

ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA CIRÚRGICA: HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA E ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA EM CRIANÇAS COMPARADAS A ADULTOS

SURGICAL HEPATOSPLENIC SCHISTOSOMIASIS: LIVER HISTOLOGY AND UPPER DIGESTIVE ENDOSCOPY IN CHILDREN AS COMPARED TO ADULTS

Carlos Teixeira Brandt, TCBC-PE¹

Ana Lúcia Coutinho Domingues²

José Figueredo-Silva³

Norma Jucá⁴

José Lamartine de Andrade Aguiar, TCBC-PE⁵

Luiz Antônio W. Domingues, TCBC-PE⁵

RESUMO: Objetivando melhor compreender a fisiopatologia da esquistossomose grave em adultos e crianças, avaliaram-se diferenças histopatológicas do fígado e do padrão de endoscopia digestiva entre esses pacientes. Vinte e um adultos e igual número de crianças foram incluídos no estudo. Todos foram submetidos a esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda. Os achados histopatológicos foram avaliados em secções de biópsia hepática. Utilizou-se videoendoscópio para endoscopia digestiva. Nos adultos foram encontradas: 1 – fibrose de Symmers, grau I, em um paciente; grau II, em sete; e grau III, em treze; 2 – atividade inflamatória mínima em cinco; leve, em sete; moderada, em seis; e intensa, em um; ausência de atividade inflamatória, em dois; 3 – mínima granulomatose, em quatro pacientes; moderada, em dois; ausência de granulomas, em quinze; 4 – pigmento esquistossomótico mínimo, em quatro pacientes; moderada, em um; ausência, em dezesseis. Nas crianças, foram encontradas: 1 – fibrose de Symmers, grau I, em um paciente; grau II, em quatro e grau III, em dezesseis; 2 – atividade inflamatória mínima, em sete pacientes; leve, em quatorze; 3 – mínima granulomatose, em seis pacientes; leve, em cinco; moderada, em dois; ausência, em oito; 4 – pigmento esquistossomótico mínimo, em seis pacientes; leve, em três; moderada, em seis; ausência, em seis. Na endoscopia digestiva alta encontrou-se nos adultos: oito (38%) com varizes de médio calibre e treze (62%), de grosso calibre. Oito pacientes (38%) tiveram varizes de fórnix gástrico e cinco (24%), da cárdia. Gastropatia da hipertensão porta foi diagnosticada em dezesseis pacientes (76%). Com relação às crianças, quatro (19%) apresentaram varizes de fino calibre, oito (38%) de médio; e nove (43%) de grosso calibre. Três (14%) tiveram varizes gástricas, sendo duas no fórnix e uma no cárdia. Nove (43%) das crianças apresentavam gastropatia de hipertensão porta. Os achados evidenciaram uma histopatologia hepática similar nos dois grupos; entretanto, as repercussões hemodinâmicas da hipertensão porta foram mais importantes nos adultos, sem, no entanto, alcançar significação estatística.

Unitermos: Esquistossomose mansônica; Esquistossomose hepatoesplênica; Histopatologia hepática; Endoscopia digestiva; Adultos; Crianças.

INTRODUÇÃO

O *Schistosoma mansoni* é atualmente a espécie de schistosoma mais difundida e prevalente em todo mundo, sendo endêmico em 52 países e territórios da América do Sul, do Caribe, da África e da Região Oriental do Mediterrâneo.¹ No

Brasil, em inquérito epidemiológico realizado pela Fundação Nacional de Saúde, em 1992/1993, a transmissão da esquistossomose foi detectada em 17 das 27 unidades federadas. Dentre estas, Alagoas, Pernambuco, Sergipe, Bahia e Minas Gerais ainda apresentavam mais de 20% de suas localidades com prevalência acima de 25%. Em Pernambuco, 77 municípios

1. Professor Titular de Clínica Pediátrica Cirúrgica da UFPE, PhD.
2. Professor Adjunto de Clínica Médica da UFPE, PhD.
3. Professor Titular de Anatomia Patológica da UFPE, PhD.
4. Professor Adjunto de Anatomia Patológica da UFPE, PhD.
5. Professor Adjunto de Bases da Técnica Cirúrgica e de Anestesia da UFPE, PhD.

Recebido em 14/6/99

Aceito para publicação em 17/11/99

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral da Criança da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

são endêmicos para o *S. mansoni*, tendo ocorrido, nos últimos anos, expansão da doença, de áreas rurais para urbanas e periurbanas com aparecimento de novos focos.²⁻⁴

Na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica, que acomete 2% a 7% das populações infectadas no Nordeste brasileiro, a hipertensão porta é a principal causa de hemorragia digestiva alta e responsável pela morbidade e mortalidade da doença.⁵⁻⁷ Essa mortalidade decorrente de hemorragia digestiva varia de 11% a 24%, na dependência do número de episódios de sangramento, da idade do paciente e da reserva funcional hepática.⁸⁻¹⁰

A fibrose periportal, fibrose de Symmers, é a lesão patognomônica da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. Em consequência do bloqueio do fluxo portal intra-hepático em diferentes graus, provocado principalmente pelos ovos e granulomas, e da fibrose em torno dos grossos ramos portais, desenvolve-se a síndrome da hipertensão porta.^{11,12} O hiperfluxo esplênico secundário à esplenomegalia é um outro fator importante na etiologia da hipertensão porta da esquistossomose hepatoesplênica.¹³⁻¹⁵

A biópsia cirúrgica em cunha do fígado sempre foi considerada como método mais seguro para o diagnóstico da fibrose de Symmers por mostrar as faixas fibrosas dissecando o parênquima hepático, sem formar nódulos verdadeiros, a não ser quando próximo à capsula.⁷ Por outro lado, a endoscopia digestiva alta tem sido o melhor instrumento para diagnóstico das varizes esofageanas e da gastropatia que, geralmente, acompanha a hipertensão porta.^{16,17}

Face à manifestação mais precoce da sintomatologia da esquistossomose mansônica grave, com antecedentes de hemorragia digestiva alta, em crianças e adolescentes, quando comparados com adultos, objetivou-se, no presente estudo, e no sentido de melhor compreender a fisiopatologia dessa doença, nesses dois grupos etários diversos, avaliar possíveis diferenças histopatológicas do fígado e do padrão da endoscopia digestiva alta entre esses pacientes.

PACIENTES E MÉTODOS

O protocolo utilizado neste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Conselho Regional de Medicina de Pernambuco. Todos os pacientes foram informados, em linguagem acessível, que estavam participando de uma pesquisa clínica e assinaram o "Termo de Consentimento".

Foram estudados 21 pacientes adultos, de idades entre 16 a 60 anos, 17 do sexo masculino e quatro do sexo feminino, portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, com antecedentes de hemorragia digestiva alta, Grupo I (adultos), provenientes do ambulatório de esquistossomose do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de 1995 a 1997.

O Grupo II (crianças) foi constituído de igual número de pacientes da mesma forma da doença e sintomatologia similar aos adultos, de idades entre 9 e 15 anos, 16 do sexo masculino

e cinco do sexo feminino, selecionados, randomicamente, entre sessenta pacientes operados no Serviço de Cirurgia Geral da Criança, na mesma Instituição, no período de 1990 a 1997.

Todos os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas, laboratorial, ultra-sonográfica e endoscópica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. O exame endoscópico foi realizado no Setor de Pesquisas Clínicas do Laboratório de Imunopatologia Keiso-Asami (LIKA). Foi utilizado o videoendoscópio e empregadas técnicas padronizadas pelo Setor de Endoscopia do LIKA.

Após trinta dias da avaliação e tratamento clínico da esquistossomose, com oxamniquine, os pacientes eram submetidos a esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda. Nas crianças, era adicionado auto-implante esplênico, em bolsa, no omento maior. Em todos os pacientes era realizada biópsia hepática em cunha.

Todos os pacientes eram investigados quanto à reserva funcional hepática e mapeados para marcadores virais de hepatite B e C, além da pesquisa no próprio tecido hepático. Os pacientes com marcadores positivos, embora submetidos a tratamento clínico e cirúrgico, foram excluídos da presente investigação.

A avaliação histológica da fibrose hepática foi feita, segundo a classificação de Coelho¹⁸ (1971), em três graus e realizada independentemente por dois patologistas. As secções foram coradas com hematoxilina eosina, e com o tricrômio de Masson. O processamento histológico foi realizado no Setor de Patologia do LIKA.

Foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis. Utilizou-se o teste do qui-quadrado (X^2) para avaliação da diferença entre as freqüências das qualidades estudadas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como significantes.

RESULTADOS

As tabelas 1 e 2 apresentam os resultados da análise histopatológica das lâminas de fígado, em adultos e crianças, coradas pela hematoxilina e eosina e pelo tricrômio de Masson, em relação ao grau de fibrose, realizada independentemente por dois patologistas, presença e intensidade do infiltrado inflamatório portal e periportal, de granulomas e do pigmento esquistossomótico. A tabela 3 apresenta os resultados da análise do padrão das varizes esofageanas, na endoscopia digestiva alta nos dois grupos de pacientes, enquanto a tabela 4 apresenta a freqüência de gastropatia da hipertensão porta.

Nos pacientes adultos, oito (38%) tiveram varizes de fórnix gástrico e cinco (24%) varizes em cárdia. Nas crianças, oito (38%) apresentaram manchas vermelhas sobre as varizes esofageanas. Por outro lado, três (14%) apresentaram varizes gástricas no fórnix, sendo que em uma delas existia uma associação com cordão varicoso no cárdia.

Nos adultos, a gastropatia da hipertensão porta foi leve em doze (76%) deles, enquanto em quatro casos (25%), foi intensa. Nas crianças, a gastropatia foi considerada leve em

Tabela 1
Grupo I (adultos) – Ocorrência das lesões hepáticas secundárias à esquistossomose

Nº d ecaso	Grau de Fibrose		Atividade		Pigmento	
	Patologia I	Patologia II	Inflamatória	Granulosas	Esquistossomótico	
01	III	III	++	0	0	
02	III	III	++	0	0	
03	III	III	++	0	0	
04	III	III	+++	+	+	
05	II	II	+++	+	0	
06	II	II	++	0	0	
07	III	III	+++	+	0	
08	III	III	+++	0	+++	
09	III	III	+	0	0	
10	I	II	+	0	0	
11	II	II	+++	+++	0	
12	III	III	0	0	0	
13	III	III	++	0	+	
14	III	III	+++	+	+	
15	II	II	++++	+++	+	
16	II	II	++	0	0	
17	I	I	+	0	0	
18	II	III	+	0	0	
19	III	III	0	0	0	
20	III	III	+	0	0	
21	III	III	++	0	0	

OBS: (0) ausente; (+) mínimo; (++) leve; (+++) moderado; (++++) intenso

Tabela 2
Grupo II (crianças) – Ocorrência das lesões hepáticas secundárias à esquistossomose

Nº d ecaso	Grau de Fibrose		Atividade		Pigmento	
	Patologia I	Patologia II	Inflamatória	Granulosas	Esquistossomótico	
01	III	III	++	++	+++	
02	III	III	++	0	+	
03	III	III	++	+	+++	
04	III	III	++	+	++	
05	III	II	++	+	+	
06	II	II	++	+	+	
07	III	III	++	++	+++	
08	III	III	++	+	+++	
09	III	III	+	0	0	
10	III	III	+	0	0	
11	III	II	++	+++	+++	
12	III	III	+	0	0	
13	III	III	++	++	++	
14	III	III	++	+	+	
15	II	II	++	+++	+++	
16	II	II	++	++	+	
17	I	I	+	0	0	
18	III	III	+	0	+	
19	III	III	+	0	0	
20	III	III	+	0	0	
21	II	III	++	++	++	

OBS: (0) ausente; (+) mínimo; (++) leve; (+++) moderado; (++++) intenso

Tabela 3
Distribuição do grau das varizes esofageanas em adultos e crianças

	Fina	Média	Grossa
Adultos	0	8 (38%)	13 (62%)
Crianças	4 (19%)	8 (38%)	9 (43%)

$X^2 = 3,42$ $p = 0,064$

Tabela 4
Distribuição da freqüência de gastropatia da hipertensão porta em adultos e crianças

Gastropatia	
Adultos	16 (76%)
Crianças	9 (43%)

$X^2 = 3,56$ $p = 0,059$ (Correção de Yates)

todas elas. O teste exato de Fisher para freqüência relativa da intensidade da gastropatia nos dois grupos revela $p = 0,260$.

DISCUSSÃO

A média de idade dos pacientes adultos no presente estudo foi de 40,3 anos. Coincidiu com a observada nos últimos trabalhos realizados em adultos, com esquistossomose na forma hepatoesplênica no Nordeste do Brasil.^{17,19-22} Isto é um reflexo na queda da morbidade da doença que se tem observado nos últimos anos. Antes de 1970, a faixa etária de maior prevalência desta forma clínica ocorria entre 20 e 30 anos.^{23,24}

Embora as ações de saúde possam ter influenciado a freqüência das formas graves da esquistossomose, esses casos persistem em crianças. Isto se reflete no fato de que, entre 1990 e 1998, tenham sido tratados, no Serviço de Cirurgia Geral da Criança do Hospital das Clínicas da UFPE, sessenta desses pacientes com idades entre 8 e 18 anos.²⁵⁻²⁸ A média de idade das crianças da presente investigação foi de 12,3 anos.

A manutenção da alta prevalência da doença esquistossomótica grave no Nordeste do Brasil se deve à falta de manutenção das atividades de controle dessa doença. Tem sido observado, nas áreas de maior incidência, que o tratamento específico dos indivíduos infectados reduz drasticamente os índices de prevalência para esquistossomose de modo imediato; no entanto, não é capaz de mantê-los baixos. Intervenções mais abrangentes, como saneamento básico e trabalho educativo, com conscientização da população em relação às medidas preventivas, são indispensáveis.²⁹⁻³² Estas medidas também têm a capacidade de diminuir a prevalência de outras parasitoses.³³ Por outro lado, a persistência de carga parasitária residual ou reinfeção após tratamento clínico-cirúrgico³⁴ desses pacientes têm contribuído para expansão da endemia esquistossomótica em Pernambuco.³⁵

O fígado é o órgão que apresenta alterações morfológicas com repercussões clínicas mais importantes na patologia da esquistossomose mansônica grave. A presença dos ovos do

S. mansoni no fígado é o fator antigênico com maior potencialidade no desenvolvimento da fibrose hepática.³⁶⁻⁴⁰

A gradação histológica da fibrose esquistossomótica foi adotada no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFPE. Trata-se de uma classificação subjetiva baseada na quantidade de fibrose em torno dos espaços porta, na extensão dos seus septos no parênquima hepático, na presença ou ausência da proliferação angiomatóide e no grau de infiltrado inflamatório. Estuda-se todo o tecido disponível na lâmina não contígua a cápsula de Glisson. Em um mesmo material, podem-se encontrar espaços porta com diferentes graus de fibrose, devido à não homogeneidade das lesões produzidas pelo *S. mansoni*. A gradação é dada baseada nos maiores espaços encontrados. Embora seja subjetiva, a não concordância com relação ao grau de fibrose porta, entre dois patologistas experientes, foi cerca de 10%, discordância esta que se situa dentro do erro esperado nas análises subjetivas.

Houve uma predominância de pacientes com fibrose grau III, tanto nos adultos (62%) quanto nas crianças (76%); a diferença das frequências dos graus de fibrose entre os dois grupos, entretanto, não foi estatisticamente significativa ($X^2=1,13$ $p>0,05$). Isto indica que a infecção nas crianças ocorreu num período muito precoce de suas vidas, já que a evolução da fibrose hepática leva de cinco a dez anos para se manifestar em sua plenitude.⁴¹

A presença de infiltrado inflamatório portal e periportal formado por linfócitos, plasmócitos e eosinófilos é descrito, na esquistossomose, pelos patologistas. Sua intensidade está relacionada à atividade da doença, com a presença de granulomas, ovos ou vermes no tecido hepático. Inflamação periportal ativa tem sido mais encontrada em casos em associação com hepatite crônica B ou C; todavia, tem sido descrita em casos de esquistossomose pura, tanto em estudos humanos quanto experimentais.^{42,43} Embora a atividade inflamatória tenha sido mais intensa nos adultos, a diferença entre as frequências das atividades inflamatórias não alcançou significado estatístico ($X^2=11,64$ $p>0,05$). Por outro lado, dois

adultos não apresentaram atividade inflamatória, enquanto em todas as crianças foi observada essa manifestação.

Com relação à presença de granulomas, houve uma maior frequência nas crianças; no entanto, a diferença não alcançou significação estatística ($X^2=7,52$ $p>0,05$). Por outro lado, a pigmentação esquistossomótica foi igualmente encontrada de forma mais frequente nas crianças. Contudo, a diferença também não alcançou significação estatística ($X^2=11,50$ $p>0,05$).

A avaliação geral do quadro histopatológico das biópsias hepáticas evidencia que os achados têm uma tendência a serem mais significativos no grupo das crianças, sem, todavia, alcançar significação estatística nos parâmetros estudados. Esses achados estão em consonância com os fatos de que os pacientes mais jovens com infecção esquistossomótica apresentam concentrações séricas de imunoglobulinas G e M mais elevadas.⁴⁴ De forma similar, o nível total de linfócitos, particularmente os B, também é elevado.⁴⁵

A tentativa de correlacionar os parâmetros histopatológicos de biópsias hepáticas com os achados de pressão porta não tem sido positiva, muito embora tenha sido demonstrado uma correlação entre a média do grau de fibrose, corrigida pela altura, e o diâmetro da veia esplênica.⁴⁶ A falta de correlação entre a pressão porta e os graus de fibrose hepática na esquistossomose mansônica se deve ao fato de que a hipertensão porta, nesses pacientes, depende, entre outros fatores, também das lesões vasculares obstrutivas.^{41,47-49}

Com relação à endoscopia digestiva alta, deve, igualmente, ser observado que o grau de intensidade dos achados é subjetivo, porém as observações da presente investigação foram feitas pelos mesmos observadores, o que pode ter diluído o eventual erro nos dois grupos estudados. Observou-se uma tendência de que o padrão endoscópico das varizes esôfago-gástricas e da gastropatia da hipertensão porta fosse mais grave nos adultos do que nas crianças, o que poderia ser explicado pelo maior tempo de evolução da doença no primeiro grupo.

ABSTRACT

Aiming to get a better understanding on the pathogenesis of severe schistosomiasis mansoni in adults and children, the differences on the liver histopathology and the pattern of upper digestive endoscopy among these patients were studied. Twenty-one adults and equal number of children were included in this investigation. All patients underwent splenectomy and ligation of the left gastric vein. The pathological findings were assessed on the sections of wedge liver biopsy. The pathological findings in adults were Symmer's fibrosis grades - I, in one; II, in seven; and III, in thirteen. Minimal inflammatory activity was observed in five, fair in seven, moderate in six and severe in one. Two patients showed no inflammatory activity. Minimal granuloma reaction was observed in four patients and moderate in two; fifteen had no such reaction. Minimal schistosomotic pigmentation was observed in four patients and moderate in one, however, in sixteen patients, such pigmentation was not observed. In children, Symmer's fibrosis grade I was observed in one patient, grade II in four and grade III in sixteen. Minimal inflammatory reaction was observed in seven patients; and fair reaction in fourteen. Minimal granuloma reaction in six patients, fair in five, and moderate in two; in eight patients such reaction was not observed. Minimal schistosomotic pigmentation was observed in six patients, fair in three, moderate in six, and not observed in six patients. Upper digestive endoscopy showed the following results. Adults: medium size esophageal varices in eight (38%) patients, and large size in

thirteen (62%). Varices in the pyloric part of the stomach were found in eight patients (38%), and five (24%) in the body. Portal hypertension gastropathy was seen in sixteen patients (76%). Children: four (19%) showed thin esophageal varices, eight (38%) medium size varices, and nine (43%) large size varices. Three (14%) patients showed gastric varices, two in the pyloric region and one in the body. Nine children (43%) showed portal hypertension gastropathy. From these results, the following conclusions can be drawn although the differences were not statistically significant: liver histopathology tended to be more evident in children, while hemodynamic portal hypertension repercussions were more severe in adults.

Key Words: *Shistosomiasis mansoni; Hepatosplenic schistosomiasis; Liver histopathology; Digestive endoscopy; Adults; Children.*

REFERÊNCIAS

1. WHO – The control of schistosomiasis. Second report of the WHO expert committee. Technical report series 830, WHO, 1993.
2. Amaral RS, Porto AS – Evolução e situação atual do controle de esquistossomose no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994;27:73-89.
3. Pereira G, Santos RP, Alexandre Neto J, et al – Formas graves da esquistossomose mansônica dados de internação hospitalar em Pernambuco. *An Fac Med CCS UFPE* 1993;38:12-18.
4. Barbosa FS, Barbosa CS, Gonçalves JF, et al – Urban schistosomiasis in Itamaracá island, Pernambuco, Brazil: epidemiological and anthropological factors involved in the recent endemic process. In: *Simpósio Internacional sobre Esquistos-somose* 1997;6:190.
5. Domingues ALC, Domingues LAW – Forma intestinal, hepato-intestinal e hepatoesplênica. In: Malta J – *Esquistossomose Mansônica*. Recife, Editora Universitária da UFPE. 1994;91-109.
6. Bina JC – *Estudo de variáveis que podem influenciar na evolução da esquistossomose mansônica: efeito da terapêutica específica e da interrupção da transmissão*. Tese – Doutorado – Faculdade de Medicina Universidade Federal da Bahia. 1995;126p.
7. Barreto VST, Domingues ALC – Doença hepática na esquistossomose. In: Coelho J – *Aparelho digestivo. Clínica em cirurgia*. 2ª ed. Medsi. Rio de Janeiro. 1996;1071-1084.
8. Cheever AW – Schistosomiasis infection versus disease and hypersensitivity versus immunity. *Am J Path* 1993;142:699-702.
9. Lacerda CM, Freire W, Melo PSV, et al – Pressão das varizes de esôfago em portadores de esquistossomose e antecedente hemorrágico. *An Fac Med CCS UFPE* 1997;42:119-122.
10. Carmo EH, Bina JC, Barreto ML – Schistosomiasis related morbidity in Brazil: Spatial distribution, clinical features, evolution and medical services assessment. In: *Simpósio Internacional sobre Esquistossomose* 1997;6:166.
11. Hagan P, Abath FGC – Recent advances in immunity to human schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992;87:95-98.
12. Catapani WR, Parise ER, Mor MMBL, et al – Parasite and egg burden, hepatic collagen and histologic pattern of liver granulomas in selection III, high and low antibody responder mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994;89:73-77.
13. Raia S, Mies S, Macêdo AL – Portal hypertension in schistosomiasis. *Clin Gastroent* 1985;14:57-82.
14. Almeida SCT, Domingues ALC, Coutinho A, et al – Study of the portal and arterial hepatic flux in schistosomotic patients. In: Congresso Mundial de Gastroenterologia, São Paulo, 1986. *Dig Dis Sci* 1986;31(supl.):135s.
15. Vezozzo DCP, Cerri GG – Duplex hemodinamic evaluation of hepatosplenic mansoni schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992;87:149-151.
16. Sakai P, Boaventura S, Ishioka S, et al – Sclerotherapy of bleeding esophageal varices in schistosomiasis. *Endoscopy* 1990;1:5-7.
17. Almeida SCT – *Gastropatia da hipertensão porta na esquistossomose mansônica*. Tese – Doutorado – Universidade Federal de Pernambuco. 1998;77p.
18. Coelho RB – Hepatopatia esquistossomótica. In: Coelho RB. *Anatomia patológica das afecções hepática*. Editora Universitária da UFPE. 1971;174-190.
19. Domingues ALC, Lima ARF, Dias HS, et al – An ultrasonographic study of liver fibrosis in patients infected with *Schistosoma mansoni* in Northeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;81:555-558.
20. Domingues ALC – Diagnóstico ultra-sonográfico da fibrose de Symmers. In: Kelner S, Silveira M – *Varizes do esôfago na esquistossomose mansônica*. Ed. Universitária – UFPE. 1997;105-113.
21. Arruda SMB – *Doppler fluxometria em esquistossomótico com e sem hemorragia digestiva*. Tese Mestrado – Universidade Federal de Pernambuco. 1996;74p.
22. Santos Jr. MA, Ferraz AAB, Wanderley GJP, et al – Padrão mio-életrico do cólon esquerdo em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 1996;41:3-10.
23. Domingues ALC, Dias HS, Lima ARF, et al – Avaliação ultrasonográfica da fibrose periportal após tratamento das esquistossomose com oxamniquine. In: *Simpósio Internacional sobre Esquistossomose* 4, 1993;180.
24. Barbosa FS, Gonçalves JF, Melo MCV – Formas hepatoesplênicas da esquistossomose mansônica no interior do nordeste do Brasil. *Cad Saúde Publ Rio de Janeiro* 1995;11:325-331.
25. Brandt CT, Frei Caneca OA, Tavares DJS, et al – Surgical hepatosplenic mansonic schistosomiasis in children: a Doppler Duplex study of the portal vein and hepatic artery. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:70-71.
26. Brandt CT, Tavares DJS, Frei Caneca AO – Splenectomy associated with ligation of the left gastric vein in children with surgical schistosomiasis: analysis of the hepatic functional reserve. *Acta Cir Bras* 1997;8:150-153.
27. Brandt CT, Araújo LB, Barbosa CM – Autotransplantation of spleen tissue in children with mansonic schistosomiasis who underwent splenectomy: evaluation of splenic residual functions. *Acta Cir Bras* 1998;13:212-216.

28. Brandt CT, Oliveira BS, Nogueira JBM, et al – Esquistossomose hepatoesplênica em crianças: Avaliação morfológica e funcional após esplenectomia e auto-implante esplênico. *Rev Col Bras Cir* 1998;25:399-402.
29. Carvalho EMF, Acioli MD – Pesquisa de avaliação do impacto das ações IEC/MC no controle das doenças endêmicas em cinco estados brasileiros. Versão Pernambuco. *Relatório de Pesquisa, Recife. Banco Mundial/MS/FNS/NESC/CpqAM*. 1996.
30. Moza PG – *Controle intensivo da esquistossomose mansônica por oxamniquine numa agrovila da zona canavieira de Pernambuco*. Tese Mestrado – Instituto Oswaldo Cruz. 1996;97p.
31. Cruz OJ, Gault CE, Barbosa FS, et al – The control of schistosomiasis based on combining field activities. In: *Simpósio Internacional sobre esquistossomose*, 6, 1997;194.
32. Moza PG, Piere OS, Barbosa CS, et al – Socio-demographic and behavioural factors related to schistosomiasis in a rural village of the sugar cane zone of Pernambuco. In: *Simpósio Internacional sobre esquistossomose*, 6, 1997;189.
33. Almeida AS, Gault LE, Cruz OJ, et al – A strategy to reduce the prevalence of intestinal helminthic infections in a joint programme of schistosomiasis control. In: *Simpósio Internacional sobre esquistossomose*, 6, 1997;183-8.
34. Brandt CT, Sá HP, Frei Caneca AO, et al – Esquistossomose mansônica hepatoesplênica em adolescentes: Carga parasitária residual após tratamento clínico-cirúrgico. *An Fac Med CCS UFPE* 1998; 43: 123-126.
35. Carvalho EMF, Acioli MD, Costa AM, et al – A expansão e o desafio secular de controlar a endemia esquistossomótica em Pernambuco: Centralização e verticalidade das ações. *An Fac Med CCS UFPE* 1998;43:155-161.
36. Bogliolo L – Segunda contribuição ao quadro anatômico do fígado na esquistossomose hepatoesplênica. *O Hospital* 1956;47:507-542.
37. Bogliolo L – Subsídios para o conhecimento da forma hepatoesplênica da forma toxêmica da esquistossomose. *Serviço Nacional de Educação Sanitária/MS*. 1958;301p.
38. Cheever AW, Andrade ZA – Pathological lesions associated with *Schistosoma mansoni* infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1967;61:626-639.
39. Warren KS – The pathogenesis of hepatosplenic schistosomiasis from man to monkey, to mouse, to molecular. In: Popper M, Schaffner F – *Progress in liver diseases, IV*. Grune and Stratton, New York, 1979.
40. Andrade ZA – O fígado esquistossomótico. *Arq Cat Med* 1984;13: 53-57.
41. Bina JC, Prata A – A evolução natural da esquistossomose em uma área endêmica. In: *Aspectos peculiares da infecção por Schistosoma mansoni*. Centro didático e editorial da Universidade Federal da Bahia, 1984;13-33.
42. Andrade ZA, Peixoto E, Guerret S, et al – Hepatic connective tissue: changes in hepatosplenic schistosomiasis. *Hum Pathol* 1992;23:566-573.
43. Andrade ZA, Cheever AW – Chronic hepatitis in experimental schistosomiasis. *Virchow Archiv* 1995;426:87-93.
44. Brandt CT, Tavares DJS – Esplenose associada a esplenectomia em crianças esquistossomóticas: análise seqüencial das imunoglobulinas G, A e M e dos componentes 3 e 4 do sistema complemento. *An Fac Med CCS UFPE* 1993;38:24-29.
45. Brandt CT, Moraes JL, Maciel TM, et al – Hepatoesplenic mansonic schistosomiasis in children: Lymphocyte subsets after splenectomy and autologous splenic transplantation. *Acta Cir Bras* 1995;10: 112-116.
46. Domingues ALC – *Ultra-sonografia na esquistossomose mansônica hepatoesplênica: Avaliação da intensidade da fibrose periportal e da hipertensão porta*. Tese Doutorado – Universidade Federal de Pernambuco. 1998;99p.
47. Andrade ZA, Bina JC – A patologia da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica em sua forma avançada (estudo de 232 necrópsias completas). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1983;78: 285-305.
48. Coutinho A – *A hipertensão porta na síndrome hepato-esplênica esquistossomótica*. Tese Professor Titular – Faculdade de Medicina da Universidade do Recife. 1960;175p.
49. Andrade ZA – Hepatic Schistosomiasis: Morphological aspects. In: Popper H, Schaffner F – *Progress in liver diseases*. Grune & Stratton, New York. 1965;2:228-242.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Dr. Carlos Teixeira Brandt
Ed. Porta D'Água
Rua 19 de Abril, 30/602
52071-332 – Recife - PE