogonadal women. *Journal of Clinical and Endocrinologic Metabolism*, 56:1313-1315, 1983.
- CHAGAS, C. & VILLELA, E. Forma cardíaca de trypanosomiase americana. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 14:5-61, 1922.
- CHAPADEIRO, E.; BERALDO, P. S. S.; JESUS, P. C.; OLIVEIRA, W. P. & JUNQUEIRA, L. F.. Lesões em ratos Wistar inoculados com diferentes cepas de *Trypanosoma cruzi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 21:95-103, 1988.
- CHAPMAN JR, W. L.; HANSON, W. L. & WAITS, V. B. The influence of gonadectomy of host on parasitemia and mortality of mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Parasitology*, 61:213-216, 1975.
- CLEMENS, J. A. & SHAAR, J. Control of prolactin secretion in mammals. *Federation Proceedings*, 39:2588-2592, 1980.
- COTTREL, B. J.; PLAYFAIR, J. H. L. & DE SOUSA B. The effect nonspecific immunostimulation on murine malaria. *Experimental Parasitology*, 43:45-53, 1977.
- DA SILVEIRA, J. F.; ZINGALES, B. & COLLI, W. Characterization of an adenyl cyclase activity in particulate preparations of epimastigote forms of *Trypanosoma cruzi*. *Biochimica Biophysica Acta*, 481:722-733, 1977.
- DE CASTRO, S. L. & LUZ, M. R. M. P. The second messenger cyclic 3';5'-adenosine monophosphate in pathogenic microorganisms with special reference to protozoa. *Canadian Journal of Microbiology*, 39:473-479, 1993.
- DE CASTRO, S. L. & OLIVEIRA, M. M. Radioligand binding characterization of  $\beta$ -adrenergic receptors in the protozoa *Trypanosoma cruzi*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 87C:5-8, 1987.
- DE CASTRO, S. L.; MEIRELLES, M. N. L. & OLIVEIRA, M. M. *Trypanosoma cruzi*: Adrenergic modulation of cyclic AMP role in proliferation and differentiation of amastigotes in vitro. *Experimental Parasitology*, 64:368-273, 1987.
- DE CASTRO, S. L.; SOUZA, W. & MEIRELLES, M. N. L. Cytochemical localization of adenylate cyclase in the three developmental forms of *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Protozoology*, 38:580-583, 1991.

- DEWAILLY, D.; BUVAT, J. & FOSSATI, P. Physiologie de la prolactine. *Encyclopaedia Médicale et Chirurgique*. Paris, France: Glandes-Nutrition, 1984. 10017 M, 1-14
- DIAS, J. C. P. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical-epidemiological review. *Revista da Sociedade Brasileira Tropical*, 22:147-156, 1989.
- DIAS, J. C. P. Epidemiology of Chagas disease In: *Chagas' disease (American trypanosomiasis): Its impact on transfusion and clinical medicine*, 1992. São Paulo: ISBT, p. 49-80.
- DRUTZ, D. J. & CATANZARO, A. Coccidioidomycosis. State of the art. *American Review of Respiratory Diseases*, 117:559-585, 1978.
- EIDINGER D. & GARRETT T. J. Studies of the regulatory effects of the sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation. *Journal of Experimental Medicine*, 136:1098-1116, 1972.
- EL-BOULAQI, H. A.; EL-REFAIE, S. A.; BASSIOUNY, G. A. & AMIN, F. M. A. The relation between *Trichomonas vaginalis* and contraceptive measures. *Journal of Egyptian Society of Parasitology*, 14:495-499, 1984.
- ELOI-SANTOS, S.; OLSEN, N. J.; CORREA-OLIVEIRA, R. & COLLEY, D. G. *Schistosoma mansoni*: Mortality, pathophysiology, and susceptibility differences in male and female mice. *Experimental Parasitology*, 75:168-175, 1992.
- FALASCA, C. A.; GILI, M.; GRANA, D.; GÓMEZ, E.; ZOPPI, J. & MARESO, E. Chronic myocardial damage in experimental *Trypanosoma cruzi* infection of a new world primate, *Cebus* sp. monkey. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 32:151-161, 1990.
- FURR, P. M. & ROBINSON, D., 1989. Oestradiol-induced infection of the genital tract of female mice by *Mycoplasma hominis*. *Journal of General Microbiology*, 135: 2743-2749.
- GALA, R. R.; SINGHAKOWINTA, A. & BRENNAN, M. J. Studies on prolactin in human serum, urine and milk. *Hormone Research*, 6:310-320, 1975.
- GOBLE, F. C. Studies on experimental Chagas' disease in mice in relation to chemotherapeutic testing. *Journal of Parasitology*, 37:408-414, 1951.
- GOBLE, F. C. & KNOPKA, K. Sex as a factor in infections disease. *Science*, 35:325-346, 1973.
- GOLDEN, J. M. & TARLETON, R. L. *Trypanosoma cruzi*: Cytokine effects on macrophage trypanocidal activity. *Experimental Parasitology*, 72:391, 1991.
- GONÇALVES, M. F.; ZINGALES, B. & COLLI, W. cAMP phosphodiesterase and activator protein of mammalian cAMP phosphodiesterase from *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 1:107-118, 1980.
- GONZALES-PERDOMO, M.; ROMERO, P. & GOLDENBERG, S. cAMP and adenylate cyclase activators stimulate *Trypanosoma cruzi* differentiation. *Experimental Parasitology*, 66:205-212, 1988.
- GREENBLATT, H. C. & ROSENSTREICH, D. L. *Trypanosoma rhodesiense* infection in mice: Sex dependence of resistance. *Infection & Immunity*, 43:337-340, 1984.
- GROSSMAN, C. Possible underlying mechanisms of sexual dimorphism in the immune response, fact and hypothesis. *Journal of Steroid Biochemistry*, 34: 241-251, 1989.
- HADDOCK RUSSELL, D. Prolactin and immunomodulation. In: *Prolactin gene family and its receptor*, 1988. Elsevier Science Publishers BV (Biomedical division), p. 155-165.
- HADDOCK RUSSELL, D.; MILLS, K. D.; TALAMANTES, F. J. & HOWARD, A. B. Neonatal administration of prolactin antiserum alters the developmental pattern of T and B lymphocytes in the thymus and spleen of Balb/C female mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 85:7404-7407, 1988.
- HAUSCHKA, T. S. Sex of host as a factor in Chagas' disease. *Journal of Parasitology*, 33: 399-404, 1947.
- HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, F.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, R.; MÉNDEZ-TOVAR, L. J. & MANZANO-GAYOSSO, P. *Nocardia brasiliensis*: *In vitro* and *in vivo* growth response to steroid sex hormones. *Mycopatologia*, 132: 79-85, 1995.
- HIESTAND, P. E.; MAKLER, P.; NORDMANN, R.; GRIEDER, A. & PERMMONGKOL, C. Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporin. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 83:2599-2603, 1986.
- HOMO-DELARCHE, F.; FITZPATRICK, F.; CHRISTEFF, N.; NUNEZ, E. A.; BACH, J. F. & DARDENNE, M. Sex steroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity. *Journal Steroid Biochemistry Molecular Biology*, 40:619-637, 1991.
- IOSA, D.; DEQUATTRO, V.; LEE, D. D.; ELKAYAM, U. & PALMERO, H. Plasma norepinephrine in Chagas cardioneuromyopathy: A marker of progressive dysautonomia. *American Heart Journal*, 117:882-887, 1989.
- IOSA, D.; DEQUATTRO, V.; LEE, D. D.; ELKAYAM, U.; CAEIRO, T. & PALMERO, H. Pathogenesis of cardiac neuromyopathy in Chagas disease and the role of the autonomic nervous system. *Journal of Autonomic Nervous System*, 30: 583-588, 1990.



- JAFFE, R. B.; YUEN, B. H.; KEYE JR, W. R. & MIDGLEY JR, A. R. Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 117:757-773, 1973.
- JONES H. E. Superficial fungus infections of skin. In: *Infections diseases*, 3<sup>rd</sup> ed., 1983. Philadelphia: Harper & Row Publishers Inc., p. 966-978.
- KASS, E. H. Bacterium and pyelonephritis of pregnancy. *Archives Internal Medicine*, 105:196-198, 1960.
- KELLY, P. A.; POSNER, B. I.; TSUSHIMA, T. & FRIESEN, H. G. Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: Ontogenesis, effects of sex and pregnancy. *Endocrinology*, 95:532-539, 1974.
- KIERSZENBAUM, F.; KNECHT, E.; BUDZKO, D. B. & PIZZIMENTI, M. C. Phagocytosis: A defense mechanism against infection with *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Immunology*, 112:1839-1844, 1974.
- KITTA, E.; TAKAHASHI, S.; YASUI, K. & KASHIBA, S. Effect of estrogen (17 $\beta$  estradiol) on the susceptibility of mice to disseminated gonococcal infection. *Infection & Immunity*, 49:238-243, 1985.
- KITTA, S.; KITTA, C.; PAIZI-BIZA, P. & HENRY, L. A histological and immunohistochemical study of the changes induced in the brains of white mice by infection with *Toxoplasma gondii*. *British Journal of Experimental Pathology*, 65:67-74, 1984.
- KÖBERLE, F. Cardiopatia chagásica. *Hospital*, 53:311-346, 1958.
- KÖBERLE, F. Chagas heart disease. *Cardiology*, 52:82-90, 1968.
- KÖBERLE, F. The cause and the importance of nervous lesions in American trypanosomiasis. *Bulletin WHO*, 42:739-743, 1970.
- KRAMPITZ, H. E. & DISKO, R. Retardation of parasitemia, prolongation of life or survival of lactating mice in infections with *Trypanosoma cruzi*. *Nature*, 209:526, 1966.
- KRIEGER, M. A.; D'ESCOFFIER, L. N. & GOLDENBERG, S. Signal transduction and role of G-proteins coupled receptors in *Trypanosoma cruzi* metacyclogenesis: Use of functional expression in *Escherichia coli* for the cloning *Trypanosoma cruzi*-adrenergic receptor. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 90 (Suppl.):109, 1995.
- LARANJA, F. S.; DIAS, E.; NÓBREGA, G. & MIRANDA, A. Chagas' disease: A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*, 14:1035-1060, 1956.
- LLOYD, S. Effect of pregnancy and lactation upon infection. *Veterinary Immunology & Immunopathology*, 4:153-176, 1983.
- LUEBKE, R. W.; LUSTER, M. I.; DEAN, J. H. & HAYES, H. T. Altered host resistance to *Trichinella spiralis* infection following subchronic exposure to diethylstilbestrol. *International Journal of Immunopharmacology*, 6:609-617, 1984.
- LYNCH, N. R.; YARZABAL, L.; VERDE, O.; AVILA, J. L.; MONZON, H. & CONVIT, J. Delayed-type hypersensitivity and immunoglobulin E in American cutaneous leishmaniasis. *Infection & Immunity*, 38:877-881, 1982.
- MAGUIRE, J. H.; MOTT, K. E.; LEHMAN, J. S.; HOFF, R.; MUNIZ, M.; GUIMARÃES, A. C.; SHERLOCK, I. & MORROW, R. H. Relationship of electrocardiograph abnormalities and seropositivity to *Trypanosoma cruzi* within a rural community in Northeast Brazil. *American Heart Journal*, 105:287-294, 1983.
- MAUKAU, S. K. Host sex and sex hormones as a factor affecting *Trypanosoma lewisi* population in white rats. *Japanese Journal of Parasitology*, 24:379-385, 1975.
- MEITES, Y. Biologicals functions of prolactin in mammals. In: *Prolactin gene family and its receptor*, 1988. Amsterdam: Elsevier Science, p. 123-130.
- MELLO-AIRES, M. *Fisiologia*. 1991. Rio de Janeiro: Guanabara/Koogan S.A.
- MELLO, D. A.; VALIIN, E. & TEIXEIRA, M. L. Alguns aspectos do comportamento de cepas silvestres do *Trypanosoma cruzi* em camundongos e *Calomys callosus callosus* Rodentia. *Revista de Saúde Pública de São Paulo*, 13:314-332, 1979.
- MORRIS, S. A.; TANOWITZ, H. B.; FACTOR, S. A.; BILEZIKIAN, J. P. & WITTNER, M. Myocardial adrenergic adenylate cyclase activity in acute murine Chagas' disease. *Circulation Research*, 62:800-810, 1988.
- MORRIS, S. A.; TANOWITZ, H. B.; MAKMAN, M.; HATCHER, V.; BILEZIKIAN, J. P. & WITTNER, M. *Trypanosoma cruzi*: Infection of human umbilical vein endothelial cells alters cAMP metabolism. *Experimental Parasitology*, 74:69-76, 1992.
- MOTA, E. A.; GUIMARÃES, A. C.; SANTANA, O.; SHERLOCK, I.; HOFF, R.; WOLER, T. H. A nine-year prospective study of Chagas' disease in a well-defined rural population in Northeast Brasil. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 42:429-440, 1990.
- MOTA, E.; TODD, C. W.; MAGUIRE, J. H.; PORTUGAL, S. D.; SANTANA, O.; RIBEIRO FILHO, R. & SHERLOCK, I. A. Megaesophagus and seroreactivity to *Trypanosoma cruzi* in a rural community in Northeast Brazil. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 33:8220-8226, 1984.
- MURPHY, W. J.; HALLGER, R. & LONGO, D. L. Effects of growth hormone and prolactin immune development and function. *Life Sciences*, 57:1-14, 1995.

- NIALL, H. D. The chemistry of prolactin. In: *Prolactin*. 1981. NY: Elsevier p. 1-17.
- NICOL, T.; BILBEY, D. L. J.; CHARLES, L. M.; CORDINGLEY, J. L. & VERNON-ROBERTS, B. Oestrogen: The natural stimulant of body defence. *Journal of Endocrinology*, 30:277-291, 1964.
- NISHIZUKA, Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*, 258:607-614, 1992.
- NOGUEIRA, N. American trypanosomiasis, antigens and host parasite interactions. In: *Parasite antigens: Toward new strategies for vaccines*. 1986. p. 91-110.
- NOKIN, J.; VEKEMANS, M.; L'HERMITE, M. & ROBYN, C. Circadian periodicity of serum prolactin concentration in man. *British Medical Journal*, 3:561-562, 1972.
- OKABE, K.; KIPNIS, T. L.; CALICH, V. L. G. & DIAS DA SILVA, W. Cell-mediated cytotoxicity to *Trypanosoma cruzi*. I. Antibody dependent cell mediated cytotoxicity to trypomastigotes bloodstream forms. *Clinical Immunology & Immunopathology*, 46:344, 1980.
- OLIVEIRA, J. S. M. Cardiopatia chagásica experimental. *Revista Goiana de Medicina*, 15:77-133, 1969.
- OLIVEIRA, J. S. M.; MELLO DE OLIVEIRA, J. A. & LIMA FILHO, E. C. Apical aneurism of Chagas' heart disease. *British Heart Journal*, 46:432-437, 1981.
- OLIVEIRA, M. M.; ANTUNES, A. & DE MELLO, F. G. Growth of *Trypanosoma cruzi* epimastigotes controlled by shifts in cAMP mediated by adrenergic ligands. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 11:283-292, 1984.
- OLIVEIRA, M. M., ROCHA, E. D., RONDINELLI, E., ARNHOLDT, V. & SCHARFSTEIN, J. Signal transduction in *Trypanosoma cruzi*: Opposite effects of adenylcyclase and phospholipase C systems in growth control. *Molecular Cellular Biochemistry*, 124:91-99, 1993.
- PAHO. Chagas' disease and the nervous system. *Scientific Publication* no. 547, 1994.
- PASCUAL, J.; BORDA, E. & STERIN-BORDA, L. Chagasic IgG modifies the activity of sarcolemmal ATPases through a  $\beta$ -adrenergic mechanism. *Life Science*, 40: 313-319, 1987.
- PELECH, S.L. Networking with protein kinases. *Current Biology*, 3:513-515, 1993.
- PETRY, K. & VAN VOORHIS, W. C. Antigens of *Trypanosoma cruzi* that mimic mammalian nervous tissues: Investigations of their role in the autoimmune pathophysiology of chronic Chagas disease. *Research Immunology*, 142:151-156, 1991.
- POSTAN, M.; DVORAK, J. A. & MCDANIO, J. P. Studies of *Trypanosoma cruzi* clones in inbred mice. I. A comparison of the course of infection of C3H/HEN<sup>-</sup> mice with two clones isolated from a common source. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 32:497-506, 1983.
- PRADO JR, J. C.; LEAL, M. P.; ANSOMO-FRANCI, J. A.; DE ANDRADE JR, H. F. & KLOETZEL, J. K. Influence of female gonadal hormones on the parasitemia of female *Calomys callosus* infected with the Y strain of *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology Research*, 84:100-105, 1998.
- PRADO JR, J. C.; LEVY, A. M.; LEAL, M. P.; BERNARD, E. & KLOETZEL, J. K. Influence of male gonadal hormones on the parasitemia and humoral response of male *Calomys callosus* infected with the Y strain of *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology Research*, 85:826-829, 1999.
- PUFFER, R. R. & GRIFFITH, G. H. Características de la mortalidad urbana. Washington DC. *PAHO Scientific Publication*, 151, 1968.
- PUNG, O. J. & LUSTER, M. I. *Toxoplasma gondii*: Decreased resistance to infection in mice due to estrogen. *Experimental Parasitology*, 61:48-56, 1986.
- PUNG, O. J.; LUSTER, M. I.; HAYES, H. T. & RADER, J. Influence of steroid and nonsteroid sex hormones on host resistance in mice: Increased susceptibility to *Listeria monocytogenes* after exposure to estrogenic hormones. *Infection & Immunity*, 46:301-307, 1984.
- PUNG, O. J.; TUCKER, A. N.; VORE, S. J. & LUSTER, M. I. Influence of estrogen on host resistance: Increased susceptibility of mice to *Listeria monocytogenes* correlates with depressed production of interleukin 2. *Infection & Immunity*, 50:91-96, 1985.
- RANGEL-ALDAO, R.; ALLENDE, O.; TRIANA, F.; PIRAS, R.; HENRIQUEZ, D. & PIRAS, M. Possible role of cAMP in the differentiation of *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 22:39-43, 1987.
- RANGEL-ALDAO, R.; TOVAR, G. & DE RUIZ, M.L., 1983. The cAMP receptor protein of *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Biological Chemistry*, 258: 6979-6983.
- RANK, R. G.; WHITE, H. J.; HOUGH, A. J.; PASLEY, J. N. & BARRELA, A. L. Effect of estradiol on chlamydial genital infection in female guinea pigs. *Infection & Immunity*, 38:699-705, 1982.
- RASSI JR, A. Simpósio "ABC" Doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 65: 4, 1995.



- RESTREPPPO, A.; SALAZAR, M. E.; CANO, L. E.; STOVER, E.P.; FELDMAN, D. & STEVENS, D. A. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: Implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infection & Immunity*, 46: 346-353, 1984.
- REZENDE, J. M. Chagasic mega syndromes and regional differences, New Approaches in American Trypanosomiasis Research. *PAHO Scientific Publication* 318:195-205, 1975.
- RIBEIRO DOS SANTOS, R. & HUDSON, L. Denervation and the immune response in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Clinical Experimental Immunology*, 44: 349-354, 1981.
- RIVERA, M. T.; THIBAUT, G. & CARLIER, Y. Lactation reduces mortality but not parasitaemia during the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene*, 85:603-604, 1991.
- RIVERA-VANDERPAS, M. T.; RODRIGUEZ, A. M.; AFCHAIN, D.; BAZIN, H. & CAPRON, A. *Trypanosoma cruzi*: Variation in susceptibility of inbred strains of rats. *Acta tropica*, 40:5-10, 1983.
- ROBERTS, C. W.; CRUICKSHANK, S. M. & ALEXANDER, J. Sex-determined resistance to *Toxoplasma gondii* is associated with temporal differences in cytokine production. *Infection & Immunity*, 63:2549-2555, 1995.
- ROBERTS, C. W.; FERGUSON, D. J.; JEBBARI, H.; SATOSKAR, A.; BLUETHMANN, H. & ALEXANDER, J. Different roles for interleukin-4 during the course of *Toxoplasma gondii* infection. *Infection & Immunity*, 64:897-904, 1996.
- ROWE, D. S. Quantitative estimation of immunoglobulins and other serum proteins by immunological methods. *Clinical Chimica Acta*, 22:43, 1968.
- SHINOMIYA, N.; TSURU, S.; TSUGITA, M.; KATSURA, Y.; TAKEMURA, T.; ROKUTANDA, M. & NOMOTO, K. Thymic depletion in pregnancy: Kinetics of thymocytes and immunologic capacities of the hosts. *Journal Clinical Laboratory Immunology*, 34:11-22, 1991.
- SMITH, S. M. Role de a prolactin in regulating gonadotropin secretion and gonad function in female rats. *Federation Proceedings*, 39:2571-2576, 1980.
- SOUZA, E. M. *Modulação induzida por estradiol na fase aguda da infecção por Trypanosoma cruzi em camundongos*, 1999. Tese de mestrado, Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz.
- ST CLAIR, M. C.; RILEY, L. K.; FRANKLIN, C. L.; BESCH-WILLIFORD, C. L. & HOOK JR, R. R. Experimentally induced intravaginal *Trichomonas foetus* infection in the estrogenized mouse. *Laboratory Animal Science*, 44:430-435, 1994.
- STYRT, B. & SUGARMAN, B. Estrogens and infection. *Reviews Infectious Diseases*, 13:1139-1150, 1991.
- SUTHERLAND, E. W. Studies on the mechanism of hormone action. *Science*, 177:401-408, 1972.
- TAFURI, W. L. Pathogenesis of lesions of the autonomic nervous system of the mouse in experimental acute Chagas' disease. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 19:405-417, 1970.
- TALAMANTES, F.; ELGREN, L.; MARKOFF, E.; WOODARD, S. & MADRID, J. Phylogenetic distribution, regulation of secretion, and prolactin-like effects of placental lactogens. *Federation Proceedings*, 39:2582-2585, 1980.
- TARLETON, R. L. The role of T-cell subpopulation in experimental Chagas' disease. *Research in Immunology*, 142:130-133, 1991.
- TEIXEIRA, A. R. L.; FIGUEIREDO, F.; REZENDE, F. J. & MACEDO, V. Chagas' disease: A clinical, parasitological, immunological and pathological study in rabbits. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 32:258-272, 1983.
- TEIXEIRA, A. R. L.; TEIXEIRA, M. L. & SANTOS-BUCH, C. A. The immunology of experimental Chagas disease. IV. Production of lesions in rabbit similar to those of chronic Chagas disease in man. *American Journal of Pathology*, 80:163-180, 1975.
- TOIVANEN, P. Enhancement of staphylococcal infection in mice by estrogens. *Annals Medical Experimental Biology*, 45:138-146, 1967.
- TORRUELLA, M.; FLAWIÁ, M. M.; EISENSCHLOS, C.; MOLINA E VEDIA, L.; RUBINSTEIN, C. P. & TORRES, H. N. *Trypanosoma cruzi* adenylate cyclase activity. Purification and characterization. *Biochemical Journal*, 234:145-150, 1986.
- TRISCHMANN, T. M. Non-antibody mediated control of parasitemia in acute experimental Chagas' disease. *Journal of Immunology*, 130:1953-1957, 1983.
- VAN ANDO, R. A.; FRANKLIN, C. L.; ST CLAIR, M. C.; RILEY, L. K.; BESCH-WILLIFORD, C. L. & HOOK JR, R. R. Lesions of experimental genital *Trichomonas foetus* infections in estrogenized BALB/C mice. *Veterinary Pathology*, 33:407-411, 1996.
- VAUGHAN, J. E. & RAMIREZ, H. Coccidioidomycosis as a complication of pregnancy. *Cal. Medicine*, 74:121-125, 1951.
- WANG, R. & BOOSEVIC, M. Estradiol increases susceptibility of goldfish to *Trypanosoma danilewskyi*. *Development Comparative Immunology*, 18:377-387, 1994.
- WIDMER, C. G. & AZEVEDO, E. S. Sexo do hospedeiro humano e o desenvolvimento de formas parasitárias do *Trypanosoma cruzi* no miocárdio. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 14:109-113, 1972.

- WIRTH, J. J. & KIERSZENBAUM, F. Inhibitory action of elevated levels of adenosine-3':5' cyclic monophosphate on phagocytosis: Effects of macrophage-*Trypanosoma cruzi* interaction. *Journal of Immunology*, 129:2759-2762, 1982.
- YU LEE, L. Y. Prolactin: Role in T-cell proliferation. Molecular basis of the immune response, Bona (ed). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 546:245-247, 1988.