

Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural*

Schistosomiasis mansoni: general aspects, immunology, pathogenesis and natural history

Felipe Pereira Carlos de Souza¹, Rodrigo Roger Vitorino¹, Anielle de Pina Costa², Fernando Corrêa de Faria Júnior³, Luiz Alberto Santana⁴, Andréia Patrícia Gomes⁴

*Recebido do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV) e do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A esquistossomose mansônica ainda hoje é um grave problema de saúde pública no país. Sua patogênese é dependente da interação do parasita e do hospedeiro podendo acometer diferentes órgãos e sistemas. O objetivo deste estudo foi trazer ao leitor uma visão geral da etiologia e da patogênese da esquistossomose, seus aspectos patológicos, determinantes de maior importância para seu desenvolvimento e manifestações clínicas. Foram utilizadas as palavras esquistossomose mansônica, etiologia, imunologia, patogênese e história natural como descritores na pesquisa de dados nas bases Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Pubmed (*U. S. National Library of Medicine*), assim como livros-texto relacionados ao tema.

CONTEÚDO: O *S. mansoni*, apresenta alguns mecanismos de “escape” contra o sistema imunológico do hospedeiro dentre os quais alterações morfológicas e bioquímicas. Um dos eventos patogênicos mais importantes na esquistossomose é a formação do granuloma hepático e a fibrose hepática peri-portal. A formação dos granulomas em diferentes órgãos explica as manifestações da doença, como a hipertensão porta, a forma pseudotumoral, a neurológica e vâsculo-pulmonar.

CONCLUSÃO: A esquistossomose aguda é representada por manifestações pruriginosas na pele, de duração geralmente transitória e cedendo quase sempre espontaneamente. Em relação à sua fase crônica, pode se apresentar de maneira polimórfica, sendo a forma hepatointestinal a mais frequentemente observada, representando a fase intermediária na evolução da doença para a forma hepatoesplênica.

Descritores: Esquistossomose mansônica, Etiologia, História natural, Imunologia, Patogênese.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The schistosomiasis mansoni is still regarded today as a grave public health problem for this country. Its pathogenesis is dependable on the host-parasite interaction making it possible to affect different organs and systems. The aim of this article is to bring to the reader a general view of the etiology and pathogenesis of schistosomiasis, its pathological aspects, determinant and of major importance for its development and clinical manifestations. There have been used the words schistosomiasis mansoni, etiology, immunology, pathogenesis and natural history as descriptions for the data research on these databases: Scielo (Scientific Electronic Library Online) and Pubmed (U. S. National Library of Medicine), as much as textbooks related to the theme.

CONTENTS: The *Schistosoma mansoni* presents some evasion mechanisms against the host's immunological system including morphological and biochemical modifications. One of the most important pathogenical events on the schistosomiasis is the formation of hepatic granuloma and periportal hepatic fibrosis. The formations of granulomas on different organs explain the manifestations of the disease, such as the portal hypertension, the pseudotumoral form, and the neurological and vascular lung forms.

CONCLUSION: The acute schistosomiasis is represented by prickly skin manifestations, of generally transitory duration. They almost always give away spontaneously. In relation with its chronic phase this can present itself on a polymorphic manner. The hepatointestinal is the most frequently observed, representing the intermediate phase on the disease evolution towards the hepatosplenic form.

Keywords: Etiology, Immunology, Natural history, Pathogenesis, Schistosomiasis mansoni.

1. Graduando em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ, Brasil

2. Professora Assistente do Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ, Brasil

3. Graduando em Medicina da Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ). São João Del-Rei, MG, Brasil

4. Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa, MG, Brasil

Apresentado em 13 de dezembro de 2010

Aceito para publicação em 07 de julho de 2011

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Andréia Patrícia Gomes

Universidade Federal de Viçosa

Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM)

Avenida P. H. Rolfs s/n, Campus Universitário

36571-000 Viçosa, MG.

E-mail: andreiapgomes@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica (EM) permanece um grave problema de saúde pública no país e no mundo. Há diversas áreas no Brasil que são endêmicas para a moléstia, constituindo importante causa de morbidade e mortalidade da população. Sua patogênese é dependente da interação entre o helminto o hospedeiro – *Homo sapiens sapiens* – podendo acometer diferentes órgãos e sistemas, salientando a importante característica das formas crônicas com sérias implicações para o indivíduo.

O objetivo deste estudo foi obter uma visão geral do *Schistosoma mansoni*, da etiologia e patogênese da EM, seus aspectos patológicos, determinantes de maior importância para seu desenvolvimento e manifestações clínicas.

Schistosoma mansoni

O gênero *Schistosoma* é composto por platelmintos trematódeos, dióicos – ou seja, com sexos separados – possuindo diferentes estágios de desenvolvimento (vermes adultos, ovos, miracídios, esporocistos, cercárias e esquistossômulos), cada um deles com características peculiares¹. O *S. mansoni* é a única espécie do gênero *Schistosoma* descrita no Brasil, em virtude da inexistência de moluscos suscetíveis aos demais helmintos. Discute-se que o agente foi introduzido no Brasil pelo tráfico de escravos africanos e aqui encontrou seus hospedeiros – vertebrados (*H. sapiens sapiens*) e invertebrados (moluscos do gênero *Biomphalaria*) – e o ambiente propício para o seu desenvolvimento^{2,3}.

O verme adulto tem seu *habitat* nas vênulas do plexo hemorroidário superior e nas ramificações mais finas das veias mesentéricas, particularmente da mesentérica inferior². São, às vezes, encontrados em outras localizações – como pulmões, baço, pâncreas e bexiga³ – possuindo importante longevidade, em geral, de três a cinco anos, podendo chegar a 25 anos³. Estimase entre quatro e 2.000 o número de helmintos por indivíduo infectado². A carga parasitária é importante na avaliação da intensidade da infecção, com implicações na epidemiologia e morbidade da doença³. Todavia, a interação *H. sapiens sapiens* / *S. mansoni* é passível de múltiplos desenlaces, havendo diferença na quantidade de ovos eliminados nos locais de postura, na infeciosidade e na patogenicidade, nos diferentes encontros entre helminto e hospedeiro.

O helminto adulto possui tegumento constituído por uma camada sincicial de células anucleadas, sendo recoberto por uma citomembrana heptalamelar espessa, a qual é constantemente renovada. O tubo digestivo comunica-se com o exterior unicamente através da boca (não possui ânus). Não há aparelho circulatório. A excreção é realizada por células especializadas denominadas solenócitos. Nutrem-se do sangue, consumindo cerca de 300 mil hemácias por hora. Os produtos não aproveitáveis na digestão são eliminados pela boca³.

Em seu ciclo evolutivo, o helminto alterna fases assexuadas e sexuadas de reprodução, sendo heteroxênico (necessidade de mais de um hospedeiro para que a evolução se processe)³.

No hospedeiro vertebrado, quando o *S. mansoni* evolui para sua forma adulta – no sistema vascular do plexo venoso mesentérico – macho e fêmea copulam, ocorrendo a fecundação da fêmea. O macho mede cerca de 1 cm de comprimento, apresenta forma

foleácea e cor esbranquiçada, possui o canal ginecóforo, no qual se encontra a fêmea cilíndrica, com 1,2 a 1,6 cm de comprimento e coloração mais escura. As fêmeas fecundadas, isoladas ou acopladas ao macho, migram contra a corrente sanguínea e iniciam a postura dos ovos na submucosa dos vasos de menor calibre da parede intestinal. Alguns ovos são lançados na corrente sanguínea, outros chegam à luz intestinal. A depender da idade do helminto, têm-se diferenças em relação à quantidade de ovos por postura. As fêmeas com um a dois anos põem cerca de 400 ovos por dia (cinco anos é a vida média do parasito; alguns casais podem chegar aos 30 anos, eliminando poucos ovos)⁴.

Os ovos levam de seis a sete dias para tornarem-se maduros, contendo em seu interior o miracídio formado. Da submucosa os vermes chegam à luz intestinal. O período desde a postura dos ovos até o momento de atingirem a luz intestinal é de aproximadamente 20 dias. Neste caso, os ovos vão para o exterior juntamente com o bolo fecal, e ao atingirem a água, libera o miracídio, a depender de fatores como temperatura (28° C), luminosidade intensa e níveis de oxigenação da água. São ovos muito sensíveis – por exemplo, à água salgada e à urina – fatores estes que acabam por impedir a sua eclosão. Assim, em precárias condições ambientais, o miracídio morre rapidamente. Caso os ovos não atinjam a luz intestinal, também ocorrerá a morte dos miracídios¹.

Os miracídios formados, após serem liberados na água, podem penetrar indistintamente, em moluscos vetores, não vetores e até mesmo em girinos. Apenas os miracídios que penetrarem nas espécies suscetíveis de *Biomphalaria*, os hospedeiros intermediários, se desenvolverão. O tempo total de penetração é de 10 a 15 minutos. No molusco, o miracídio, após perder seus cílios, transforma-se em esporocisto primário que por poliembrião origina esporocistos secundários, os quais migram para as glândulas digestivas e ovo teste do planorbídeo. Cada esporocisto dará origem a numerosas larvas – cercárias – por reprodução assexuada. Um único miracídio pode originar mais de 100.000 cercárias. A fase no hospedeiro intermediário (invertebrado) leva de três a cinco semanas³.

As cercárias saem através da formação de vesículas no tegumento do molusco, que se rompem e liberam estas formas larvárias. Atingem a água nas horas mais quentes e luminosas do dia, principalmente de 11 as 17 horas, sendo o fator luminosidade, aparentemente, o mais importante. A sobrevivência das cercárias na água é limitada a pouco mais de dois dias, muitas delas morrendo após algumas horas de sua libertação do hospedeiro intermediário. Ao ficarem livres na água, nadam ativamente até serem atraídas por um hospedeiro definitivo, que nem sempre representa o preferido (podem penetrar em vários mamíferos, aves e outros). Ao alcançarem a pele do homem, fixam-se entre os folículos pilosos com auxílio de suas duas ventosas e penetram ativamente graças aos seus movimentos ativos e à ação das secreções histolíticas das glândulas de penetração⁵. A penetração se dá em aproximadamente 15 minutos, levando à irritação da pele³.

As cercárias penetram não só através da pele, mas também pelas mucosas. Quando ingeridas com água, aquelas que chegam ao estômago são destruídas, e as que penetram na mucosa bucal desenvolvem-se normalmente. Após a penetração, as larvas resultantes deste processo — denominadas esquistossômulos —

IMUNOLOGIA E PATOGÊNESE

adaptam-se às condições fisiológicas do meio interno, migram pelo tecido subcutâneo e, ao penetrarem em um vaso, são levadas passivamente da pele até o coração direito, pulmões, veias pulmonares, coração esquerdo, sistema porta, veias mesentéricas, até alcançarem as alças intestinais do sigmoide e do reto. Isto ocorre em cerca de 24 horas. Este circuito se dá, principalmente, pelo sistema vascular sanguíneo, podendo haver, em menor escala, migração por via linfática².

Os esquistossômulos se dirigem para o sistema porta, por via sanguínea ou por via transtissular. Uma vez no sistema porta intra-hepático, alimentam-se e desenvolvem-se, transformando-se em formas unissexuadas, machos e fêmeas, 28 a 30 dias após a penetração. A partir deste ponto migram, acasalados, via sistema porta, até o território da artéria mesentérica inferior, onde farão a oviposição. Os primeiros ovos são vistos nas fezes após 40 dias da infecção do hospedeiro¹. Completa-se, assim, o ciclo evolutivo do helminto (Figura 1).

A patogênese da esquistossomose mansônica é dependente da interação humano / helminto⁶. Em relação ao *S. mansoni* são importantes a cepa, a fase evolutiva, a intensidade e o número de infecções. Do lado do hospedeiro, participam a constituição genômica, órgão predominantemente lesado, padrão alimentar, etnia, reativação da doença, tratamento específico, infecções associadas (*Enterobacteriaceae*, vírus das hepatites B e C, dentre outras), sensibilização *in utero* e, sobretudo, o perfil imunitário antes, durante e após a infecção – talvez o fator mais importante na determinação e evolução das formas anatomoclínicas^{7,8}.

Durante as etapas do ciclo evolutivo do *S. mansoni* nos diferentes tecidos (Figura 1), o helminto passa por significativas alterações morfológicas e bioquímicas que servem como “escape” contra o sistema imunológico do hospedeiro. Cada etapa desse processo suscita a ativação de complexos mecanismos imunológicos². A

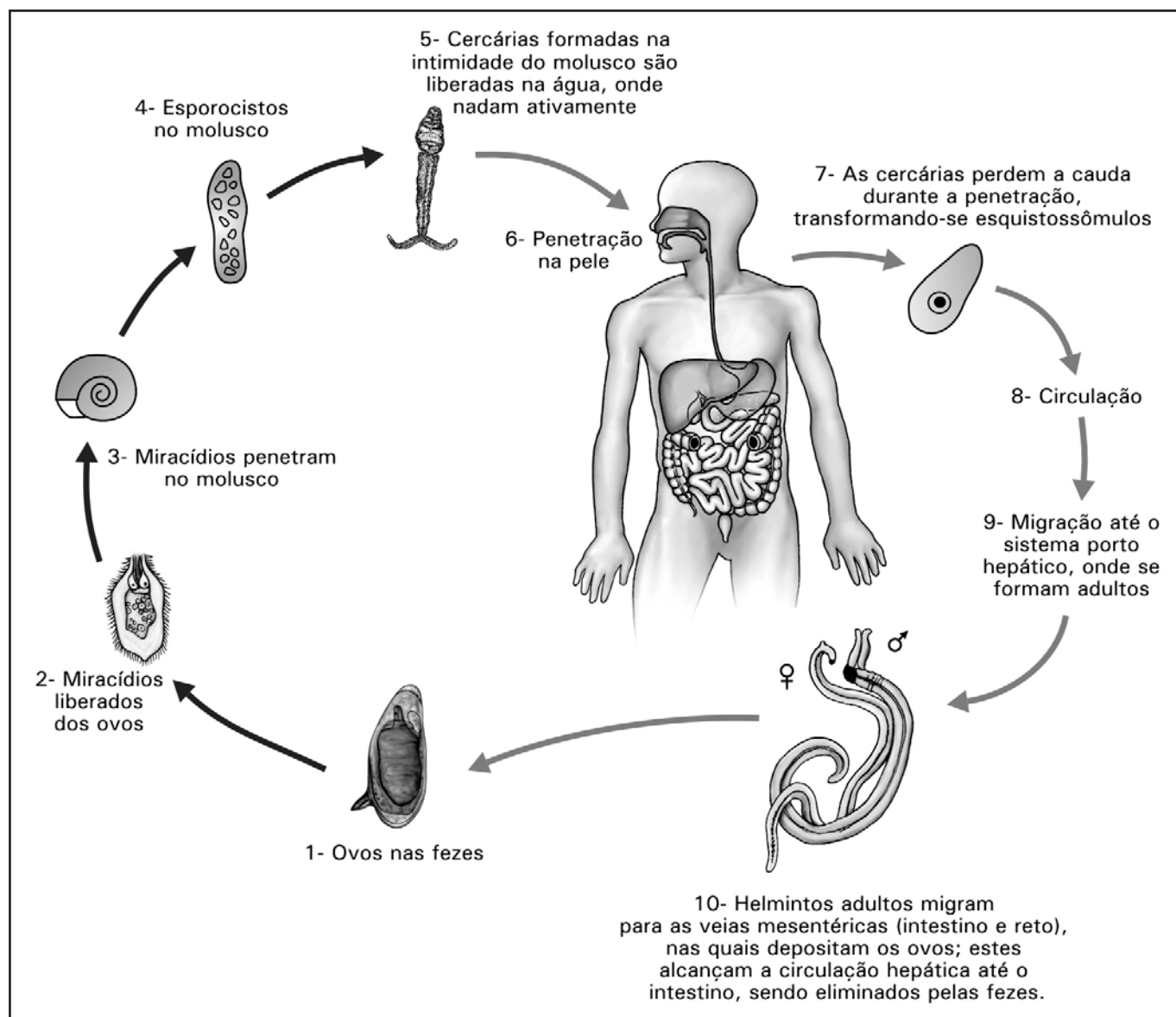


Figura 1 – Ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*

partir das primeiras 12 horas após a penetração das cercárias, observa-se importante reação inflamatória dérmica e subdérmica, originando a dermatite cercariana, a qual é capaz de destruir importante quantitativo de cercárias e esquistossômulos ainda na pele, esta é a primeira “linha de defesa” contra a infecção⁹. Esta reação inflamatória é predominantemente constituída por mononucleares e polimorfonucleares, e apresenta-se clinicamente como um exantema maculopapular pruriginoso¹⁰, cuja intensidade depende do número e duração das exposições e o estado imunológico do hospedeiro⁹.

Durante a passagem pela epiderme e derme, ocorre reação de hipersensibilidade do tipo imediata com ativação de vários componentes da resposta imune inata. Em dois dias, organiza-se um infiltrado de polimorfonucleares, mononucleares e células de Langerhans, além de produção local de quimiocinas – CCL3/MIP-1 α – e citocinas – IL-1 β , IL-6, IL-12p40, IL-10 (IL = interleucina)¹². Depois de quatro a cinco dias, este cenário ainda é predominante, podendo se observar o influxo de linfócitos T CD4⁺ e produção de IL-12p40, IFN- γ (gama interferon) e IL-4, os quais se reduzem na segunda semana^{12,13}.

Os esquistossômulos, na passagem pelos pulmões, podem causar focos de arteriolite, arterite e necrose, além de hepatite aguda e infiltração de neutrófilos, linfócitos e eosinófilos³.

A transformação dos esquistossômulos em vermes adultos ocorre entre 30 e 60 dias após a infecção, coincidindo com o início das manifestações clínicas da esquistossomose aguda¹⁰.

A fase aguda é dividida em dois períodos evolutivos: o pré-patente (antes da oviposição) e pós-patente (após a oviposição). Embora os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta da infecção aguda ainda não estejam completamente elucidados, investigações em modelos murinos demonstram que inicialmente há predominância de uma resposta imune tipo Th1, substituída por Th2 na fase pós-patente¹⁴. Durante a fase pré-patente são detectados níveis plasmáticos consideráveis de fator de necrose tumoral (TNF) e de interleucinas 2 e 6 produzidos pelas células mononucleares⁸. Acredita-se que a resposta imune do tipo Th1 seja responsável pelas lesões teciduais e manifestações clínicas da fase aguda. Outro aspecto interessante é a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), com ação efetora sobre esquistossômulos, mas aparentemente inócua para os helmintos adultos.

O evento patogênico mais importante na esquistossomose é a formação do granuloma hepático e a fibrose hepática peri-portal^{15,16}. Esta é mediada por várias subpopulações linfocitárias, induzindo resposta inflamatória e fibrótica em torno dos ovos alojados nos diferentes tecidos. Por ocasião da oviposição, cerca de 60% dos ovos alcançam a luz intestinal. O restante mantém-se “preso” nos capilares da mucosa do intestino, sobrevivendo a morte do miracídio³. Alguns ovos aí permanecem, ao passo que outros vão sendo carregados pela circulação mesentérica até o fígado, onde “encaham” nos sinusoides hepáticos. A liberação de antígenos solúveis a partir dos ovos induz a mobilização de macrófagos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos, havendo neste processo a mediação por TNF, células CD₄⁺ Th1 e Th2 e linfócitos T CD₈⁺. Os macrófagos colocam-se em contato com o ovo, formando massas sinciciais multinucleadas; algumas destas células transformam-se em fibroblastos, orientando a organização de camadas concêntricas em toda a espessura do granuloma, com ampla produção de coláge-

no^{17,18}. Com efeito, a estrutura fibrosa do granuloma “maduro” é lamelar. Estudos recentes têm mostrado que a resposta granulomatosa observada na EM é capaz de induzir a ocorrência de hematopoiese extramedular, ainda que a importância deste fato não seja conhecida¹⁵.

A formação dos granulomas em díspares órgãos e tecidos explica as manifestações da doença, destacando-se (1) a hipertensão portal (granulomas hepáticos com a desorganização da arquitetura sinusoidal hepática), (2) a formação de pseudotumores (granulomas no omento e na parede intestinal), (3) as disfunções neurológicas (granulomas no sistema nervoso central, principalmente na medula) e (4) as lesões vasculares pulmonares (granulomas nos vasos pulmonares)¹⁵.

Outro mecanismo fisiopatogênico de relevância diz respeito à ocorrência da reação antígeno-anticorpo, a qual pode acontecer em elevados níveis com a formação de imunocomplexos circulantes, passíveis de deposição nos vasos renais, fundamento fisiopatológico da nefropatia esquistossomótica.

O *S. mansoni* pode ser considerado um helminto extremamente adaptado ao *H. sapiens sapiens*, tendo desenvolvido evolutivamente distintos mecanismos de “escape”, mencionando-se^{6,19}:

- Anexação de antígenos do hospedeiro vertebrado à própria membrana plasmática, dificultando seu reconhecimento como *non self*;
- Desprendimento contínuo das porções mais exteriores do tegumento, com substituição por novas camadas de membrana celular;
- Produção e liberação de proteases, enzimas capazes de clivar imunoglobulinas, e de inibidores de proteínas do sistema complemento;
- Desencadeamento, por antígenos dos ovos, de resposta Th2, levando à produção de IL-4, interleucina que tem atividade inativadora de macrófagos, acarretando inibição de atividade de mononucleares fagocíticos e reduzindo, simultaneamente, a estimulação de resposta mediada por células Th1 com atividade efetora citotóxica, e à maior participação de eosinófilos;

Em uma visão geral da patogênese e dos aspectos patológicos da EM, os determinantes de maior importância no desenvolvimento das alterações mórbidas são²⁰⁻²²:

- Liberação de antígenos, por parte dos helmintos, em díspares fases do ciclo biológico;
- Produção de imunocomplexos – combinações dos antígenos do *S. mansoni* com os anticorpos do *H. sapiens sapiens* – os quais se depositam em diferentes órgãos e tecidos, por exemplo, o rim, desencadeando a nefropatia esquistossomótica, destacando-se que, a EM aguda apresenta-se, em muitos aspectos, semelhante à doença do soro;
- Desencadeamento de reação inflamatória ao helminto, com formação de granulomas em vários órgãos, cabendo citar: (1) pele – dermatite cercariana; (2) pulmão – pneumonite e arterite obliterante com formação de *cor pulmonale*; (3) fígado – hepatomegalia; (4) baço – esplenomegalia; e (5) sistema nervoso central – mielite transversa (neuroesquistossomose);
- Ocorrência de fibrose, provocando o surgimento de massas ou pólipos intestinais – muitos dos quais simuladores de neoplasias – e da fibrose de *Symmers* (fibrose peri-portal nodular induzida pelo ovo).

Estes elementos etiopatogênicos e fisiopatológicos se compõem ao longo da história natural da doença.

HISTÓRIA NATURAL DA ESQUISTOSSOMOSE

Esquistossomose aguda

Logo após o contato infectante pode sobrevir quadros de *dermatite cercariana*, a qual se apresenta com manifestações pruriginosas na pele, de duração geralmente transitória que cede quase sempre espontaneamente²³. O substrato fisiopatológico é a morte, na pele, de cerca de até a metade das cercárias que a penetram²³, caracterizando-se por erupção micropapular eritematosa e discretamente edemaciada. Nas localidades endêmicas, estes fenômenos são pouco notados pelos doentes. Neste estágio, não se encontram ovos nas fezes (fase pré-postural). As manifestações clínicas duram em geral de 24 a 72 horas (podendo estender-se por até 15 dias)²³. O diagnóstico nessa fase é difícil, destacando-se como diagnósticos diferenciais, a infecção cutânea por cercárias de outros trematódeos – dermatite por *Trichobilharzia*, *Microbilharzia*, *Austrobilharzia*, *Ornithobilharzia* e *Gigantobilharzia* – a dermatite por larvas de outros helmintos – por exemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis* e *Ancylostoma brasiliensis* (larva *migrans* cutânea) – e dermatite por substâncias químicas (por exemplo, o vinhoto pode provocar crises pruriginosas intensas)²⁵. O tratamento, se necessário, pode ser feito com anti-histamínicos, corticosteroides tópicos e esquistossomicidas nas doses habituais²⁴.

Em seguida, ocorre um período de incubação no qual há o desenvolvimento das formas imaturas do parasito (esquistossômulos) e sua posterior liberação para corrente sanguínea. Este pode variar entre 40 e 60 dias²⁶.

Coincidindo com a postura de ovos (fase postural) surge, abruptamente, febre elevada acompanhada de calafrios e significativa sudorese, mal-estar geral, astenia, tosse não produtiva, eventualmente com crise asmatiforme, anorexia, náuseas e vômitos, os quais podem ser intensos, com mialgias e cefaleia²⁷. Ao lado dessas manifestações, é possível observar diarreia com numerosas evacuações. Ao exame físico, é possível detectar emagrecimento, desidratação, hepatoesplenomegalia, microadenomegalia, taquicardia e hipotensão arterial sistêmica. Icterícia surge apenas nas formas mais graves. Os distúrbios da fase aguda nem sempre são exuberantes, e há variações individuais de acordo com a quantidade de cercárias infectantes e a reatividade do hospedeiro². Na maioria dos doentes a EM aguda dura em média quatro a oito semanas, podendo a hepatoesplenomegalia persistir por dois a três anos após o tratamento específico, mesmo que este tenha sido efetivo^{28,29}. Vale ressaltar que leucocitose com hipereosinofilia, bem como discreta elevação de aminotransferases e de bilirrubinas, podem ser observadas na avaliação laboratorial.

Como diagnóstico diferencial tem-se leishmaniose visceral (calazar), febre tifoide, doença de Chagas (tripanossomíase americana) aguda, mononucleose infecciosa, brucelose, leucemias agudas, malária, hepatites virais e enterobacteriose septicêmica prolongada – a qual pode ocorrer na EM crônica, pela liberação de *Enterobacteriaceae* presentes no trato digestivo do helminto, principalmente *Salmonella spp*^{25,30}.

Esquistossomose crônica

A fase crônica da doença pode se apresentar de maneira polimórfica. Compreende as formas digestivas, os distúrbios vasculares pulmonares, as formas pseudoneoplásicas, a nefropatia esquistossomótica e as lesões ectópicas^{25,31}.

Formas digestivas

Formas intestinais e hepatointestinal: são consideradas formas leves da EM²³, sendo apresentadas em conjunto, na medida em que a última, nada mais é do que a primeira associada à hepatomegalia. É muito pouco usual a observação da forma intestinal pura³². Estas formas clínicas são observadas com maior predileção entre as crianças e os adultos jovens, época na qual os banhos em águas poluídas por cercárias são mais frequentes. A forma hepatointestinal é a mais encontrada na EM crônica³³⁻³⁵, representando a fase intermediária na evolução da doença para a forma hepatoesplênica²³.

A apresentação clínica é muito variada, muitas vezes com sintomas e sinais que são difíceis de atribuir à EM. Nesta fase o diagnóstico é habitualmente acidental, quando o médico encontra presença de ovos viáveis de *S. mansoni* em um exame de fezes rotineiro²³. Em geral, são relatados sintomas dispépticos, tais como eructações, sensação de plenitude gástrica, náuseas, vômitos, pirose, flatulência e anorexia, associados à dor abdominal do tipo cólica, difusa ou localizada na fossa ilíaca direita, acompanhada por pequenos surtos diarreicos – fezes líquidas ou pastosas, em número de três a cinco evacuações por dia, ou disenterias (fezes líquidas com muco e sangue) – associado ao tenesmo. As cólicas abdominais precedem a defecação e depois desaparecem¹⁵. Ao exame físico são escassos os achados, exceto o emagrecimento, presente em alguns doentes, e a hepatomegalia, com o fígado palpável de 2 a 6 cm abaixo do rebordo costal direito (hipertrofia predominante do lobo esquerdo, que se projeta abaixo do apêndice xifoide), indolor, de consistência endurecida e de superfície irregular. O baço não é percutível, nem palpável. As provas de função hepática se mantêm dentro de valores normais, e a biópsia raramente fornece informações²³. A palpação abdominal pode ainda revelar alterações na fossa ilíaca esquerda, com o sigmoide doloroso e endurecido, “corda cólica sigmoidiana”. Nos indivíduos com polipose intestinal esquistossomótica as manifestações intestinais se mostram exuberantes, com diarreia, enterorragia, síndrome de enteropatia perdedora de proteínas, edema, hipoalbuminemia, emagrecimento e anemia³⁶.

Condições que necessitam ser afastadas incluem as doenças inflamatórias intestinais (retocolite ulcerativa, doença de Crohn), as colites parasitárias (amebíase, balantídiase, isosporíase), fúngicas (paracoccidiodomicose, candidose), shigelose, enterobacteriose septicêmica prolongada, síndrome do cólon irritável, diverticulite e polipose intestinal^{3,25,35,37}.

Todas estas entidades clínicas devem ser lembradas e pesquisadas, pois atualmente, dispõe-se de colonoscopia que pode fornecer material para avaliação histopatológica oriundo de biópsia do cólon.

Forma hepatoesplênica: a evolução da forma intestinal ou hepatointestinal para a forma hepatoesplênica da EM, está sujeita a influência de diversos fatores, pertinentes ao paciente e ao metazoário, a saber^{3,38-41}: (1) etnia (os negros apresentam maior resistência a desenvolver a forma hepatoesplênica)⁴²; (2) múltiplas

e sucessivas infecções; (3) volume da infecção (carga parasitária); (4) estado nutricional; (5) presença de outros estados mórbidos (como hepatites virais, sobretudo hepatite B¹¹, mas também malária, calazar, tuberculose, colagenoses, micoses viscerais, salmonelose); (6) uso crônico de álcool e drogas; (7) estado imunológico do hospedeiro; (8) qualidade do hospedeiro intermediário (transmissor); (9) uso de terapêutica específica.

Pode-se subdividir a forma hepatoesplênica em formas compensada e descompensada. Na primeira, ao lado dos sintomas digestivos e gerais já relatados na forma intestinal e hepatointestinal, associam-se a hipertensão porta e a esplenomegalia, ambas podendo estar correlacionadas com fenômenos hemorrágicos – epistaxes, petéquias, hematêmese e melena³⁹, sendo estes, às vezes, o primeiro sinal da doença⁴³. Esta forma representa o modelo da esquistossomose hepática avançada, tendo como substrato anatômico a fibrose de Symmers²³. Na forma hepatoesplênica descompensada pode-se encontrar ao exame físico, além da ascite volumosa, edema de membros inferiores, icterícia, telangectasias (aranhas vasculares), “hálito hepático”, eritema palmar, ginecomastia e queda de pêlos (sobretudo, torácicos, axilares e pubianos). A encefalopatia portossistêmica pode ser encontrada após surtos hemorrágicos, tratamento abusivo com diuréticos, ingestão protéica acentuada e constipação intestinal, caracterizando-se pela presença de alterações de personalidade (irritabilidade, violência e agressividade), insônia, tremores musculares, *clonus*, hálito hepático, *flapping*, torpor e coma. É mais observada nas cirroses e fase avançada da EM, principalmente quando esta última associa-se à infecção pelo vírus da hepatite B e ao etilismo^{33,44}. Em algumas ocasiões, a EM hepatoesplênica se associa à glomerulopatia (15% dos casos), pancreatites, hepatite crônica, infecções por *Enterobacteriaceae* (enterobacteriose septicêmica prolongada, caracterizada por quadro febril prolongado superposto à hepatoesplenomegalia esquistossomótica) e desordens hematológicas como o linfoma. Recentemente vem sendo descrito de forma mais amiúde a ocorrência de coinfeção pelo *Staphylococcus aureus*, nestes pacientes⁴⁵.

No diagnóstico diferencial, deve-se considerar necessariamente, a cirrose hepática, entidade mórbida mais frequente após a quarta década de vida, enquanto a EM hepatoesplênica é vista mais comumente entre adultos jovens, de 16 a 30 anos. A cirrose hepática tem uma evolução insidiosa com inapetência, astenia, quadro dispéptico, em tudo semelhante a EM hepatoesplênica; todavia, as aranhas vasculares, icterícia, eritema palmar, ascite, hipotrofia muscular são mais comuns nesta, surgindo apenas nos casos de esquistossomose muito avançada. Pacientes com cirrose não suportam bem as hemorragias digestivas, e muitos falecem, comumente, no primeiro episódio de sangramento, o que não ocorre com os pacientes com esquistossomose, que apresentam repetidos episódios de hematêmese e melena²⁵. Outras possibilidades incluem a leucemia mieloide crônica, os linfomas, as doenças de armazenamento (Gaucher, Niemann-Pick e Hand-Schuller-Christian) e a sarcoidose.

Distúrbios vasculares pulmonares

O envolvimento pulmonar na EM mansônica é muito mais comum do que o imaginado⁴⁶. Estudos de necropsia têm mostrado prevalência de 20% a 30% de comprometimento pulmonar,

mesmo na ausência de queixas clínicas. Esta forma clínica não se apresenta como uma manifestação isolada, embora em alguns doentes ela possa ser dominante. A maioria dos pacientes a exhibe, associada à forma hepatoesplênica da helmintíase⁴⁷.

Clinicamente, podem-se individualizar duas formas vasculares pulmonares: a hipertensiva e a cianótica³¹.

Hipertensiva: É mais comumente observada e se caracteriza por dispnéia de esforço, palpitações, tosse seca e dor torácica constritiva. Astenia ou fadiga extrema, emagrecimento rápido, anorexia e sinais de insuficiência cardíaca, podem ser igualmente observados. Pode, raramente, ser encontrada na forma hepatointestinal²³. Ao exame físico, encontra-se estado geral comprometido, dedos em baqueta de tambor, turgência jugular, hepatomegalia dolorosa, ausculta respiratória com roncos, sibilos, frêmito tóraco-vocal diminuído e áreas de submacicez, além de edema de membros inferiores. Na ausculta cardíaca têm-se hiperfonese de P₂ com desdobramento constante, ritmo de galope e sopro sistólico¹⁵. A evolução segue um curso natural até a progressão para o *cor pulmonale*.

Cianótica: Possui pior prognóstico²³, mais observada em indivíduos do sexo feminino e em portadores de esplenomegalias ou pacientes já esplenectomizados²⁵. Apresenta-se com cianose geralmente discreta – atribuída a microfistulas arteriovenosas, sobretudo nas extremidades e dedos em baqueta de tambor⁴⁸.

Forma pseudoneoplásica

A forma tumoral ou pseudoneoplásica é bastante rara, simulando adenocarcinoma de cólon, em muitas situações. Podem apresentar-se como pólipos únicos ou múltiplos, estenoses ou vegetações tumorais, as quais crescem para a luz intestinal^{25,31}. Os achados clínicos nesses casos incluem a enterorragia e a dor abdominal intensa e difusa (forma polipoide), além de obstrução intestinal, emagrecimento progressivo, anorexia, tumoração palpável e distensão abdominal^{31,33}. A colonoscopia com biópsia pode esclarecer o diagnóstico.

Nefropatia esquistossomótica

O acometimento renal na EM é mais frequente na forma hepatoesplênica da doença; no entanto, estudos recentes têm demonstrado lesões glomerulares em indivíduos com esquistossomose hepatointestinal²³. Aproximadamente 12% a 15% das pessoas infectadas pelo *S. mansoni* e que apresentam esta forma, desenvolvem a nefropatia esquistossomótica, que acomete ambos os sexos, com maiores prevalências, na maioria das vezes, em adultos jovens na terceira década de vida, sendo a expressão clínica mais importante da doença, a síndrome nefrótica^{49,50}. Pode-se classificar a nefropatia esquistossomótica em^{25,31}: (1) incipiente – fase I – na qual as alterações apresentam-se apenas à luz da microscopia eletrônica; (2) proliferação mesangial – fase II – sem evidência clínica e laboratorial, porém já visualizável através da microscopia ótica; (3) síndrome edemigênica – fase III – com alterações laboratoriais como proteinúria, cilindrúria e hematuria, porém raramente com piúria; (4) síndrome nefrótica – fase IV – frequentemente acompanhada por graus variáveis de insuficiência renal.

O mecanismo fisiopatogênico é distinto das demais formas clínicas da EM, nas quais a formação de granuloma em torno dos ovos representa o evento mais importante. Na nefropatia, a re-

ação imunológica mediada pela formação de imunocomplexos depositados nos glomerúlos, representa o provável mecanismo patogênico na doença renal²¹. A lesão renal se mostra progressiva e a doença evolui; indiferentemente de tratamento, para a insuficiência renal²³.

Formas ectópicas

São consideradas como aquelas nas quais a presença do elemento parasitário – ovos ou vermes adultos – é localizada fora do sistema porto cava, o *habitat* natural do helminto. Tem importância a neuroesquistossomose, podendo, haver outras localizações para o helminto⁵¹.

A *neuroesquistossomose* – mielorradiculopatia esquistossomótica (MRE) – é a forma ectópica da esquistossomose mais frequente e a mais grave⁵², sendo a manifestação mais comum da neuroesquistossomose. Acredita-se na existência de três mecanismos pelos quais, os ovos do *S. mansoni* possam localizar-se no sistema nervoso central³¹: (1) embolização dos mesmos através da rede arterial, como consequência da presença de anastomoses arteriovenosas prévias; (2) migração de ovos através de anastomoses entre os sistemas venosos portal e de Batson; (3) oviposição *in situ*, após migração anômala dos helmintos.

Apesar da presença de ovos serem importantes para o desencadeamento de anormalidades neurológicas, nem sempre esta ocorrerá; de fato, estudos *post-mortem* em indivíduos com EM, previamente assintomáticos, mostraram alguma lesão no sistema nervoso central em 20% a 30% dos casos⁵². O quadro clínico dependerá, obviamente, da localização dos ovos ou helmintos. Mais frequentemente encontram-se sinais e sintomas neurológicos comprometendo a medula espinhal toracolombar com quadro de mielite transversa⁵³. Geralmente a doença se manifesta com uma tríade composta de dor lombar, alteração da força e/ou sensibilidade dos membros inferiores e distúrbios urinários⁵⁴.

O diagnóstico de certeza da MRE é realizado pelo estudo histopatológico através da biópsia⁵⁵. Outros exames subsidiários podem auxiliar na investigação diagnóstica, tais como o exame do líquido cefalorraquidiano e técnicas de imagem da coluna⁵⁴. Em termos de diagnóstico diferencial para a doença neurológica, se faz importante a exclusão de outras causas, como por exemplo, neoplasias.

O desenvolvimento de alterações relativas em outras localizações são raras e clinicamente não suspeitadas, sendo o seu diagnóstico, geralmente, achados de biópsia ou necropsia. A maioria dos casos é de exíguo interesse clínico. Outros exemplos de ectopia na esquistossomose mansônica incluem a apendicular, vesicular, pancreática, peritoneal, geniturinária, miocárdio, cutânea, esofágica, gástrica, tireoidiana e supra-renal^{25,56,57}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentro do gênero *Schistosoma*, a espécie *Schistosoma mansoni* é a única presente no Brasil, em virtude da não existência de moluscos que sirvam de hospedeiros para as demais. O metazoário alterna diferentes etapas em seu ciclo evolutivo, o que leva a significantes alterações morfológicas e bioquímicas, favorecendo assim o “escape” contra o sistema imunológico do hospedeiro. A reação imunológica já se inicia nas primeiras 12 horas após a penetração

das cercárias, através de uma importante reação inflamatória dérmica e subdérmica, e que se manifesta agudamente sob a forma clínica conhecida como dermatite cercariana. Cronicamente, a doença se manifesta de maneira polimórfica, explicada principalmente pela formação de granulomas em diferentes órgãos. A partir disso, constata-se a extrema importância do conhecimento dos mecanismos imunopatogênicos gerais e das manifestações clínicas da EM, possibilitando um direcionamento mais rápido para o diagnóstico da doença através de métodos complementares, diminuindo assim os índices de morbidade e mortalidade desta entidade patológica.

REFERÊNCIAS

1. Siqueira-Batista R, Ramos Júnior AN, Farinazzo RJM, et al. O *Schistosoma mansoni*. In: Huggins DW, Siqueira-Batista R, Medeiros LB, et al. (editores). Esquistossomose mansoni. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 1998. p. 26-32.
2. Milan EP, Keim LS. Esquistossomíase mansônica. In: Tavares W, Marinho LAC, (editores). Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 345-50.
3. Prata A. Esquistossomose Mansonii. In: Veronesi R, Veronesi FR, (editor). Tratado de infectologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 1695-1720.
4. Pessoa SB, Martins AV. Parasitologia médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988. p. 868.
5. Rey L. Bases da parasitologia médica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 379.
6. Cavalcanti MG, Fernandes EF, Carvalho MA, et al. Imunologia. In: Huggins DW, Siqueira-Batista R, Medeiros LB, et al. (editores). Esquistossomose mansoni. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 1998. p. 33-8.
7. Lopes F, Siqueira-Batista R, Farinazzo RJM, et al. Patologia. In: Huggins DW, Siqueira-Batista R, Medeiros LB, et al. (editores). Esquistossomose mansoni. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 1998. p. 39-55.
8. Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol* 2002;2(7):499-511.
9. Lichtenbergova L, Kolbekova P, Kourilova P, et al. Antibody responses induced by *Trichobilharzia regenti* antigens in murine and human hosts exhibiting cercarial dermatitis. *Parasite Immunol* 2008;30(11-12):585-95.
10. Mahmoud AAF. Esquistossomose e outras infecções por trematódeos. In: Braunwald E, Kasper DL, Fauci AS, et al. (editores). Harrison medicina interna. 17ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2009. p. 1330-5.
11. Mountford AP, Trottein F. Schistosomes in the skin: a balance between immune priming and regulation. *Trends Parasitol* 2004;20(5):221-6.
12. Hogg KG, Kumbate S, Anderson S, et al. Interleukin-12 p40 secretion by cutaneous CD11c β and F4/80 β cells is a major feature of the innate immune response in mice that develop Th1-mediated protective immunity to *Schistosoma mansoni*. *Infect Immun* 2003;71(6):3563-71.
13. Kourilová P, Hogg KG, Kolárová L, et al. Cercarial dermatitis caused by bird *Schistosoma* comprises both immediate and late phase cutaneous hypersensitivity reactions. *J Immunol* 2004;172(6):3766-74.
14. Silva A, Santana LB, Jesus AR. A resposta imune na forma aguda da esquistossomose mansoni. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, (editores). *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. 20ª ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2008. p. 688-99.

15. Carvalho AT, Martins Filho AO, Oliveira RC. A resposta imune na forma crônica da esquistossomose mansoni. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, (editores). *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. 20ª ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2008. p. 670-716.
16. Warren KS. The immunopathogenesis of schistosomiasis: a multidisciplinary approach. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972;66(3):417-34.
17. Lenzi HL, Lenzi JA, Kerr IB, et al. Extracellular matrix in parasitic and infectious diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991;86(Suppl 3):77-90.
18. Lenzi HL, Kimmel E, Schechtman H, et al. Histoarchitecture of schistosomal granuloma development and involutions: morphogenetic and biomechanical approaches. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998;93(Suppl 1):141-51.
19. Boros DL, Whitfield JR. Enhanced Th1 and dampened Th2 responses synergize to inhibit acute granulomatous and fibrotic response in murine schistosomiasis mansoni. *Infect Immun* 1999;67(3):1187-93.
20. Fishelson Z. Novel mechanisms of immune evasion by *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995;90(2):289-92.
21. Gomes AP. Imunologia e patogênese da infecção pelo *Schistosoma mansoni*. *J Bras Med* 2007;92(1):18-20.
22. Warren KS. Pathophysiology and pathogenesis of hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Bull N Y Acad Med* 1968;44(3):280-94.
23. Lambertucci JR, Silva LCS, Voieta I. Esquistossomose Mansônica. In: Coura, JR, (editor). *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 931-46.
24. Lambertucci JR, Barata CH, Rayes AAM. Unusual manifestations of acute schistosomiasis. *Arq Bras Med* 1996;70:445-9.
25. Huggins DW, Medeiros LB, Siqueira-Batista R, et al. Evolução clínica. In: Huggins DW, Siqueira-Batista R, Medeiros LB, et al. (editores). *Esquistossomose mansoni*. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 1998. p. 56-74.
26. Meira JA. Quadro clínico da esquistossomose mansônica. *Rev Bras Malar Doenç Trop* 1959;11:247.
27. Coura JR, Coura LC, Kalache A, et al. Esquistossomose aguda autóctone de foco na cidade do Rio de Janeiro. Estudo de 22 casos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1970;6:387-96.
28. Fonseca ASA. Esquistossomose aguda autóctone no município de Paracambi, Rio de Janeiro. *Med HUPE-UERJ* 1984;3(1):16-21.
29. Lambertucci JR. Acute schistosomiasis: clinical, diagnostic and therapeutic features. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1993;35(5):399-404.
30. Siqueira-Batista R, Corrêa AD, Huggins DW. Moléstia de Chagas. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1996. p. 185.
31. Malta J. Esquistossomose mansônica. Recife: Editora Universitária da Universidade Federal de Pernambuco; 1994. p. 387.
32. Siqueira-Batista R, Ramos Júnior AN, Faria EC, et al. Esquistossomose mansoni em sua forma crônica. Aspectos clínicos. *Rev Bras Med* 1997;54:835-9.
33. Huggins DW. Esquistossomose mansoni. *Rev Port Doenç Infec* 1988;11:131.
34. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Quintas LEM, et al. Esquistossomoses humanas. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Igreja RP, et al. (editores). *Medicina tropical. Uma abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000 p. 251-74.
35. Bina JC. Specific treatment as a weapon for controlling schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992;87(Suppl 4):195-202.
36. Mohamed AR, al Karawi M, Yasawy MI. Schistosomal colonic disease. *Gut* 1990;31(4):439-42.
37. Huggins DW, Medeiros LB, Siqueira-Batista R, et al. Diagnóstico laboratorial. In: Huggins DW, Siqueira-Batista R, Medeiros LB, et al. (editores). *Esquistossomose mansoni*. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr; 1998 p. 75-80.
38. Katz N, Brener Z. Clinical course of 113 cases of schistosomiasis mansoni observed after 10 years of living in endemic foci in Minas Gerais. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1966;8(3):139-42.
39. Prata A, Bina JC. Development of the hepatoesplenic form of schistosomiasis. *Gaz Med Bahia* 1968;68(1):49-60.
40. Prata A. Influence of the host factors in the development of the hepatosplenic form of Schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992;87(Suppl 4):38-44.
41. Rocha MOC, Rocha RL, Coelho PMZ, et al. Relação entre a morbidade, carga parasitária e resposta imune na infecção esquistossomótica murina. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994;27(1):24.
42. Bina JC. Estudo das variáveis que podem influenciar na evolução da esquistossomose mansônica: efeito da terapêutica específica e da interrupção da transmissão. Tese de doutorado. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 1995.
43. Chen MG, Mott KE. Progress in assessment of morbidity due to *Schistosoma mansoni* infection. *Trop Dis Bull* 1998;85:R1-R56.
44. Coura JR, Conceição MJ, Pereira JB. Morbidity of schistosomiasis mansoni in Brazil. Developmental study in an endemic area over a 10-year period. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984;79(4):447-53.
45. Lambertucci JR, Barravieira B. Esquistossomose mansônica. Estudo clínico. *J Bras Med* 1994;67:59-100.
46. Carvalho JAM, Coelho RB. Incidência da esquistossomose pulmonar em Pernambuco. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 1960;20:361.
47. Coura JR. Esquistossomose pulmonar. Estudo clínico e experimental. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1979. p. 185.
48. Klotz F, Hovette P, Mbaye PS, et al. Pulmonary manifestations of schistosomiasis. *Rev Pneumol Clin* 1998;54(6):353-8.
49. Andrade Z, Rocha H. Schistosomal glomerulopathy. *Kidney Int* 1979;16(1):23-9.
50. Moura Júnior AE. Síndrome nefrótica secundária a esquistossomose. *Sci Med* 1995;1:77.
51. Neves J, Cunha AS. Esquistossomose Mansoni. In: Neves J, (editor). *Diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1978. p. 567-78.
52. Vidal CHF, Gurgel FV, Ferreira MLB, et al. Epidemiological aspects in neuroschistosomiasis. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(1):72-5.
53. Dominguez CA, Borges IJ. La mielitis producida por el *Schistosoma mansoni*. *Arch Venez Med Trop Parasitol Med* 1962;4:129-41.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica e controle da mielorradiculopatia esquistossomótica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. p. 30.
55. Santos EC, Campos GB, Diniz AC, et al. Clinical profile and criteria for the diagnosis of schistosomal myeloradiculopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(3-B):772-7.
56. Huggins DW. Miocardite esquistossomótica granulomatosa. *An Esc Nac Saude Publica Med Trop* 1969;3:77-89.
57. Huggins DW. Estenose esquistossomótica do intestino delgado: relato de um caso. *An Inst Hig Med Trop* 1974;2:501.