

ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DO ENCÉFALO NA FORMA CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS.

ARISTIDES CHETO DE QUEIROZ**

RESUMO

O trabalho mostra o estudo anatomopatológico dos encéfalos em 114 casos da forma crônica da doença de Chagas. Em 70,1% dos casos, os encéfalos apresentavam aspecto macroscópico normal, enquanto 26,3% mostravam infartos cerebrais e 15,7% mostravam características de atrofia cerebral. O peso destes encéfalos, aparentemente reduzido, se mostrou dentro do padrão para o brasileiro adulto normal, quando comparado estatisticamente com o material publicado por Razo e Tafuri. As alterações histológicas verificadas em 100 casos estudados estavam representadas por lesões inespecíficas e provavelmente decorrentes dos fenômenos anoxicos da insuficiência cardíaca congestiva a que estiveram submetidos os pacientes em estudo. As mais proeminentes destas alterações foram: lesões neuronais isquêmicas, satelitose, perda neuronal cortical, tumefação endotelial com hiperplasias celular da parede de capilares corticais cerebrais e congestão. Em 3 casos foram vis-

tas encefalite focal sem elementos parasitários.

A análise deste estudo mostra que, exceto pelas lesões focais inflamatórias, todos os achados são inespecíficos e que podem aparecer em consequência da insuficiência cardíaca, não existindo qualquer evidência que possa responsabilizar o *T. cruzi* como causador. O material mostra portanto a falta de substrato morfológico para se admitir a existência da chamada forma nervosa crônica na doença de Chagas.

INTRODUÇÃO

No estudo do envolvimento do sistema nervoso central na doença de Chagas, já estão bem documentadas as lesões tissulares da forma aguda, as quais estão representadas por quadro histopatológico de meningoencefalite. Tais alterações tem sido demonstradas em trabalhos experimentais ou em material humano de autópsia 9, 26, 27, já tendo sido demonstrado também a existência de cêpas do *T. cruzi* estritamente neurotrópica 25, 29. O

* Trabalho realizado no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos, com auxílio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNP) SIP/08-016.

** Professor Assistente do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Universidade Federal da Bahia. Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). GoE

estudo da forma crônica entretanto não está tão definido, sendo poucas as contribuições científicas neste campo, mostrando que o acometimento do sistema nervoso central na forma crônica da doença é pouco conhecido. Apesar de descrita desde os trabalhos iniciais de Carlos Chagas 8, quando mencionou a chamada "forma crônica nervosa da doença de Chagas", esta entidade tem sido bastante discutida por trabalhos e revisões posteriores 11, 12, 17, 20, 21, sendo posta em dúvida por alguns autores, enquanto outros chegam mesmo a negar a sua existência.

Mais recentemente tem sido descritas alterações morfológicas encefálicas na forma crônica da doença, mais comumente representada por fenômenos trombo-embólicos para o encéfalo 5, 22, 23, atrofia cerebral 1, 2, 3, e alterações celulares da camada de Purkinje no cerebelo 4, 7. Tais alterações são consideradas corretamente pelos autores como inespecíficas e decorrentes provavelmente da insuficiência cardíaca existente. Atualmente o problema da existência ou não da chamada forma nervosa crônica da doença volta a adquirir uma maior importância principalmente porque Neurologistas e Psiquiatras estão com a atenção voltada para investigação de manifestações neuropsiquiátricas dos indivíduos chagásicos, 30, verificando o comportamento destes pacientes em inquéritos epidemiológicos realizados em hospitais psiquiátricos 24, e em enfermarias de neurologia 11. Nestes es-

tudos se tem procurado verificar a frequência e o tipo de manifestações em pacientes com positividade da reação de Machado-Guerreiro em comparação com grupos controles, incluindo a verificação do traçado do E.E.G. 10, 13, 14.

Trabalhando em uma área endêmica da doença, e dispondo de grande número de casos de autópsias de indivíduos portadores da forma crônica Chagásica, resolvemos fazer uma revisão mais ampla e cuidadosa das alterações anatomopatológicas do sistema nervoso central nesta doença. Este trabalho foi feito portanto na tentativa de trazer algum esclarecimento para o problema da chamada forma nervosa crônica da doença de Chagas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados os encéfalos de 114 casos de indivíduos autopsiados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Professor Edgard Santos e que foram ao óbito em decorrência de complicações da forma cardíaca da doença de Chagas, no período de 1971 a 1975. A partir de 1970 os encéfalos vem sendo estudados pelo mesmo patologista (A.C. Queiroz) o que permite uma melhor sistematização do trabalho de rotina. Em todos os casos foram realizadas autópsias completas com exames sistemáticos de todos os órgãos. Os encéfalos foram fixados em formol a 10% em suspensão por período variável de 25 a 30 dias e os blocos retirados para estudo histoló-

gico foram submetidos a técnica habitual de inclusão em parafina, cortados a espessura de 5 um e inicialmente coradas pela hematoxilina e eosina. Posteriormente novos cortes foram submetidos a coloração pelos métodos de Nissl, PAS, Weil para mielina. Cortes com microtomo de congelamento foram submetidos a coloração pelo método de Spielmeyer para mielina. Para melhor avaliação dos aspectos histológicos, foram tomados como grupos controles casos de atrofia não chagásica (atrofia senil) e casos de encéfalos normais. Os prontuários clínicos foram consultados para obtenção de dados pessoais e particularmente referentes a tempo de doença, grau de insuficiência cardíaca e reação de Machado-Guerreiro. Para o estudo do peso dos encéfalos os casos foram distribuídos de acordo com a idade e cada grupo dividido em subgrupos de acordo com o sexo. De cada grupo foi obtida a média aritmética e desvio padrão dos pesos dos encéfalos, tendo sido aplicado o teste de Student (teste t) para verificação da existência de diferenças estatísticas com os dados publicados por Razo e Tafuri (28) no estudo do peso do encéfalo normal do brasileiro adulto.

RESULTADOS

Todos os casos selecionados para o estudo, tiveram o diagnóstico firmado pelo quadro clínico laboratorial com positividade da região de Machado-Guerreiro e/ou alterações eletro-

cardiográficas mostrando comprometimento do sistema de condução. Do ponto de vista anatomopatológico, todos eram portadores de miocardite crônica difusa progressiva sendo demonstrado por vezes a presença das formas amastigotas do *T. cruzi* formando ninhos no interior de fibras cardíacas. A idade dos indivíduos nos casos estudados variou entre 11 a 70 anos, sendo que o maior número estava nas 3.^a, 4.^a e 5.^a décadas. Destes casos, 77 eram de indivíduos do sexo masculino e 37 do sexo feminino.

O resultado do estudo da média aritmética e desvio padrão dos pesos dos encéfalos por grupo etário e sexo está expresso na tabela 1.

A aplicação do teste do "t" de Student para comparação entre as médias não mostrou diferenças entre os nossos dados e os de Razo e Tafuri (28) a um nível de significância de 5%. As principais alterações macroscópicas observadas neste material estão relacionadas na tabela 2. Na maioria dos casos (70,1%) os encéfalos têm aspecto macroscópico normal. As alterações encontradas nos demais, representadas por atrofia cerebral e infartos cerebrais foram vistas de maneira isolada ou em associação, o que ocorreu em 8,7% (10 casos). A atrofia cerebral estava caracterizada por encéfalo com alargamento dos sulcos e estreitamento dos giros cerebrais envolvendo principalmente os lobos frontais e parietais (fig. 1) e por graus variáveis de dilatação

TABELA 1

PESO DO ENCÉFALO DO CHAGÁSICO CRÔNICO. ESTUDO COMPARATIVO COM OS DADOS DE RAZO E TAFURI (28) PARA ENCÉFALOS NORMAIS.

Idade e sexo	X ± s	N	Dados de Razo e Tafuri		
			N	Teste t	X ± s
20-29 H	1277 ± 132	13	1298	± 37	61 t74=1,07
M	1193 ± 79	7	1156	± 29	56 t63=1,20
30-39 H	1291 ± 128	12	1262	± 9	57 t69=0,76
M	1198 ± 88	10	1196	± 24	55 t65=0,18
40-49 H	1256 ± 121	15	1297	± 26	64 t79=1,30
M	1208 ± 101	10	1185	± 42	42 t52=0,68
50-59 H	1259 ± 97	14	1305	± 31	59 t73=1,77
M	1125 ± 66	3	1137	± 51	28 t31=0,32
60-69 H	1297 ± 114	10	1249	± 42	28 t38=1,28
M	1140 ± 65	15	1167	± 44	21 t36=1,39

X ± s - média aritmética e desvio padrão dos pesos dos encéfalos.
N número de encéfalos estudados.

TABELA 2

FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS DOS ENCÉFALOS EM CASOS CRONICOS DA DOENÇA DE CHAGAS. ESTUDO DE 114 CASOS.

ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS	N.º CASOS	%
Encéfalos normais	84	70,1
Atrofia cerebral	18	15,7
Fenômenos trombo-embólicos (Infartos)	30	26,3

do sistema ventricular, não sendo demonstrado qualquer evidência de obstrução na drenagem do líquido céfalo-raquideano e na ausência de lesões vasculares no polígono da base. A maioria dos casos de atrofia cerebral se concentrou na faixa etária compreendida entre 31 a 50 anos.

O maior número de casos foi encontrado entre os indivíduos que tiveram graus mais intensos de descompensação cardíaca e com duração de doença variando entre 6 a 12 meses. Os infartos foram mais frequentemente encontrados ao nível dos hemisférios cerebrais com maior

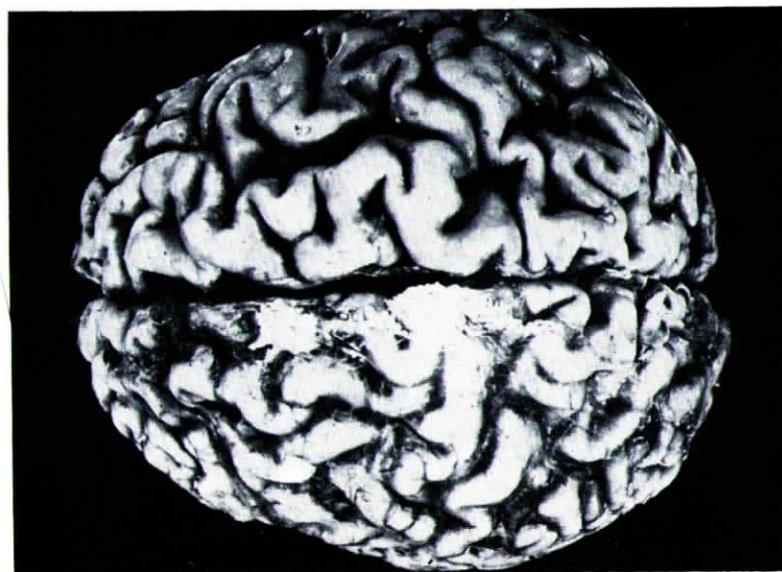


Fig. 1 — Atrofia cerebral em um caso crônico da doença de Chagas. É proeminente o alargamento dos sulcos e estreitamento dos giros cerebrais.

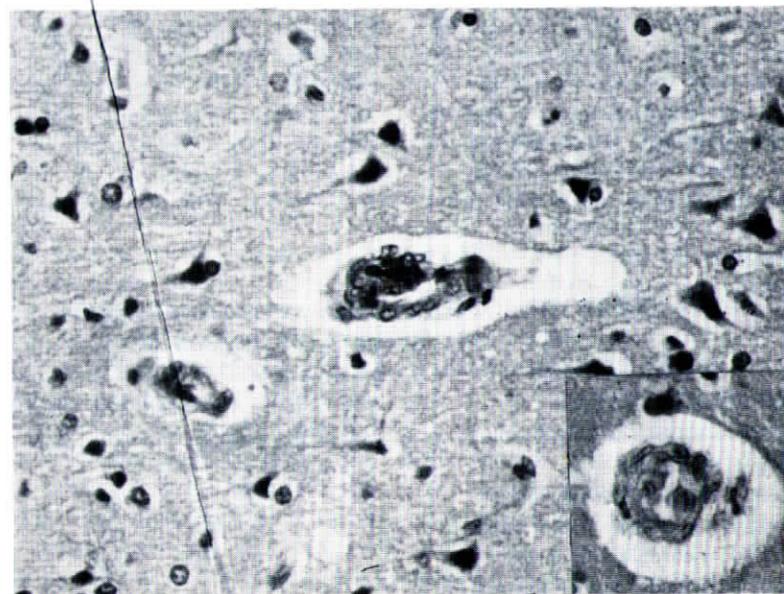


Fig. 2 — Seção de cérebro mostrando pequenos vasos corticais com endotélio tumefeito e hiper celularidade da parede. Observar as alterações isquêmicas de neuronios. H. & E. 400X.

comprometimento do lado direito, sendo os lobos occipitais, parietais e temporais os mais atingidos.

O cerebelo foi comprometido em apenas 3 casos. Do ponto de vista morfológico 68,7% dos casos apresentaram como lesões antigas e cisticadas sendo que somente 10 casos, correspondendo a 31,2%, se apresentaram como lesões recentes. O gráfico n.º 1 mostra a distribuição dos casos de infartos cerebrais de acordo com a faixa etária verificando-se um aumento da frequência com a idade. A tabela 3 mostra as principais alterações histológicas cerebrais observadas nos 100 casos que foram submetidos a exame microscópico. Dentre as alterações mais constantes estão a congestão do tecido nervoso e as alterações isquêmicas de neurônios corticais. Estas últimas, representadas por redução de volume do corpo celular do neurônio com núcleos hiper Cromáticos e triangulares e com retrações citoplasmáticas, foram encontradas nas várias áreas

do cortex cerebral incluindo o corno de Amon. A satellitose, representada por proliferação de oligodendrocitos na periferia de neurônios, foi vista tanto na cortex cerebral em camadas mais profundas, como ao nível do corno de Amon local onde se apresentava com maior intensidade. Em 41 casos, os capilares da cortex mostravam endotélio tumefeito com hiper celularidade da parede, tornando-se bastante proeminentes nas secções (fig 2). Graus variáveis de vacuolização grosseira da substância branca foram observados em 48 casos. Esta alteração, vista não só nas secções de cérebro mas também no cerebelo se mostrou negativa quando se pesquisou mielina. Aspécto menos proeminente neste estudo foi o encontrado de encefalite fodal, vista em 3 casos e de maneira esparsa. Estas alterações estavam representadas por acúmulos focais de células gliais e linfocitárias localizadas na substância branca, não tendo sido evidenciada a presença de parasitos (fig 3). Em um dos casos

TABELA 3

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS CEREBRAIS EM CHAGÁSICOS CRONICOS. ESTUDO DE 100 CASOS.

TIPO DE ALTERAÇÃO	N.º DE CASOS
Congestão vascular	77
Alterações isquêmicas neuronais	69
Vacuolização da substância branca	48
Perda de neurônio da cortex	42
Hiper celularidade capilar cortical	41
Satellitose	36
Encefalite focal	3

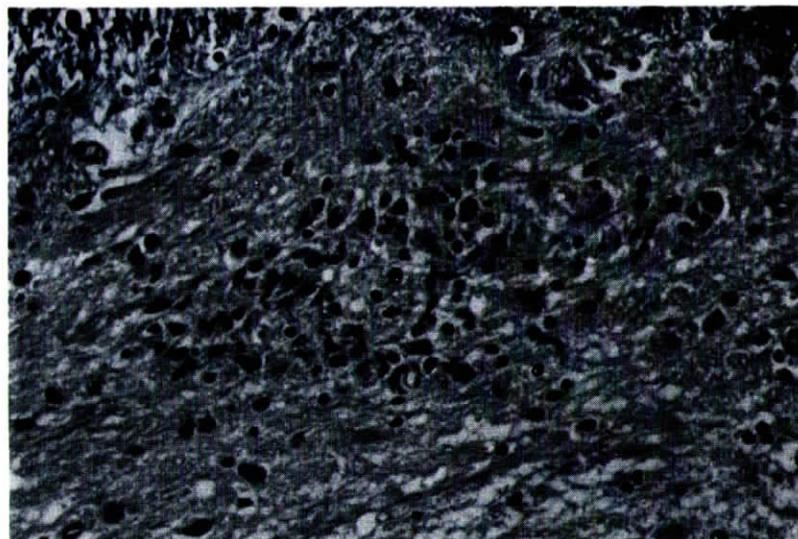


Fig. 3 — Encefalite focal e um caso de Chagas crônico. A lesão está constituída por célula mononucleada e reação glial (microglia) H+E 400x.

havia predominância perivascular do processo inflamatório.

O estudo comparativo das lesões histológicas entre os encéfalos de indivíduos chagásicos crônicos com e sem atrofia (encéfalos macroscopicamente normais) e os encéfalos com atrofia não chagásica (atrofia senil) mostrou como diferença mais marcante a maior frequência de alterações isquêmicas e perda de neurônios corticais neste último grupo e a maior frequência de hiper celularidade de capilares nos casos de encéfalos Chagásicos com e sem atrofia. Os demais parâmetros tomados para o estudo, que foram satellitose, vacuolização grosseira de substância branca, congestão vascular, não mostraram diferenças significativas. No estudo particular do cerebelo, o aspécto mais proeminente foi observado ao exame histológico. Dos 79 casos examinados 67 apresen-

tavam, em graus variáveis de intensidade, despovoamento neuronal da camada de Purkinge, na maioria das vezes como uma lesão focal entre áreas de celularidade preservada. Ao lado disto observou-se também nítidas alterações isquêmicas neuronais desta camada, e mais raramente redução celular na camada granulosa e vacuolização da substância branca. Alterações de capilares não foram observadas no cerebelo.

COMENTÁRIOS

A atrofia cerebral, caracterizada por estreitamento de giros e alargamento de sulcos cerebrais e por dilatação do sistema ventricular, que apareceu neste material numa frequência de... 15,7% foi descrita pela primeira vez por Alencar em 1964 (1, 3) que interpretou tal achado como

INFARTOS CEREBRAIS EM CHAGASICOS CRONICOS

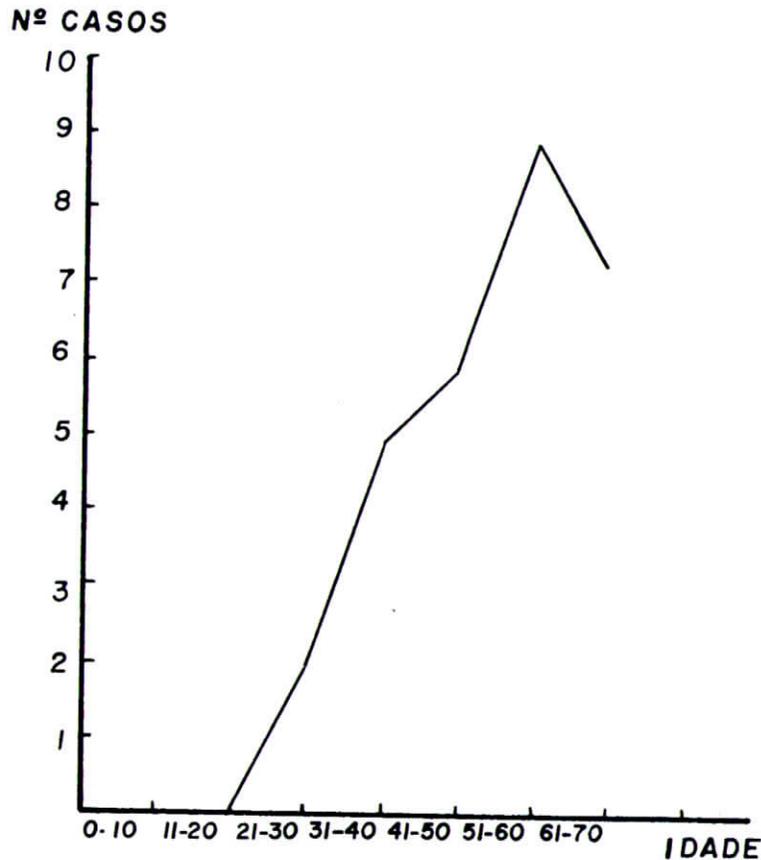


GRAFICO I - Distribuição por grupo etário dos 30 casos estudados.

consequência da insuficiência cardíaca congestiva. O nosso material confirma os achados destes trabalhos anteriores inclusive na correlação como grau e tempo de evolução da descompensação cardíaca. Igualmente ao que foi observado por Alencar (2), não se verificou qualquer relação com a duração da insuficiência cardíaca e sim com o grau de descompensação cardíaca. Os encéfalos com atrofia foram vistos naqueles casos onde a descompensação cardíaca se apresentou com maior intensidade. Parece portanto que a lesão de atrofia cerebral está na dependência direta da insuficiência cardíaca congestiva o que é reforçado pelos achados histológicos de lesões neuronais e gliais também inespecíficos e decorrentes da anoxia cerebral crônica. Manifestações clínicas atribuíveis a atrofia cerebral em Chagásicos não foram ainda descritos. No estudo retrospectivo dos prontuários clínicos dos nossos casos não há qualquer referência a este tipo de manifestação. Provavelmente porque foi de pouca proeminência, não apresentando um quadro que chamasse atenção do clínico ou porque ficou mascarada pelos sintomas da insuficiência cardíaca congestiva. É possível que investigação clinicamente orientada neste sentido possa demonstrar a existência de manifestações representadas por graus variáveis de demência, haja visto a grande semelhança das alterações macro e microscópicas destes casos com encéfalos de casos com demência senil ou arteriosclerótica.

Os fenômenos trombo-embólicos resultando em infartos encefálicos já foram ressaltados em trabalhos específicos (22,23) os quais mencionam e discutem os mecanismos determinantes da lesão e chamam atenção para a frequência de 13,1% no material de autópsia (6). Num destes trabalhos é discutido inclusive a existência de fenômenos embólicos sistêmicos incluindo o sistema nervoso central em pacientes Chagásicos sem insuficiência cardíaca (6). A maior frequência de infartos cerebrais neste nosso material (26,3%) em relação aquele publicado anteriormente, pode refletir a importância do estudo sistemático detalhado dos encéfalos previamente fixados em formol, quando lesões de pequenas dimensões podem ser detectadas. A observação de que a maioria dos infartos são antigos, pode sugerir que eles não desempenharam papel importante na causa mortis dos pacientes aqui estudados, não significando necessariamente sinal de mau prognóstico na evolução do Chagásico, como foi sugerido anteriormente (22). O aparecimento mais frequente de infartos em pacientes com idade mais avançada, pode sugerir que um outro fator possa estar associado contribuindo na determinação da lesão, estando implicadas as lesões degenerativas vasculares, que começam a ser mais frequentes em indivíduos mais idosos.

Os achados histológicos observados, também inespecíficos podem estar relacionados diretamente com anoxia tissular determinada pela estase venosa da in-

suficiência cardíaca congestiva. O estudo comparativo das lesões histológicas feitas entre encéfalos de Chagásicos com e sem atrofia e encéfalos com atrofia não chagásica fortalecem este raciocínio. A tumefação endotelial com proliferação celular da parede capilar, achado constante nos encéfalos de Chagásicos, representa a resposta capilar cortical aos fenômenos anóxicos (15). Os outros achados, de vacuolização da substância branca e satelitose, são provavelmente consequência das lesões neuronais crônicas, a primeira representando degeneração de tratos de neurônios mais gravemente lesados e a segunda representando reação glial em torno de neurônio com sofrimento pela anoxia.

A encefalite focal, achado pouco frequente neste material e raramente descrito na literatura (16,17,18) embora sem mostrar parasitos é a única alteração que pode estar relacionada com o *T. cruzi*, haja visto a sua grande semelhança com a lesão focal que aparece na fase aguda nos quadros de meningoencefalite Chagásica (9,26,27).

As alterações observadas neste estudo são inteiramente inespecíficas e, exceto pelos focos inflamatórios, podem ser encontradas em qualquer outro tipo de cardiopatia que curse com descompensação funcional e com determinação de fenômenos embólicos sistêmicos, não existindo qualquer evidência que possa responsabilizar o *T. cruzi* como causador de tais lesões ou que possa representar seqüela de lesões que existi-

ram na fase aguda da doença como é proposto por alguns autores (19). O nosso material demonstra portanto a falta de substrato morfológico para que se possa admitir a existência de uma forma nervosa crônica própria da doença de Chagas.

SUMMARY

PATHOLOGICAL FINDINGS OF THE BRAIN IN THE CHRONIC FORM OF CHAGAS' DISEASE

The pathological findings of the brain in the chronic form of Chagas' disease are reported in the study of 114 cases. 70,1% of the brain were grossly normal, 26,3% showed old and recent infarcts and in 15,7% there were characteristics of cerebral atrophy. The weight of the brain apparently reduced showed the normal rate when compared with the publication of Raso and Tafuri for the normal weight of the adult Brazilian brain. The microscopic findings seen in 100 cases were nonspecific and probably due to the anoxic phenomena, a consequence of the congestive heart failure. Only 3 cases showed focal encephalitis, with no demonstrable parasites. This paper points out that all the findings reported are nonspecific and can be related to the heart failure. There is no morphological evidence to consider the existence of a peculiar involvement of the central nervous system in the chronic form of the Chagas' disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALENCAR, A. — Atrofia cerebral cortical na cardiopatia crônica Chagásica. *O Hospital* 66: 807-815, 1964.
2. ALENCAR, A. — Sobre a atrofia cortical Chagásica. *An. Acad. Bras. Cien.* 38: 89-94, 1966.

3. ALENCAR, A. — Atrofia do cérebro e anoxia na cardiopatia crônica da doença de Chagas. *An. Acad. Bras. Cien.* 36: 193-197, 1964.
4. ALENCAR, A. — Alterações cerebelares em pacientes com cardiopatia crônica Chagásica. *Arq. Neuro-Psiquiatria (São Paulo)* 25: 191-198, 1967.
5. ANDRADE, Z. A. — Fenômenos trombo embólicos na cardiopatia crônica Chagásica: *An. Cong. Int. Doença de Chagas* pgs. 73-84, 1959.
6. ANDRADE, Z. A. e SADIGURSKY, M. — Trombo-embolismo em Chagásicos sem insuficiência cardíaca. *Gaz. Med. Bahia* 71: 59-64, 1971.
7. BRANDÃO, H. J. S. and ZULIAN, R. — Nerve cell depopulation in chronic Chagas' disease. A quantitative study in cerebellum. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 8: 281-286, 1966.
8. CHAGAS, C. — Nova entidade morbida do homem. *Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos.* *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 3: 219-275, 1911.
9. CARDOSO, R. A. A. — Lesões do sistema nervoso central em 4 casos infantis agudos da doença de Chagas. *Bol. Inst. Puericultura do Brasil* 17: 101-110, 1960.
10. DILASCIO, A. — E. E. G. em portadores da doença de Chagas. *Neurobiol.* 28: 99-107, 1965.
11. FARIA, M. A. M. — Contribuição ao estudo da forma nervosa crônica da doença de Chagas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 43: 35-36, 1970.
12. FORGAZ, S. V. — Aspectos neurológicos da doença de Chagas: sistema nervoso central. *Arq. Neuro-Psiquiatria (São Paulo)* 25: 175-190, 1967.
13. Girardelli, M. A. — Eletroencefalografia y enfermedad de Chagas crónica. *Bol. Chileno Parasitol.* 24: 32-35, 1969.
14. GIRARDELLI, M. A. — Evolucion electroencefalográfica en niños y adultos jóvenes con infección Chagásica crónica tratados con Bay 2502. *Bol. Chileno Parasitol.* 24: 35-38, 1969.
15. HICKS, S. P. — Vascular pathophysiology and acute and chronic oxygen deprivation. In Minckler, J. editor — *Pathology of the nervous system.* Vol. I pg. 341-350. McGraw-Hill Book Company — New York, 1968.
16. JORG, M. E. y ORLANDO, A. S. — Neurosíndrome mínimo en la *Trypanosomiasis cruzi* crónica. Estudio de dos casos de encefalopatía Chagásica crónica. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 65: 63-80, 1967.
17. JORG, M. E. y ORLANDO, A. S. — Encefalopatía en la *Trypanosomiasis cruzi* crónica. Estudio de dos casos: convalidación del neurosíndrome mínimo. *Prensa Med. Argent.* 54: 1665-1681, 1967.
18. JORG, M. E. — Encefalopatía por infección crónica con *T. cruzi*. Ensayo de tratamiento con nifurtimox. *La Semana Med. (Argentina)* 142: 941-957, 1973.
19. JORG, M.E.; FREIRE, R.S.; ORLANDO, A.S.; BUSTAMANTE, A.G.; FIGUEIREDO, R.C.; PELTIER, Y.A. y OLIVA, R. — Disfunción cerebral mínimo como seqüela de meningoencefalitis aguda por *T. cruzi*. *Prensa, Med. Argent.* 59:1658-1669, 1972.
20. LEVY, H. — Forma nervosa da doença de Chagas. *Rev. Paul. Med.* 32: 315-348, 1948.
21. MELLO, A. e MELLO N. R. — A forma nervosa crônica da doença de Chagas. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 15: 194-222, 1955.
22. NEIVA, A. R. e ANDRADE, Z. A. — Embolia cerebral em portadores de miocardite crônica chagásica. *O Hospital* 61: 373-379, 1962.
23. NUSSENZVEIG, I.; WAJCHENBERG, B. L.; MACRUZ, R.; SPINA FRANCA, A.; TIMONER, J. e SERRO AZUL, L. G. — Acidentes vasculares cerebrais embólicos na cardiopatia Chagásica crônica. *Arq. Neuro-Psiquiatria (São Paulo)* 11: 386-402, 1953.
24. PEDREIRA de FREITAS, J. L. e MENDES, R. T. — Investigações sorológicas na forma nervosa crônica da moléstia de Chagas entre pacientes internados em Hospital Psiquiátrico. *Rev. Paul. Med.* 46: 123-126, 1955.
25. QUEIROZ, A. C. — Tumor-like lesion of the brain caused by *T. cruzi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 22: 473-476, 1973.
26. QUEIROZ, A. C. — Encefalomielite Chagásica experimental em cães. *Rev. Pat. Trop. (Goiânia)* 4: (4), 1975.
27. QUEIROZ, A. C. — Estudo das alterações encefálicas em casos humanos agudos da doença de Chagas. A aparecer na Revista de Patologia Tropical de Goiânia.
28. RAZO, P. e TAFURI, W. L. — O peso do encéfalo normal no brasileiro adulto. *An. Fac. Med. Univ. Minas Gerais* 20: 231-242, 1960.
29. SOUZA CAMPOS, E. — Estudos sobre uma raça neurotrópica do *T. cruzi*. *An. Fac. Med. São Paulo* 2: 2-3, 1927.
30. VIEIRA, C. B. — Manifestações psíquicas na forma crônica da moléstia de Chagas. Exemplo de hiperreatividade orgânica. *Rev. Goiana de Med.* 10: 127-134, 1964.