

INFECÇÃO CHAGÁSICA CRÔNICA E SÍNDROMES EPILÉPTICAS

Marcília de A. MEDRADO-FARIA (1), Luis MARQUES-ASSIS (2),
Guilherme Rodrigues da SILVA (3) e Mario E. CAMARGO (4)

RESUMO

Os Autores realizaram investigação epidemiológica de tipo *caso-controle* visando demonstrar associação causal entre infecção chagásica e síndrome epiléptica. Foram selecionados 486 pacientes epilépticos (Grupo Epilepsia) e 454 casos dentre pacientes ortopédicos do mesmo hospital (Grupo Controle). Foram feitos, nos dois grupos, reações sorológicas para o diagnóstico da infecção chagásica, bem como obtidas informações demográficas, sócio-econômicas e epidemiológicas. A diferença entre as prevalências de infecção chagásica no Grupo Epilepsia (6,8%) e no Grupo Controle (4,0%), estando muito próxima do nível crítico do teste estatístico utilizado, não permitiu rejeitar a hipótese central do trabalho. Esta diferença que é, portanto, de significância limiar parece decorrer da maior frequência de infecção chagásica nos pacientes com manifestações epilépticas de tipo focal (7,4%) em relação aos respectivos controles (3,7%). Os Autores acentuaram a necessidade de estudos adicionais que devem ser realizados de preferência em centros localizados em áreas com alta prevalência da infecção chagásica, que possibilitem determinar o real papel desempenhado pelo *T. cruzi* na etiologia de síndromes epilépticas.

INTRODUÇÃO

A *forma nervosa crônica* da tripanossomíase sul-americana foi descrita por CHAGAS^{5, 6} como sendo um conjunto de síndromes neurológicas bastante polimorfas, apresentando-se ora isoladas ora associadas e em diferentes graus de gravidade.

Na história da conceituação dessa controvertida forma clínica da doença de Chagas, podem-se caracterizar duas fases bem distintas: a primeira representada pelos trabalhos desenvolvidos em Lassance por CHAGAS^{5, 6, 7, 8} e confirmados por outros pesquisadores^{1, 3, 11, 28}, relatando elevada frequência das mais variadas síndromes neurológicas: diplegia, síndromes extrapiramidais, pseudo-bulbares, psíquicas, e convulsivas; a

segunda, marcada pela raridade com que tais síndromes têm sido descritas depois da década de 30. Somente, bem recentemente, é que se volta a encontrar o registro de novos casos da forma neurológica crônica, com comprovação anátomo-patológica e com presença de formas leishmanioides do *T. cruzi* no sistema nervoso central^{9, 15, 23}.

Um conjunto de fundamentos de natureza clínica, anátomo-patológica e experimental^{2, 6, 8, 12, 14, 15, 17}, sugerem haver comprometimento do SNC causado pelo *T. cruzi*. Tais elementos mostram a necessidade de estudos que visem a demonstrar o papel que as lesões do SNC desempenham no quadro clínico e epidemiológico da doença de Cha-

(1) Assistente-doutor do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP, São Paulo, Brasil

(2) Livre-docente da Clínica Neurológica do Departamento de Neurologia-psiquiatria da FMUSP

(3) Professor Titular do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP

(4) Assistente-doutor, Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Faculdade de Medicina da USP
Esta pesquisa fez parte da tese de doutoramento da Dra. M. de A. Medrado-Faria (1973).

gas. Por outro lado, enquanto não forem bem caracterizadas através de estudos epidemiológicos e anátomo-clínicos, as diversas síndromes neurológicas que possam estar associadas à doença de Chagas, torna-se difícil a interpretação e valorização de casos isolados relatados na literatura^{18, 24, 27}.

Neste trabalho, o objetivo central consiste em estudar a hipótese de associação entre infecção chagásica e síndromes epilépticas. Os principais critérios de escolha de tais síndromes decorrem da elevada frequência com que estas manifestações ocorrem na população^{21, 22} como também, por ser uma das manifestações mais comumente relatadas nos estudos da *forma nervosa crônica* chagásica^{5, 6, 11, 28}.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados dois grupos de pacientes: o primeiro, constituído por pacientes portadores de síndromes epilépticas, matriculado em serviço de ambulatório especializado da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP (Grupo Epilepsia) e o segundo (Grupo Controle) integrado por pacientes com problemas ortopédicos que na mesma época estavam sendo atendidos nos serviços de ambulatório do mesmo Hospital. A seleção dos controles foi feita por pareamento, em que se levou em consideração idade e sexo.

Fixando-se o risco de cometer erro tipo I em 0,05 e o do tipo II em 0,20, e utilizando-se os valores de $p_1 = 16,5\%$ e $p_2 = 11,0\%$, verificou-se que seriam necessários no mínimo 483 pacientes em cada grupo estudado. Para este cálculo foi usada a fórmula preconizada por COCHRAN¹⁰ e os parâmetros usados nesta fase de estudo (p_1 , p_2) corresponderam a dados de um levantamento piloto em que foi determinada a prevalência de infecção chagásica em pacientes portadores de diversas síndromes neurológicas.

Os pacientes dos dois grupos — 486 do Grupo Epilepsia e 454 do Grupo Controle —

foram submetidos a uma entrevista para preenchimento de questionário que incluiu os seguintes dados: identificação, dados demográficos e sócio-econômicos, mobilidade geográfica e informações epidemiológicas pertinentes. Concomitantemente era colhida amostra de sangue para realização das reações sorológicas^{4, 25} para doença de Chagas.

A reação de imunofluorescência indireta para pesquisar anticorpos anti *T. cruzi* foi feita no soro de todos os pacientes selecionados (940). A reação de fixação do complemento foi realizada para 438 indivíduos do Grupo Epilepsia e 441 indivíduos do Grupo Controle. Consideramos como portadores da infecção tripanossômica os pacientes que apresentavam qualquer uma das reações positivas, bem como 5 casos com reação de imunofluorescência duvidosa.

Visando a caracterizar as principais influências ecológicas e sociais, propícias à transmissão da doença de Chagas a que cada grupo esteve exposto, foi elaborado um *índice epidemiológico*. Para isto, foram usadas duas características — zona e tipo de residência dos sucessivos locais de residência dos indivíduos. Em relação à primeira característica foi usada a seguinte classificação: Urbano 1 (grandes centros urbanos com mais de 80.000 ha); Urbano 2 (centros urbanos com número inferior a 80.000 ha); Rural 2 (todas micro-regiões e de zona rural dos seguintes estados: AL, PE, SE, BA, ES, MG, GO, MT, PR, SP, as quais foram consideradas em conjunto com base nas informações disponíveis como alta endemicidade para doença de Chagas; Rural 1, zona rural considerada de menor endemicidade, todas as micro-regiões rurais dos demais estados. As características do tipo de habitação foram agrupadas em: casa de tijolo (TR), casa de tijolo sem revestimento (TRN), casa de pau-a-pique (PP), casa de madeira (M). A utilização dessas duas variáveis, relativamente fáceis de serem lembradas pelos pacientes e, ao mesmo tempo de grande importância na transmissão da tripanossomíase, permitiu a elaboração da seguinte escala:

Grau de Endemicidade	Características
1	U1/TR, TRN
2	U2/TR
3	U1/PP, M
4	U2/PP, M
5	R1/TR
6	R2/TR
7	R1/PP, M, TRN
8	R2/PP, M, TRN

A soma dos produtos de cada escore atribuída a cada local de residência de um paciente dividido pela sua idade (em anos) constituiu o *índice epidemiológico* ou risco de exposição média anual dos indivíduos e/ou grupos à infecção chagásica.

Levando-se em consideração os resultados do exame clínico-neurológico e electrencefalográfico realizados sistematicamente em todos os pacientes que são atendidos no ambulatório da Neurologia, os indivíduos do Grupo Epilepsia foram divididos em três subgrupos: EP-Generalizada, EP-Focal, EP-Não Classificada.

Em resumo as informações sócio-econômicas, epidemiológicas e clínicas foram classificadas por meio de escalas especiais, para facilitar a codificação e tabulação dos dados. Esta foi feita por processo eletro-mecânico, utilizando-se os recursos do Centro de Computação Eletrônica da Universidade de São Paulo.

Na análise estatística, visando-se à comparação entre grupos e subgrupos, utilizou-se o "teste de Goodman"¹³ para as comparações múltiplas entre proporções.

RESULTADOS

Dos pacientes epiléticos classificados segundo o tipo de epilepsia, 381 (66,5%) apresentaram epilepsia focal, 95 (19,5%) epilepsia generalizada e 70 (14,5%) epilepsia não caracterizada. Os diagnósticos de trauma e doenças degenerativas ósseas foram encontrados em 66,9% dos pacientes do Grupo Controle. Os outros casos corresponderam a doenças ortopédicas de etiologia genética, infecciosa (poliomielite) e tumoral.

Comparabilidade dos grupos — As variáveis controladas através do pareamento — idade e sexo — achavam-se igualmente distribuídas nos dois grupos. A média de idade nos dois grupos correspondeu a 24 anos aproximadamente.

Quanto a variáveis não controladas experimentalmente — características sócio-econômicas — eram em conjunto comparáveis, mas com diferenças em algumas categorias (Tabela I). A porcentagem de desempregados foi maior (22,5%) nos pacientes do Grupo Epilepsia do que nos indivíduos controles (15,5%). Embora 78,9% dos casos no Grupo Epilepsia e 66,1% no Grupo Controle não tivessem instrução primária completa, foi observada diferença significativa apenas em relação ao número de indivíduos com curso ginásial completo. A diferença entre as freqüências dos indivíduos que não residiam nas regiões da Grande São Paulo e vieram procurar tratamento médico no hospital (32,3%) no Grupo Epilepsia (27,1%) no Grupo Controle, não se revelou significativa.

Características epidemiológicas — Quando agrupados os valores obtidos no índice epidemiológico, observa-se que os indivíduos do Grupo Controle concentraram-se numa freqüência maior no intervalo de 1,0 a 1,9 (34,9%) (Tabela II). Dos pacientes epiléticos apenas, 25,4% apresentaram valores situados no referido intervalo. Essa diferença é estatisticamente significativa.

Prevalência da infecção chagásica — A prevalência da infecção chagásica nas duas populações selecionadas foi de 5,4%. No Grupo Epilepsia foram detectados 33 indivíduos positivos o que corresponde a uma prevalência de 6,8%; nos pacientes do Grupo Controle apenas 18 casos foram positivos havendo portanto uma prevalência de 4,0% (Tabela III). Adotando-se um nível de significância de 5% para o erro da primeira espécie a diferença observada não poderia, a rigor, ser considerada significativa. No entanto, o valor observado no teste de Goodman está bem próximo do nível crítico 1,96, sugerindo uma situação limiar nos resultados do teste estatístico nas condições do presente estudo.

Foram observadas diferenças entre as prevalências de infecção chagásica de acordo com o tipo de epilepsia, segundo a classificação já mencionada. A diferença foi mais acentuada quando comparados os indivíduos com epilepsia focal (7,48%) e os seus respectivos controles pareados (3,67%). Esta dife-

rença numérica, como se observa na Tabela IV não chega a ser significativa ao nível de 5%. Todavia, o nível observado na estatística de Goodman não dista muito do valor crítico e sua magnitude permite possivelmente admitir a existência de uma diferença muito próxima da significância.

TABELA I

Distribuição dos pacientes segundo renda familiar, ocupação e escolaridade dos pacientes (*)

RENDA FAMILIAR (Salário mínimo)	GRUPO EPILEPSIA		GRUPO CONTROLE	
	N.º	%	N.º	%
S/renda	6	1,39	6	1,48
0,5 (*)	222	51,63	172	42,36
1,5	156	36,28	168	41,38
3 e +	46	10,70	60	14,78
TOTAL	430	100,00	406	100,00
OCUPAÇÃO NOS SETORES				
Primário	58	10,62	47	10,00
Secundário	15	2,74	18	3,83
Terciário	350	64,11	332	70,64
Desocupado (*)	123	22,53	73	15,53
TOTAL	546	100,00	470	100,00
ESCOLARIDADE				
Analfabeto	51	11,70	38	9,13
Alfabetizado	23	5,28	16	3,85
Primário Incompleto	270	61,93	221	53,13
Primário Completo	13	2,98	21	5,04
Ginásio Incompleto (*)	63	14,45	98	23,56
Ginásio Completo	9	2,06	5	1,21
Colegial	7	1,60	17	4,08
TOTAL	436	100,00	416	100,00

Teste Goodman

Renda Familiar — Valor crítico = 2,50 maior valor observado = 2,70 (*)

Ocupação — Valor crítico = 2,50 maior valor observado = 2,86 (*)

Escolaridade — Valor crítico = 2,74 maior valor observado = 3,44 (*)

(*) Os totais diferentes em relação às diversas características decorrem do grau de informações fornecidas pelos pacientes.

TABELA II

Distribuição dos pacientes dos Grupos Epilepsia e Controle segundo índice epidemiológico.

INDICE Exp. média anual	EPILEPSIA		CONTROLE	
	N.º	%	N.º	%
1	105	25,40	135	34,88
2	34	8,20	39	10,08
3	51	12,30	40	10,33
4	49	11,90	29	7,50
5	30	7,30	21	5,43
6	27	6,50	38	9,82
7	37	9,00	26	6,72
8	80	19,40	59	15,24
TOTAL	413	100,00	387	100,00

Teste Goodman

Valor crítico = 2,74

Maior valor observado = 2,91

(*) As demais diferenças não são significantes.

TABELA III

Prevalência da infecção chagásica nos Grupos Epilepsia e Controle

SOROLOGIA	EPILEPSIA		CONTROLE	
	N.º	%	N.º	%
Positiva	33	6,80	18	4,00
Negativa	453	93,20	436	96,00
TOTAL	486	100,00	454	100,00

Teste de Goodman

Valor crítico = 1,96

Valor observado = 1,91

COMENTÁRIOS

A diferença entre as frequências de infecção chagásica encontradas nos indivíduos com manifestações epilépticas (6,8%) e nos componentes do Grupo Controle (4,0%) está bem próxima do nível crítico do teste de Goodman tal como o fixamos em probabilidades máximas admissíveis de erro tipo I e II.

Embora, nesta fase, não tenha sido possível demonstrar associação estatística entre infecção chagásica e síndromes epilépticas, muitas diferenças observadas forneceram elementos para sugerir a possível validade de tal hipótese.

Sob o ponto de vista metodológico é importante assinalar que embora não tenha sido possível a demonstração da presença de

associação estatística, a diferença observada pode ser considerada de "significância fronteira" no sentido que, mediante o estudo de amostras maiores, seria eventualmente possível rejeitar a hipótese de ausência de associação, se persistisse a mesma tendência das frequências encontradas no presente estudo. A discrepância entre as estimativas iniciais da prevalência (p_1 e p_2) e as realmente observadas foi de tal ordem que, como se pode verificar, será necessária para demonstração estatística de associação, um número mínimo de casos duas vezes maior que o utilizado.

Por outro lado, esta diferença de "significância limiar" parece não decorrer de associação secundária com as condições sócio-econômicas ou com outras variáveis intervenientes. Os dados usados na caracterização sócio-econômica (Tabela II) mostram que os pacientes epilépticos e controles são bastante

homogêneos e certamente provêm de populações semelhantes, que vivem sob baixas condições econômicas e sociais. As diferenças observadas em relação a certas categorias das variáveis mencionadas, podem decorrer das condições sócio-biopatólogicas a que estão submetidos os pacientes portadores de síndromes epilépticas. A frequência de indivíduos não residentes no perímetro urbano da região da Grande São Paulo e que procuram o hospital para tratamento médico foi aproximadamente igual nos dois grupos.

A análise dos dados relacionados com as características epidemiológicas que foram consideradas pertinentes fornece informações adicionais indiretas favoráveis à hipótese de associação entre infecção chagásica e síndromes epilépticas. A escala elaborada para avaliação do nível de exposição dos pacientes às condições ecológicas propícias à trans-

TABELA IV

Distribuição das síndromes epilépticas segundo reações sorológicas

SOROLOGIA	POSITIVOS		NEGATIVOS		TOTAL
	N.º	%	N.º	%	
CLASS. EPILEPTICA					
Ep. Gen.-Caso	7	7,37	88	92,63	95
Ep. Gen.-Controle	5	5,68	83	94,32	88
Ep. Focal-Caso	24	7,48	297	92,52	321
Ep. Focal-Controle	11	3,67	289	96,33	300
Ep. n/Classif.-Caso	2	2,86	68	97,14	70
Ep. n/Classif.-Controle	2	3,03	64	96,97	66
TOTAL	51	—	889	—	940

Teste Goodman

Valor crítico = 2,50

Valores observados: Ep. Gen. (Caso × Contr.) = 0,46

Ep. Focal (Caso × Contr.) = 2,06

Ep. N/Classif. (Caso × Contr.) = 0,06

Ep. Gen. = Epilepsia Generalizada

Ep. n/classif. = Epilepsia não classificada

missão da doença de Chagas (*índice epidemiológico*), revelou que os pacientes epilépticos estiveram submetidos a condições mais intensas de exposição à infecção, o que deve refletir um maior risco de desenvolvimento de manifestações da doença de Chagas.

A frequência da infecção chagásica nos indivíduos com manifestações epilépticas de tipo focal foi de 7,4%, enquanto nos respectivos controles foi de 3,7%. Essa diferença, como se verifica na Tabela IV, está também muito próxima do valor crítico da estatística de Goodman. Esse achado parece coerente com a hipótese de associação entre infecção chagásica e síndromes epilépticas. KÖBERLE^{16, 17} atribui às várias manifestações crônicas da moléstia de Chagas o significado de "patias" ou seqüelas, cujo mecanismo fisiopatológico vincula-se, na opinião do Autor, à destruição neuronal que ocorre na fase aguda e que tem sido demonstrada, convincentemente, mediante numerosos estudos experimentais (JARDIM¹⁴, VICCHI²⁶) e anátomo-clínicos (BRANDÃO²). As evidências experimentais e anátomo-patológicas^{5, 6, 9, 15, 23, 28, 29} permitem admitir que, ao lado das "patias" neuronais, também ocorrem seqüelas inflamatórias, direta ou indiretamente ligadas à persistência de parasitas nos tecidos. A presença do *T. cruzi* em processos inflamatórios tem sido, com efeito, demonstrada em casos clínicos isolados da controvertida *forma crônica da doença* (JÖRG & ORLANDO¹⁵; MATTOSINHO FRANÇA & col.²³; DE QUEIROZ⁹). A ocorrência deste tipo de "lesão" seria perfeitamente coerente com a existência de manifestações epilépticas focais associadas. Esses fatos são também concordantes com os conhecimentos atuais sobre as manifestações epilépticas do tipo focal nos processos infecciosos do sistema nervoso central de variada etiologia (LENNOX & LENNOX¹⁹).

Por analogia, a possibilidade do *T. cruzi* ser um desses agentes infecciosos responsáveis por proporção indeterminada de casos de síndromes epilépticas focais não pode ser excluída e as observações, nesta investigação, não excluem esta possibilidade.

As lesões que têm sido descritas, em maior ou menor grau disseminadas por todo eixo

encéfalo-medular, na forma aguda e crônica da doença, bem como na infecção experimental (CHAGAS^{5, 6}, JÖRG & ORLANDO¹⁵) são muito frequentemente, de natureza focal.

A demonstração de destruição neuronal ao nível do diencefalo, em estudos anátomo-patológicos e experimentais (BRANDÃO & ZULLIAN²; JARDIM¹⁴) é um dado favorável a hipótese de que, na doença de Chagas poderiam ocorrer manifestações epilépticas do tipo generalizado. Contudo, a diferença observada entre as frequências da infecção chagásica nos pacientes com epilepsia do tipo generalizado e nos correspondentes controles, foi de magnitude bem menor que a verificada para as síndromes epilépticas focais e esta diferença não foi significativa (Tabela IV). O número de pacientes com manifestações epilépticas generalizadas, contudo, foi menor que o de pacientes com síndromes focais.

CHAGAS^{6, 7} e outros Autores (VILLELA²⁸; COLARES-MOREIRA¹¹; AUSTREGÉSILO¹), ao descreverem as síndromes epilépticas como manifestação da *forma nervosa crônica* da doença de Chagas mencionaram que elas poderiam ser generalizadas, parciais e localizadas, enquanto que LAUSE¹⁸ procurou caracterizar uma síndrome convulsiva acompanhada de perda de consciência e alterações de pares cranianos, em pacientes chagásicos. Segundo este Autor, tais manifestações seriam frequentes em pacientes portadores de infecção chagásica, com ou sem cardiopatia, entretanto, somente apresentou dois casos isolados, cujas manifestações são idênticas às observadas na epilepsia do tipo focal.

Os nossos resultados embora não conclusivos, parecem indicar maior prevalência de infecção chagásica em pacientes portadores de manifestações epilépticas focais; ressaltam, portanto, a necessidade de outros estudos epidemiológicos quer do tipo longitudinal em zonas de alta endemicidade quer do tipo *caso-controle* em centros urbanos onde é elevada a prevalência de indivíduos provenientes de zona endêmica. Tais estudos adicionais serão fundamentais para obtenção de evidências mais sólidas a favor da relação etiológica entre infecção chagásica e manifestações neurológicas.

SUMMARY

Chronic Chagas' infection and epileptic syndromes

To demonstrate the association between epileptic syndromes and infection by *T. cruzi* the Authors studied 486 epileptic (cases) and 454 patients from orthopedic clinical (control). The approach was of a *case-control* type. Serological reaction for Chagas' disease and demographical, epidemiologic and socio-economic data were simultaneously recorded.

The difference between the prevalence of the chagasic infection in the epileptic (6.8%) and control groups (4%) is near the critical level of the statistical test employed. This "limiar significant difference" seems to be the result of the greater frequency of chagasic infection in epileptic patients with focal type of seizure (7.4%) in relation to the control group (3.7%).

The Authors emphasize the need of further studies to obtain additional and stronger empirical evidences in favour of the hypothesis of causal relationship between *T. cruzi* chronic infection and epileptic clinical manifestations.

A G R A D E C I M E N T O S

Agradecemos ao Dr. Paulo de Souza Moraes, Diretor do Centro de Computação Eletrônica da USP, a valiosa colaboração prestada pelo CCE por ocasião da tabulação dos dados. Ao Professor Flavio Pires de Camargo pela permissão de seleção de pacientes no ambulatório da Clínica Ortopédica. Ao Dr. Euclides Ayres de Castilho pela realização da análise estatística. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelos recursos fornecidos para a realização desta pesquisa.

R E F E R Ê N C I A S B I B L I O G R Á F I C A S

1. AUSTREGESILO, A. — Formes nerveuses de la maladie de Chagas. *Rev. Neurol.* 1: 1-21, 1927.
2. BRANDÃO, H.J. & ZULIAN, R. — Nerve cell depopulation in chronic Chagas disease. A quantitative study in the cerebellum. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8:281-286, 1966.
3. BORGES-FORTES, A. — As lesões do sistema nervoso na enfermidade de Chagas (Trypanosomíase americana). *J. Clin.* (Rio de Janeiro) 25:353-361, 1945.
4. CAMARGO, M.E. — Fluorescent antibody test for the diagnosis of American trypanosomiasis technical modifications employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8:227-234, 1966.
5. CHAGAS, C. — Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 3:219-275, 1911.
6. CHAGAS, C. — Les formes nerveuses d'une nouvelle trypanosomíase (*Trypanosoma cruzi* por *Triatoma megista*). *Maladie de Chagas*. *Nouv. Icnogr. Salpetrière* 26:1-9, 1913.
7. CHAGAS, C. — Trypanosomíase Americana. *Rev. Esp. Med. Cir.* 11:15-18, 1928.
8. CHAGAS, C. — Estado atual de tripanosomíase americana. *Rev. Biol. Hig.* 5:58-64, 1934.
9. DE QUEIROZ, A.C. — Tumor like lesion of the brain caused by *Trypanosoma cruzi*. *Amer. J. Med. & Hyg.* 22:473-476, 1973.
10. COCHRAN, W.G. & COX, C. — *Experimental Designis*. 2nd. New York, John Willey, 1966, p. 24.
11. COLARES-MOREIRA, J.C. — A forma nervosa de moléstia de Chagas. [Tese]. Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, 1925, 124 págs.
12. GIRARDELLI, M.A. — Eletroencefalografia y enfermedad de Chagas cronica. *Bol. Chil. Parasitol.* 24:32-35, 1969.
13. GOODMAN, A.L. — Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial population. *Amer. Math. Statist.* 35:716-725, 1964.
14. JARDIM, E. — *Estudo das manifestações clínicas e do parasitismo do hipotálamo e do núcleo do terceiro par craneano na moléstia de Chagas experimental aguda no rato*. [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 1968, 108 págs.

15. JÖRG, M.E. & ORLANDO, A.S. — Neuro-síndrome mínimo en la Tripanosomiase Cruzi crónica (Estudio de los casos de encefalopatía crónica). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 65:63-80, 1967.
16. KÖBERLE, F. — Patogenia da moléstia de Chagas. Estudo dos órgãos musculares ocos. *Rev. Goiana Med.* 3:155, 1957.
17. KÖBERLE, F. — Aspectos neurológicos da moléstia de Chagas. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 25:159-174, 1967.
18. LAUSE, L. — La enfermedad Chagas crónica del adulto. *La Semana* 123:146-155, 1963.
19. LENNOX, O.L. & LENNOX, M.A. — *Epilepsy and Related Disorders*. London, Churchill, 1960.
20. LOMONACO, D.A.; OLIVEIRA, H.L.; KIEFFER, J. & PIERONI, R.R. — Abnormal regulation of thyroid function in patients with chronic Chagas disease. *Acta Endocrinol.* 53:162-176, 1966.
21. MARQUES-ASSIS, L. — Estado atual da epilepsia no Brasil. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. U.S.P.* 27:181-186, 1972.
22. MARQUES-ASSIS, L. — Simpósio sobre epilepsia. Manifestações clínicas: classificação clínica-eletroencefalográfica e diagnóstica. *Rev. Paul. Med.* 60:281, 1962.
23. MATTOSINHO-FRANÇA, L.C.; LEMOS, S.; FLEURY, R.N.; MELARAGNO FILHO, R.; RAMOS JUNIOR, H.A. & PASTERNAK, J. — Moléstia de Chagas crônica associada a leucemia linfática. Ocorrência de encefalite aguda com alteração do estado imunitário. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 27: 59-66, 1969.
24. MELLO, A. & MELLO, N.R. — A forma nervosa crônica da doença de Chagas. *Rev. Inst. Adolfo Lutz* 15:194-219, 1955.
25. PEDREIRA DE FREITAS, J.L. — Orientação para o diagnóstico das formas crônicas da moléstia de Chagas. *Arq. Hig. Saúde Públ.* 13:97-104, 1948.
26. VICCHI, F.L. — Moléstia de Chagas Experimental. *Hospital* (Rio) 64:153-163, 1963.
27. VIEIRA, C.E. — A forma nervosa crônica da Moléstia de Chagas vista pelo clínico geral. *Rev. Goiana Med.* 12:31-45, 1966.
28. VILLELA, E. — Moléstia de Chagas, Descrição clínica. *Folha Med.* 4:49-51, 1923.
29. VILLELA, E. & MARGARINO-TORRES, C. B. — Estudo histopatológico do sistema nervoso central em paralisia experimental determinada pelo *Schizotripanum cruzi*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 19:175-219, 1926.

Recebido para publicação em 21/5/1975.