

**MORBIDADE DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI NO BRASIL.
I – ESTUDO DE 4.652 CASOS OBSERVADOS NO RIO DE JANEIRO
DE 1960 A 1979**

J. RODRIGUES COURA
GENARO CORREIA DE QUEIROZ
CLEBER GITIRANA FLORÊNCIO
CARLOS ALBERTO ARGENTO
SERGIO GOMES COUTINHO
NORTON FIGUEIREDO
BODO WANKE
LÉA CAMILLO-COURA

No período de vinte anos (1960-1979), os autores observaram na Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sediada no Pavilhão Carlos Chagas do Hospital São Francisco de Assis, 4.652 casos de esquistossomose mansoni procedentes de 18 Estados do Brasil.

Entre os casos observados 87,18% eram da forma hepatointestinal e 12,82% da forma hepatoesplênica entre os quais 30 tinham a forma pulmonar associada. Adicionalmente 30 casos da forma aguda ou toxêmica foram estudados no mesmo Serviço, em famílias residentes no Rio de Janeiro.

Além da observação clínica e do estudo epidemiológico incluindo o perfil migratório de cada caso e da casuística como um todo, foram realizados exames complementares como hemograma, mielograma, dosagem de transaminases, provas de função hepática, eletroforese de proteínas séricas, biópsia hepática, radiografias de tórax e de esôfago, esplenoportografia, eletrocardiograma e estudos hemodinâmicos do sistema porta, do coração e da artéria pulmonar em grupos de pacientes selecionados.

O estudo da morbidade da esquistossomose mansoni no Brasil iniciou-se com a própria descoberta da doença por Pirajá da Silva em 1908, quando foram descritos os primeiros casos na Bahia. Lutz (1916, 1919) realizou uma série de trabalhos descrevendo a cercária do *S. mansoni*, seus hospedeiros intermediários, a biologia do parasito, métodos de diagnóstico e em colaboração com Oswino Penna (1918), em missão do Instituto Os-

waldo Cruz, fizeram amplo relato sobre a epidemiologia da doença no Nordeste do Brasil. Herald Maciel (1924, 1925, 1941) desenvolve os conhecimentos sobre a doença e seu tratamento, consolidados nas excelentes monografias de Luiz Tavares (1945), Cesar Pinto e Almeida (1948), Rodrigues da Silva (1949) e Meira (1951) entre outros. Madureira Pará (1949), no exame de 267.107 espécimens de fígado obtidos por viscerotomia no período de 1937 a 1946, em todo o Brasil, encontrou 5.953 casos com alterações produzidas pelo *S. mansoni*, correspondendo a 2,23% das amostras examinadas. Nos Estados de maior prevalência como Pernambuco, Alagoas e Sergipe, encontrou, respectivamente, 9,4, 11,4 e 10,2% de amostra de fígado com lesões produzidas pelo *S. mansoni*.

Na década iniciada em 1950 destacam-se o inquérito nacional de prevalência da esquistossomose em escolares por Pellon & Teixeira (1950, 1955), os trabalhos pioneiros de campo de Pessoa et al (1953, 1955, 1957), de Sette (1953), de Brener & Mourão (1956) e de Kloetzel (1958), os trabalhos básicos de patologia e patogenia desenvolvidos por Bogliolo (1954, 1955, 1957, 1958), Barros Coelho (1950), Magalhães Filho (1952, 1955) e Barros Coelho & Magalhães Filho (1953), os estudos sobre hipertensão porta e síndromes esplenomegálicas desenvolvidos por Rodrigues da Silva & Fonseca (1950), Meira (1951), Dias (1952), Rodrigues da Silva (1955), Figueiredo Mendes (1958, 1960) e Coutinho (1960), entre outros, o estudo de aspectos endócrinos iniciados por Ferreira (1957), o emprego da eletroforese de proteínas e de outras técnicas bioquímicas por Fiorillo (1954, 1957), Ferreira (1958, 1959), Coutinho (1959) e Coutinho & Loureiro (1960) no diagnóstico da hepatopatia esquistossomótica, o aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico parasitológico pela biópsia retal desenvolvidos por Rodrigues da Silva (1947) e Prata (1957), e do diagnóstico imunológico por Pellegrino (1957), Pellegrino & Macedo (1956) e Pellegrino, Brener & Memória (1959), além de numerosos outros trabalhos básicos sobre a esquistossomose.

Nos últimos vinte anos, período em que se insere o presente trabalho, os estudos sobre a esquistossomose têm se caracterizado pela análise dos fatores de morbidade principalmente relacionados à imunopatologia, aos aspectos quantitativos da infecção, às formas evolutivas da doença, aos estudos epidemiológicos seccionais e longitudinais, ao desenvolvimento de novas drogas mais eficazes e menos tóxicas, em dose única, e às perspectivas de controle da doença através de uma melhor compreensão de sua história natural.

Entre os estudos imunopatológicos desenvolvidos no Brasil nos últimos vinte anos destacam-se os de Andrade & Warren (1964), Andrade & Andrade (1965), Andrade (1967), Andrade & Andrade (1970), Andrade, Andrade & Sadigursky (1971), mostrando os mecanismos e respostas imunocitopatológicos de diversos órgãos na esquistossomose experimental e humana, os trabalhos também humanos e experimentais de Magalhães Filho & Coutinho-Abath (1960, 1961), Magalhães Filho, Barros Coelho & Voss (1966), Magalhães Filho, Lira & Barros Coelho (1968), a histogênese do granuloma esquistossomótico estudada experimentalmente por Dias, De Paola & Rodrigues da Silva (1962) e a súmula anatomopatológica da esquistossomose feita por De Paola & Dias (1964), entre outros citados por Coura em trabalho clínico e experimental recente (1979).

Os aspectos clínicos e as formas evolutivas da doença, bem como os métodos de diagnóstico e tratamento, sofreram importantes modificações com o emprego de novas técnicas e métodos de acompanhamento, com maior segurança e precisão de resultados nos últimos anos.

A nova classificação clínica estabelecida por Alves Meira (1963), o melhor conhecimento da forma toxêmica através dos trabalhos de Marques (1957), Ferreira, Naveira & Rodrigues da Silva (1960), Neves, Martins & Tonelli (1966), Coura et al (1970), Baranski, Szepter & Arns (1972) entre outros, o estudo evolutivo das formas clínicas realizado por Katz & Brener (1966), Prata & Bina (1968), Coura et al (1974), e após o tratamento específico por Bina (1977) e Santos (1978), o estudo das formas pulmonares realizado em nosso meio por Cavalcanti et al (1962), Barbato et al (1962), Coura et al (1963), Marques (1964), Neves, Tonelli & Carvalho (1965, 1966) e diversos outros citados por Coura em recente trabalho (1979) e o estudo das formas ectópicas por Lima (1966), vieram trazer uma melhor compreensão da doença e de sua evolução em nosso meio.

Apesar de todos os progressos sobre os conhecimentos básicos da doença, acreditamos que os estudos epidemiológicos de campo, seccionais e longitudinais, que vêm sendo realizados em nosso país nos últimos vinte anos por Kloetzel (1962, 1963, 1964, 1967), Prata et al (1967, 1968), Barbosa (1966, 1968, 1975), Katz & Brener (1966), Katz & Zicker (1975), Conceição (1976), Menezes (1976), Santos (1978), Conceição & Coura (1978a, b, c e 1981), Menezes & Coura (1979, a e b), representem a maior contribuição para o conhecimento da história natural da esquistossomose no Brasil.

Com este trabalho inicia-se a publicação de uma série de observações hospitalares, de campo e de correlação experimental entre as formas clínicas da esquistossomose mansoni e de sua evolução no Brasil.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 4.652 casos de esquistossomose mansoni, na fase crônica, dos quais 4.056 classificados na forma hepatointestinal e 596 na forma hepatoesplênica, entre os quais 30 associados com a forma pulmonar, casos estes procedentes de 18 Estados do Brasil, incluindo-se alguns estrangeiros aqui residentes. Por suas características epidemiológicas próprias foram considerados em grupo à parte 30 outros casos estudados na fase aguda ou toxêmica.

Por terem sido objeto de publicações anteriores (Ferreira, Naveira & Rodrigues da Silva, 1960, Coura et al 1970 e Coura, 1979), as formas toxêmicas e pulmonares não serão apresentadas em detalhe neste trabalho.

Os casos eram atendidos à proporção de sua chegada no ambulatório do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Pavilhão Carlos Chagas), observados e tratados nesse ambulatório, principalmente os da forma hepatointestinal ou da forma aguda; a maioria dos casos das formas hepatoesplênicas e pulmonares foi internada no Serviço para exames especiais e indicação terapêutica adequada.

O diagnóstico inicial dos casos era feito ou confirmado pelo exame de fezes, utilizando-se o método de sedimentação descrito inicialmente por Lutz (1919) e posteriormente por Hoffman, Pons & Janer (1934). A biópsia retal foi realizada em 138 casos. Os casos suspeitos, porém não confirmados pelo exame de fezes e/ou pela biópsia retal, eram submetidos à reação intradérmica com antígeno de verme adulto do *S. mansoni*, de acordo com a técnica de Pellegrino (1957), padronizada por Kagan, Pellegrino & Memória (1961).

Os pacientes eram examinados e os dados da anamnese, do exame físico, dos exames complementares, do tratamento e da evolução, eram anotados em ficha padronizada do Serviço. Na anamnese atentava-se particularmente para os dados epidemiológicos relacionados à idade, sexo, cor, procedência e contactos prévios com focos de esquistossomose em áreas endêmicas, além dos elementos clínicos gerais e sintomas mais frequentes na esquistossomose, como ritmo e frequência intestinal, tenesmo, cólicas intestinais, sangramento digestivo, etc. Fazia-se um exame físico geral com atenção especial para a palpação abdominal dos cólons, fígado, baço, ausculta cardíaca e outros sinais de particular interesse.

Entre os exames complementares de rotina, além do exame de fezes, incluíam-se o hemograma, o exame de urina, a dosagem de glicose e uréia no sangue, a sorologia para lues e para a doença de Chagas e uma abreugrafia de 70 mm. Em um grande número de casos foi feita a dosagem de transaminases, as chamadas provas de função hepática, a dosagem de protrombina e das bilirrubinas, a eletroforese de proteínas, a biópsia hepática, o eletrocardiograma e outros exames. Em apreciável número de casos da forma hepatoesplênica foram feitos a radiografia com esôfago contrastado, a esplenoportografia e o mielograma. Outros exames como cateterismo supra-hepático, cateterismo cardíaco, fonocardiograma, provas de função pulmonar, etc. foram feitos em reduzido número de casos.

RESULTADOS

a) *Estudo clínico das formas hepatointestinal e hepatoesplênica*

Dos 4.652 pacientes estudados na fase crônica da doença, 2.061 (44,3%) eram do sexo masculino e 2.591 (55,6%) do sexo feminino; 2.090 (44,9%) eram brancos, 836 (17,9%) pretos e 1.726 (37,1%) mestiços.

A distribuição dos pacientes por grupo etário encontra-se na Tabela I, que demonstra um aumento da prevalência até a 3ª década, decrescendo em seguida.

TABELA I

Distribuição dos casos segundo o grupo etário

<i>Grupo etário (Anos)</i>	<i>Número de casos</i>	<i>% dos casos</i>
0 – 9	209	4,5
10 – 19	919	19,7
20 – 29	1.700	36,5
30 – 39	1.227	26,4
40 – 49	452	9,7
50 ou +	145	3,1
Total	4.652	100,0

Mais de 99% dos pacientes eram procedentes das regiões Nordeste e Sudeste, exatamente daquelas onde a doença é considerada endêmica (Fig. 1). Casos isolados aparecem como procedentes de regiões onde a doença não é considerada endêmica, fato que se deve, certamente, a migrações secundárias. Por outro lado a "procedência" deve ser interpretada neste caso como sendo a naturalidade dos pacientes, uma vez que seria impossível traçar o exato perfil migratório de cada paciente, principalmente daqueles com migrações secundárias, terciárias ou múltiplas.

O tempo de afastamento dos pacientes da área endêmica variou, na presente casuística, de 8 dias a 30 anos, com uma média de 6 anos.

A Tabela II mostra a distribuição dos casos segundo a procedência (naturalidade) e as formas clínicas básicas, ou seja, a hepatointestinal e a hepatoesplênica. A Figura 1 ilustra o número de casos por Estados de acordo com a naturalidade.

Na distribuição das formas clínicas verifica-se que 4.056 (87,18%) eram da forma hepatointestinal e 596 (12,82%) da forma hepatoesplênica, o que representa uma elevada percentagem de formas graves. Entretanto, por tratar-se de casuística hospitalar, este fato deve ser considerado como um fenômeno "seletivo" e não representativo da história natural da doença. Aliás, comparando-se esses dados com os da experiência de campo, que melhor representam a história natural da doença, verifica-se que na casuística hospitalar o número percentual de formas hepatoesplênicas é de 2 a 4 vezes maior do que no estudo de campo. Por outro lado, se destacarmos os Estados da Paraíba, Pernambuco e Minas Gerais, com casuística superior a 18% do total, observa-se que as formas hepatoesplênicas se aproximam da média encontrada geralmente nas áreas de campo do Brasil, ou seja de 2 a 4%.



Fig. 1 Procedência dos casos de esquistossomose estudados no Pavilhão Carlos Chagas, 1960/1979.

Quanto às formas pulmonares, acompanham exatamente a procedência das formas hepatoesplênicas, desde que representam uma decorrência delas.

Os 30 casos da forma aguda ocorreram em famílias residentes no Rio de Janeiro que se infectaram acidentalmente em focos em Minas Gerais (banhos de piscina) e nas Furnas da Tijuca no Rio de Janeiro. Aliás, essa é a história natural da forma aguda da esquistossomose que geralmente ocorre acidentalmente em residentes da área não endêmica.

A Tabela III mostra a distribuição dos casos segundo o grupo etário e a forma clínica.

Os dados das Tabelas I e III demonstram que a prevalência da esquistossomose em geral e de suas formas clínicas básicas, hepatointestinal e hepatoesplênica, aumentam da 1ª até a 3ª década da vida para decrescer a partir da 4ª década.

A Tabela IV mostra as relações entre o sexo e a distribuição dos pacientes por forma clínica.

Os dados da Tabela IV demonstram uma predominância das formas hepatoesplênicas nos pacientes de sexo masculino em relação aos do sexo feminino.

A Tabela V mostra as relações entre a distribuição dos pacientes pela cor e forma clínica.

TABELA II

Distribuição dos casos segundo a procedência e formas clínicas

Procedência (naturalidade)	Formas clínicas				Total	
	H. intestinal		H. esplênica		N.º	%
	N.º	%	N.º	%		
<i>Região Norte</i>	3	0,06	—	—	3	0,06
Amazonas	1	0,02	—	—	1	0,02
Pará	2	0,04	—	—	2	0,04
<i>Região Nordeste</i>	2.915	62,66	416	8,94	3.331	71,60
Maranhão	11	0,23	2	0,04	13	0,28
Piauí	2	0,04	—	—	2	0,04
Ceará	23	0,49	2	0,04	25	0,53
R.G. do Norte	72	1,54	4	0,08	76	1,63
Paraíba	816	17,56	111	2,38	927	19,92
Pernambuco	752	16,16	149	3,20	901	19,36
Fernando Noronha	1	0,02	—	—	1	0,02
Alagoas	319	6,85	51	1,09	370	7,95
Sergipe	389	8,36	42	0,90	431	9,26
Bahia	530	11,39	55	1,18	585	12,57
<i>Região Sudeste</i>	1.113	23,92	180	3,86	1.293	27,79
Minas Gerais	703	15,11	140	3,00	843	18,12
Espírito Santo	149	3,20	26	0,55	175	3,76
Rio de Janeiro	253	5,43	13	0,28	266	5,71
São Paulo	8	0,17	1	0,02	9	0,19
<i>Região Sul</i>	9	0,19	—	—	9	0,19
Paraná	6	0,12	—	—	6	0,12
R. G. Sul	3	0,06	—	—	3	0,06
<i>Região Centro-Oeste</i>	1	0,02	—	—	1	0,02
Goiás	1	0,02	—	—	1	0,02
<i>Estrangeiros</i>	15	0,32	—	—	15	0,32
Total	4.056	87,18	596	12,81	4.652	100,00

Os dados da Tabela V demonstram que a forma hepatoesplênica é mais freqüente entre os indivíduos de cor branca do que entre os pretos e mestiços.

Um estudo evolutivo de 1.207 pacientes vivendo fora da área endêmica e sem nenhum contacto posterior com focos de esquistossomose foi realizado como parte da casuística apresentada neste trabalho. As Figuras 2 e 3 ilustram exemplos, desses casos.

Os 1.207 pacientes eram procedentes de 12 Estados do Brasil, de diversas áreas endêmicas do país e residiam no Rio de Janeiro por período de até trinta anos sem jamais terem regressado às áreas endêmicas. A Tabela VI mostra os períodos de afastamento da área endêmica e o percentual de indivíduos ainda infectados.

Os dados da Tabela VI mostram uma longa sobrevivência do *S. mansoni* no organismo humano, desde que mais de 50% dos pacientes ainda eliminavam ovos do parasita

seis ou mais anos depois de afastados do foco e mais 25% continuavam infectados durante mais de dez anos após o afastamento da área endêmica.

TABELA III

Distribuição dos casos segundo as formas clínicas e o grupo etário

Grupos etários (Anos)	Formas clínicas				Total	
	H. intestinal		H. esplênica			
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
0 - 9	155	3,82	54	9,06	209	4,5
10 - 19	765	18,86	154	25,83	919	19,7
20 - 29	1.530	37,72	170	28,52	1.700	36,5
30 - 39	1.088	26,82	139	23,32	1.227	26,4
40 - 49	392	9,66	60	10,06	452	9,7
50 ou +	126	3,10	19	3,18	145	3,1
Total	4.056	100,00	596	100,00	4.652	100,00

TABELA IV

Distribuição dos casos segundo as formas clínicas e o sexo dos pacientes

Sexo	Formas clínicas				Total	
	H. intestinal		H. esplênica			
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Masculino	1.692	41,71	369	61,91	2.061	44,30
Feminino	2.364	58,28	227	38,08	2.591	55,69
Total	4.056	100,00	596	100,00	4.652	100,00

TABELA V

Distribuição dos casos segundo as formas clínicas e a cor dos pacientes.

Cor	Formas clínicas				Total	
	H. intestinal		H. esplênica			
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Branços	1.729	42,62	361	60,57	2.090	44,92
Pretos	778	19,18	58	9,73	836	17,70
Mestiços	1.549	38,19	177	29,69	1.726	37,10
Total	4.056	100,00	596	100,00	4.652	100,00

TABELA VI

Relação entre o tempo de afastamento da área endêmica e idade de 1.207 portadores de esquistossomose

<i>Tempo de afastamento em anos</i>	<i>Pacientes</i>		<i>Idade dos pacientes</i>		
	<i>N.º</i>	<i>%</i>	<i>Mínima</i>	<i>Máxima</i>	<i>Média</i>
Até 5	544	45,07	6	58	24,86
6 – 10	343	28,41	13	60	29,46
11 – 15	193	15,09	15	56	33,97
16 – 20	100	8,02	22	58	36,23
20 – 30	27	2,23	27	51	42,89
Total	1.207	100,00	16,6	56,6	33,48

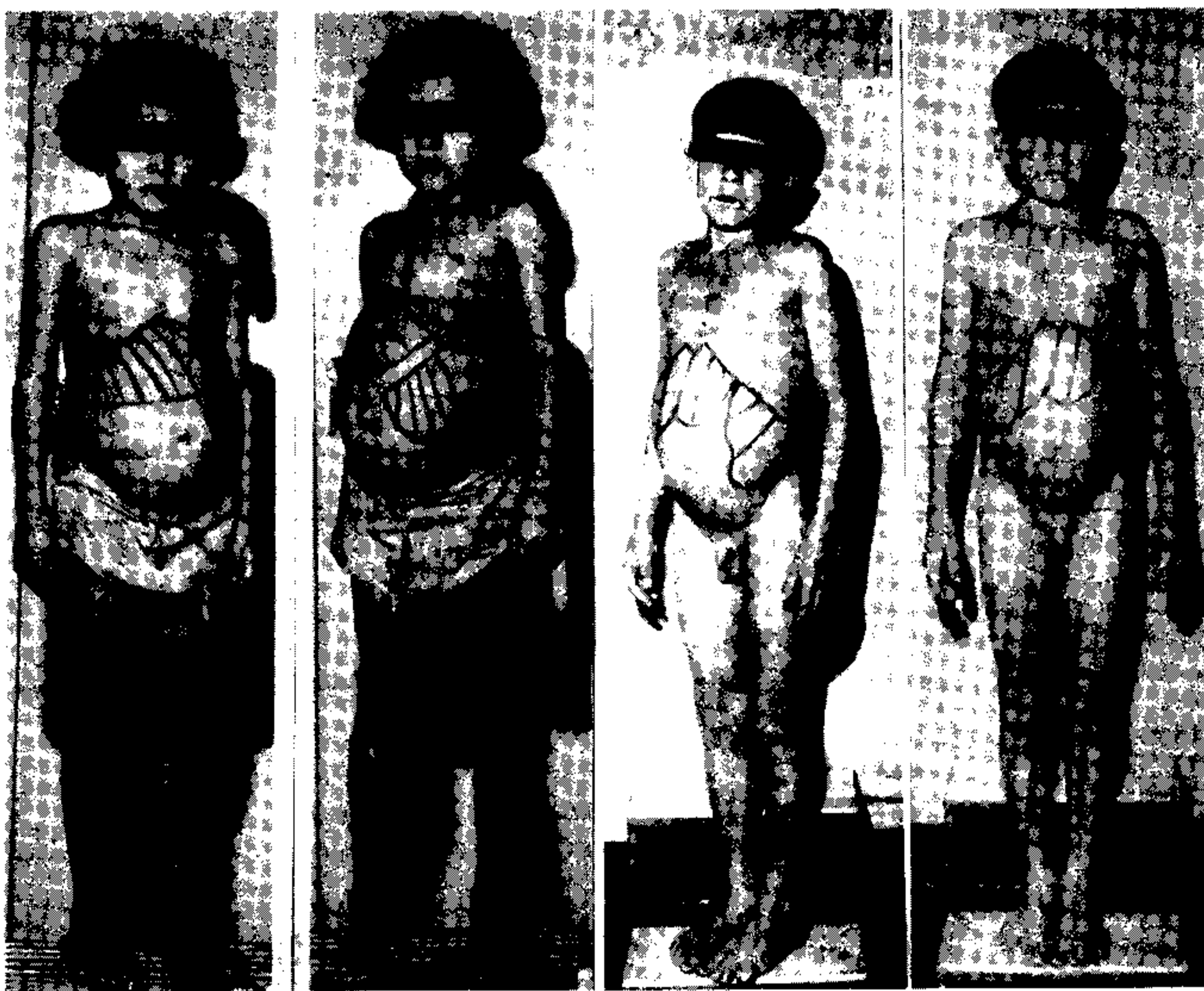


Fig. 2 – Hipodesenvolvimento somático e sexual em “adolescentes-crianças”, com 15 anos de idade, menos de 130 cm de altura e caracteres sexuais infantis, decorrentes da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni.

Por outro lado, nenhum dos pacientes observados inicialmente na forma hepato-intestinal evoluiu para a forma hepatoesplênica, tivesse ou não sido submetido à terapêutica específica. Este fato demonstra uma estabilização das formas clínicas menos graves nos pacientes afastados da área endêmica.

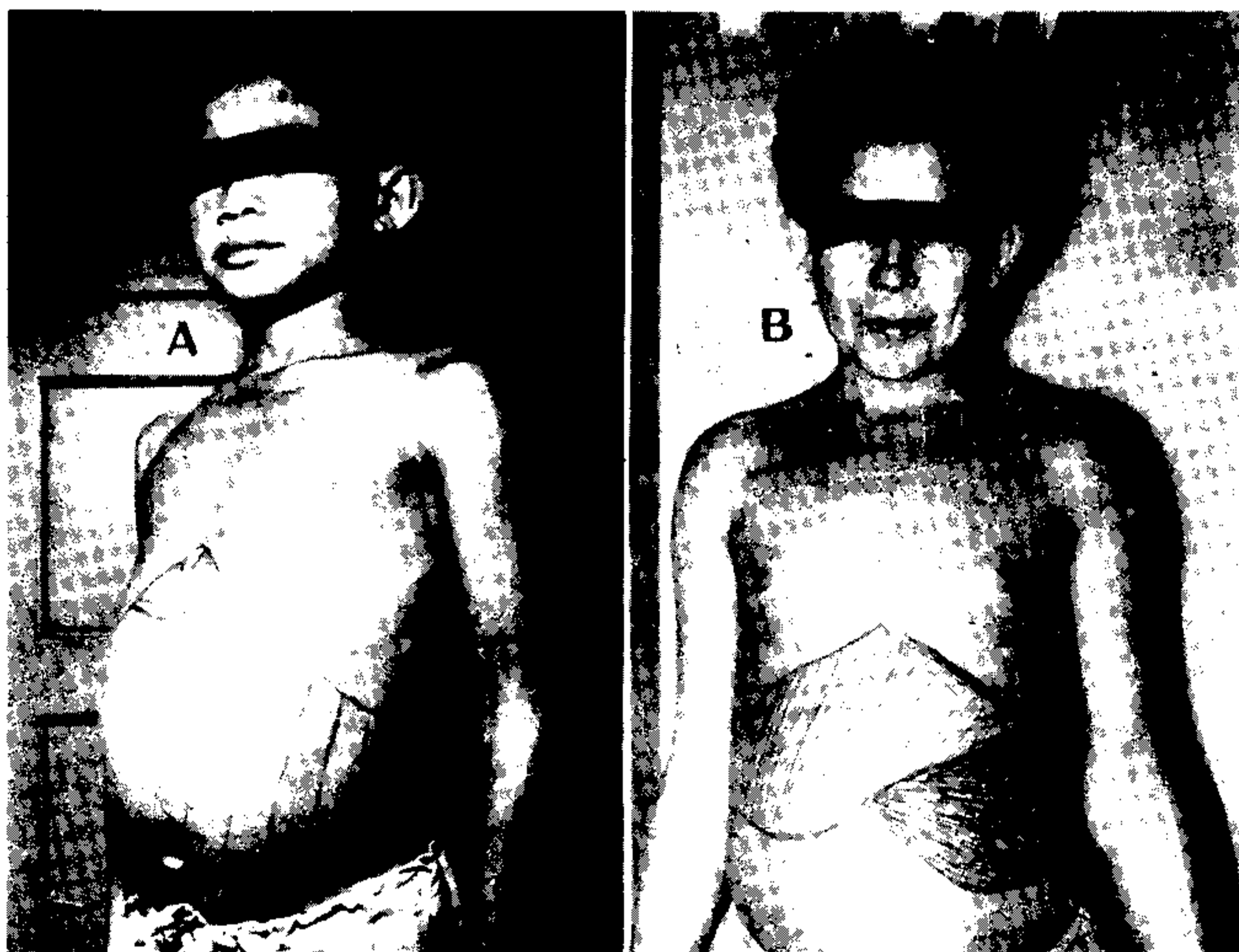


Fig. 3 Forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni com predominância do lobo esquerdo do fígado, na forma clássica (A) e aumento de ambos os lobos (B), em caso avançado associado à cirrose hepática.

As manifestações clínicas comuns na esquistossomose em fase crônica, como a diarreia de 3 a 5 evacuações diárias por períodos de 2 a 3 dias intercalados com constipação, as cólicas intestinais, o tenesmo, episódios disentéricos e sangramentos eventuais por ruptura hemorroidária, etc., embora às vezes frequentes, não foram valorizados neste trabalho sobre morbidade da doença, por dificuldade de excluir outras causas associadas.

Os sangramentos digestivos altos como a hematêmese e a melena em pacientes hepatoesplênicos, desde que excluídas outras causas como úlcera gástrica ou duodenal, gastrites, neoplasias, síndromes hemorrágicas de outra natureza, etc. foram consideradas como elementos importantes na morbidade da doença. Dessa forma e excluídas do ponto de vista clínico, radiológico e laboratorial outras causas, verificou-se história característica ou presença de sangramento em 70 casos (11,74%) entre os 596 da forma hepatoesplênica observados.

b) Exames hematológicos e bioquímicos

O hemograma realizado em todos os casos e em alguns deles repetido diversas vezes durante a evolução, revelou uma discreta anemia hipocrônica, difícil de distinguir-se da decorrente de outras etiologias, principalmente quando associadas à ancilostomose; evidenciou ainda eosinofilia em média de 15% e leucócitos em número e distribuição normal na forma hepatointestinal. Na forma hepatoesplênica encontraram-se leucopenia associada à eosinofilia, anemia e algumas vezes plaquetopenia, caracterizando a clássica síndrome do hiperesplenismo da esquistossomose hepatoesplênica. O hemograma da forma toxêmica está descrito em outro trabalho, onde se analisa esta forma clínica (Coura et al 1970).

O mielograma foi realizado em 75 casos de esquistossomose na forma hepatoesplênica, mostrando geralmente hiperplasia medular, plasmocitose e eosinofilia, caracterizando a síndrome do hiperesplenismo, com normalização drástica nos casos esplenectomizados.

A eletroforese das proteínas séricas foi realizada em 111 casos de esquistossomose em sua maioria na forma hepatoesplênica, apresentando como média os seguintes resultados em gr/100 ml: proteínas totais 5,95, albumina 3,11, globulinas: alfa 1 0,55, alfa 2 0,86, beta 1,17, gama 2,35.

A média dos resultados caracteriza uma hipoproteïnemia com hipergamaglobulinemia, esta última muito freqüente nas formas hepatoesplênicas e toxêmicas da esquistossomose mansoni.

As transaminases glutâmico-oxalacética (TGO) e glutâmico-pirúvica (TGP) foram dosadas em 529 pacientes da casuística, mostrando variações individuais, com discreto aumento em alguns casos, principalmente nas formas hepatoesplênicas e após tratamento específico; a média manteve-se, entretanto, em níveis normais de 25 unidades Frenkel para TGO e 36,5 unidades para TGP.

As provas de floculação e turvação realizadas em 226 casos estavam alteradas em uma grande maioria dos casos da forma hepatoesplênica em que foram realizadas; entretanto, o seu valor é muito discutível, uma vez que a sua alteração depende mais das alterações protéicas que ocorrem na esquistossomose do que das possíveis lesões hepáticas produzidas pela doença.

O teste da excreção da bromosulfaleína (5 mg/kg) em 45 minutos, realizado em 82 pacientes, teve retenção superior a 7% em 7 casos (8,53%), sendo a retenção máxima de 10% em um caso com a média de 5,23% de retenção para os 82 casos em que foi realizada.

A dosagem da atividade da protrombina realizada pelo método Quick ("one stage") em 194 pacientes foi normal (acima de 80%) em 95 casos (49%), estava entre 60 e 80% em 68 casos (35,05%), entre 40 e 60% em 30 casos (15,46%) e abaixo de 40% em apenas 1 caso (0,51%). Apesar de 51% (99 casos) apresentarem tempo de protrombina inferior a 80%, podendo, portanto, ser considerado como anormal, a média para os 194 casos foi de 83% de atividade protrombínica.

c) *Biópsia hepática*

A biópsia hepática realizada com agulha de Menghini em 150 casos revelou as seguintes alterações:

Alteração da estrutura lobular e/ou trabecular	18 (12,0%)
Reação inflamatória mononuclear periportal	76 (50,6%)
Fibrose periportal	87 (58,0%)
Hiperplasia das células de Kupffer	70 (46,6%)
Presença de granulomas	48 (32,0%)
Granulomas com ovo de <i>S. mansoni</i>	25 (16,6%)

O elevado número de casos com fibrose justifica-se porque a grande maioria das biópsias foi realizada em pacientes da forma hepatoesplênica (Fig. 4).

d) *Estudo radiológico e hemodinâmico*

A radiografia do esôfago contrastado para pesquisa de varizes foi realizada em 190 dos 596 casos da forma hepatoesplênica, observando-se varizes esofageanas em 89 (46,8%) dos casos pesquisados.

A esplenoportografia realizada em 100 pacientes portadores da forma hepatoesplênica mostrou as alterações mencionadas nas Tabelas VII e VIII.

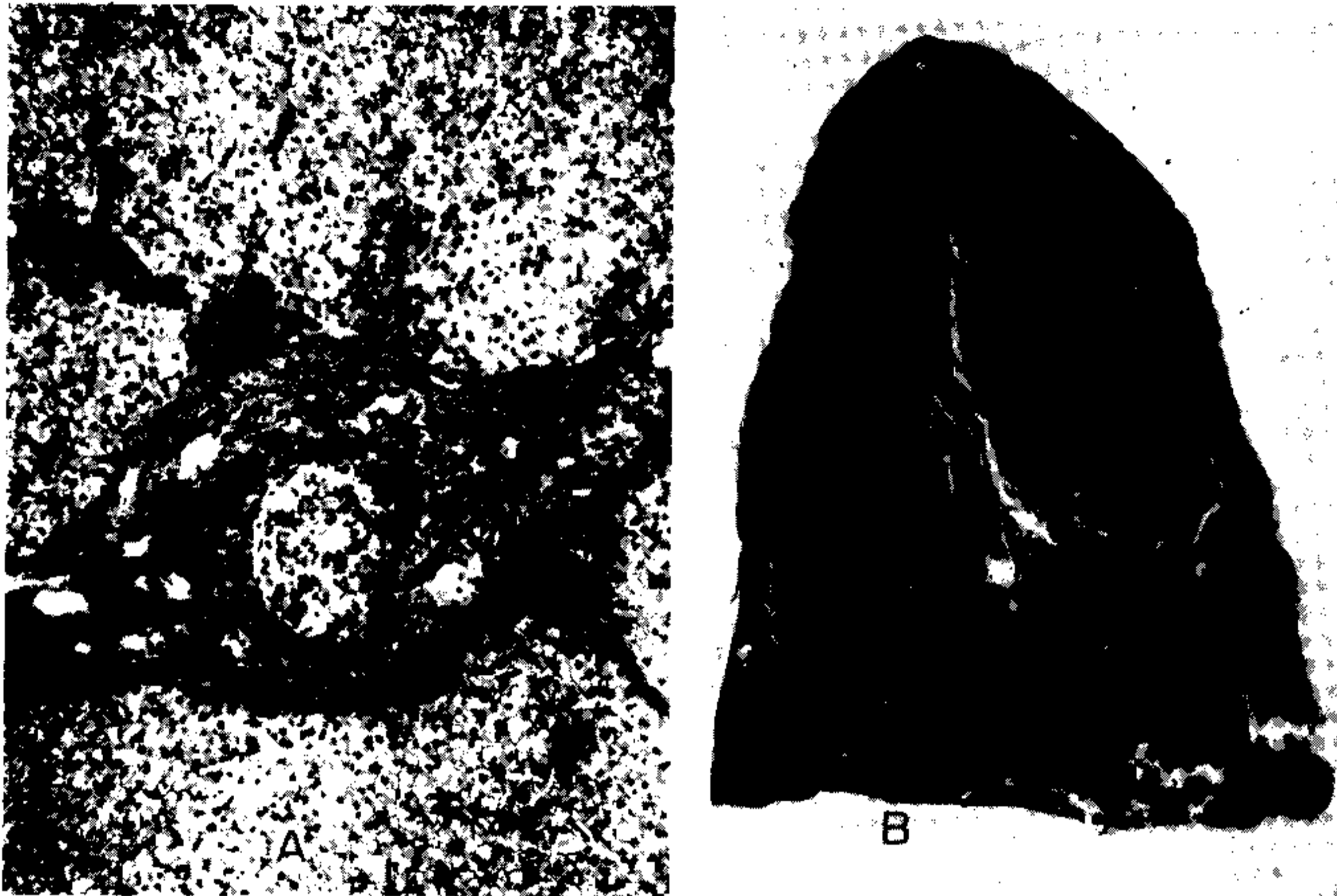


Fig. 4 - Fibrose portal e periportal com denso infiltrado mononuclear e granuloma histiocitário no centro (H.E. 100 x (A) em caso de biópsia hepática com agulha e em (B) corte de fígado em vista panorâmica evidenciando espessamento portal típico da fibrose de Symmers (H.E. lupa), em casos de esquistossomose hepatoesplênica.

TABELA VII

Alterações da morfologia e calibre das veias esplênica e porta em 100 portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose

Alteração*	Veia esplênica		Veia porta	
	Calibre N.º e %	Morfologia N.º e %	Calibre N.º e %	Morfologia N.º e %
Ausente	20	16	82	64
Discreta	41	30	13	25
Moderada	31	38	3	7
Intensa	8	16	1	2
Trombose	—	—	1	2
Total	100	100	100	100

* Refere-se a aumento do calibre ou alteração da morfologia.

A pressão na polpa esplênica variou de 150 a 470 mm de água com valor médio para todos os casos de 332,7 mm.

A circulação colateral extra-hepática foi considerada ausente em 20 casos, do tipo ascendente em 42, descendente em 7 e de ambos os tipos em 31 casos (Fig. 5).

A circulação intra-hepática foi considerada de acordo com os dados da Tabela VIII (Fig. 6).



Fig. 5 – Esplenoportografia de caso da forma hepatoesplênica da esquistossomose com hipertensão porta, mostrando tortuosidade da veia esplênica, dilatação da veia porta, circulação colateral ascendente e fenômenos de bloqueio ("stop") dos ramos da veia porta intra-hepática.



Fig. 6 – Esplenoportografia de caso da forma hepatoesplênica da esquistossomose com hipertensão porta, mostrando tortuosidade da veia esplênica, com dilatação da veia porta e neoformação vascular periportal intra-hepática.

TABELA VIII

Circulação intra-hepática em 100 portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose

<i>Intensidade da Alteração</i>	<i>Tipo de alteração</i>		
	<i>Pobreza vasc. N.º e % d/casos</i>	<i>Peripileflebite N.º e % d/casos</i>	<i>Bloqueio vasc. N.º e % d/casos</i>
Ausente	11	22	53
Discreta	17	37	30
Moderada	55	37	14
Intensa	17	4	3
Total	100	100	100

Finalmente um estudo hemodinâmico realizado no Departamento de Cardiologia do Hospital Pedro Ernesto em 27 pacientes do Pavilhão Carlos Chagas, 7 da forma hepato-intestinal e 20 da forma hepatoesplênica, mostrou que as pressões com o cateter encunhado e livre na veia supra-hepática foram normais nos casos da forma hepatointestinal e aumentada em mais de 60% dos casos de forma hepatoesplênica.

Outros estudos radiológicos e hemodinâmicos na forma pulmonar estão relatados em monografia recentemente publicada (Coura, 1979), portanto não serão objetos desse trabalho.

DISCUSSÃO

Apesar da importante casuística analisada neste trabalho, não se pode concluir em definitivo pela existência de áreas de maior morbidade com base na procedência dos doentes, considerando que a casuística apresentada não representa necessariamente o universo brasileiro. Pode-se, entretanto, deduzir, desde logo, por experiência própria e de outros autores, que a gravidade da doença depende da intensidade da infecção e de fatores individuais e familiares ainda não completamente esclarecidos.

A maior ocorrência das chamadas formas graves, hepatoesplênicas e pulmonares, verificou-se exatamente nos grupos etários compreendidos nas 2ª, 3ª e 4ª décadas da vida, acompanhando a curva da própria intensidade da infecção.

A forma hepatoesplênica parece mais freqüente no sexo masculino pelo exame da casuística hospitalar (Tabela IV). Este fato poderia estar relacionado a uma maior exposição do homem à infecção; entretanto, os dados de prevalência global da infecção e da carga parasitária não confirmam esta hipótese, não havendo, portanto, uma explicação convincente. Outras hipóteses, como a ação de fatores hormonais ou o próprio comportamento imunológico dos indivíduos, interferindo na histogênese das lesões deveriam ser melhor exploradas.

As evidências de que o preto tem formas menos graves da esquistossomose no Brasil vêm se acumulando desde a sugestão de Cardoso (1953) até o trabalho de Prata & Schroeder (1967), que demonstraram o fato em área de campo. Os fatores determinantes dessa menor freqüência de formas graves em indivíduos de cor preta não são conhecidos. Pensou-se, inicialmente, que o preto fosse menos susceptível à infecção pelo *S. mansoni*, como poderá fazer crer pela análise da Tabela V de nossa experiência hospitalar; no entanto, diversos outros trabalhos de campo, inclusive o de Prata & Schroeder (1967),

mostram que isso não ocorre e que tanto a prevalência como a intensidade da infecção no preto são semelhantes ao que se observa na população geral. Algumas hipóteses podem ser levantadas para explicar o fenômeno; uma delas seriam fatores de ordem racial ou genéticos, de um lado, e de outro, fatores fenótipos devidos à aquisição de resistência e adaptação ao parasitismo pelo longo contacto racial com a esquistossomose, desde os ancestrais africanos.

A evolução das formas clínicas, entretanto, parece bem definida nos estudos de população de áreas endêmicas, onde o aspecto quantitativo ou seja, a carga parasitária, tem um papel fundamental no desenvolvimento das formas graves. Por outro lado, os estudos realizados em pacientes infectados e afastados das áreas endêmicas como o realizado por Coura et al (1974), confirmam que a carga parasitária e a longa persistência da infecção pelo *S. mansoni* são fatores preponderantes na evolução da doença, tanto assim que aqueles pacientes afastados das áreas endêmicas e, portanto, não sujeitos a reinfeções não têm tendência ao agravamento das formas clínicas, como foi confirmado pelos autores mencionados. Parece um fator muito importante na evolução da doença a carga parasitária adquirida nas infecções iniciais, antes de o paciente desenvolver resistência a novas reinfeções devido à imunidade concomitante.

Apesar de a carga parasitária ser fator preponderante ao desenvolvimento das formas graves, como demonstraram Kloetzel (1963), Cheever (1968), Prata & Bina (1968), Conceição (1976), Bina (1977) e Conceição & Coura (1978a, b, c e 1981), entre outros, não devemos esquecer alguns aspectos individuais e familiares ainda não bem definidos, mas provavelmente de ordem imunológica e genética possivelmente responsáveis em grande parte pelo comportamento evolutivo da doença em determinados indivíduos e famílias.

Ainda em relação às manifestações clínicas da doença, vale assinalar as variações individuais de sintomatologia, desde um grande número de indivíduos absolutamente assintomáticos até mesmo na fase inicial da doença e em formas graves com hipertensão porta, até casos com exuberante manifestações digestivas com cólicas, tenesmo, constipação, diarreia, disenteria e sangramentos de variável intensidade. Por outro lado, os 596 pacientes da forma hepatoesplênica estudados no Rio de Janeiro nos mostram que a história ou observação de sangramento (hematêmese e melena) ocorreu em 11,74%, o que nos dá uma idéia da morbidade da doença nesta forma. Evolutivamente há uma extrema variação de caso para caso. Um dos nossos pacientes, por exemplo, apresentou 7 episódios de sangramento (hematêmese) em 35 anos de evolução; outro, com 30 anos de permanência no Rio de Janeiro, sem nenhuma sintomatologia prévia, veio a descobrir ser portador da forma hepatoesplênica por acaso; os exames posteriores desse caso demonstraram ser ele portador de uma forma com grande hipertensão porta. Vários outros casos tiveram diversos sangramentos no período de apenas um ano.

Entre os exames complementares, o hemograma, o mielograma, a eletroforese de proteínas e as transaminases não apresentaram aspectos particulares que mereçam discussão especial além dos dados já conhecidos.

Das provas de função hepática destacam-se, pela especificidade e sensibilidade, a excreção da bromosulfaleína e a dosagem da atividade de protrombina realizadas, respectivamente, em 82 e 194 pacientes de nossa casuística. A retenção da bromosulfaleína superior a 7% em 8,5% dos pacientes na ausência de outra patologia hepática, é um indício de que nesse percentual de casos a esquistossomose compromete a função hepática no limite da sensibilidade do teste.

O tempo de protrombina, a prova de maior sensibilidade embora de pouca especificidade para avaliar a lesão hepática, tendo em vista outros mecanismos que podem alterá-lo, esteve abaixo do nível considerado como normal (80%) em 51% dos 194 pacientes de esquistossomose estudados. Este fato, em que pese a sua importância uma vez que confirma as observações de Coutinho & Loureiro (1960), merece um estudo mais detalhado de outras possíveis causas, a fim de que possamos atribuir o componente exclusivo da esquistossomose e seus respectivos mecanismos na gênese da alteração da mencionada prova. O fato de ter sido usado o teste de rotina ("one stage"), que mede não somente a protrombina mas também os Fatores VII, X, V e o fibrinogênio, torna esta prova pouco

específica quanto à avaliação do mecanismo ou dos fatores responsáveis pela sua redução na esquistossomose.

A biópsia hepática realizada com a agulha de Menghini, em que pese o reduzido fragmento do fígado que consegue retirar para o estudo histopatológico, pode dar uma importante informação sobre o aspecto geral do órgão, inclusive para diagnóstico diferencial com outras doenças de comprometimento mais extenso. No caso particular de nosso estudo, de 150 biópsias de portadores de esquistossomose, três aspectos devem ser salientados: 1º) o tipo de resposta do órgão com hiperplasia e/ou pigmento nas células de Kupffer em 46,6% dos casos, reação inflamatória periportal em 50,6% e fibrose periportal em 58%; 2º) a presença de granulomas em 32% dos casos com visualização de ovos do *S. mansoni* em 16,6%; e 3º) a alteração da estrutura lobular e/ou trabecular em 12% dos casos, o que mostra uma certa extensão do processo além da área periportal.

Finalmente os estudos radiológico e hemodinâmico nos mostram os aspectos clássicos das varizes esofageanas em 46,8%, dos casos investigados, as alterações do calibre e da morfologia das veias porta e esplênica, a circulação colateral extra-hepática, os fenômenos de bloqueios extra e intra-hepático, a pobreza vascular dos ramos intra-hepáticos da veia porta e a peripileflebite com neoformação vascular intra-hepática.

Os aspectos ilustrados neste trabalho apresentam uma importante conotação clínica, epidemiológica, anatomopatológica, hemodinâmica e laboratorial, que além de confirmar uma série de trabalhos esparsos, mostram, em casuística de mais de 4.000 pacientes de várias regiões do país, uma visão de conjunto da morbidade da doença no Brasil, ao lado de aspectos particulares que acreditamos representam uma contribuição ao melhor conhecimento da doença em nosso país.

SUMMARY

A study of 4.652 schistosomiasis mansoni patients from 18 different States in Brazil, indicates a general picture of the morbidity of this disease in the country.

Patients migrants (4.652) from different States were studied in the Department of Tropical Medicine of Federal University of Rio de Janeiro, between 1960 and 1979, with the following parameters: selected by a positive stool examination (sedimentation technique), clinical and epidemiological evaluation to determine the clinical form, migration pattern, age, sex and race. A routine chest X ray, E.C.G., haematologic and biochemistry tests, were performed. In a selected group of hepatosplenic cases a liver biopsy, splenoportography and a portal hemodynamic study were done.

Although some regional, familial, racial and/or individual differences in morbidity have been observed, the intensity of the primary infection and reinfections in the first two decades of life seems to be most important factors in the severity of human infection in Brazil.

A direct correlation between egg output and disease severity was observed in patients under 30, except in negroes who almost always present a mild form of the disease regardless of parasite burden. The evolutive pattern of the disease should be carefully investigated in relation to adaptation of different strains according to the host's immunological reactions and genetic constitution.

AGRADECIMENTOS E HOMENAGEM

Os autores agradecem a todos os companheiros do Pavilhão Carlos Chagas e em particular àqueles que colaboraram com este trabalho, entre os quais destacam-se Luiz Fernando Ferreira, Guilherme de Freitas Pecego, David Krakowski, Domingos de Paola, Leonidas Braga Dias, Julio Robens, Heleno Tinoco de Carvalho, Adelina Velho Solli e Nelson Coelho Pereira, integrantes como nós da Escola criada por José Rodrigues da Silva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, Z.A., 1967. O problema da hepatite crônica na esquistossomose mansônica. *J. Bras. Med. Trop.* 1 :19-26.
- ANDRADE, Z.A. & ANDRADE, S.G., 1965. Patologia do baço na esquistossomose hepatoesplênica. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 7 :218-227.
- ANDRADE, Z.A. & ANDRADE, S.G., 1970. Pathogenesis of schistosomal pulmonary arteritis. *Arm. J. Trop. Med. Hyg.*, 19 :305-310.
- ANDRADE, Z.A. & WARREN, K.S., 1964. Wild prolonged schistosomiasis in mice: alterations in host response with time and development of portal fibrosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hig.* 58 :53-57.
- ANDRADE, Z.A.; ANDRADE, S.G. & SADIGURSKY, M., 1971. Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Amer. J. Trop. Med & Hyg.*, 20 :77-83.
- BARANSKI, M.C.; SZPEITER, N. & ARNS, L.J., 1972. Primeiro relato detalhado de caso autóctone de forma toxêmica de esquistossomose mansônica no Estado do Paraná. *An. Fac. Med. Univ. Fed. Paraná*, 13 - 14 :33-52.
- BARBATO, E.C.D.; HAEBISH, H.; FUJIOKA, T.; PILEGGI, F. & DECOURT, L.V., 1962. Schistosomal cor pulmonare. *Postgrad. Med.*, 32 :246-252.
- BARBOSA, F.S., 1966. Morbidade da esquistossomose. *Rev. Bras. Malariol. D. Trop.*, Número especial 1 :3-159.
- BARBOSA, F.A.S., 1968. Esquistossomose mansônica: Repercussões sobre a comunidade. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2 :153-156.
- BARBOSA, F.S., 1975. Control of schistosomiasis: a perspective. *Brasília Médica*, 11 :93-100.
- BARROS COELHO, R., 1950. Morfogênese das lesões hepáticas na esquistossomose mansônica experimental. *Tese. Fac. Med., Recife*, 78 p.
- BARROS COELHO, R. & MAGALHÃES FILHO, A., 1953. Resultados patológicos de infestação experimental de *Schistosoma mansoni* em macacos *Cebus sp.* Publicações avulsas. *Inst. Aggeu Magalhães*, 2 :61-98.
- BINA, J.C., 1977. Influência da terapêutica específica na evolução da *esquistossomose mansoni*. Tese. *Universidade da Bahia*, 58 p.
- BOGLIOLO, L., 1954. Sobre o quadro anatômico do fígado na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. *O Hospital*, 45 :282-306.
- BOGLIOLO, L., 1955. Segunda contribuição ao conhecimento do quadro anatômico do fígado na esquistossomose mansônica hepatoesplênica. *O Hospital*, 47 :507-542.
- BOGLIOLO, L., 1957. Esplenoportografia na esquistossomiose mansônica hepatoesplênica, forma de Symmers. *Rev. Ass. Med. Bras.*, 3 :263-269.
- BOGLIOLO, L., 1958. Subsídio para o conhecimento da forma hepatoesplênica e da forma toxêmica da esquistossomose mansônica. *Serviço Nacional de Educação Sanitária do Ministério da Saúde*. Rio de Janeiro, 301 p.
- BRENER, Z. & MOURÃO, O.G., 1956. Observações sobre a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni em Minas Gerais. *Rev. Bras. Malar. e D. Trop.*, 8 :511-517.
- CARDOSO, W., 1953, A esquistossomose mansônica no negro. *Med. Cirurg. Farm.*, 202/203 : 89-85.
- CAVALCANTI, I.L.; THOMPSON, G.; SOUZA, N. & BARBOSA, F.S., 1962. Pulmonary Hypertension in Schistosomiasis. *Brit. Heart. J.*, 24 :363-371.

- CHEEVER, A.W., 1968. A quantitative postmortem study of schistosomiasis mansoni in man. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 17 :38-64.
- CONCEIÇÃO, M.J., 1976. Morbidade da esquistossomose em uma comunidade rural de Minas Gerais. *Tese. Univ. Fed. Rio de Janeiro*, 91 p. (Trabalho realizado com a orientação de COURA, J. Rodrigues).
- CONCEIÇÃO, M.J. & COURA, J.R., 1978 a. Morbidade da *esquistossomose mansoni* em uma comunidade rural de Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 12 :87-103.
- CONCEIÇÃO, M.J. & COURA, J.R., 1978 b. Índices de transmissão da esquistossomose mansoni em crianças menores de 10 anos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 12 :105-107.
- CONCEIÇÃO, M.J. & COURA, J.R., 1978 c. Ocorrência familiar da esplenomegalia esquistossomótica em uma área rural de Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 13 :17-24.
- CONCEIÇÃO, M.J. & COURA, J.R., 1981. Correlação entre carga parasitária de *S. mansoni* e gravidade das feições clínicas em uma comunidade rural de Minas Gerais. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 14 : (No prelo)
- COURA, J.R., 1979. Esquistossomose pulmonar. Estudo clínico e experimental. *Editora Cultura Médica*, Rio de Janeiro, 76 p.
- COURA, J.R.; COUTINHO, S.G.; MORAES, H.M.; DIAS, L.B.; RODRIGUES, N.P. & RODRIGUES DA SILVA, J., 1963. Esquistossomose pulmonar. *O Hospital*, 63 :993-1013.
- COURA, J.R.; CAMILLO-COURA, L.; KALACHE, A. & ARGENTO, C.A., 1970. Esquistossomose aguda autóctone de foco na cidade do Rio de Janeiro. Estudo de 22 casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 4 :287-297.
- COURA, J.R.; WANKE, B.; FIGUEIREDO, N. & ARGENTO, C.A., 1974. Evolutive pattern of Schistosomiasis and life-span of *S. mansoni* in non-endemic area in Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 8 :193-198.
- COUTINHO, A., 1959. A insuficiência hepática na esquistossomose mansônica, forma hepatoesplênica. *An. Fac. Med. Univ. Recife*, 19 :9-34.
- COUTINHO, A., 1960. A hipertensão porta na síndrome hepatoesplênica esquistossomótica. Estudo clínico e hemodinâmico. *Tese. Fac. Med., Recife*, 175 p.
- COUTINHO, A. & LOUREIRO, P., 1960. Aspectos bioquímicos da insuficiência hepática na esquistossomose mansônica hepatoesplênica. *O Hospital*, 58 :885-902.
- DE PAOLA, D. & DIAS, L.B., 1964. Súmula da anatomia patológica da esquistossomose. *Bol. Centro de Estudos do Hospital dos Servidores do Estado*, 16 :223-248.
- DIAS, C.B., 1952. A síndrome hepatoesplênica na esquistossomose mansônica. Contribuição ao estudo baseado em 22 casos clínicos dos quais 13 submetidos a esplenectomia. *Tese. Fac. Med. Univ. Minas Gerais*, B. Horizonte, 449 p.
- DIAS, L.B.; DE PAOLA, D. & SILVA, J.R., 1962. Esquistossomose experimental no camundongo; histogênese do granuloma esquistossomótico. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 4 :140-148.
- FERREIRA, J.M., 1957. Aspectos endocrínicos da esquistossomose hepatoesplênica. *Tese. Fac. Med. Univ. São Paulo*, 173 p.
- FERREIRA, L.F., 1958. Alterações do perfil eletroforético na esquistossomose mansoni. *Vida Médica*, 25 :21-25.
- FERREIRA, L.F., 1959. Do valor semiológico da eletroforese em papel. *Vida Médica*, 26 :1-9 (Separata).

- FERREIRA, L.F.; NAVEIRA, J.B. & SILVA, J.R., 1960. Fase toxêmica da esquistossomose mansoni: Considerações a propósito de alguns casos coletivamente contaminados em uma piscina. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 2 :112-120.
- FIGUEIREDO MENDES, T., 1958. Esquistossomose hepatoesplênica. *Res. Clin. Cir.*, 27 :107-114.
- FIGUEIREDO MENDES, T., 1960. O fígado na esquistossomose. Subsídio ao estudo da hepatofibrose do Symmers. *Livraria Atheneu*, Rio de Janeiro, 259 p.
- FIORILLO, A.M., 1954. Estudo eletroforético do soro de pacientes portadores da esquistossomose mansoni hepatoesplênica. *O Hospital*, 45 :647-651.
- FIORILLO, A.M., 1957. Estudo eletroforético das proteínas séricas na esquistossomose mansoni, forma hepatoesplênica. Tese. *Univ. de São Paulo*, 31 p.
- HOFFMAN, W.A.; PONS, J.A. & JANER, J.L., 1934. The sedimentation concentration method in Schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J. Publ. Hlth.*, 9 :283-291.
- KAGAN, I.G.; PELLEGRINO, J. & MEMÓRIA, J.M.P., 1961. Studies on the standardization of the intradermal test for the diagnosis of Bilharziasis. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 10 :200-207.
- KATZ, N. & BRENER, Z., 1966. Evolução clínica de 112 casos de esquistossomose mansoni observados após 10 anos de permanência em focos endêmicos de Minas Gerais. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 8 :139-142.
- KATZ, N. & ZICKER, F., 1975. Correlation between symptomatology and intensity of *Schistosoma mansoni* infection in inhabitants from endemic areas in Minas Gerais State-Brazil. *Brasília Médica*, 11 :55-59.
- KLOETZEL, K., 1958. A síndrome hepatoesplênica na esquistossomose mansônica em uma população de Pernambuco. Suas correlações clínicas. Tese. *Univ. de S. Paulo*.
- KLOETZEL, K., 1962. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose mansônica em uma população de Pernambuco; suas correlações clínicas. Tese. *Univ. de São Paulo*, 119 p.
- KLOETZEL, K., 1963. Some quantitative aspects of diagnosis and epidemiology in schistosomiasis mansoni. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 12 :334-347.
- KLOETZEL, K., 1964. Natural history and prognosis of splenomegaly in schistosomiasis mansoni. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 13 :541-544.
- KLOETZEL, K., 1967. Mortality in chronic splenomegaly due to schistosomiasis mansoni: follow-up study in a Brazilian population. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 61 :803-805.
- LIMA, J.P.R., 1966. Estudo das chamadas lesões "ectópicas" na esquistossomose mansônica. I. Incidência geral. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 8 :167-172.
- LUTZ, A., 1916. Observações sobre a evolução do schistosoma mansoni. *Brasil. Méd.* 30 :385-387.
- LUTZ, A., 1919. O Schistosomum mansoni e a Schistosomatose segundo observações feitas no Brasil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 11 :121-155.
- LUTZ, A. & PENNA, O., 1918. Estudos sobre a Schistosomatose feitos no norte do Brasil por uma comissão do Instituto Oswaldo Cruz. Relatório e notas de viagem apresentados. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 10 :83-94.
- MACIEL, H., 1924. Algumas notas em torno do tratamento da Schistosomose intestinal. *Sci. Med.*, 3 :3-24.
- MACIEL, H., 1925. Contribuição para o estudo da Schistosomose intestinal. *Imprensa Naval*, Rio de Janeiro, 147 p.
- MACIEL, H., 1941. A crise leucocitária no tratamento da schistosomose. *Arq. Inst. Vital Brasil*, 2 :105-120.

- MADUREIRA PARÁ, 1949. The distribution of certain diseases in Brazil as indicated by data obtained through viscerotomy. I. The incidence of *Schistosoma mansoni* lesions in material collected from 1937 to 1946. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 47 :521-534.
- MAGALHÃES FILHO, A., 1952. Morfogênese da fibrose hepática na esquistossomose mansônica humana; fibrose cirróide esquistossomótica. Tese. *Fac. Med. Recife*, 68 p.
- MAGALHÃES FILHO, A., 1955. Patologia da esquistossomose mansônica. Considerações sobre a ação patogênica do verme morto. *Anais Fac. Med. Univ. do Recife*, 15 :95-110.
- MAGALHÃES FILHO, A. & COUTINHO-ABATH, E., 1960. Lesões esplênicas iniciais na esquistossomose mansônica humana. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 2 :251-259.
- MAGALHÃES FILHO, A. & COUTINHO-ABATH, E., 1961. Splenic reactions in Swiss albino mice to single and multiple infections with *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Trop. Med.* 10 :356-364.
- MAGALHÃES FILHO, A.; COELHO, R.B. & VOSS, H., 1966. Hipersensibilidade na esquistossomose mansônica. *Rev. Lat. Ame. Microbiol. Y Parasitol.*, 8 :207-214.
- MAGALHÃES FILHO, A.; LIRA, V. & COELHO, R.B., 1968. Estudo imunológico do fígado, baço e gânglios linfáticos de pacientes na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica, utilizando a microscopia de fluorescência. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2 :111-125.
- MARQUES, R.J., 1957. A propósito da chamada fase toxêmica da esquistossomose mansônica. *An. Fac. Med. Univ. Recife*. 17 :243-256.
- MARQUES, R.J., 1964. Esquistossomose mansônica: aspectos semiológicos da chamada forma cardiopulmonar. *J. Bras. Med.*, 8 :325-333.
- MEIRA, J.A., 1951. Esquistossomiase hepato-esplênica. Tese. *Fac. Med. Univ. São Paulo*, 607 p.
- MEIRA, J.A., 1963. Formas clínicas e classificação da esquistossomose mansoni. *Proc. 7th Intern. Cong. Trop. Med. Mal.* 2 :65-66.
- MENEZES, A.P., 1976. Esquistossomose mansônica no Município de Riachuelo, Sergipe; estudo epidemiológico, clínico e laboratorial. Tese. *Univ. Fed. do Rio de Janeiro*, 140 p. (Trabalho realizado com a orientação de COURA, J.R.).
- MENEZES, A.P. & COURA, J.R., 1979a. Estudo seccional sobre esquistossomose mansônica no município de Riachuelo, Estado de Sergipe. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 12 :1-15.
- MENEZES, A.P. & COURA, J.R., 1979b. Índice de transmissão da esquistossomose mansônica. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 12 :21-24.
- NEVES, J.; MARTINS, N.R.L.L. & TONELLI, E., 1966. Forma toxêmica da esquistossomose mansoni. Considerações diagnósticas em torno de 50 casos identificados em Belo Horizonte. *O Hospital*, 70 :1583-1603.
- NEVES, J.; TONELLI, E. & CARVALHO, S.M., 1965. Estudo das manifestações pulmonares da forma toxêmica da esquistossomose mansoni. *An. Fac. Med. Minas Gerais*, 22 :99-110.
- NEVES, J.; TONELLI, E. & CARVALHO, S.M., 1966. Estudos das manifestações pulmonares da forma toxêmica de esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 8 :22-29.
- PELLEGRINO, J., 1957. Diagnóstico da esquistossomose pela reação intradérmica. *Rev. Bras. Malariol. Doenças Trop.*, 9 :105-121.
- PELLEGRINO, J. & MACEDO, D.G., 1956. Novo critério de leitura da reação intradérmica na esquistossomose. *Rev. Bras. Malariol. Doenças Trop.*, 8 :499-509.
- PELLEGRINO, J.; BRENER, Z. & MEMÓRIA, J.M.P., 1959. A comparative study of intradermal tests and stool examination in epidemiological surveys on *Schistosomiasis mansoni*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 8 :307-311.

- PELLON, A.B. & TEIXEIRA, I., 1950. Distribuição geográfica da esquistossomose no Brasil. *Divisão de Organização Sanitária do Ministério da Saúde*, 24 p.
- PELLON, A.B. & TEIXEIRA, I., 1955. O inquérito helmintológico escolar em cinco Estados das regiões Leste, Sul e Centro-Oeste. *Divisão de Organização Sanitária do Ministério da Saúde*, Rio de Janeiro, 14 p.
- PESSOA, S.B. & BARROS, P.R., 1953. Notas sobre a epidemiologia da esquistossomose mansônica no Estado de Sergipe. *Rev. Med. Cir. S. Paulo*, 13 :147-154.
- PESSOA, S.B. & AMORIM, J.P., 1957. Contribuição para a história natural da esquistossomose mansônica no Nordeste brasileiro e sugestões para sua profilaxia. *Rev. Bras. Malar. e Doenç. Trop.*, 9 :5-18.
- PESSOA, S.B.; SILVA, L.H.P. & COSTA, L., 1955. Observações sobre a epidemiologia da esquistossomose no Estado da Paraíba. *Rev. Bras. Malar. e Doenç. Trop.*, 7 :305-310.
- PINTO, C. & ALMEIDA, A.F., 1948. Schistosomiasis no Brasil; doença dos caramujos ou chistosa. *Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 248 p.
- PIRAJÁ DA SILVA, M.A., 1908. Contribuição para o estudo da Schistosomíase na Bahia. *Brasil Med.*, 22 :281-283.
- PRATA, A., 1957. Biópsia retal na esquistossomose mansoni: bases e aplicações no diagnóstico e tratamento. *Serviço Nacional de Educação Sanitária, Ministério da Saúde*, 197 p.
- PRATA, A. & BINA, J.C., 1968. Development of the hepatosplenic form of schistosomiasis (A study of 20 patients observed during a 5 year period). *Gaz. Med. Bahia* 68 :49-60.
- PRATA, A. & MACHADO, R., 1960. Alterações pulmonares observadas no tratamento antimonial da esquistossomose. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 2 :29-36.
- PRATA, A. & SCHROEDER, S., 1967. A comparison of whites and negroes infected with *Schistosoma mansoni* in a hyperendemic area. *Gaz. Med. Bahia*, 67 :93-98.
- RODRIGUES DA SILVA, J., 1947. Exames complementares no diagnóstico da schistosomose mansoni, a importância da biópsia de tecido retal pelo processo de Ottolina e Atencio. *Med. Cir. Farm.*, 132 :188-201.
- RODRIGUES DA SILVA, J., 1949. Estudo clínico da esquistossomose mansoni (doença de Manson Pirajá da Silva). Tese. *Univ. Fed. do Rio de Janeiro*, 452 p.
- RODRIGUES DA SILVA, J., 1955. A hipertensão porta na esquistossomose mansônica. *Bol. do Centro de Estudos do Hospital dos Servidores do Estado (H.S.E.)*, 7 : 255-263.
- RODRIGUES DA SILVA, J. & FONSECA, A.S., 1950. Hiperesplenismo. Suplemento do *Bol. do Centro de Estudos do Hospital dos Servidores do Estado*. Monografia, 62 p.
- SANTOS, M.L., 1978. Esquistossomose mansoni. Estudo da morbidade e interferência da terapêutica específica em uma área endêmica. Tese. *Univ. Fed. do Rio de Janeiro*, 97 p. (Trabalho realizado com a orientação de COURA, J.R.).
- SETTE, H., 1953. O tratamento da esquistossomose mansoni à luz da patologia hepática; estudo clínico. Tese. *Faculdade de Medicina do Recife*, 220 p.
- TAVARES, L., 1945. Estudo médico-cirúrgico da esquistossomose de Manson. Tese Fac. Med. Recife, 383 p.