

REVISÃO

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA, DA NEFROPATIA NA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA E SUA POSIÇÃO NA CLASSIFICAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA DESTA PARASITOSE.

João Alves Meira *

A esquistossomose mansônica, como a maior parte das doenças causadas por agentes patogênicos, apresenta um espectro patológico extenso, variando, do ponto de vista clínico, desde casos leves ou subclínicos, impropriamente denominados assintomáticos, até as formas mais graves que, por suas lesões de caráter irreversível e suas sérias complicações, podem mesmo ser fatais.

Ao se estabelecer uma classificação clínico-patológica da esquistossomose mansônica torna-se necessário levar em consideração essas diversas modalidades clínicas com os seus diferentes aspectos anátomo-patológicos.

Vários, evidentemente, devem ser os fatores que determinam essa diversidade de aspectos clínico-patológicos da parasitose.

Sem dúvida, entre outros, é importante considerar a intensidade da carga parasitária, a forma de sua aquisição, as condições que asseguram o seu reiterado incremento pelas reinfecções sucessivas, as circunstâncias epidemiológicas que as possibilitam, a resistência do organismo humano ao parasito, por conseguinte suas reações e respostas imunoalérgicas à agressão parasitária, além de estados mórbidos associados capazes também de influir nas relações hospedeiro-parasito.

As múltiplas localizações da parasitose e o caráter proteiforme de suas manifestações clínicas dependem, no caso da esquistossomose mansônica, em grande parte, das peculiaridades biológicas de seu agente etiológico, o *Schistosoma mansoni*.

Parasita sanguíncola, vivendo no território venoso porta, os vermes adultos, determinam pela sua presença ou por intermédio de seus ovos, lesões em vários órgãos adstritos a este sistema venoso, mas, em consequência das conexões porto-cava inferior, outras localizações dos ovos e parasitos, como as pulmonares, assumem também grande importância clínico-patológica. Por outro lado, através do sistema venoso vertebral (sistema de Batson) a esquistossomose do sistema nervoso central constitui complicação, ainda que não muito freqüente, digna de ser destacada entre as manifestações clínico-patológicas da parasitose.

Considere-se ainda a possibilidade de distribuição dos elementos parasitários por via hematogênica, sistêmica, e por conseguinte, com a sua generalização a localização insólita dos ovos, e, mais raramente, do parasita nos diversos órgãos excluídos do sistema venoso porta e conexões porto-cava.

Deve-se ter em mente ainda que o *S. mansoni* é helminto de variável longevidade, que pode se estender por muitos anos e que, embora não haja, no organismo do hospedeiro definitivo, multiplicação do parasito, a ocorrência de reinfecção endógena pela continuidade da oviposição e transporte contra corrente dos ovos pelo sistema venoso porta ou através da circulação colateral que se desenvolve nos casos avançados da parasitose, concorre para a manutenção e agravamento das

* Professor emérito da Faculdade de Medicina da U.S.P.
Ex-catedrático da Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas.

Recebido para publicação em 20.6.1976.

lesões à distância, longe de sua sede habitual e mais comum.

Mas para atingirem o seu habitat no sistema venoso portal têm as formas invasoras do *S. mansoni* de penetrar através da pele do hospedador definitivo e realizar um complicado ciclo evolutivo intravascular com várias passagens pelos capilares pulmonares até a sua fixação, depois de sua maturação e diferenciação sexual, na veia porta ou suas tributárias.

Há então um período de incubação biológico que se estende da penetração cutânea cercariana até o início da oviposição e eliminação fecal dos ovos do parasito.

Todos estes dados, sucintamente referidos, têm importantes relações com as manifestações da esquistossomose mansônica e têm que ser levados em conta quando se pretende estabelecer uma classificação clínico-patológica da parasitose.

Assim, adotando-se o critério da intensidade da infecção, difícil de se avaliar só pelos métodos parasitológicos, a esquistossomose mansônica poderá ser classificada quanto às suas formas clínicas em formas leves, moderadas e graves.

Quanto à fase evolutiva, a doença poderá ser dividida em aguda e crônica. A forma aguda estaria relacionada com o período inicial, surgindo imediatamente ou logo após a invasão cercariana e compreenderia uma fase pré-postural e outra pós-postural. A esquistossomose mansônica na fase crônica corresponderia ao período de estado da moléstia e sua duração estaria ligada à longevidade do parasito, às reinfeções tanto exógenas como endógenas, ao grau de intensidade das lesões produzidas e, de acordo com a sede e a natureza destas, do seu caráter de reversibilidade ou não, mesmo sob ação da terapêutica esquistomicida.

E, sob este aspecto a esquistossomose mansônica costuma ser ainda classificada em ativa e inativa ou extinta segundo a persistência ou não dos elementos parasitários e, se ainda presentes, do seu grau de vitalidade.

A esquistossomose mansônica é ainda subdividida em tópica e ectópica segundo as manifestações clínico-patológicas decorram da localização do parasito ou seus representantes no território porto-cava (incluindo a localização pulmonar) ou se situem fora destas conexões venosas.

Mas todas estas subdivisões até agora referidas só incompleta ou parcialmente aten-

dem as várias determinações clínicas da parasitose e, por conseguinte, os critérios citados de intensidade, de atividade, de caráter evolutivo da infecção parasitária e de localização das lesões fundamentais (granulomas esquistossomóticos) podem ser incluídos numa classificação clínico-patológica da esquistossomose mansônica se a eles se acrescentarem outras características tais como as anátomo-clínicas, evolutivas, imunológicas e fisiopatológicas.

Não iremos particularizar as características do quadro clínico da esquistossomose mansônica o que já tivemos ocasião de fazer, com certas minúcias, em outras oportunidades.

Aliás, apesar do seu polimorfismo, as formas clínicas da parasitose já mereceram de muitos autores descrições completas que nos permitem atualmente um conhecimento bastante satisfatório desse aspecto da doença parasitária. Igualmente os estudos anátomo-patológicos realizados a respeito da parasitose de Manson Pirajá da Silva trouxeram, nos últimos anos, um contingente enorme de conhecimentos esclarecedores do assunto.

Entretanto algumas anotações clínicas nos parecem necessárias para maior clareza do tema em discussão.

Assim, a chamada forma toxêmica ou inicial ou aguda da esquistossomose mansônica nestes últimos anos recebeu a atenção de vários investigadores sendo entretanto digno de registro, a contribuição da escola mineira de Medicina Tropical onde se destacam os trabalhos de Neves e colaboradores, Oliveira e colaboradores, Ferreira e colaboradores do ponto de vista clínico e de Bogliolo e colaboradores do ponto de vista anátomo-patológico. Realmente não só as manifestações clínicas como os aspectos anátomo-patológicos, evolutivos, bioquímicos, endoscópicos, biopsicos do fígado e retal e terapêutico foram objeto de estudos completando os resultados das pesquisas de outros autores, tanto nacionais como estrangeiros.^{41,49,84,91,105,145}

É merecedor de particular enfoque o registro da possível evolução, em prazo relativamente curto, de casos de forma toxêmica para as formas mais adiantadas da parasitose como a hepato-esplênica, segundo Neves e Raso¹¹⁰ e cor pulmonale esquistossomótico, segundo Santiago, Neves e Ratton¹³⁷ ou ainda as ocorrências de forma toxêmica em esquistossomótico já na fase hepato-esplênica bem definida da moléstia.⁷⁶

Essas observações, ainda que pouco numerosas, demonstram a filiação das formas mais adiantadas da parasitose aquelas ligadas a seu período inicial ou de invasão e suas interrelações.

Por outro lado, a forma intestinal ou hepato-intestinal da esquistossomose mansônica, tanto do ponto de vista clínico como fisiopatológico e anátomo-patológico, graças a uma grande bibliografia acumulada a seu respeito, é bem conhecida, dispensando agora qualquer comentário.

Apenas desejamos referir que as observações de caráter epidemiológico, ainda que não muito numerosas, têm mostrado que as formas mais benignas da parasitose, entre as quais se situam as formas intestinal ou hepato-intestinal, não são modalidades clínicas estáticas mas, que no decorrer do tempo, geralmente alguns anos, evoluem para estados mais avançados como são os hepato-esplênicos, segundo Barbosa e Voss¹⁴, Barbosa¹³, Brener e Mourão²², Pessoa e Barros¹¹⁷, Prata e Bina¹²², entre outros.

Julgamos que na esquistossomose hepato-esplênica a modalidade clínica incluída sob a denominação de normotensiva, isto é, desacompanhada de hipertensão portal, está a merecer um estudo mais aprofundado.

Este grupo de pacientes hepato-esplenomegálicos normotensivos representa um contingente pequeno no total de doentes com hepato-esplenomegalia esquistossomótica.

Havíamos avaliado, em 1964⁹⁷, em 2,5 a 5% a sua freqüência entre os doentes hospitalares. Entretanto em 1974 Shiroma, na Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, no Hospital das Clínicas, entre 815 esquistossomóticos com esplenomegalia encontrou 84 deles (10,3%) em que o baço era pequeno, palpado a menos de 5 centímetros do rebordo costal. Os doentes não apresentavam sinais de hiperesplenismo nem varizes esofágicas.

São geralmente doentes jovens, com fígado e baço aumentados de volume, com evidentes ou apenas ligeiras alterações das chamadas provas de função hepática. A punção do fígado geralmente revela ao exame microscópico apenas a presença de granulomas esquistossomóticos, incipiente ou moderada fibrose dos espaços portais. A esplenoportografia nestes casos não se afasta muito da imagem normal a não ser pela esplenomegalia, a medida da pressão intraesplênica é encontrada dentro dos valores normais. Em al-

guns casos de nossa observação o baço pode ultrapassar as dimensões citadas e pode ocorrer hiperesplenismo.

Como é óbvio, tais pacientes, que se acham numa fase ativa e de transição da moléstia, encontram-se ainda num período reversível da parasitose e podem ser curados pelo tratamento esquistossomicida. Há, pois, grande importância prática na diagnose desses casos para uma terapêutica acertada. Nos 84 casos citados, os pacientes receberam alta hospitalar após tratamento clínico.

Por esses motivos é que julgamos que uma ênfase particular seja dada a essa forma hepato-esplênica normotensiva nas classificações anátomo-clínicas da parasitose.

É interessante lembrar que Brener e Mourão²², em 1956, salientam que do ponto de vista epidemiológico é importante incluir entre os doentes da forma hepato-esplênica os indivíduos com esplenomegalia discreta ainda que eventualmente reversível.

Estamos de pleno acordo com esses autores quando eles afirmam: "realmente, a presença de esplenomegalia mesmo que mínima, reflete também gravidade maior da doença e potencial evolutivo mais grave. O grande número de doentes nestas condições revela a necessidade de estudo clínico mais profundo destas formas aparentemente de transição da doença".

Tanto do ponto de vista clínico, como anátomo-patológico, radiológico e hemodinâmico, as formas pulmonares da esquistossomose mansônica já foram exaustivamente estudadas e, conforme estes estudos, é justo atribuir a essas manifestações clínico-patológicas uma posição destacada na sistematização da parasitose.

Também as complicações neurológicas da esquistossomose mansônica, mercê das observações clínico-patológicas já reunidas em vários trabalhos de revisão do assunto e em contribuições sobre casos isolados, não podem deixar de figurar no quadro de classificação das mais importantes realizações da doença de Manson-Pirajá da Silva.

Entre estas devem ser particularmente referidas as mielites transversas e a forma tumoral (síndrome da cauda equina) como expressões mais comuns da localização medular da parasitose.

Por outro lado, nos últimos anos, vêm os estudiosos da patologia tropical contribuindo com observações e estudos que procuram salientar a forma tumoral ou pseudo neopla-

sica que a parasitose pode revestir, tanto na sua sede abdominal, mais particularmente intestinal, como extra intestinal.

Desse modo é razoável que numa classificação clínico-patológica da parasitose figurem também essas formas clínicas.

Graças sobretudo às pesquisas dos patologistas, as localizações denominadas acessórias, subdivididas em tóxicas e ectópicas têm recebido ultimamente maior atenção, embora sejam em pequeno número os estudos clínicos a seu respeito e nos falte ainda uma contribuição de conjunto mais aprofundada destas várias localizações. Todavia elas devem ser abrangidas por uma classificação clínico-patológica da esquistossomose que se proponha ser completa.

Pela importância de que atualmente se reveste a nefropatia na esquistossomose mansônica, o assunto será objeto, de nossa parte, de uma revisão da literatura e de considerações que procurarão situar o comprometimento renal numa classificação clínico-patológica da parasitose. Isto será feito destacadamente na parte final desse trabalho.

Muitas têm sido as classificações clínico-patológicas propostas para a esquistossomose mansônica. Entre estas podem ser citadas as seguintes segundo os seus autores: Prado Valadares (1919)¹⁴⁸, Girges (1931)⁶⁸, Sampaio Tavares (1935)¹⁴⁷, Pons (1937)¹²¹, Ruiz Rodrigues (1943)¹²⁷, Magalhães e Rocha (1947)⁸⁴, C. Benjamin Dias (1949)⁴⁷, J. Rodrigues da Silva (1949)¹⁴¹, Pessoa e Barros (1953)¹¹⁷, Mousa e El Garen (1959)¹⁰⁴, Garcia Palmieri e Marcial Rojas (1962)⁶⁵, Meira (1963)⁹⁹, Andrade (1970)², Jaime Neves⁴⁵ e ainda a classificação seguida na última reunião da Sociedade Brasileira de Hepatologia em 1973, no Recife.

Alguns autores como Djalma Vasconcelos¹⁴⁹ e Arantes Pereira¹¹⁶ adotaram a classificação de Rodrigues da Silva. Hoel Sette¹⁴⁰ seguiu a classificação de Rodrigues.

Certos estudiosos como Maciel (1930), Gelfand⁶⁷, Jordan e Webbe⁷⁴, Cowper⁴⁴ e Marcial Rojas⁸⁹ não estabelecem em suas monografias, nenhuma classificação expondo a parte da esquistossomose de forma descritiva, segundo a sede das lesões, correlacionando-as com as principais manifestações clínicas.

Não nos será possível comentar todas as classificações clínico-patológicas. Algumas delas já não se ajustam aos nossos conhecimentos atuais. Outras são incompletas não

abrangendo todas as feições clínicas da esquistossomose mansônica.

De todas as classificações conhecidas a que nos parece mais completa e de acordo com as nossas atuais conhecimentos clínicos, fisiopatológicos e anátomo-patológicos sobre a doença é a de Neves, conforme se vê na monografia "Esquistossomose Mansonii" (1970) organizada pelo Prof. Aloisio Sales da Cunha⁴⁵ com a colaboração dos mais eminentes especialistas brasileiros.

Se alguma restrição pode ser feita à classificação proposta por Neves é a sua minuciosidade o que de resto, não lhes diminui o mérito, antes ressalta o seu valor.

Em linhas gerais concordamos com a citada classificação, sobretudo porque alicerçada nos dois conceitos enunciados pelo seu autor: "primeiro o de ser imprescindível que a sistematização da doença traduza a soma de conhecimentos fisiopatogenéticos acumulados; segundo, o de ser requisito tornar a classificação como o roteiro que permita o estudo anátomo-clínico da parasitose".

Em 1963, em trabalho sobre o "Quadro clínico e Classificação da Esquistossomose mansônica" propusemos uma sistematização clínica patológica que tem sido então adotada por vários autores.

Agora reapresentamos a referida classificação com algumas modificações.

É a seguinte a classificação que agora sugerimos:

- I. Esquistossomose mansônica inicial, aguda ou toxêmica.
- II. Esquistossomose intestinal ou hepato-intestinal.
- III. Esquistossomose hepato-esplênica:
 - a) com normotensão portal
 - b) com hipertensão portal:
 1. compensada
 2. descompensada
 3. complicada:
 - por trombose portal ou esplênica
 - por nefropatia (síndrome nefrótica)
 4. associada ou mista:
 - com cirrose hepática
 - com salmoneloses
 - com outras associações mórbidas
- IV. Esquistossomose pulmonar:
 - a) sem hipertensão pulmonar:
 1. da fase toxêmica ou aguda

forma miliar (granulomatosa)
 forma pneumônica
 eosinofilia pulmonar esquistossomótica

2. da fase crônica:

forma latente (miliar)
 forma asmática
 forma brônco-pulmonar
 (forma simulando a tuberculose pulmonar)

b) com hipertensão pulmonar, acianótica (cor pulmonale)

1. com compensação cardíaca
2. com descompensação cardíaca

c) cianótica (micro-fistulas arterio-venosas)

1. com hipertensão pulmonar (cor pulmonale)
2. sem hipertensão pulmonar

V. Forma tumoral ou pseudoneoplásica

- a) intestinal
- b) extra-intestinal

VI. Formas acessórias da esquistossomose mansônica

- a) tópicas: apendicular, colecística, pancreática etc.
- b) ectópicas: cérebro, cerebelo, medular, miocárdio, rins, etc.

Os nossos pontos de vista com relação a estas várias modalidades clínico-patológicas da esquistossomose mansônica já foram longamente expostos em outros trabalhos e não nos cabe aqui repetidos.

Desejamos apenas salientar que incluímos na presente classificação, conforme será adiante minudenciado, as nefropatias (síndrome nefrótica) entre as complicações da forma hepato-esplênica da parasitose.

É bem verdade que como será posteriormente considerado, as nefropatias quando não etiológicamente relacionadas com a esquistossomose deverão figurar na classificação na parte correspondente às afecções associadas ou combinadas.

Também incluímos entre as associações mórbidas com a forma hepato-esplênica as salmoneloses, em virtude do fato que esta associação assume uma feição clínica tão particular que merece ser destacada, principalmente por sua importância prática.

Quanto às modificações introduzidas na presente classificação em relação com as formas pulmonares, elas obedeceram às sugestões contidas nos nossos trabalhos anteriores (1942 e 1964)^{97,98} e no de ou-

tros autores, principalmente nos de Santiago e Ratton¹³⁸ e Vieira Filho e colaboradores e nas importantes contribuições de Lopes de Faria e cols.^{54,59}

DA NEFROPATIA NA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA E SUA POSIÇÃO NA CLASSIFICAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA DESTA PARASITOSE.

Ao se procurar estabelecer uma classificação clínica da esquistossomose mansônica tornou-se necessário, de alguns anos para cá, considerar também a questão do comprometimento renal. Realmente, até pouco tempo, as lesões renais na esquistossomose limitavam-se a presença dos ovos do *S. mansoni* no tecido renal provocando a formação dos granulomas parasitários ou mesmo sem despertar qualquer reação em seu redor.

Do ponto de vista clínico tal localização era destituída de maior significação e por isso ela figurava entre as formas clínicas acessórias, ditas ectópicas.

Em outro trabalho (Meira 1964)⁹⁷ dizamos "que estas localizações do ponto de vista puramente clínico, têm uma importância apenas relativa por lhes faltarem na maioria das vezes características particulares e além do mais, porque coexistem sempre ou são secundárias às formas fundamentais da esquistossomose". Na verdade estes conceitos eram fundamentados nos conhecimentos da época. Até então a literatura mais antiga não estabelecia um nexo de causa e efeito seguro entre lesões renais e a esquistossomose mansônica, e o simples achado dos ovos do parasita no tecido renal não era acompanhado, de regra como já mencionamos de maior importância clínica. Day⁴⁶, no Egito já chamava a atenção para a freqüência das nefrites agudas nos casos de infecção esquistossomótica, sobretudo na sua forma diarreica ou disenterica, sendo tal incidência menor nos casos avançados esplenomegálicos. Segundo o autor as duas condições eram independentes embora houvesse predisposição de uma doença para outra. Entre nós Pondé¹²⁰ registrou uma observação de um paciente com nefrose lipídica em cujas fezes foram encontrados os ovos de *S. mansoni*. O autor, em vista disso, lembrou a possibilidade de um nexo etiológico entre a esquistossomose mansônica e a nefrose lipídica. Entretanto, dada a freqüência da esquistossomose man-

sônica endêmica na região e a relativa raridade da nefrose lipoidica não podia ser excluída, como mais provável, a coexistência dos dois processos patológicos.

Girges, 1934⁶⁸, na fase toxêmica da esquistossomose mansônica diz ocorrer uma nefrose aguda e no período intestinal ou disenterico da parasitose escreveu: "os rins não são afetados pela esquistossomose mansônica mas os efeitos da toxemia podem ser algumas vezes muito graves, dando origem a uma nefrose subaguda. A urina é geralmente diminuída em quantidade (em média 500 a 700 cc, em 24 horas), escura e de densidade alta. Ela contém albumina em um quarto dos meus casos sem nenhum ovo de *Schistosoma* e cilindros em um menor número (11 por cento), geralmente granulosos. Bile é presente em 1,6 por cento, embora os ovos latero espiculados, a maior parte infertil, estejam presentes em 2,6 por cento". No período que Girges denominava de papilomatoso da forma intestinal da parasitose ele diz que a "albumina é presente sem a presença de ovos de *Schistosoma* em 13 por cento, cilindros em 4,6 por cento e ovos latero espiculados em 2 por cento. Quanto a esquistossomose hepatoesplênica (esplenomegalia egípcia ou esquistossomose visceral de Girges) limita-se o autor a afirmar que a quantidade de urina é geralmente entre 600 a 1.000 cc. Ela contém traços de albumina com alguns corpusculos de pús, cilindros hialinos e granulosos. A densidade é geralmente entre 1010 e 1015".

Os estudos anátomo patológicos mais antigos relativos as lesões renais na esquistossomose mansônica limitavam-se aos achados dos ovos do *S. mansoni* no tecido renal e às reações porventura determinados nestes órgãos. Tais são as referências contidas nos trabalhos de vários autores entre os quais podemos mencionar os de Clark e Graef, em 1935, Koppisch⁷¹, Jaffé, em 1943, Potenza, em 1947, Armbrust¹¹, Sanjurjo e Koppisch, em 1951, Arean (1956) e Lima e cols⁷⁹, todos contribuindo com observações pessoais. Koppisch (1941) assinalou o encontro de um exemplar adulto de *S. mansoni* num corte dentro da veia renal no tecido peripelvico de um dos rins.

Arean (1956)⁹ assinalou que "os casos publicados de esquistossomose do rim causados pelo *S. mansoni* eram usualmente achados pós-mortem incidentais em pacientes com extensas infecções esquistossomóticas".

Em nenhum paciente a complicação renal foi suspeita durante a vida, principalmente devido a ausência de sintomas atribuíveis ao trato urinário.

Entretanto, entre suas quatro observações, Arean⁹ reproduz o caso publicado por Sanjurjo e Koppisch (1951) de um paciente que fora esplenectomizado por causa de hipertensão portal esquistossomótica e que depois passara a ter hematuria persistente. O exame cistoscópico mostrou que o sangue provinha do ureter esquerdo. A hematuria não fora relacionada com a esquistossomose. O paciente sofreu uma nefrectomia esquerda e o exame anátomo-patológico revelou inúmeros pseudo-tubérculos esquistossomóticos disseminados pela córtex renal. Existiam também focos de aneigte granulomatosa com degeneração da parede vascular e extensa infiltração perivascular com células inflamatórias. A hematuria foi então considerada como resultado da presença dos pseudo-tubérculos esquistossomóticos.

Sem dúvida, o caso referido é de excepcional raridade. Em material de necropsias Menezes¹⁰³ assinalou um único caso de localização renal entre 205 rins examinados (0,42%), enquanto Lima e cols.⁷⁹ entre as localizações ectópicas dos ovos de *S. mansoni* encontram a sede renal 14 vezes ou seja 2,5% de 544 esquistossomóticos.

Raso e Bogliolo, em 1970, numa extensa revisão da patologia da esquistossomose mansônica escrevem tratando do rim que "o achado de ovos e granulomas é excepcional, mesmo nas infecções maciças, como na forma toxêmica, quando praticamente todos os órgãos são atingidos. No rim, o ovo produz granulomas idênticos aos dos demais órgãos, sem determinar, entretanto, quadros clínicos peculiares".

Do ponto de vista puramente clínico afirmamos⁹³ a propósito de nossas observações de esquistossomose mansônica hepato-esplênica que entre os nossos 65 pacientes não figuravam casos em que o comprometimento renal assumisse uma feição importante ou particular. A albuminúria ocorreu em 24 (36,9%) dos nossos pacientes. O exame de sedimento urinário só ocasionalmente revelou em um ou outro caso a presença de hemácias ou cilindros urinários, sempre em pequeno número. A dosagem de uréia sempre foi encontrada dentro dos valores normais e as provas funcionais renais e o exame urográfico quando realizado não evidenciaram alte-

rações dignas de nota. Nos 155 exames de urina não foram encontrados os ovos de *S. mansoni*.

Em 1956, Arantes Pereira assinalava que "o assunto da forma renal precisa de maior observação e estudo para se poder fazer um juízo mais próximo da verdade".

Depois que os estudos sobre o comportamento renal nas cirroses hepáticas e nas hepatites crônicas em geral tomaram um novo rumo e foi descrita a "glomerulo esclerose cirrótica" (Bloodworth e Somers 1959) ou "glomeruloesclerose hepática" (Sakaguchi et al. 1965) como substrato anátomo-patológico das alterações renais naquelas condições mórbidas, a atenção dos estudiosos foi voltada para o que ocorria nos rins na esquistossomose mansônica que freqüentemente se acompanha de uma fibrose hepática portal característica da parasitose.

Machado (1965)⁸² acentua em sua tese, depois de se referir a estes trabalhos estrangeiros que "não se encontra, porém, qualquer pesquisa com referência ao rim, em que pese a analogia clínica existente entre a fibrose de Symmers e a cirrose de Laennec. "Concorreu, escreveu ainda Machado, para este silêncio, além dos motivos argüidos acima (a centralização dos estudos e pesquisas sobre os outros órgãos) o fato de algum sintoma atribuível ao rim perder-se, por discreto, em meio a rica e gritante sintomatologia das formas mais freqüentes daquela infestação" (refere-se à esquistossomose mansônica).

De acordo com as suas observações, Machado assinalou ocorrer a proteinúria em todos os seus casos estudados de esquistossomose mansônica; que a perda de proteína pela urina não era responsável pela hipoalbuminemia, como acontece na síndrome nefrótica; que nos casos de proteinúria foi possível separar eletroforéticamente a gama globulina, e, em menor proporção, a betaglobulina alfa 1 e alfa 2 globulina. Também eletroforéticamente na urina dos esquistossomóticos foram identificadas as três frações de lipoproteínas, respectivamente, lipoalbumina, alfa lipoalbumina e beta lipoalbumina. Conclui Machado de seus estudos que: "eles sugerem a ocorrência de lesões renais na esquistossomose mansônica hepato-esplênica, confirmando, no nível funcional, a demonstração morfológica de lesões renais, em doentes hepáticos feitas por outros autores".

Lopes (1964)⁸¹ em estudos contemporâneos aos que acabamos de citar, analisou com bastante critério "alguns aspectos renais da síndrome hepato-esplênica da esquistossomose mansônica". Tendo verificado que 26,7% dos pacientes com esquistossomose mansônica com hepato-esplenomegalia apresentaram exames de urina com anormalidades, contra 3,8% de idênticos resultados com esquistossomóticos hepato-intestinal, Lopes passou a estudar, mais detidamente, os doentes de forma hepato-esplênica da parasitose. Assim ele observou um grupo de 16 pacientes dessa forma clínica e nos quais procedeu a exames clínicos, laboratoriais, funcionais e histopatológicos do rim em cortes obtidos por biópsia renal.

O autor cautelosamente comentou os seus resultados quanto às dificuldades de interpretar as provas funcionais renais nos esquistossomóticos hepato-esplênicos como também quanto aos quadros histopatológicos dos rins encontrados nesses casos. Entre estes quadros Lopes relata o encontro de uma nefrite intersticial focal, crônica de caráter inespecífico. Num caso foi verificada a presença da casca de um ovo de *Schistosoma mansoni*, mal conservada, no interstício, sem determinar reação granulomatosa. Mas observa o citado autor, "em nenhum caso, o processo inflamatório permaneceu restrito ao interstício". Estendeu-se aos glomerulos, determinando também focos de glomerulite, constituídos segundo o caso, por processos de natureza proliferativa das células endoteliais e epiteliais, espessamento de membrana basal dos capilares e da cápsula, espessamento e hiperplasticidade do mesângio, hipotrofia e hialinose ou fibrose total ou parcial dos glomerulos". Contudo, devido ao número relativamente pequeno de casos estudados dessa forma e das dificuldades apontadas, o autor chegou, em seu trabalho, entre outros, às seguintes conclusões: "a impossibilidade de esclarecer, de modo definitivo, a etiopatogenia destas alterações renais, avaliar sua importância clínica e determinar a influência que possam ter na evolução clínica da síndrome". E finalmente, a "necessidade e a oportunidade de dar continuidade a estes estudos".

O interesse pelo estado das alterações renais na esquistossomose mansônica por parte dos clínicos e patologistas brasileiros atraídos, como já mencionamos, pelos achados do comprometimento renal na cirrose

hepática, foi seguido de uma série de investigações que trouxeram importantes contribuições aos nossos atuais conhecimentos. Mas foi sobretudo a utilização da biópsia renal ao lado da microscopia ótica, de técnicas histopatológicas aperfeiçoadas, da ultra microscopia e ainda de técnicas e do emprego da imunofluorescência que tornaram possível interpretar os resultados destes estudos clínicos e anátomo-patológicos em face dos conceitos da nefropatologia moderna.

Assim é que as lesões renais na esquistossomose mansônica não dependeriam da presença dos ovos e granulomas esquistossomóticos no parênquima renal, mas obedeceriam a um mecanismo imunológico conseqüente à ação de um complexo antígeno anticorpo depositado nos glomerulos. Os trabalhos de Zilhon de Andrade e cols^{5,8}, Thales de Brito e cols^{25,27}, de Lima e cols⁷⁹, Queiroz e cols¹²⁴ foram amplamente revistos nas teses recentes de Vieira Brito²⁴ e Oliveira e Silva¹¹⁵ o que nos dispensa de considerações muito extensas.

Andrade e Queiroz⁵ assinalaram que, nos portadores de esquistossomose hepatoesplênica, as lesões glomerulares, constantes de espessamento fibrilar, PAS positivo, da membrana basal, acompanhadas de espessamento e proliferação do conjunto mesangial, eram mais pronunciados do que nos casos de cirrose hepática que examinaram. As lesões encontradas eram mais intensas e constantes nos pacientes com formas mais avançadas de esquistossomose mansônica, do que nos pacientes compensados. Entretanto frisam os citados autores que o significado clínico e funcional das lesões glomerulares verificadas ainda dependia de estudos ulteriores.

Lima e cols⁷⁹ impressionados com a associação que lhes pareceu freqüente, entre nefropatias crônicas e esquistossomose hepatoesplênica numa área endêmica dessa parasitose, procuraram analisar essa questão tanto clínica como anatopatologicamente. Verificaram em 37 casos consecutivos de glomerulonefrite crônica que 8 deles (21,6%) eram doentes de esquistossomose hepatoesplênica, enquanto que em dois grupos de pacientes com outras afecções a incidência da hepatoesplénomegalia esquistossomótica era significativamente menor, respectivamente 3,1% e 0,0%.

Segundo os autores citados, clinicamente a glomerulonefrite crônica observada na

esquistossomose hepatoesplênica é idêntica à vista em doentes não esquistossomóticos. Estas observações merecem de nossa parte um pequeno comentário. A não ser que elas dependam de um fator geográfico, certamente desconhecido, numa área endêmica de esquistossomose mansônica, segundo nossa experiência, a freqüência das associações mórbidas entre esquistossomose mansônica e outras afecções, depende principalmente do empenho em se diagnosticar efetivamente a parasitose. Isso tem importância, naturalmente, quando se consideram os grupos controles. Anatomopatologicamente, também verificaram Lima e colaboradores, em material de autópsia reunido entre 1950-1967, que se mantinha nítida a associação de glomerulo nefrite crônica e esquistossomose hepatoesplênica.

Em 86 cadáveres em que foi diagnosticada a glomerulonefrite crônica a esquistossomose hepatoesplênica ocorreu em 12 (31,9%) enquanto que em 237 indivíduos com doença de Chagas e 108 com tuberculose, a concomitância com esquistossomose foi respectivamente de apenas 2,9% e 4,6%.

Por outro lado foi bem diferente a incidência de glomerulonefrite crônica em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica (11,3%), doença de Chagas (0,4%) e tuberculose (1,8%).

Os autores defendem, em face desses dados, a possibilidade de ser a infecção pelo *S. mansoni* quando grave, a causa da glomerulonefrite crônica encontrada nesses pacientes. E, de acordo com os mecanismos reconhecidos atualmente na patogênese das glomerulonefrites, Lima e cols atribuem à formação de complexo antígeno-anticorpo no espaço intravascular, que se depositaria nos rins para determinar o desenvolvimento de uma glomerulonefrite crônica. Este complexo antígeno-anticorpo encontraria na esquistossomose mansônica, sobretudo nas formas mais graves, ampla oportunidade para se formar.

Brito e cols²⁷ em nota preliminar, estudando a ultraestrutura renal em esquistossomóticos hepatoesplênicos que foram submetidos à biópsia do rim, encontraram depósitos provavelmente de gama globulina na membrana basal glomerular, junto a células mesangiais discretamente hipertrofiadas e hiperplasiadas. Na membrana basal também foram vistos corpos densos laminares. Os autores consideram seus achados semelhantes

aos descritos na glomerulonefrite cirrótica.

Estes achados ultramicroscópicos foram encontrados nos preparados de pacientes hepato esplênicos sem demonstrar qualquer comprometimento clínico e laboratorial dos rins. A microscopia de luz não revelou qualquer alteração glomerular. Segundo Brito e colaboradores as alterações ultramicroscópicas reveladas nos rins de seus pacientes com esquistossomose hepato esplênica corresponderiam as descritas por Sakaguchi et al. e por Fisher e Perez na glomeruloesclerose do rim da cirrose hepática e, como nessa afecção, representariam na esquistossomose mansônica, complexo antígeno anticorpo retido nos glomerulos renais o que permitiria filiar a patogênese dessas alterações ao mesmo mecanismo atribuído para as encontradas nas lesões renais da cirrose hepática. A microscopia fluorescente aplicada a estes estudos e, em progresso, permitiria aos autores certificarem-se da real natureza imunológica dos depósitos eletrônicos densos na esquistossomose humana. Realmente, Caetano da Silva e cols (1970)¹⁴² trouxeram um apoio a estas suspeitas pelo estudo, pela microscopia eletrônica e imunofluorescência do tecido renal obtido pela biópsia de oito pacientes de esquistossomose hepato esplênica. Estes doentes não apresentavam sintomas de doença renal e os exames de laboratório e funcionais não verificaram nesses casos qualquer anormalidade. A microscopia ótica também nada revelou. O estudo ultraestrutural coincidiu com os achados descritos no trabalho anterior do mesmo grupo de investigadores, acrescentados do fato que os depósitos eletrônicos revelados pela imunofluorescência correspondiam a gamaglobulina (IgG) em 8 casos e a IgM em 2 casos. A pesquisa do complemento (β 1c) foi positiva em 6 dos 7 casos em que foi realizada.

Voltaram os autores a comparar os seus resultados com os descritos na cirrose hepática (Sakaguchi et al., Fisher e Perez) mas consideraram que, para que os imunocomplexos encontrados na parede capilar glomerular possam ser responsabilizados na patogênese da glomerulopatia seria necessário demonstrar a presença dos antígenos do *S. mansoni* nos referidos depósitos.

Em continuação aos mesmos estudos, Brito e seu grupo de colaboradores²⁵, em 11 esquistossomóticos hepato esplênicos com sintomas renais caracterizados por um

quadro misto, nefrótico e hipertensivo, evoluindo para uma progressiva insuficiência renal crônica, repetiram seus trabalhos anteriores usando a mesma metodologia. As microscopias ótica e eletrônica mostraram um padrão uniforme de lesão caracterizada por uma marcada proliferação de células mesangiais com depósitos na matriz e espessamento focal da membrana basal. Depósitos onde foram demonstrados imunoglobulinas (IgG e IgM) e complemento (β 1c) foram vistos pela microscopia eletrônica e fluorescente. Não foi possível demonstrar nas lesões a presença de antígeno esquistossomótico.

Os autores examinaram os seus achados em face dos mecanismos fundamentais para a produção das glomerulonefrites (Dixon) em bases imunológicas e sentem-se tentados a admiti-las na patogênese da nefropatia da esquistossomose mansônica. Mas, cautelosamente lembram que a possibilidade de achados patológicos superpostos, isto é, nefrite lobular, em pacientes com esquistossomose, não pode ser excluída neste seu estudo, porque principalmente não foi demonstrada nas lesões a presença de antígenos esquistossomóticos. Andrade, Andrade e Saligurski (1971)⁸ baseados em dados de necropsias estudaram a frequência das alterações renais em casos de esquistossomose hepato esplênica. Os autores julgam não ser mera coincidência o encontro dessas alterações na esquistossomose avançada, mas lembram que a possibilidade de que a esquistossomose hepato esplênica possa predispor os pacientes à glomerulonefrite não pode ser refutada e deverá ser investigada, uma vez que como doença debilitante e prolongada a parasitose pode predispor tais pacientes a muitas infecções intercorrentes. Em seu material de estudo os citados autores registraram como de 12% a percentagem de cadáveres com glomerulonefrite crônica entre os esquistossomóticos hepato esplênicos enquanto que era de 3,2% a percentagem da mesma afecção renal entre os cirróticos hepáticos. A glomerulonefrite crônica ocorreu em 10% dos 80 casos da esquistossomose mansônica hepato esplênica enquanto que a citada afecção renal ocorreu em 5,6% de todo o material examinado (140 glomerulonefrites crônicas em 2.480 necropsias).

As lesões histopatológicas verificadas nos glomerulos dos casos avançados de esquistossomose hepato esplênica eram semelhantes aquela encontradas nos de cirrose hepática.

Elas não foram encontradas nos rins de indivíduos com esquistossomose hepato intestinal. As lesões glomerulares mais importantes foram representadas por espessamento difuso mesangial, por vezes acompanhadas de proliferação celular mesangial e ligeiro ou moderado espessamento da membrana basal. Algumas vezes o aspecto da obliteração focal dos capilares glomerulares e a aderência focal dos tufo glomerulares à capsula do Bowman parecia representar o agravamento das alterações glomeruloescleróticas e progressão para um quadro de glomerulonefrite crônica. Estas alterações glomeruloescleróticas ocorreram respectivamente em 36,2% dos casos de esquistossomose hepato esplênica e 26,6% nos casos de cirrose hepática.

Queiroz e cols (1973)¹²⁴ voltam a estudar o comprometimento renal na esquistossomose mansônica a propósito de 15 doentes de forma hepato esplênica, que foram analisados do ponto de vista clínico e histopatológico. Clinicamente estes pacientes apresentavam o quadro de uma síndrome nefrótica cujas principais feições foram referidas. Nestes 15 pacientes as biópsias renais apresentaram do ponto de vista histopatológico em 11 (73,3%), o quadro de uma glomerulonefrite membranosa proliferativa (geralmente do tipo lobular), em um, o de uma glomerulonefrite membranosa e nos três outros, o exame revelou um tipo de lesão focal glomeruloesclerótica.

Os autores acham digno de nota não ter sido tão alta a frequência de glomerulonefrite membranosa proliferativa registrada como causa de síndrome nefrótica com outros estados mórbidos.

Analisando os seus dados escrevem os citados autores: "Os pacientes analisados no presente estudo têm algumas feições em comum: todos eles, homens jovens e mulheres adultas, provêm de áreas endêmicas da esquistossomose e tem lesão renal de início insidioso e uma alta incidência de glomerulonefrite membranosa proliferativa associada com seu síndrome nefrótico". "Deve ser dito, acrescentam, que uma afecção renal superposta não pode ser excluída em nossa série, desde que material antígeno de helminto ou seus produtos não foram documentados nas lesões capilares glomerulares. Demais, nenhum material antígeno foi demonstrado nas lesões glomerulares possivelmente relacionado com a infecção esquistossomótica e, em nosso estudo não tentamos

investigar este aspecto". Não obstante, tomando em consideração os dados prévios tanto clínicos como experimentais envolvendo a infecção pelo *S. mansoni* como causa de glomerulonefrite, pareceu-nos importante descrever a presente série de casos com a suposição de uma possível relação entre as duas condições".

Queiroz, 1974, em comunicação ao VII Congresso Brasileiro de Nefrologia, em trabalho que só conhecemos através de um resumo, tratando dos aspectos clínicos do comprometimento renal na esquistossomose mansônica, assim se exprime: "Os dados observados foram tomando forma e atualmente, embora não nos possamos referir a *glomerulopatia esquistossomótica* pela falha de prova definitiva nos casos acompanhados (o encontro de antígeno específico na lesão glomerular) já nos referimos com bastante naturalidade à glomerulopatia ou mesmo glomerulonefrite associada à esquistossomose mansônica, tais as evidências dessa associação. Nada impede, entretanto, que o paciente esquistossomótico possa vir a ter envolvimento renal de qualquer etiologia".

Transcrevemos a seguir alguns trechos da comunicação citada com que o autor comenta os resultados de 103 biópsias renais: "a elevada incidência de doentes com esquistossomose mansônica. Portadores desta parasitose constituem mais de 50% dos casos em que houve indicação de biópsia renal e também cerca de 45% daquelas que se apresentaram com síndrome nefrótica. Essa incidência se eleva a 66% se consideramos apenas os 50 casos de síndrome nefrótica com pacientes acima de 15 anos". "A elevada incidência de glomerulonefrite proliferativa membranosa e de esclerose glomerular focal nos pacientes esquistossomóticos resultando em distribuição de tipos histológicos diferentes da referida na literatura, em relação à síndrome nefrótica". "A quase totalidade dos casos é observada na forma hepato intestinal ou hepato intestinal ou hepato esplênica da esquistossomose mansônica. Tal fato pode refletir que uma infecção mais grave ou mais duradora pode ser necessária para o desenvolvimento da glomerulonefrite. De outra parte, o tipo de resposta imunológica que o hospedeiro apresenta deve ser um fator importante na patologia glomerular".

Oliveira e Silva¹¹⁵ em sua tese sobre o "Rim na esquistossomose mansônica

humana. Contribuição ao estudo das lesões glomerulares" utilizou-se de 14 esquistossomóticos, dos quais 5 eram da forma hepático intestinal e os 9 restantes da hepático esplênica, sem que qualquer deles apresentasse indícios de comprometimento renal, submetendo-se à biópsia renal antes e após tratamento antihelmintico (Etrenol).

Quanto aos aspectos de imunohistologia renal confirmou os achados registrados na literatura. Uma das suas preocupações foi indagar se ocorria em seus pacientes depósito de produtos de desintegração do fibrinogênio no tecido renal para estudar as possíveis relações em tais casos, entre um mecanismo de coagulação intravascular e o imunológico já conhecido no determinismo das lesões renais. Suas conclusões foram as seguintes: "As biópsias renais de pacientes com esquistossomose mansônica, sem manifestações clínicas evidentes de nefropatia, demonstraram, de maneira sistemática, a presença de IgG e de complemento ($\beta 1c$)". "Observou-se tendência a maior intensidade dos depósitos glomerulares renais na forma hepático esplênica do que na hepático intestinal".

Observou-se tendência à intensificação dos depósitos glomerulares após tratamento esquistossomocida, particularmente na forma hepático esplênica".

"Observou-se coerência entre os níveis de anticorpos séricos anti *Schistosoma mansoni* e a intensidade dos depósitos glomerulares na forma hepático esplênica".

"Apesar do achado sistemático de fibrinogênio ao nível das glomérulos, não se conseguiu detectar a presença de produtos de degradação do fibronogênio do soro de nenhum dos 14 esquistossomóticos".

Para completar esta revisão da literatura que vimos fazendo resta-nos considerar as conclusões chegadas por Vieira Brito²⁴ em sua importante tese versando sobre: "A patologia renal na esquistossomose mansônica hepático esplênica. Um estudo em material de biópsias renais". Nesse trabalho o autor estudou 38 pacientes com esquistossomose mansônica hepático esplênica, nos quais foram feitas biópsias renais que foram examinadas pela microscopia de luz. Todos os pacientes foram submetidos a estudo clínico e laboratorial e procurou-se excluir outras causas para as lesões renais. O diagnóstico da esquistossomose mansônica foi adequadamente estabelecido. Um grupo de 18 pacientes não apresentava sintomas clínicos da doença

renal e estes pacientes foram considerados "assintomáticos"; eles foram biópsiados durante a esplenectomia. O outro grupo de 20 pacientes apresentava um quadro clínico de síndrome nefrótica tendo sido considerados como "sintomáticos", e neles foram praticadas biópsias renais transcutâneas.

O autor elaborou uma descrição minuciosa das lesões renais encontradas nos seus pacientes méxime as glomerulares que foram catalogadas como: alterações histológicas mínimas, de glomerulonefrite proliferativa, focal, segmentar; de glomerulonefrite proliferativa membranosa focal, segmentar e de esclerose glomerular focal, segmentar, conforme foram assinalados no grupo de 18 esquistossomóticos "assintomáticos".

Já nos 20 outros pacientes que se apresentavam "sintomáticos" (quanto à sintomatologia renal) as lesões encontradas compunham os quadros patológicos da glomerulonefrite proliferativa, generalizada, segmentar; da glomerulonefrite proliferativa membranosa, generalizada difusa (tipo lobular ou não); da glomerulonefrite membranosa, generalizada difusa e da esclerose globular focal segmentar.

Depois de uma alentada e lúcida discussão dos seus resultados Vieira Brito²⁴ chega entre outras às seguintes conclusões: foram encontradas alterações renais em 76,4% dos pacientes de forma hepático esplênica com ou sem manifestações clínicas da doença renal; estas alterações estavam presentes em todos os doentes estudados que apresentavam sintomas ou sinais de nefropatia e em 50% dos doentes sem tais manifestações clínicas.

Das alterações glomerulares mais frequentes 57,8% eram de glomerulonefrite e 18,6% rotulados como de esclerose segmentar focal.

"Ambas as lesões, glomerulonefrites e esclerose glomerular focal, mostraram graduações entre o grupo assintomático e sintomático sugerindo que as lesões glomerulares iniciais vistas em esquistossomóticos sem se manifestar clinicamente, evoluem lenta e progressivamente, passando a apresentar manifestação clínica".

"A glomerulonefrite proliferativa membranosa é o tipo de glomerulonefrite mais frequente (68,1%) encontrada na esquistossomose mansônica. Destaque-se que sua natureza é ainda desconhecida e esse tipo de lesão é infrequente em relação a outras etiologias, de doença glomerular. Por fim, na esquistossomose hematobia, Sabour, El Saïd

e About-Gabal^{1 2 8} e El Said, About-Gabal e Sabbour, em 1973 registraram idênticas alterações glomerulares, tanto ao exame microscópico de luz como na microscopia eletrônica em pacientes com síndrome nefrótica complicando pielonefrite, filiando-as, como na da esquistossomose mansônica, a um mecanismo imunológico.

A contribuição experimental ao problema da nefropatia da esquistossomose foi recentemente objeto de um valioso trabalho de Cavallo e col^{3 4}. Estes autores depois de uma exposição e da revisão dos dados relativos à doença humana e dos conhecidos através da experimentação em animais, analisaram as suas próprias observações. Estas basearam-se no estudo histopatológico do tecido renal pelo microscópico ótico e eletrônico e pela técnica de imunofluorescência.

Foram examinados os cortes histológicos dos rins de dez chimpanzés por eles infectados pelo *Schistosoma japonicum*. Esse material foi comparado com os achados de idêntico material de outros 10 animais dos quais 5 estavam só ligeiramente infectados e os outros 5 livres do parasitismo. As lesões renais foram encontradas apenas nos primeiros 10 macacos e seus resultados foram comparados com os observados na patologia humana. As lesões glomerulares observadas consistiram de expansão da matriz mesangial, proliferação celular mesangial e depósitos hialinos intracelulares nas lesões mais recentes. Nos mais avançados os glomerulos eram atingidos em maior número, a hiper celularidade era difusa, havia espessamento da membrana basal glomerular e esclerosa mesangial.

Outras alterações eram menos freqüentes como necrose focal, crescentes, sinequias e hialinização. Em alguns exemplares existiam discretos depósitos eletrondensos localizados na matriz mesangial dos glomerulos.

As lesões verificadas pelos autores nestes animais eram comparáveis aquelas descritas no rim dos casos humanos de esquistossomose mansônica (glomerulonefrite proliferativa, e glomerulonefrite crônica proliferativa e esclerosante). Outra observação digna de nota feita pelos autores é que as lesões renais eram observadas nos animais infectados pelo *S. japonicum* que apresentavam mais adiantadas lesões hepáticas de fibrose esquistossomótica e o grau das lesões glomerulares correspondia ao grau das lesões hepáticas ("pipstem fibrosis").

Não deixa de merecer referência entretanto que, nos chimpanzés infectados pelo *S. mansoni*, as lesões glomerulares comparáveis aquelas registradas no *S. japonicum* eram, além de excepcionais, de carácter muito menos intenso, conforme tiveram ocasião de rever os autores em seus estudos experimentais. O mesmo ocorreu com os chimpanzés infectados com o *S. haematobium*. Curioso é que nestes casos a lesão hepática (pipstem fibrosis) é de ocorrência eventual.

Pela microscopia imunofluorescente os resultados obtidos por Cavallo e colaboradores foram bastante modestos. Assim não foram detectados nos tecidos nem depósitos de imunoglobulina Igg e de properdina e sómente em alguns glomerulos foram evidenciados traços de complemento (C₃) o que só ocorreu também em alguns animais; os autores assinalam que não houve correlação entre os depósitos de C₃ e a lesão glomerular.

Depois de dedicar algumas considerações sobre o mecanismo da lesão glomerular, sobretudo as de ordem imunológica, e do fracasso da identificação, até agora, do componente antígeno do complexo no tecido renal, concluem os autores: "o que é até aqui conhecido sobre a nefropatia esquistossomótica é muito incompleto e altamente especulativo".

Revista como foi a literatura acerca do comprometimento renal na esquistossomose mansônica resta-nos comentar alguns pontos. Conforme tivemos ocasião de reproduzir nas citações que fizemos dos trabalhos pertinentes aos achados histoiunológicos renais na esquistossomose mansônica, todos os autores frisaram que a falta de identificação do antígeno esquistossomótico nas lesões renais descritas, ou seja no complexo antígeno anticorpo glomerular, correspondente aos corpusculos eletrondensos, priva estes depósitos da sua indiscutível especificidade.

Sabe-se, por outro lado, que a mera presença de vários componentes imunológicos nas áreas da lesão textrina em casos de nefrites não significa que eles estão necessariamente implicados na patogênese das lesões. Como diz um autor de editorial "são ainda necessários intensos e imaginosos estudos prospectivos para descobrir e definir claramente os componentes específicos". Não deixa, porisso, de ser estranhável que na esquistossomose mansônica onde, segundo a literatura a respeito, já se demonstrou a exis-

tância de antígenos circulantes em excesso aos anticorpos do *S. mansoni*, não se os tenha podido ainda identificar ao nível das lesões glomerulares supostamente determinadas por tais imuno-complexos.

Um fato que parece ter ficado bem estabelecido é que a nefropatia se associa à forma hepato esplênica da esquistossomose mansônica havendo mesmo certa correlação entre o grau das lesões dos glomerulos renais e as fases mais adiantadas da fibrose hepática parasitária. Compete indagar então qual será nestes casos o papel da lesão hepática no determinismo das alterações dos glomerulos renais.

Um ponto que nos parece importantes comentar é o relativo a freqüência da nefropatia esquistossomótica. Na nossa observação pessoal, do ponto de vista clínico, o comprometimento renal manifesto na esquistossomose mansônica é muito menos freqüente do que tem sido referido. Na Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 1961 e 1974, onde de preferência internavam-se doentes de forma hepato esplênica da esquistossomose mansônica e onde por esse período passaram algumas centenas de esquistossomóticos, sem contar os vistos apenas no Ambulatório, só vimos 13 doentes com síndrome nefrótica associada aquela modalidade clínica da parasitose de Manson-Pirajá da Silva.

Nestes 13 doentes a síndrome nefrótica era as vezes acompanhada de hipertensão arterial, tinha em geral uma longa evolução clínica, marchando pouco a pouco os doentes para a insuficiência renal crônica. Pois bem, nestes 13 casos de síndrome nefrótica em esquistossomóticos nem sempre foi possível excluir outras etiologias como responsáveis pelo quadro patológico. Um dado importante é que em cerca de 50% destes casos, a síndrome nefrótica surgiu muitos anos após a anastomose esplêno renal para corrigir a hipertensão portal esquistossomótica. Esse fato nos parece de considerável significação uma vez que, em observações que necessitam ser ampliadas e confirmadas, em consequência da anastomose esplêno renal em cirrótico hepático pode-se desenvolver hipertensão unilateral da veia renal com prejuízo das funções renais.

Nos nossos pacientes, de igual forma ao que os outros autores já citados verificaram, pela biópsia renal transcutânea, foram esta-

belecidos os diagnósticos histopatológicos de "glomerulonefrite proliferativa", "glomerulonefrite membrano proliferativa" e "glomerulonefrite lobular".

A diversidade de tipo histopatológico das lesões encontradas nestes casos, sem uma correlação exata com quadros clínicos definidos, não deixa de ser curiosa mesmo que se admita que algumas lesões descritas são umas variantes de outras e não entidades perfeitamente distintas. Leve-se em conta ainda quanto obscura é a etiopatogenia das glomerulonefrites de outras etiologias.

Por tudo isto, somos de opinião que as relações entre as nefropatias e a esquistossomose hepato esplênica não estão ainda completamente esclarecidas. Demais, não são poucas as controvérsias existentes na literatura do assunto.

Julgamos que estudos prospectivos devem ainda ser conduzidos em esquistossomóticos hepato esplênicos do ponto de vista clínico, imunológico, laboratorial, funcional e histopatológico (microscópico, ultramicroscópico e imunohistoquímico) sem o que a etiopatogenia do comprometimento renal desses doentes não será totalmente elucidada. Particular atenção, a nosso ver, deve merecer, entre outros fatores, a influência da anastomose esplêno renal na evolução d'aquelles pacientes submetidos a este tipo de tratamento cirúrgico. Voltamos assim ao nosso ponto de partida, isto é, como incluir o comprometimento renal numa classificação clínico-patológico da esquistossomose mansônica?

Aqueles casos caracterizados exclusivamente pela presença de ovos e granulomas esquistossomóticos, causados pelos ovos carregados por via hematogênica para os rins, devem ser catalogados entre as formas acessórias ou insolitas, ditas ectópicas, relativamente raras da esquistossomose mansônica.

Do ponto de vista clínico estas formas são destituídas de importância uma vez que seu diagnóstico é fundamentalmente anátomopatológico. Com o incremento das biópsias renais transcutâneas na prática clínica será possível, talvez, reconhecê-las mais vezes.

Ainda, do ponto de vista puramente clínico, julgamos que as nefropatias descritas através das biópsias renais, em esquistossomóticos sem sintomatologia urinária relevante ou ditos "assintomáticos", não tem também significação clínica maior, isto porque, a menos que se venha a provar o caráter evolutivo das discretas lesões glomerulares en-

contradas em tais casos, ou o agravamento destas pelo tratamento esquistossomocida ou o ulterior aparecimento de distúrbios funcionais renais, não será na prática médica, justificável a indicação sistemática ou rotineira da biópsia renal transcutânea em todo esquistossomótico qualquer que seja sua forma clínica para as por em evidência.

Dessa maneira as lesões de glomerulonefrites focais vistas nos casos de esquistossomose mansônica, por serem clinicamente inexpressivas não devem figurar numa classificação exclusivamente clínica, mas, até prova em contrário, como um evento excepcional anatómico patológico.

Resta considerar a síndrome nefrótica (proteinúria, hipoproteinemia, edema), com ou sem hipertensão arterial e outras manifestações clínicas bem conhecidas, como dependente de uma glomerulonefrite determinada por um mecanismo imunológico na esquistossomose mansônica.

Uma vez provada a sua especificidade deverá figurar esta nefropatia como uma complicação da esquistossomose mansônica hepato esplênica, pois tal síndrome é sempre encontrada em associação com aquela forma da fibrose hepática parasitária.

Entretanto, até que se estabeleça em bases seguras e indiscutíveis um nexó etiológico entre as nefropatias que ocorrem nos esquistossomóticos e a própria infecção esquistossomótica, e se esclareça de vez sua patogenia, parece-nos mais razoável incluir nas classificações clínico patológicas da parasitose tais afecções renais como associadas à forma hepato esplênica, em vez de causadas por esta.

Assim, em vez de uma nefropatia "da" esquistossomose mansônica falaríamos em uma nefropatia "na" esquistossomose mansônica.

Já havíamos concluído este trabalho quando tivemos conhecimento de quatro contribuições que, pelo seu interesse, não podem ficar sem referência.

Falcão e Gould⁵² a propósito de um doente, muito mais renal que esquistossomótico, conseguiram demonstrar a presença de antígeno (do verme adulto) de *S. mansoni*, pela imunofluorescência do mesangio do rim que fora transplantado no paciente, ao lado, no mesmo local de imunoglobulinas (IgG e IgM) e complemento.

Assim estes autores trouxeram um argumento bem definido à especificidade imuno-

lógica da nefropatia esquistossomótica.

Entretanto, trata-se de um caso, por vários de seus aspectos, de todo insolito.

Era um homem de 26 anos que já havia recebido tratamento antimonial para a esquistossomose mansônica devidamente diagnosticada aos 12 anos. Aos 20 anos ele apresentou sintomas e sinais de síndrome nefrótica com insuficiência renal incipiente. A biópsia renal transcutânea nessa ocasião mostrou: aumento da matriz, paredes glomerulares espessadas e esclerose glomerular segmentar. A insuficiência renal foi se agravando com o tempo e depois de tratado por diálise peritonial e mantido com hemodialises foi finalmente o paciente sujeito a um transplante renal com nefrectomia dupla.

Em contraposição com a gravidade da afecção renal, a esquistossomose mansônica era representada apenas por hepato espleno-megalia e exame de fezes positivo para *S. mansoni*.

Não havia hipertensão portal; ausência de varizes esofagianas, de hemorroidas; dados manométricos de pressão porta e hepática normais; biópsias hepática evidenciando parenquima do fígado normal, apenas com granulomas esquistossomóticos; veia porta normal através arteriografia mesentérica. Tratava-se pois de um caso de esquistossomose mansônica hepato esplênica com normotensão portal.

Pois bem; depois de contornada a insuficiência renal com a operação de transplante, foi o paciente tratado da esquistossomose pelo Niridazol (Ambilhar) na dose total de 6,25 gr. da droga, em 7 dias. Após 5 semanas do tratamento os ovos do *S. mansoni* não foram mais encontrados ao exame de fezes. Depois de três semanas de tratamento anti-esquistossomótico houve piora das provas funcionais renais com aumento de proteinúria. Foi então feita nova biópsia renal transcutânea agora do rim transplantado. Nesse espécime os autores conseguiram demonstrar a presença de antígeno do verme adulto *S. mansoni*, pela imunofluorescência, ao nível do mesangio. Em todos os glomerulos examinados desse material foram identificados também IgG, IgM, IgA e C₃.

As lesões histopatológicas evidenciadas nesta biópsia renal eram bem discretas e consistiam em modesto aumento da matriz mesangial e ligeira infiltração de células redondas em torno de ocasionais pequenos vasos.

É digno de nota que nos cortes do rim ne-

frectomizado não foi possível identificar o antígeno de *S. mansoni* (de ovos, de vermes adultos e de cercarias) onde havia, pela microscopia eletrônica, depósitos eletrondensos dentro dos capilares glomerulares e as lesões renais eram muito mais graves.

Os autores apresentaram um estudo bem documentado tanto do ponto de vista clínico, como imunológico, histopatológico e imunohistológico renal. Entretanto, como mencionamos anteriormente, trata-se de um caso invulgar e ainda apresentando alguns pontos obscuros que necessitam de esclarecimento.

Em outro trabalho Lehman Jr. e cols.⁷⁸ consideraram, em nota preliminar, a associação entre esquistossomose mansônica e proteinúria segundo observações realizadas em uma área endêmica da parasitose no município de Castro Alves, no interior da Bahia.

Os valores numéricos dos casos com proteinúria eram baixos, não foi evidenciada correlação entre a intensidade do parasitismo, expresso pelo número de ovos eliminados nas fezes e nem quanto as manifestações clínicas mais significativas (hepato esplenomegalia) e as alterações urinárias estudadas.

Apesar de tudo isto e o fato de que outras possíveis causas de afecções renais não terem sido excluídas, os autores sugerem, em face de suas observações, que a nefropatia (eles só se limitaram a estudar a proteinúria e o sedimento urinário) está mais relacionada com a infecção esquistossomótica do que com a lesão hepática determinada por esta parasitose.

Foi sem dúvida a conclusão do trabalho de Sadun e cols.¹²⁹ que influenciou os citados autores, conforme será a seguir comentado. Neste estudo de Sadun e colaboradores, realizado em chimpanzés infectados com *S. japonicum*, e nos quais foi praticada uma anastomose porto-cava, foi observado que a nefropatia que ocorria eventualmente nesses animais não era relacionada com a fibrose hepática de Symmers ("pipestem fibrosis") mas sim com a intensidade da infecção parasitária. Parece-nos entretanto mais razoável admitir, em face deste estudo, que a glomerulopatia, observada na esquistossomose, possa estar presente também quando as lesões hepáticas da parasitose não atingem os graus mais adiantados. É que não se pode desprezar as observações anteriores igualmente bem documentadas e que salientam do ponto de vista clínico e anatomo patológico estas interrelações.

Por último Higashi e cols.⁷³ introduzem mais um elo nessa já complexa cadeia de nefropatia que ocorre na esquistossomose mansônica.

Assim é que eles estudaram 13 pacientes com esquistossomose hepato esplênica complicada por salmoneloses e que apresentavam ainda um síndrome nefrótico, com baixo teor do complemento (C₃) do soro. Ainda que o assunto requeira maiores estudos, julgamos os autores que as lesões renais mais graves possam sobrevir por um adicional mecanismo imunológico decorrente da ativação dos imuno complexos depositados nos glomerulos pela infecção salmonelótica superposta.

Estes últimos trabalhos que acabamos de citar sobre a nefropatia associada à esquistossomose mansônica não fizeram mais que confirmar a necessidade de prosseguimento dos estudos para um definitivo esclarecimento da etiopatogenese da referida associação patológica. Por outro lado eles não ocultam as múltiplas controversias reinantes na discussão do assunto. Recentemente (Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 17 (6): 394, nov/dez., 1975) em nota prévia, S. Hoshiro-Shimizu e cols. demonstraram a presença de antígeno de *S. mansoni* em rins humanos obtidos de necropsias, a que voltaremos em outro trabalho.

SUMÁRIO E CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Os estudos clínicos e patológicos a respeito da esquistossomose mansônica nos últimos anos permitiram um volume de conhecimentos sobre esta helmintose que possibilitaram uma compreensão mais exata de sua etiopatogenia.

Na verdade, graças a esses conhecimentos, é hoje possível estabelecer uma classificação clínico patológica da parasitose de Manson-Pirajá da Silva com maior segurança e mais próxima da realidade.

Assim, antigas modalidades clínicas da infecção esquistossomótica baseadas apenas em suposições interpretativas, ou comparativas com outras entidades mórbidas, puderam ser excluídas das classificações atuais. Por outro lado, concepções patogênicas defendidas no passado puderam ser totalmente modificadas. É o caso da "esplenomegalia egípcia" considerada por Girges, decorrente da infecção unissexual, exclusiva ou dominante por vermes machos do *S. mansoni*.

Hoje não se discute mais semelhante ponto de vista e a outrora chamada "esplenomegalia egípcia" não é outra senão a esquistossomose mansônica hepato esplênica.

Também a divisão de esquistossomose mansônica em forma intestinal e visceral como entidades distintas foi abandonada por que além de incorreta quanto a sua designação não correspondia a uma expressão clínico patológica.

Da mesma forma, o progresso alcançado no estudo das relações entre as cirroses hepáticas e, em particular a cirrose de Laennec, de um lado, a síndrome de Banti de outro e a esquistossomose mansônica, foi fundamental para traçar de modo definitivo o quadro da esquistossomose mansônica hepato esplênica como uma forma clínica patológica distinta da parasitose.

A contribuição dos clínicos e patologistas neste sentido foi decisiva; os primeiros caracterizando as manifestações mais importantes, diagnósticas, clínicas, bioquímicas e funcionais da hepato esplenomegalia causada pela helmintose e os segundos reconhecendo na fibrose esquistossomótica ("clay pipe stem cirrhosis de Symmers") a sua lesão própria e característica.

De igual maneira, durante muito tempo, custou ser reconhecido o verdadeiro papel do *S. mansoni* na etiologia da forma hepato esplênica da parasitose pois que se atribuía ao estado nutricional dos pacientes um fator primordial como causa da lesão hepática.

Hoje, sabe-se, o estado de carência nutricional é considerado apenas secundário.

Por outro lado, além do que foi dito, as investigações sobre a fisiopatológica dos principais componentes do quadro clínico e a contribuição da patologia experimental a propósito, permitiram fixar as características clínicas, fisiopatológicas e anatomo patológicas da esquistossomose hepato esplênica, como uma forma bem definida e plenamente reconhecida.

Graças sobretudo aos trabalhos da escola mineira de Medicina Tropical tem-se, hoje em dia, conhecimentos mais exatos, tanto clínicos como anatomo patológicos, sobre a forma aguda, inicial ou toxêmica da esquistossomose mansônica. Esses conhecimentos trouxeram esclarecimentos importantes relacionando sobretudo as principais manifestações sintomáticas do quadro clínico com a fase evolutiva do parasito e particularmente em relação ao período de ovoposição.

Também foram trazidos ensinamentos quanto aos característicos evolutivos dessa forma clínica com as outras modalidades da doença, inclusive na eventualidade de uma reinfeção, como se acontecer na patológica humana.

A forma intestinal ou hepato intestinal mereceu nos últimos anos valiosas observações e por ser a menos sujeita a dúvidas, os conhecimentos atuais a seu respeito estão suficientemente solidificados.

O que hoje sabemos sobre a forma pulmonar ou cardio-pulmonar da esquistossomose mansônica é fruto do que foi adquirido pelos estudos clínicos, fisiopatológicos e anatomo patológicos que foram realizados a seu propósito e, que lhe conferiram, um direito de cidade entre as mais importantes manifestações clínico patológicas determinadas pelo parasitismo humano pelo *S. mansoni*.

Em bases clínicas e anatomo patológicas estão bem acentadas as relações das formas cardiopulmonares e hepato esplênica, ocorrendo nas mais das vezes, as primeiras como complicações da segunda.

A casuística das demais localizações dos ovos do *S. mansoni* no organismo do seu hospedeiro definitivo, o homem, e sobre as lesões determinadas nesses sítios é bastante avantajada, assim como é numerosa a literatura sobre a esquistossomose mansônica experimental. Dessas outras localizações devem ser mencionadas especialmente aquelas que acometem o sistema nervoso central, cuja importância clínica é desnecessário encarecer.

No último decênio assumiu uma feição importante no estudo da esquistossomose mansônica, sobretudo por obra de investigadores patrios, o estudo do comprometimento renal na esquistossomose mansônica, maxime na sua forma hepato esplênica.

Foi com estes fatos em mente que procuramos estabelecer uma classificação clínico patológica para a esquistossomose mansônica apresentada no presente trabalho.

Deve-se convir desde logo que o estabelecimento de uma classificação para a esquistossomose mansônica é tarefa difícil e complexa, tendo em vista a multiplicidade de suas manifestações clínicas e fisiopatológicas.

Qual ou quais os critérios que devem ser obedecidos? É claro que uma classificação ideal deveria seguir além dos critérios pura-

mente clínicos e anatômicos também os biológicos, relativos ao ciclo evolutivo do parasito, como imunológicos, correspondentes as reações imunológicas de organismo do hospedeiro e ainda as características epidemiológicas, regionais, da doença parasitária.

É evidente que na chave da classificação não poderá figurar o enunciado de todos os elementos patogênicos implicados, mas estes devem ficar subentendidos no seu contexto, de acordo com os conceitos admitidos.

Julgamos que para a elaboração de uma classificação clínico patológica da esquistossomose mansônica devem-se adotar alguns pontos de vistas tais como: a existência de formas clínicas fundamentais da moléstia; que essas formas clínicas se sucedem na evolução natural da parasitose, segundo determinação de diversos fatores, muitos dos quais ainda mal conhecidos; que o estado imunitário do hospedeiro, a reatividade dos tecidos à ação dos elementos parasitários, os tipos das lesões, o grau e a intensidade da infecção esquistossomótica, são de primordial importância para filiar as conseqüências fisiopatológicas observadas nas várias formas clínicas patológicas da referida parasitose.

Partindo destes pontos de vista, nos 70^{os} Congressos Internacionais de Medicina Tropical e Malária, reunidos no Rio de Janeiro, em 1963, propusemos uma classificação clínica da esquistossomose mansônica e que, adotada em seguida por vários autores, será agora, com algumas modificações, por nós reapresentada como uma contribuição ao tema.

Adotamos como orientação no cotejo das várias classificações existentes na literatura sobre as formas clínico patológicas da esquistossomose mansônica, excluir divisões mais antigas, que não mais se coadunam, pelos motivos já expostos, com os nossos conhecimentos atuais.

Também deixamos de considerar classificações puramente clínicas ou puramente anatomo patológicas que só de forma insuficiente abordaram os vários aspectos clínicos ou patológicos com que se apresenta a doença.

De todas as classificações das formas anátomo clínicas da esquistossomose mansônica é sem dúvida a de Neves (in Esquistossomose mansônica — Aloisio Sales da Cunha) a mais completa e a que mereceu de nossa parte alguns comentários favoráveis. A restrição que

se pode fazer da citada classificação é o seu caráter de minuciosidade sobretudo no que diz respeito à forma toxêmica.

Realmente, não somos favoráveis às classificações que discriminam muitas formas clínicas sendo cada uma delas caracterizada por um determinado sintoma dominante entre os demais. Estas classificações tem apenas um caráter didático por que na prática os sintomas são sempre encontrados associados.

Depois de aludir às várias formas clínico patológicas da esquistossomose mansônica e considerar a maneira pela qual elas devem ser reunidas n'uma classificação, passamos a discutir a questão da nefropatia esquistossomótica.

A literatura do assunto é resumida com certos pormenores para situar o comprometimento renal na classificação clínico patológica adotada. Isto foi feito, com certo cuidado tendo em vista os ainda insuficientes nexos etiológicos entre a afecção renal e a infecção esquistossomótica.

Foram sobretudo assinalados os pontos controversos existentes na literatura sobre este assunto.

É a seguinte a classificação clínico patológica que sugerimos para a esquistossomose mansônica:

- I — Esquistossomose mansônica inicial, aguda ou toxêmica
- II — Esquistossomose intestinal ou hepato intestinal
- III — Esquistossomose hepato esplênica:
 - a) com normotensão portal
 - b) com hipertensão portal:
 1. compensada
 2. descompensada
 3. complicada:
 - por trombose portal ou esplênica
 - por nefropatia (síndrome nefrótica)
 4. associada ou mista:
 - com cirrose hepática
 - com salmoneloses
 - com outras associações mórbitas
- IV — Esquistossomose pulmonar:
 - a) sem hipertensão pulmonar
 1. fase toxêmica ou aguda:
 - forma miliar (granulomatosa)
 - forma pneumônica
 - eosinofilia pulmonar esquistossomótica

2. da fase crônica:
 forma latente (miliar)
 forma asmática
 forma broncopulmonar
 (forma simulando tuberculose pulmonar)
 pneumonia por "verme morto"
- b) com hipertensão pulmonar, acianótica (cor pulmonale)
 1. com compensação cardíaca
 2. com descompensação cardíaca
- c) cianótica: (micro-fistulas arterio-venosas)
1. com hipertensão pulmonar (cor pulmonale)
 2. sem hipertensão pulmonar
- V - Forma tumoral ou pseudoneoplásica:
 a) intestinal
 b) extra intestinal
- VI - Formas acessórias da esquistossomose mansônica:
 a) tópicas: apendicular, colecística, pancreática, epiploica, etc.
 b) ectópicas: cérebro, cerebelo, medula, miocárdio, rins, etc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, Z. A. & CHEEVER, A. W. - Alterations of the intrahepatic vasculature in hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 20 (3): 425-432, 1971.
- ANDRADE, Z. A. - Como classificar a esquistossomose do ponto de vista anátomo-patológico? In: SIMPÓSIO SOBRE ESQUISTOSSOMOSE, 2º, Salvador, 1969. Salvador, 1970. p. 85-86.
- ANDRADE, Z. A. et al. - Hepatic changes in advanced schistosomiasis. *Gastroenterology*, 42 (4): 393-400, 1962.
- ANDRADE, Z. A. & FERRAZ, G. S. - A hepatopatia esquistossomótica. *Arq. Gastroent. S. Paulo*, 8 (3): 131-136, 1971.
- ANDRADE, Z. A. & QUEIROZ, A. C. - Lesões renais na esquistossomose hepato-esplênica. *Rev. Inst. Trop. São Paulo*, 10 (1): 36-40, 1968.
- ANDRADE, Z. A. & RODRIGUES, G. - Manifestações pseudo-neoplásicas da esquistossomose intestinal. *Arq. Bras. Med.*, 44 (11-12): 437-444, 1954.
- ANDRADE, Z. A. et al. - Pathological changes due to massive schistosomal infection in man. (A case presentation). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 16 (3): 171-177, 1974.
- ANDRADE, Z. A. et al. - Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 20 (1): 77-83, 1971.
- AREÁN, V. M. - Lesions caused by *Schistosoma mansoni* in the genitourinary tract of men. *Amer. J. clin. Path.*, 26 (9): 1.010-1.021, 1956.
- AREÁN, V. M. - Schistosomiasis: a clinicopathologic evaluation. In: SOMMERS, S. C. - *Pathology annual*. New York, Appleton Century-Crofts, 1966. v. 1.
- ARMBRUST, A. de F. - Lesões genitourinárias na esquistossomose mansoni. *Hospital* (Rio de Janeiro), 38 (2): 117-210, 1950.
- BARBATO, E. C. D. - Pneumopatia e cor pulmonale crônica esquistossomóticas. São Paulo, Ed. Prelúdio, 1952. [Tese de livre docência - Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo]
- BARBOSA, F. S. - Cross-sectional studies on *Schistosoma mansoni* in Northeast Brazil. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 69 (2): 207-216, 1975.
- BARBOSA, F. S. & VOSS, H. - Evolution of the clinical gradient of Schistosoma mansoni infection in a small town in Northeastern Brazil. *Bull. Wild Hlth Org.*, 40: 966-969, 1969.
- BARBOSA, F. S. - Morbidade na esquistossomose. Estudo em quatro localidades no Estado de Pernambuco. Recife, Faculdade de Medicina, 1965. [Tese de cátedra - Faculdade e Medicina Universidade de Pernambuco]
- BARTKEVITCH, & MARCIA, A. C. - "Cor pulmonale" crônico esquistosso-

- mótica. Considerações sobre a patogenia. *Arq. Hosp. S. Casa S. Paulo*, 19: 151-159, 1973.
17. BASTA, L. L. et al. — Clinical and hemodynamic study of patients with Bilharzial hypertension. A — Cases not associated with pulmonary a neurysms: a report of sixteen cases. B — Cases associated with pulmonary aneurysms: a report of thirty cases. *Ain Shams Med. J.*, 23 (1): 101-130, 1972.
 18. BICALHO, S. A. — Sobre as neoformações conjuntivo-hiperplásticas pseudo-tumorais, na esquistossomose mansoni. *G.E.N.*, 19 (3): 257-271, 1965.
 19. BIRD, A. — Spinal cord complications of Bilharziasis. *S. A. Med. J.*, 39 (20): 158-162, 1965.
 20. BOGLIOLO, L. — The anatomical picture of the liver in hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 51 (1): 1-14, 1957.
 21. BOGLIOLO, L. — Subsídios para o estudo da anatomia patológica da forma aguda toxêmica da esquistossomose mansônica. *G.E.N.*, 19 (2): 157-236, 1964.
 22. BRENER, Z. & MOURÃO, O. G. — Inquéritos clínico-epidemiológicos em focos endêmicos de esquistossomose mansoni em Minas Gerais. *Rev. bras. Malar.*, 8 (3): 519-526, 1956.
 23. BRENER, Z. & MOURÃO, O. G. — Observações sobre a forma hepato-esplênica da esquistossomose mansoni em Minas Gerais. *Rev. bras. Malar.*, 8 (3): 512-517, 1956.
 24. BRITO, E. G. V. — Patologia renal na esquistossomose mansônica hepato-esplênica. Um estudo em material de biopsias. Salvador, Faculdade de Medicina, 1973. |Tese
 25. BRITO, T. de et al. — Advanced kidney disease in patients with hepatosplenic Mansonii's schistosomiasis. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 12 (2): 225-235, 1970.
 26. BRITO, T. de et al. — Glomerular lesions in experimental infections of *Schistosoma mansoni* in *Cebus apella* monkeys. *Bull. Wild Hlth Org.*, 45 (4): 419-422, 1971.
 27. BRITO, T. de et al. — Kidney biopsy in human schistosomiasis an ultrastructural study (preliminary report). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 11 (1): 62-64, 1969.
 28. CAMERON, J. S. — Glomerulonephritis. *Brit. med. J.*, 4: 285-289, 1970.
 29. CAMERON, J. S. et al. — Membrano-proliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementaemia. *Brit. med. J.*, 4: 7-14, 1970.
 30. CAMERON, J. S. — Nephrotic syndrome. *Brit. med. J.*, 4: 350-353, 1970.
 31. CAVALCANTI, I. de L. — Aspectos fisiopatológicos e patogênicos da esquistossomose pulmonar. In: REUNIÃO BIENAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA, 3ª, Recife, 1962. Paraná, Imprensa da Universidade do Paraná, 1962. p. 95-101.
 32. CAVALCANTI, I. de L. & TOMPSON, G. — História natural e diagnóstico diferencial da hipertensão pulmonar esquistossomótica. *J. bras. Med.*, 8 (3): 335-338, 1964.
 33. CAVALCANTE, J.S. & MENEZES, H. — Um caso de fibroma do mediastino com pseudo-tubérculos esquistossomóticos. *Rev. Ass. med. bras.*, 2-4: 336-340, 1956.
 34. CAVALLO, T. et al. — The nephropathy experimental hepatosplenic schistosomiasis. *Amer. J. Path.*, 76 (3): 433-450, 1974.
 35. CHAVES, E. — Arterite pulmonar esquistossomótica. Estudo morfológico de 54 casos com especial referência às reações de hipersensibilidade. *Hospital* (Rio de Janeiro), 66 (6): 1.335-1.346, 1964.
 36. CHAVES, E. — Cor pulmonale crônico esquistossomótico. I. Estudo das lesões vasculares associadas à hipertensão pulmonar. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 2 (2): 78-89, 1960.
 37. CHAVES, E. — Cor pulmonale crônico esquistossomótico. II. Alguns aspectos das lesões vasculares pulmonares causadas pelos ovos de *S. mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 2 (3): 163-170, 1960.

38. CHAVES, E. & PEREIRA DA SILVA, C. — Linfadenopatia mesentérica esquistossomótica. *Folha méd.*, 71 (1): 43-45, 1975.
39. CHEEVER, A. W. & ANDRADE, Z. A. — Pathological lesions associated with *Schistosoma mansoni* infection in man. *Trans roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 61 (5): 626-639, 1967.
40. CHEEVER, A. W. — A quantitative post-mortem study of Schistosomiasis mansoni in man. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 17 (1): 38-64, 1968.
41. CLARK, W. D. et al. — Acute Schistosomiasis mansoni in 10 boys an outbreak in Caguas, Puerto Rico. *Ann. Intern. Med.*, 73 (3): 379-385, 1970.
42. COELHO, R. de B. & CARVALHO, J. A. M. de — Lesões arterias pulmonares na esquistossomose mansônica. In: REUNIÃO BIENAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA, 3ª, Recife, 1962. Paraná, Imprensa da Universidade do Paraná, 1962. p. 71-93.
43. COUTINHO, A. — Alterações hemodinâmicas na esquistossomose mansônica hepato-esplênica. *J. bras. Med.*, 8 (3): 229-309, 1964.
44. COWPER, S. G. — A synopsis of African Bilharziasis. London, H. K. Lewis, 1971.
45. CUNHA, A. S. da, org. — Esquistossomose mansoni. São Paulo, Sarvier/Ed. U. S. P., 1970.
46. DAY, H. B. — The relation of nephritis in Egypt to intestinal infection. *Lancet*, 2: 860-864, 1925.
47. DIAS, C. B. — Quimioterapia antimonial na esquistossomose mansônica (Subsídio a seu estudo). Belo Horizonte, Faculdade de Medicina, 1949. |Tese concurso catedrático Terapêutica Clínica — Faculdade Medicina Universidade de Minas Gerais|
48. DIAS, C. B. — A síndrome hepato-esplênica na esquistossomose mansônica. Belo Horizonte, Imprensa Oficial, 1952. |Tese de cátedra — Faculdade de Medicina Universidade de Minas Gerais|
49. DÍAZ-RIVERA, R. S. et al. — Acute Manson's schistosomiasis. *Amer. J. Med.*, 21 (6): 918-943, 1956.
50. DÍAZ-RIVERA, R. S. et al. — The pathogenesis of Manson's schistosomiasis. *Ann. intern. Med.*, 47 (6): 1.082-1.107, 1957.
51. DIXON, F. J. — The pathogenesis of glomerulonephritis. *Amer. J. Med.*, 44 (4): 493-498, 1968.
52. FALCÃO, H. A. & GOULD, D. B. — Immune complex nephropathy in schistosomiasis. *Ann. intern. Med.*, 83 (2): 148-154, 1975.
53. FARIA, C. V. de & NUSSENZVEIG, I. — Síndrome nefrótica. São Paulo, Sarvier, 1973. |Monografias médicas — Série clínica médica, v. 6|
54. FARIA, J. L. — Cor pulmonale in Manson's schistosomiasis. I. Frequency in necropsy material: Pulmonary vascular changes caused by Schistosome ova. *Amer. J. Path.*, 30 (1): 167-193, 1954.
55. FARIA, J. L. et al. — Cyanosis in Manson's schistosomiasis: Role of pulmonary schistosomotic arteriovenous fistulas. *Amer. Heart J.*, 54 (2): 196-204, 1957.
56. FARIA, J. L. — Histopatologia da endocardite pulmonar esquistossomótica (*S. mansoni*). São Paulo, Graf. Revista Tribuna, 1952. |Tese de livre docência — Faculdade Medicina Universidade São Paulo|
57. FARIA, J. L. — Pulmonary arteriovenous fistulas and arterial distribution of eggs of *Schistosoma mansoni*. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 5 (5): 860-862, 1956.
58. FARIA, J. L. et al. — Pulmonary schistosomotic arteriovenous fistulas producing a new cyanotic-syndrome in Manson's schistosomiasis. *Amer. Heart J.*, 58 (4): 556-567, 1959.
59. FARIA, J. L. — Pulmonary vascular changes in Schistosomal cor pulmonale. *J. Path. Bact.*, 68 (2): 589-602, 1954.
60. FARID, Z. et al. — Chronic salmonellosis, urinary schistosomiasis, and massive proteinuria. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 21 (5): 578-581, 1972.
61. FAUST, E. C. — An inquiry into the ectopic lesions in schistosomiasis.

- Amer. J. trop. Med.*, 28 (2): 175-197, 1948.
62. FERREIRA, H. et al. — A fase aguda da esquistossomose mansoni. Considerações sobre 25 casos observados em Belo Horizonte. *J. bras. Med.* 11 (1): 54-67, 1966.
63. FERREIRA, L. F. et al. — Fase toxêmica da esquistossomose mansoni: considerações a propósito de alguns casos coletivamente contaminados em uma piscina. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 2 (2): 112-120, 1960.
64. FORTIQUE, J. R. — Algunas localizaciones varas de nuevos de Schistosoma mansoni. Caracas, 1943. [Tese Universidad Central Caracas]
65. GARCIA-PALMIERI, M. R. & MARCIAL-ROJAS, R. A. — The protean manifestations of Schistosomiasis mansoni. A clinical pathological correlation. *Ann. inter. Med.*, 57 (5): 763-775, 1962.
66. GELFAND, M. — A clinical study of intestinal Bilharziasis (Schistosoma mansoni) in Africa. London, Edward Arnold Publishers, 1967.
67. GELFAND, M. — A possible relationship between the nephrotic syndrome and urinary schistosomiasis. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 57 (3): 191-195, 1963.
68. GIRGES, R. — Schistosomiasis (Bilharziasis). London, John Bale, 1934.
69. HASHEM, M. — The aetiology and pathogenesis of the endemic form of hepatosplenomegaly "Egyptian Splenomegaly". *J. Egypt. Med. Ass.*, 30 (2): 48-79, 1974.
70. HASHEM, M. — The pathogenesis of the splenomegaly associated with Bilharzial hepatic fibrosis. *Gaz. Kasr-El-Aini Fac. Med.*, Special number on Bilharziasis, 1957.
71. HASHEM, M. — The present states of the so-called "Egyptian splenomegaly". *J. Egypt. med. Ass.*, 40 (12): 860-869, 1957.
72. HAYSLETT, J. P. et al. — Clinicopathological correlations in the nephrotic syndrome due to primary renal disease. *Medicine*, 52 (2): 93-120, 1973.
73. HIGASHI, G. et al. — Nephrotic syndrome in Schistosomiasis mansoni complicated by chronic salmonellosis. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 24 (4): 713-714, 1975.
74. JORDAN, P. & WEBBE, G. — Human schistosomiasis. London, Heinemann Medical Books, 1969.
75. KATZ, N. & BRENER, Z. — Evolução clínica de 112 casos de esquistossomose mansoni observados após 10 anos de permanência em focos endêmicos em Minas Gerais. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 8 (3): 139-142, 1966.
76. KATZ, N. & BITTENCOURT, D. — Sobre um caso de provável forma toxêmica no decurso da forma hepato-esplênica da esquistossomose mansônica. *Hospital (Rio de Janeiro)*, 67 (4): 847-858, 1965.
77. KOPPISCH, E. — Studies on Schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. VI. Morbid anatomy of the disease as found in Puerto Rico cases. *Puerto Rico J. publ. Hlth.*, 16 (3): 395-455, 1941.
78. LEHMAN, Jr., J. S. et al. — The association of Schistosomiasis mansoni and proteinuria in an endemic area. A preliminary report. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 24 (4): 816-818, 1975.
79. LIMA, R. R. de et al. — Glomerulonefrite crônica associada a hepato-esplenomegalia esquistossomótica. *Gaz. Méd. Bahia*, 60: 43-50, 1969.
80. LLACH, F. et al. — Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. A prospective study of 36 adult patients. *Ann. intern. Med.*, 83 (1): 8-14, 1975.
81. LOPES, M. — Aspectos renais da síndrome hepato-esplênica da esquistossomose mansoni. Belo Horizonte, Faculdade de Medicina, 1964. [Tese de doutoramento — Faculdade Medicina Universidade de Minas Gerais]
82. MACHADO, E. — Proteinúria na esquistossomose mansônica hepato-esplênica (Estudo eletroforético da urina e do soro sanguíneo). Recife, Imprensa Universitária, 1965. [Tese de cátedra — Faculdade de Medicina Universidade Federal de Pernambuco]

83. MADWAR, M. A. & VOLLER, R. — Circulating soluble antigens and antibody in schistosomiasis. *Brit. med. J.*, 1: 435-436, 1975.
84. MAGALHÃES, O. & ROCHA, A. — Estudos sobre a doença de Manson-Pirajá (Esquistossomose pelo *Schistosoma mansoni*). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 45 (1): 183-210, 1947.
85. MAHMOOD, A. A. F. & WOODRUFF, A. V. — Renal lesions caused by immune complex disposition in schistosomiasis. *Trans. Roy. Soc. trop. Hyg.*, 69 (2): 187-188, 1975.
86. MALLAH, S. & HASHEM, M. — Localized bilharzial granuloma of the lung simulating a tumor. *Thorax*, 8 (2): 148, 1953.
87. MANDALENAKIS, N. et al. — Lobular glomerulonephritis and membrano-proliferative glomerulonephritis. A clinical and Pathologic Study based on renal biopsies. *Medicine*, 50 (4): 319-355, 1971.
88. MARCIAL-ROJAS, R. A. & FIOL, R. E. — Neurologic complications of schistosomiasis. Review of the literature and report of two cases of transverse myelitis due to *S. mansoni*. *Ann. intern. Med.*, 59 (2): 215-230, 1963.
89. MARCIAL-ROJAS, R. A. — Schistosomiasis mansoni. In: _____ . Pathology of protozoal and helminthic diseases with clinical correlation. Baltimore, Williams & Wilkins, 1971. p. 373-413.
90. MARQUES, R. J. — Esquistossomose mansoni. Aspectos semiológicos da chamada forma cárdio-pulmonar. *J. bras. Med.*, 8 (3): 325-333, 1964.
91. MARQUES, R. J. — Esquistossomose mansônica pulmonar (Estudo clínico). Recife, Folha da Manhã, 1951. [Tese de livre docência — Faculdade Medicina Universidade de Pernambuco]
92. MEIRA, J. A. et al. — Cor pulmonale crônico esquistossomótico. A propósito de um caso clínico estudado pelo cateterismo intracardíaco e com comprovação necroscópica. *Hospital* (Rio de Janeiro), 54 (4): 505-519, 1958.
93. MEIRA, J. A. et al. — Enderarterite pulmonar esquistossomótica. A propósito de um caso com comprovação necroscópica. *Rev. Med. Cirurg. S. Paulo*, 11 (4): 169-178, 1951.
94. MEIRA, J. A. — Esquistossomose mansônica. In: VERONESI, R. ed., *Doenças infecciosas e parasitárias*. 3ª ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1964. p. 778-840.
95. MEIRA, J. A. — Esquistossomose mansônica. In: ALCANTARA, P. & MARCONDES, E. *Pediatria básica*. 4ª ed. São Paulo, Sarvier/Instituto Nacional do Livro, 1974. v. 2 p. 1.327-1.338.
96. MEIRA, J. A. — Esquistossomose mansônica hepato-esplênica. São Paulo, Edanae, 1951. | Tese de cátedra — Faculdade Medicina Universidade de São Paulo |
97. MEIRA, J. A. — Esquistossomose mansônica. Quadro clínico e classificação. *Rev. bras. Med.*, 21 (1): 14-20, 1964.
98. MEIRA, J. A. — Estudo clínico das formas pulmonares da esquistossomose mansônica (Doenças de Manson-Pirajá da Silva). *Arq. Cirurg. clín. exp.*, 6 (1): 3-136, 1942.
99. MEIRA, J. A. — Formas clínicas e classificação da esquistossomose mansoni. In: INTERNATIONAL CONGRESSES ON TROPICAL MEDICINE AND MALARIA, 7ª, Rio de Janeiro, 1963. Proceedings... Rio de Janeiro, Graf. Olímpia Ed., 1963. v. 2.
100. MEIRA, J. A. — Quadro clínico da esquistossomose mansônica. *Rev. bras. Malar.*, 11 (2-3): 247-357, 1959.
101. MEIRA, J. A. et al. — Sobre a arterite pulmonar esquistossomótica. (Revisão da literatura e apresentação de três casos, dos quais um comprovado pela necropsia). *Arq. Fac. Hig. S. Paulo*, 3 (2): 325-428, 1949.
102. MENDES FIGUEIREDO, T. — O fígado na esquistossomose: subsídio ao estudo da hepatofibrose de Symmers. Rio de Janeiro, Atheneu, 1960. | Tese de docência — Faculdade de Medicina Universidade do Brasil |
103. MENEZES, H. — Localização renal de ovos de *Schistosoma mansoni* (descri-

ção de um caso). *An. Fac. Med. Recife*, 15 (1): 57-60, 1955.

104. MOUSA, A. H. & EL GAREM, A. — The haemodynamic study of Egyptian hepatosplenic Bilharziasis. *J. Egypt. med. Ass.*, 42 (8): 444-455, 1959.
105. MOST, H. & LEVINE, D. I. — Schistosomiasis in American tourists. *J. Amer. med. Ass.*, 186 (5): 453-457, 1963.
106. MOSTOFI, F. K. ed. — Bilharziasis. New York, Spinger-Verlag, 1967.
107. MIRCIS, M. — Esquistossomose hepato-intestinal. *ARS Curandi-Rev. terap. Med.*, 8 (3): 21-29, 1975.
108. MIZIARA, H. L. et al. — Miocardite granulomatosa esquistossomótica associada a "cor pulmonale" crônico. *Arq. bras. Cardiol.*, 26: 563-568, 1972.
109. McCLUSKEY, R. T. & KLASSEN, J. — Immunologically mediated glomerular, tubular and interstitial renal diseases. *New Engl. J. Med.*, 288 (11): 564-570, 1973.
110. NEVES, J. & RASO, P. — Estudo anátomo-clínico de um caso de forma toxêmica da esquistossomose mansoni que evoluiu para a forma hepato-esplênica em 130 dias. (Fibrose hepática tipo Symmers). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 7 (4): 256-266, 1965.
111. NEVES, J. — Estudo clínico da fase prepostural da esquistossomose mansoni no homem. *An. Fac. Med. Minas Gerais*, 22: 17-45, 1965.
112. NEVES, J. et al. — Estudo das manifestações pulmonares da forma toxêmica da esquistossomose mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 8 (1): 22-29, 1966.
113. NEVES, J. et al. — Forma toxêmica da esquistossomose mansoni. Considerações diagnósticas em torno de 50 casos identificados em Belo Horizonte. *Hospital (Rio de Janeiro)*, 70 (6): 1.583-1.603, 1966.
114. OLIVEIRA, C. A. de et al. — A fase aguda da esquistossomose mansoni. Estudo laparoscópico da disseminação de granulomas esquistossomóticos. *G.E.N.*, 23 (4): 369-383, 1969.
115. OLIVEIRA E SILVA, A. de — Rim na esquistossomose mansônica humana. Contribuição ao estudo das lesões glomerulares. São Paulo, Faculdade de Medicina, 1973. [Tese de doutoramento — Faculdade de Medicina Universidade São Paulo]
116. PEREIRA, O. A. — Esquistossomose mansoni. Considerações sobre as suas formas clínicas. *Rev. Centro Est. SAMDU (Rio de Janeiro)*, 3 (1-2): 18-32, 1958.
117. PESSOA, S. B. & BARROS, P. R. — Notas sobre a epidemiologia da esquistossomose mansônica do Estado de Sergipe. *Rev. Med. Cirurg. S. Paulo*, 13 (4): 147-154, 1953.
118. PHILLIPS, T. M. & DRAPER, C. C. — Circulating immune complexes in Schistosomiasis due to *Schistosoma mansoni*. *Brit. med. J.*, 2: 476-477, 1975.
119. POLAK, M. et al. — Schistosomiasis mansoni: pathological changes in the liver in different stages of the disease studied by means of laparoscopy and needle biopsy. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 1 (1): 18-40, 1959.
120. PONDE, A. — Etiopatogenia da nefrose linfoídica. *Bahia méd.*, (9): Separata, 1933.
121. PONS, J. A. — Studies on Schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. V. Clinical aspects of Schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J. publ. Hlth.*, 13 (2): 171-254, 1937.
122. PRATA, A. & BINA, J. C. — Development of the hepatosplenic form of schistosomiasis. (A study of 20 patients observed during a 5 year period). *Gaz. méd. Bahia*, 68 (2): 49-60, 1968.
123. PRATA, A. & TEIXEIRA, R. — Diseases of the heart and circulation in schistosomiasis. *Gaz. méd. Bahia*, 66 (3): 91-116, 1966.
124. QUEIROZ, F. P. et al. — Nephrotic syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* infection. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 22 (5): 622-628, 1973.
125. RAMOS MORALES, F. et al. — Manson's schistosomiasis in Puerto Rico. Clinical analysis of 1845 Untreated patients. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 44 (3): 317-331, 1968.

126. RODRIGUEZ, J. M. R. — Manifestaciones iniciales de invasion. Manifestaciones generales de la Schistosomiasis mansoni. *G.E.N.*, 10: 223-245, 1955.
127. RODRIGUEZ, J. M. R. — La Schistosomiasis mansoni en Venezuela. Caracas, Litografia del Comercio, 1943.
128. SABBOUR, M. S. et al. — A clinical and pathological study of schistosoma nephritis. *Bull. Wld Hlth Org.*, 47: 549-557, 1972.
129. SADUN, E. H. et al. — Effects of portocaval shunting on Schistosoma japonicum infection in chimpanzees: dissociation of Pipe Stem fibrosis and glomerulopathy. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 24 (4): 619-631, 1975.
130. SADUN, E. H. et al. — Experimental infection with Schistosoma haematobium in chimpanzees: parasitologic, clinical, serologic, and pathological observations. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 19 (3): 427-458, 1970.
131. SADUN, E. H. et al. — Schistosomiasis mansoni in the chimpanzee: the natural history of chronic infections after single and multiple exposures. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 19 (2): 258-277, 1970.
132. SADUN, E. H. et al. — Schistosomiasis mansoni in the chimpanzee: parasitologic, clinical, serologic, pathologic and radiologic observations. *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, 15 (4): 496-506, 1966.
133. SALGADO, J. A. & VELOSO, C. — O comportamento da pressão arterial na esquistossomose hepática e outras hepatopatias. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 5: 271-289, 1971.
134. SALGADO, J. A. et al. — Possibilidades evolutivas clínicas na esquistossomose mansoni, com apresentação de um caso de evolução adaptativa completa. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 14 (1): 73-82, 1972.
135. SANTIAGO, J. M. et al. — Contribuição ao conhecimento da esquistossomose pulmonar crônica com cianose universal (fístulas pulmonares artério-venosas). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 7 (2): 103-109, 1965.
136. SANTIAGO, J. M. et al. — Esquistossomose pulmonar crônica com repercussão hemodinâmica, aspectos evolutivos. *Rev. Ass. Méd. Minas Gerais*, 24 (3): 141-182, 1973.
137. SANTIAGO, J. M. et al. — Evolução da forma toxêmica da esquistossomose mansoni para o cor pulmonale. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo*, 7 (5): 295-304, 1965.
138. SANTIAGO, J. M. & RATTON, J. L. de A. et al. — Formas clínicas da esquistossomose pulmonar crônica. Subsídios para a sua classificação. *Rev. Ass. Méd. Minas Gerais*, 19 (1): 62-81, 1968.
139. SANTOS FILHO, D. V. et al. — Esquistossomose pulmonar. Aspectos clínicos e hemodinâmicos das suas diferentes formas. *Arq. Bras. Cardiol.*, 27: 563-576, 1974.
140. SETTE, H. — Formas clínicas da esquistossomose mansoni. In: ESQUISTOSSOMOSE MANSONI NO BRASIL (DOENÇA DE MANSON-PIRAJÁ DA SILVA). São Paulo, 1953. p. 34-43.
141. SILVA, J. R. — Estudo clínico da esquistossomose mansoni. (Doença de Manson-Pirajá da Silva). Rio de Janeiro, Faculdade Nacional de Medicina, 1949. | Tese
142. SILVA, L. C. et al. — Kidney biopsy in the hepatosplenic form of infection with Schistosoma mansoni in man. *Bull. Wld Hlth Org.*, 42: 907-910, 1970.
143. SILVA, L. L. V. — Contribuição ao estudo da neuroesquistossomose. *B. Centro Est. Hosp. Serv. Est.* (Rio de Janeiro), 15 (5-6): 95-195, 1963.
144. SOBRINHO, J. & KELSCH, F. O. — Aspectos tumorais da esquistossomose do colon. *Rev. Bras. Radiol.*, 2 (1): 1-7, 1959.
145. SOTO-MAYOR, Z. et al. — Acute Manson's schistosomiasis. *Bol. Asoc. med. P. Rico*, 57 (9): 437-442, 1965.
146. STILLER, C. R. et al. — Autoimmunity: present concepts. *Ann. intern. Med.*, 82 (3): 405-410, 1975.
147. TAVARES, A. S. — Aspectos anatomo-clínicos da schistosomose. *Brasil-*

- méd.*, 49 (36): 801-812, 1935; 49 (37): 823-835, 1935.
148. VALLADARES, C. do P. — Determinações ectópicas da esquistossomose mansoni. In: *ESQUISTOSSOMOSE MANSONI NO BRASIL* (Doença de Manson-Pirajá da Silva). São Paulo, Reis Cardoso & Cia., 1953. p. 53-56. | Debates promovidos pela Sociedade de Gastroenterologia e Nutrição de São Paulo, São Paulo, 1952 |
149. VASCONCELOS, D. — Esquistossomose mansoni. *An. Soc. Med. Pern.*, 5 (1): 29-44, 1950. | Trabalho apresentado no 2º Congresso Estadual de Caruaru. Recife, Pernambuco |
150. VON LICHTENBERG, F. et al. — Experimental infection with *Schistosoma japonicum* in chimpanzees: parasitologic, clinical serologic and pathological observation. *Amer. J. trop. Med., Hyg.*, 20 (6): 850-893, 1971.
151. VON LICHTENBERG, F. — Portal hypertension and schistosomiasis. *Ann. N. Y. Acad. Sciences*, 70 (1): 100-114, 1970.
152. WARREN, K. S. — Hepatosplenic schistosomiasis mansoni. An immunologic disease. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 51 (4): 545-549, 1975.
153. WARREN, K. S. — The immunopathogenesis of Schistosomiasis. A multidisciplinary approach. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 66 (3): 417-434, 1972.
154. WARREN, K. S. — The pathology of Schistosome infections. Helminthological abstracts. *Series A: Animal and human helminthology*, 42 (8): 582-633, 1973.
155. WARREN, K. S. — Pathophysiology and pathogenesis of hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 44 (3): 280-294, 1968.
156. WILSON, C. B. — Immunology glomerular injury. *Postgrad. Med.* 54 (5): 157-164, 1973.
157. WOLSTENHOLME, G. E. W. & O'CONNOR, M. — *Bilharziasis*. London, Churchill, 1962. | Ciba Foundation Symposium.