

ARTIGO DE REVISÃO

ESQUISTOSSOMOSE E HEPATITES VIRAIS: UMA REVISÃO

José Carlos Serufo e José Roberto Lambertucci

Os principais estudos sobre a associação esquistossomose e hepatite pelos vírus B, C e D são apresentados e discutidos. As limitações de cada estudo são apontadas e os autores sugerem novos caminhos na investigação desta provável interação.

Palavras-chaves: Esquistossomose, Hepatite viral, Hepatites B, C e D.

Estudos que sugerem a existência de associação entre a esquistossomose e as hepatites B, C e D. A existência de hepatite crônica ativa (HCA) em portadores de esquistossomose hepatoesplênica foi assinalada por Andrade³ e Dusek e cols³⁴ antes mesmo da descoberta do vírus da hepatite B (VHB)¹⁵.

A esquistossomose e a hepatite B encontram-se entre as maiores causas de doenças hepáticas em áreas tropicais^{75 76 91}. Estudando as duas doenças, Guimarães⁴⁷ observou prevalência significativa de portadores do antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs) em indivíduos com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica (4,4%), quando comparado com controles normais (0,6%) e com a forma intestinal da parasitose (1,5%). A pesquisa de anticorpos anti-HBs mostrou-se negativa em todos os grupos estudados. A técnica laboratorial disponível na ocasião provavelmente não evidenciou a presença de anticorpos contra o AgHBs.

Observou-se, no Brasil, Egito e Asia, alta prevalência de hepatite B em pacientes hospitalizados em consequência de complicações da esquistossomose mansônica hepatoesplênica descompensada^{4 5 10 20 27 65 67 79}.

Analisando os resultados histopatológicos de 44 biópsias de portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose, Andrade e colaboradores⁴ encontraram elevada frequência de HCA e nítido potencial evolutivo no grupo esquistossomótico AgHBs positivo.

Na década de 70, os principais testes disponíveis para o diagnóstico sorológico da

hepatite B eram a hemaglutinação e a imunoeletroforese que apresentavam menor sensibilidade e especificidade do que as técnicas disponíveis na atualidade. Isso interferiu nos resultados obtidos por esses autores, alterando a prevalência real das doenças ao reduzir o número de casos diagnosticados e adicionar ainda resultados falso-positivos. O radioimunoensaio (RIE) para diagnóstico do VHB em pacientes esquistossomóticos começou a ser usado no final dos anos 70⁶⁶. Lyra⁶⁵ encontrou em 1975, utilizando a imunoeletroforese, 7,8% de prevalência de VHB em esquistossomóticos hepatoesplênicos. Três anos depois, o mesmo autor diagnosticou 23,3% com o emprego do RIE⁶⁶.

Outros estudos confirmam a maior frequência dos marcadores de hepatite B em portadores de esquistossomose mansônica^{2 21 28 36 37 40 41 48 51 56 81}. Os fatores de risco para hepatite B, nestes estudos, incluem: internações hospitalares, injeções, manipulações dentárias e transfusões de sangue ou de hemoderivados. O tratamento parenteral da esquistossomose em larga escala sob baixas condições higiênicas representou importante papel na transmissão da hepatite B aos esquistossomóticos no Egito⁵².

Mahran⁶⁸, estudando residentes em grandes centros urbanos, encontrou índices de portadores de AgHBs de 14,4% no grupo com esquistossomose e de 2,5% no grupo sem a doença.

A hemorragia digestiva secundária às varizes de esôfago sangrantes e que exigem a realização de transfusões de sangue volumosas e repetidas aumentam o risco de transmissão das hepatites B e C neste grupo^{22 78}. CID e cols²² descreveram a ocorrência de hepatite viral aguda pós-transfusional em 8 de 19 pacientes submetidos a anastomose esplenorenal seletiva.

A hepatite crônica em indivíduos com esquistossomose agrava a doença hepática

Pós-graduação em Medicina Tropical/Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Endereço para correspondência: Prof. José Roberto Lambertucci Av. Alfredo Balena, 190, 3º andar, 30130-100 Belo Horizonte, MG. Tel: (031) 239-7283. Fax: (031) 224-4124

Recebido para publicação em 06/05/96.

causada pela esquistossomose^{4 19}. A mortalidade da esquistossomose hepatoesplênica foi significativamente mais elevada na associação com a hepatite crônica B(66,6%) do que com as hepatites não A-não B(10%)²³. Sinais de descompensação da esquistossomose surgem em 70% dos portadores de HCA e em 30% dos não portadores⁵.

Gayotto⁴² pesquisou os marcadores imunohistoquímicos do VHB em tecido hepático de oito esquistossomóticos com AgHbs positivo no soro, tendo encontrado os antígenos Hbs e Hbc simultaneamente em três pacientes e apenas o AgHbs em um. A presença de HCA em esquistossomóticos está associada aos marcadores do VHB em tecido hepático⁵³.

Em área endêmica para esquistossomose, ao norte do Cairo, Egito, com população de 2010 pessoas e prevalência de 4,5% para o AgHBs, Bassily e cols⁹ encontraram frequência mais elevada de hepatite crônica ativa e cirrose hepática nos pacientes com esquistossomose e hepatite B crônica quando comparado ao grupo controle. O grupo controle constituído por 10 recrutas do exército egípcio com hepatite B crônica e sem evidência de esquistossomose não nos parece adequado. Os indivíduos, todos do sexo masculino, não foram pareados por idade e tempo de doença. Além disso, o acompanhamento dos doentes por dois anos parece insuficiente para uma definição confiável. Os autores levantam duas questões ainda atuais e que clamam uma resposta adequada: 1) qual deve ser o comportamento da hepatite crônica pelo vírus B após o tratamento bem sucedido da esquistossomose associada? e, 2) considerando a imunodeficiência observada em indivíduos com esquistossomose como responderiam esses indivíduos à vacinação para hepatite B?^{29 26 38}

A presença de AgHBs em 58% de 52 crianças com fibrose de Symmers⁸⁵ e 2% de 100 crianças sem esquistossomose, pareadas por idade, descrita por Hammad e cols⁴⁹, indica que os pacientes com esquistossomose representam importante reservatório do VHB na comunidade.

Ghaffar e cols⁴³ sugerem que a infecção crônica pelo VHB em indivíduos com esquistossomose hepatointestinal modifica o curso natural da esquistossomose promovendo a evolução para a forma hepatoesplênica. Eles estudaram 144 indivíduos com hepatite viral aguda, incluindo 95 com hepatite B, 11 com coinfeção pelo vírus da hepatite D (VHD) e

20 com superinfecção pelo VHD. Um ano após a internação, o índice de portadores do VHB foi quatro vezes maior entre os pacientes com esquistossomose concomitante (17,5% contra 4,6%), enquanto o grupo com superinfecção pelo VHD mostrou índice semelhante de cronificação (2 de 14 pacientes examinados). Observaram os autores que a prevalência da esplenomegalia aumentou de 11% para 20% no grupo com hepatite viral aguda sem esquistossomose e de 40% para 69% naquele com hepatite e esquistossomose. Sugerem os autores que a presença de hepatite viral aguda transformaria a esquistossomose hepatointestinal na forma hepatoesplênica.

A relação entre a esquistossomose e a infecção pelos VHB e VHD, analisada em estudo caso-controle realizado no Egito³¹, revelou que nos pacientes com hepatite aguda o índice de infecção pelo VHB é maior no grupo com esquistossomose em relação aos controles. A prevalência de hepatite B nos grupos esquistossomótico e controle variou na dependência dos marcadores utilizados, mostrando-se sempre maior no grupo com esquistossomose (AgHBs: 63% x 37%; anti-AgHBs: 86 x 45%; AgHBs + Anti-AgHBs: 95% x 65%). No grupo com hepatite B aguda a prevalência do anti-VHD foi de 33,3% nos esquistossomóticos contra 17,2% nos controles sem esquistossomose. Entre os portadores crônicos do VHB, o anti-VHD estava presente em 29% dos esquistossomóticos e 15% dos controles. Embora os percentuais sugiram maior prevalência de VHD no grupo com esquistossomose, em função do reduzido número de casos, os dados não são estatisticamente significativos. Considerando ainda a alta prevalência da esquistossomose na população estudada, o grupo controle (sem esquistossomose) provavelmente incluiu indivíduos esquistossomóticos tratados, que poderiam comportar-se de forma semelhante aos com infecção esquistossomótica atual quanto ao risco para hepatite B.

Farghaly e cols⁴⁰, em estudo controlado, observaram prevalência maior de hepatite B em recrutas esquistossomóticos do exército egípcio do que nos controles sem esquistossomose (12,5% x 6,2%). Os fatores de risco para hepatite B identificados neste grupo foram injeção parenteral, manipulação dentária e hospitalização. Anticorpos para o antígeno delta (anti-VHD) foram encontrados em 9,6% dos portadores crônicos do VHB.

Pereira e cols⁷⁴ submeteram os soros de 189 brasileiros (46 com a forma hepatointestinal e 143 com a forma hepatoesplênica da esquistossomose) aos seguintes marcadores da hepatite B: AgHBs, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc e VHB-DNA. Os autores notaram frequência significativamente maior de AgHBs e VHB-DNA no soro de pacientes com esquistossomose hepatoesplênica descompensada.

Além dos problemas já discutidos para hepatite B, os estudos sobre a hepatite C e D apresentam as limitações do menor número de casos diagnosticados e dos testes laboratoriais disponíveis que interferem na interpretação dos resultados^{29 41 46 63}. No Brasil não há coincidência das áreas endêmicas de hepatite D e esquistossomose

Devido a não coincidência das áreas endêmicas no Brasil, a hepatite D não tem sido associada à esquistossomose^{82 84}.

Em estudo de campo, Lambertucci e cols⁵⁹ encontraram 66,3% de indivíduos com ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes quando dois exames de fezes foram realizados e 91% de positividade com até quatro exames. Esses achados indicam que os grupos controles negativos constituídos em área de alta endemicidade para a esquistossomose, dependendo do critério de diagnóstico, podem estar incluindo indivíduos com infecção esquistossomótica ativa. Por isso, talvez a associação entre esquistossomose e hepatite mencionada em alguns trabalhos possa ser maior do que a encontrada até agora.

Fatores facilitadores da co-infecção entre esquistossomose e hepatites B e C. Os indivíduos com as formas graves da esquistossomose e que necessitam hospitalização, tratamento cirúrgico e terapia parenteral, incluindo transfusões de sangue ou hemoderivados são expostos ao VHB e a outras doenças transmitidas de forma semelhante. Estes indivíduos podem, a partir daí, veicular o agente e transmitir a doença a outros membros da família.

Barbotin e cols⁸ encontraram alta incidência de parasitoses intestinais em portadores de AgHBs. Sugeriram ainda que o *Schistosoma* desempenharia um papel na transmissão da hepatite B através das escoriações provocadas pela penetração ativa das cercárias na pele.

O *Schistosoma mansoni* é capaz de atuar modificando a resistência do hospedeiro às infecções. São conhecidos os desequilíbrios no

sistema imunitário do hospedeiro parasitado pelo helminto. Tais desequilíbrios dependem, em grande parte, da carga parasitária, da fase da doença, do tempo de duração da infecção esquistossomótica e das condições do hospedeiro^{57 58}.

Tanto na imunidade humoral como na imunidade celular registram-se alterações nas infecções pelo *Schistosoma*. A elevação das imunoglobulinas em todas as fases da doença, especialmente a aguda e hepatoesplênica sugerem a existência de comprometimento da imunidade humoral^{6 11 14 32 50 54}. A formação de imunocomplexos provocando lesão renal é conhecida⁶¹.

Uma série de estudos têm documentado a presença de imunocomprometimento celular no curso da esquistossomose mansoni, em especial em suas formas mais avançadas^{7 16 25 26 89}. Colley e cols²⁶, por exemplo, demonstraram que nas pessoas com a forma hepatoesplênica descompensada a resposta à blastogênese de linfócitos *in vitro* encontra-se diminuída. A presença de linfócitos supressores foi aventada por Ekladios e cols³⁵ na tentativa de explicar a ausência de resposta aos testes intradérmicos de reação cutânea tardia.

Em animais de laboratório são inúmeras as evidências de imunodepressão provocadas pela esquistossomose^{7 69}. A incapacidade de animais infectados pelo *Schistosoma* de se livrarem de bactérias e protozoários é outro ponto que merece ser mencionado⁹³. Lembre-se o que ocorre com o *Plasmodium berghei*⁹⁴, com o *Trypanosoma cruzi*⁵⁵ e com a *Leishmania mexicana*²⁴. A esquistossomose, como agente facilitador de doenças bacterianas, encontra-se bem documentada na associação com as bactérias Gram-negativas⁸⁸, com destaque para as salmonelas^{60 70 71 77}.

Mais recentemente foi descrita a interação da esquistossomose com bactérias Gram-positivas⁶². Estudos experimentais mostraram maior ocorrência de abscesso hepático estafilocócico em camundongos portadores de esquistossomose quando comparados aos controles sem a doença^{86 87}.

Em revisão da imunologia da esquistossomose, Capron e cols^{17 18} discutem os mecanismos de proteção e de regulação envolvidos na resistência individual à infecção pelo *Schistosoma*. Em oposição à IgG2a que é protetora, a IgG2c e a IgM, presentes em níveis

mais elevados nos jovens do que nos idosos, mostram-se bloqueadoras da resposta imune do hospedeiro contra o parasita. Esse seria um dos fatores que contribuem para maior susceptibilidade dos jovens à infecção esquistossomótica.

A viragem sorológica à vacinação contra a hepatite B revelou-se menor em esquistossomóticos do que nos controles o que sugere comprometimento da resposta imunológica do hospedeiro infectado pelo *Schistosoma*^{13 44 45}.

Darwish e cols³¹, estudando indivíduos imunocomprometidos, hansenianos, diabéticos e asmáticos, encontraram maior índice de infecção pelo VHB nos esquistossomóticos (28%) do que nos controles (4%). Os autores sugerem que uma deficiência na resposta específica de anticorpos contra a hepatite B poderia explicar a maior prevalência do VHB nos pacientes com esquistossomose.

Em camundongos há uma dicotomia entre o papel das células Th1, que secretam IL-2 e gama-interferon e as Th2, que secretam IL-4 e IL-5. A via Th1 constitui resposta normal às infecções bacterianas e virais conferindo imunidade. Acredita-se que o gama-interferon estimula a destruição intracelular de microrganismos pelas células fagocíticas. Ao contrário, a resposta Th2 associa-se com hipersensibilidade, pois a IL-4 estimula a produção de IgE pelas células B e a IL-5 a proliferação de eosinófilos. Demonstrou-se recentemente que há predomínio de resposta Th2 nas formas aguda e hepatoesplênica da esquistossomose^{73 92}. A resposta Th2 predominante inibe, por sua vez, a resposta Th1 o que poderia provocar imunodeficiência relativa.

Assim, a presença de imunocomprometimento causado pela esquistossomose poderia facilitar a multiplicação viral e permitir a cronificação da hepatite.

Estudos que questionam a associação entre a esquistossomose e as hepatites B e C. Na comunidade de Leyte, nas Filipinas, não houve relação entre a hepatite B e esquistossomose, incluindo-se aí os pacientes com a forma hepatoesplênica³³. Em outro estudo envolvendo crianças com e sem esquistossomose os índices mostraram-se comparáveis (26% e 21%, respectivamente)¹.

Hyams e cols⁵², estudando 1234 homens egípcios entre 18 e 24 anos de idade, observaram

relação entre história prévia de tratamento para esquistossomose e positividade para o AgHBs, mas não encontraram relação entre a infecção pelo *Schistosoma mansoni* com ou sem hepatoesplenomegalia e a presença do AgHBs. Os autores fazem a autocrítica reconhecendo que para evitar um erro do tipo II haveria a necessidade de dobrar o número de indivíduos do estudo, já que encontraram apenas 7,4% de portadores de AgHBs e 4,8% de hepatoesplenomegalia.

Em estudo realizado em Quênia, onde diversas doenças que comprometem a defesa imune ocorrem simultaneamente com a esquistossomose e a hepatite B, como a malária, Van Den Borch⁹⁰ encontrou uma associação fraca entre a esquistossomose e a hepatite B e não conseguiu demonstrar deterioração da função hepática nos portadores das duas doenças.

Entre 163 doadores de sangue egípcios, a história de esquistossomose mostrou-se como o mais importante fator de risco associado à infecção pelo VHC (*Odds Ratio* = 8,9; Intervalo de confiança 95% = 2,35 - 33,52). As injeções parenterais apresentaram risco reduzido (OR = 3,3; IC95 = 1-14) e os demais fatores estudados, transfusão de sangue, cirurgia, icterícia e VHB positivo, não se correlacionaram significativamente com a infecção pelo VHC²⁹. A pré seleção a que são submetidos os doadores de sangue pode ter contribuído para reduzir os riscos da transfusão. Outro estudo envolvendo 726 recrutas do exército egípcio encontrou título de anti-VHC em 22,5% dos controles negativos, em 30% dos portadores de VHB, 36,8% dos esquistossomóticos e em 48,5% dos portadores concomitantes de esquistossomose e VHB⁴¹.

Em estudo de campo realizado em Gezira, Sudão, que incluiu 242 pacientes assintomáticos e com as diversas formas clínicas da esquistossomose e após corrigir pela idade, não se observou associação significativa entre o risco de exposição ao VHB ou do estado de portador crônico do VHB e a esquistossomose complicada ou não com fibrose de Symmers, nem com o grau de fibrose. Os autores concluíram que em área endêmica não há associação entre a infecção pelo VHB e a esquistossomose, com ou sem fibrose periportal³⁹.

A cronificação do VHC não foi relacionada com a esquistossomose hepatointestinal, nem com forma hepatoesplênica sem história de hemorragia digestiva, mas houve correlação

com a hepatite pós-transfusional após cirurgia de hipertensão portal⁸³.

Tratamento da esquistossomose em portadores dos vírus das hepatites B e C. Entre portadores das duas doenças, o tratamento da esquistossomose com praziquantel curou 60% dos indivíduos, com redução de 90% na média do número de ovos eliminados nas fezes dos não curados. A negativação do AgHBs ocorreu em 50% dos casos seis meses após o tratamento da esquistossomose⁵⁶. Outros estudos prospectivos precisam avaliar melhor o comportamento da hepatite B nos indivíduos tratados com esquistossomicidas e utilizar grupos controle de não esquistossomóticos.

Desconhecemos estudos que tratam dos efeitos do tratamento da esquistossomose em portadores do vírus da hepatite C.

Vacinação contra a hepatite B em pacientes com esquistossomose. Utilizando esquema de três doses de 20µg de vacina para hepatite B derivada de plasma humano, aplicada em pacientes com esquistossomose mansônica, Bassily e cols¹³ encontraram resposta comprometida no grupo com a forma hepatoesplênica. Outro estudo dos mesmos autores realizado após 4-5 anos, envolvendo 16 dos 32 pacientes do protocolo original, mostrou título acima de 10mUI/ml em 8, nenhum dos quais com a forma hepatoesplênica. Doze desses 16 indivíduos foram submetidos à revacinação com 2µg via intradérmica. Dois que não responderam ao reforço apresentavam acentuada esplenomegalia¹².

Gaffar e colaboradores em 1990 encontraram correlação entre título de AgHBs e parâmetros ultra-sonográficos sugestivos de hipertensão portal. Sugerem que a resposta imunológica pode estar sendo facilitada pela presença de derivação porto-cava que desviaria o antígeno do fígado, onde seria inativado nas células de Kupffer, para a circulação sistêmica onde seria adequadamente apresentado aos sítios de produção de anticorpos⁴⁴.

A terapia das hepatites B e C crônicas com interferon gama representa um importante passo no controle dessas doenças⁸⁰. Não foram encontrados estudos sobre o tratamento da hepatite viral crônica em portadores concomitantes de esquistossomose.

Conclusões. Os dados disponíveis mostram que a co-patogenicidade entre a hepatite B e a esquistossomose parece bem documentada

nos indivíduos com as formas graves da doença estudados em ambiente hospitalar. Os fatores de risco identificados estão relacionados com as hospitalizações, as injeções, as transfusões de sangue e hemoderivados, e com as manipulações dentárias e o tratamento parenteral da esquistossomose sob condições higiênicas inadequadas.

A associação entre as duas doenças nos estudos de campo não foi confirmada, porque, mesmo quando os estudos incluíram grupos controle, estes não foram selecionados adequadamente. Estudos prospectivos envolvendo aspectos clínicos, ultra-sonográficos e laboratoriais devem ser implementados.

O imunocomprometimento causado pela esquistossomose pode facilitar a multiplicação viral e permitir a cronificação da hepatite. Esse aspecto poderia mostrar-se mais relevante nos jovens, em decorrência da presença significativa de fatores bloqueadores da resposta imune.

Impõe-se a realização de estudo mais sistematizado do assunto e que procure definir o valor do tratamento da esquistossomose na evolução da morbidade provocada pela hepatite.

Cumpra definir-se em área endêmica para a esquistossomose a resposta imunológica à vacinação para a hepatite B e a relação custo-benefício desta vacinação em áreas de alta, média e baixa endemicidade.

SUMMARY

The papers published on the association of schistosomiasis with viral hepatitis (B, C and D) are reviewed. The shortcomings of each work are pointed out and suggestions are forwarded to try and direct the investigations on this probable interation.

Key-words: Schistosomiasis. Hepatitis B. Hepatitis C. Hepatitis D. Viral hepatitis. Symmers fibrosis

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahmad GN. Effect of praziquantel on hepatitis B virus markers distribution in bilharzial school children. M. Sc. Thesis, Department of Tropical Medicine, Al-Azhar University, Cairo, Egypt, 1986.
2. Al-Nakib B, Al-Nakib W, Bayoumi A, Al-Liddawi H, Bashir AA. Hepatitis B virus (HBV) markers among patients with chronic liver disease in Kuwait. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 76:348-350, 1982.

3. Andrade ZA. A hepatite crônica esquistossomótica. O Hospital 62:563-564, 1962.
4. Andrade ZA, Lyra LG, Rebouças G. Esquistossomose hepática avançada e hepatite crônica viral. Revista da Associação Médica Brasileira 23:75-78, 1977.
5. Andrade ZA, Sadigursky M, Gomes LS. Hepatite crônica ativa e esquistossomose descompensada. Revista da Associação Médica Brasileira 24:366-368, 1978.
6. Antunes IJ, Reis AP, Pellegrino J, Tavares CA, Katz N. Immunoglobulins in human Schistosomiasis mansoni. The Journal of Parasitology 57:539-542, 1971.
7. Araújo FG, Coelho PMZ, Pereira LH, Pellegrino J. *Schistosoma mansoni*: impairment of the cell-mediated immune response in mice. Clinical and Experimental Immunology 28:289-291, 1977.
8. Barbotin M, Qudart JL, Marty M. L'antigène Australia dans une population hospitalière africaine. Fréquences et corrélations cliniques. Nouvelle Presse Médicale 1:2392-2394, 1972
9. Bassily S, Dunn MA, Farid Z, Kilpatrick ME, El-Masry NA, Kamel IA, El-Alamy M, Murphy BL. Chronic hepatitis B in patients with schistosomiasis mansoni. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 86:67-71, 1983.
10. Bassily S, Farid Z, Higashi GI, Kamel IA, El-Masry NA, Watten RH. Chronic hepatitis B antigenaemia in patients with hepatosplenic schistosomiasis. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 82:248-251, 1979.
11. Bassily S, Higashi GI, Farid Z, Williams RE. Serum immunoglobulins in schistosomiasis mansoni. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 75:73-75, 1972.
12. Bassily S, Hyams KC, El-Ghorab NM, Mansour MM, El-Masry NA. Hepatitis B vaccination in patients infected with *Schistosoma mansoni*: duration of immunity and immunogenicity of a low dose intradermal booster. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 84:401-402, 1990.
13. Bassily S, Hyams KC, El-Ghorab NM, Mansour MM, El-Masry NA, Dunn MA. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in patients infected with *Schistosoma mansoni*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 36:549-553, 1987.
14. Bassily S, Mohran YZ, Said MI, Moussa M, Iskander F, Mooro H. Autoantibodies in schistosomal liver fibrosis. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 76:153-155, 1973.
15. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich, S.A "new" antigen in leukemia sera. Journal of the American Medical Association 191:541-546, 1965.
16. Boros DL, Pelley RA, Warren KS. Spontaneous modulation of granulomatous hypersensitivity in schistosomiasis mansoni. The Journal of Immunology 114:1437-1441, 1975.
17. Capron A, Dessaint JP. Immunologic aspects of schistosomiasis. Annual Reviews of Medicine 43:209-218, 1992.
18. Capron A, Dessaint JP, Capron M, Ouma JH, Butterworth AE. Immunity to Schistosomes: Progress toward vaccine. Science 238:1065-1072, 1987.
19. Cheever AW, Andrade ZA. Comparison of pathological changes in the liver of subjects with compensated and decompensated hepatosplenic schistosomiasis mansoni. Gazeta Médica da Bahia 70: 67-70, 1970.
20. Chen MG, Mott KE. Progress in assessment of morbidity due to *Schistosoma japonicum* infection. Tropical Diseases Bulletin 85:R1-R45, 1988.
21. Chieffi PP. Interrelationship between schistosomiasis and concomitant diseases. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 87:291-296, 1992.
22. Cid LV, Sarno EN, Zaltman C, Ahmed AO, Silva JCL, Silveira JPC, Abdalla P. Anastomose espleno-renal seletiva e hepatite pós-transfusional. Seguimento a curto e médio prazos. Arquivos de Gastroenterologia 22:109-112, 1985.
23. Coelho HSM, Fogaça HS, Hércules HC, Carneiro AJV, Lemme EMO, Toledo JA. Hepatite crônica associada à esquistossomose hepatoesplênica. Estudo clínico-evolutivo de 19 casos. Gastroenterologia Endoscopia Digestiva 4:41-44, 1985.
24. Coelho PMZ, Mayrink W, Dias M, Pereira LH. Susceptibility to *Leishmania mexicana* of mice infected with *Schistosoma mansoni*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 74:141, 1980.
25. Colley DG. Immune responses to a soluble schistosomal egg antigen preparation during chronic primary infection with *Schistosoma mansoni*. The Journal of Immunology 115:150-156, 1975.

26. Colley DG, Garcia AA, Lambertucci JR, Parra JC, Katz N, Rocha RS, Gazzinelli G. Immune responses during human schistosomiasis. XII Differential responsiveness in patients with hepatosplenic disease. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 35:793-802, 1986.
27. Coutinho AD, Barreto VS, Domingues ALC. Hepatopatia esquistossomótica complicada de hepatite viral. Congresso Brasileiro de Hepatologia 4, Belo Horizonte, 1975.
28. Daneshmend TK, Homeida M, Satir AA, Vandervelde EM. Increased hepatitis B infection in hepatosplenic schistosomiasis in the Sudan. East African Medical Journal, 61:133-135, 1984.
29. Darwshi MA, Raouf TA, Rushdy P, Constantine NT, Rao MR, Edelman R. Risk factors associated with a high seroprevalence of hepatitis C virus infection in egyptian blood donors. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 49:440-447, 1993.
30. Darwish MA, Shaker M, Raslan O, Raouf TA. Hepatitis B and D viral infections among schistosomal patients in Egypt. The Journal of the Egyptian Public Health Association 67:547-563, 1992.
31. Darwish MA, Shoair S, Abou-Gamrah ES, El-Shafie MS. Hepatitis B virus infection among immunocompromised patients in Egypt. The Journal of the Egyptian Public Health Association 65:335-347, 1990.
32. Dessaint JP, Capron M, Bout D, Capron A. Quantitative determination of specific IgE antibodies to schistosome antigens and serum IgE levels in patients with schistosomiasis (*S. mansoni* or *S. haematobium*). Clinical and Experimental Immunology 20:427-436, 1975.
33. Domingo EO, Lingao AL, Tiu E, Lao JY, Olveda RM. HBV exposure and HBsAg positivity rates in schistosomiasis japonica: study in a Philippine community endemic for both infections. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 14:456-462, 1983.
34. Dusek J, Knabasta M, Kodojnsek R. Needle biopsy of liver in schistosomiasis mansoni: the value of histological examination. The Journal of Tropical Medicine and Hygiene 68:188-195, 1965.
35. Ekladios FM, Higashi GI, Ageeb M. Suppression of T-lymphocytes in chronic bilharziasis. Proceeding of the International Conference on Schistomiasis 609-614. 1978.
36. El-Badrawy, Kamel Hunter Si, Khalil S. Association of HBsAg with hepatosplenic schistosomiasis II - A clinico-pathological study of HBsAg and anti-HBs, in serum. The Journal of the Egyptian Medical Association 66:571-582, 1983.
37. El-Raziky EH, Zakaria S, El-Kalouby AH, Shaker ZA, Ata AA, El-Battawy Y. Prevalence of HBsAg in schistosomiasis. (A) General aspects. Egyptian Journal of Bilharziasis 6:1-10, 1979.
38. Ellner JJ, Olds GR, Kamel R, Osman GS, El Kholy A, Mahmoud AAF. Suppressor splenic T lymphocytes in human hepatosplenic schistosomiasis mansoni. The Journal of Immunology, 125:308-312, 1980.
39. Eltoum IA, Ghalib HW, A-Gadir AF, Suliaman SM, Homeida MMA. Lack of association between schistosomiasis and hepatitis B virus infection in Gezira-Managil area, Sudan. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 85:81-82, 1991.
40. Farghaly AG, Barakat RMR. Association between chronic hepatitis B carrier state and schistosomiasis. The Journal of the Egyptian Public Health Association 67:607-621, 1992.
41. Farghaly AG, Barakat RMR. Prevalence, impact and risk factors of hepatitis C infection. The Journal of the Egyptian Public Health Association 68:63-78, 1993.
42. Gayoto LCC. Lesões hepáticas devidas ao vírus da hepatite B. Comparação de variáveis histopatológicas e sua relação com marcadores séricos e teciduais. Tese de Livre-Docência, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 1985.
43. Ghaffar YA, Fattah SA, Kamel M, Badr RM, Mahomed FF, Strickland GT. The impact of endemic schistosomiasis on acute viral hepatitis. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 45:743-750, 1991.
44. Ghaffar YA, Kamel M, Abdel-Wahab MF, Dorgham LS, Saleh MS, El-Deeb AS. Hepatitis B vaccination in children infected with *Schistosoma mansoni*: correlation with ultrasonographic data. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 43:516-519, 1990.
45. Ghaffar YA, Kamel M, El-Sobky M, Bahnasy R, Strickland GT. Response to hepatitis B vaccine in infants born to mothers with schistosomiasis. The Lancet 29:272, 1989.
46. Gonçalves Jr FL, Barraviera B. Hepatite por vírus C. Revisão 1995. Jornal Brasileiro de Medicina 69:38-48, 1995.
47. Guimarães RX. Frequência de antígeno Austrália em indivíduos normais, índios do Parque Nacional

- do Xingú e portadores de esquistossomose mansônica. Tese de doutorado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, 1973.
48. Guimarães RX, Silva EC, Nigro SP, Kimura RT, Takeda A, Almeida FMR. Sistemas antigênicos da hepatite B na esquistossomose mansônica. Arquivos de Gastroenterologia 18:145-151, 1981.
49. Hammad HA, El-Fattah MMZ, Moris M, Madina EH, El-Abbasy AA, Soliman ATM. Study on some hepatic functions and prevalence of hepatitis B surface antigenaemia in Egyptian children with schistosomal hepatic fibrosis. Journal of Tropical Pediatrics 36:126-127, 1990.
50. Hillyer GV. Immunoprecipitins in *Schistosoma mansoni* infections IV. Human infections. Experimental Parasitology 25:376-381, 1969.
51. Hyams KC, El Alamy MA, Pazzaglia G, El Ghorab NM, Sidhom O, Habib M, Dunn MA. Risk of hepatitis B infection among egyptians infected with *Schistosoma mansoni*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 35:1035-1039, 1986.
52. Hyams KC, Mansour MM, Massoud A, Dunn MA. Parenteral antischistosomal therapy: A potential risk factor for hepatitis B infection. Journal of Medical Virology 23:109-114, 1987.
53. Hunter S, El-Badrawy, Kamel I, Khalil S, Hammam S, El-Rooby A. Association of HBsAg with hepatosplenic schistosomiasis I - Relation of HBsAg in liver cells, to histopathological diagnosis of liver biopsy. The Journal of the Egyptian Medical Association 66:559-570, 1983.
54. Kellermeyer RW, Warren KS, Waldmann TS, Cook JA, Jordan P. Concentration of serum immunoglobulins in St. Lucians with schistosomiasis mansoni compared with matched uninfected St. Vincentians. The Journal of Infectious Diseases 127:557-562, 1973.
55. Kloetzel K, Faleiros JJ, Mendes SR, Stanley CT, Arias HS. Concomitant infection of albino mice by *Tripanosoma cruzi* and *Schistosoma mansoni*: Parasitological parameters. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 67:652-658, 1973.
56. Kotkat A, El-Masry S, Mahmoud NA. Chronic hepatitis B antigenaemia in bilharzial patients treated with praziquantel. The Journal of the Egyptian Public Health Association 45:543-554, 1990.
57. Lambertucci JR. *Schistosoma mansoni*: pathological and clinical aspects. In: Jordan P, Webbe G, Sturrock RF (eds). Human Schistosomiasis. Cab International, Wallingford, p. 195-235, 1993.
58. Lambertucci JR, Barraviera B. Esquistossomose mansônica. Estudo clínico. Jornal Brasileiro de Medicina 67:59-100, 1994.
59. Lambertucci JR, Gerspacher-Lara R, Pinto-Silva RA, Barbosa MM, Teixeira R, Barbosa HF, Serufo JC, Rezende DF, Drummond SC, Rayes AAM. O projeto Queixadinha: a morbidade e o controle da esquistossomose em área endêmica no nordeste de Minas Gerais, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 29: 127-135, 1996.
60. Lambertucci JR, Pereira FAS. Associação *Salmonella-S. mansoni* análise de 104 casos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 24 (suppl II):76, 1991.
61. Lambertucci JR, Rabello ALT, Godoy P. A lesão renal na esquistossomose e na associação *Salmonella-S. mansoni*. Anais da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais 35:49-60, 1986.
62. Lambertucci JR, Teixeira R, Navarro MMM, Coelho PMZ, Ferreira MD. Liver abscess and schistosomiasis: A new association. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 23:239-240, 1990.
63. Lins ALG. Contribuição ao estudo dos marcadores sorológicos das hepatites B e C na esquistossomose mansônica. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 28:163-164, 1995.
64. Lowenthal MN, Hutt MSR, Jones IG, Mohelsky V, O'Riordan EC, Scott GL. Massive splenomegaly in northern Zambia II. Schistosomal splenomegaly and elevated IgG. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 74:99-103, 1980.
65. Lyra LG. Antígeno australia na esquistossomose mansônica forma hepatoesplênica. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 1975.
66. Lyra LG. Hepatite viral e esquistossomose. In: Mendes F (ed) Hepatite. Santa Casa do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, p. 185, 1978.
67. Lyra LG, Rebouças G, Andrade ZA. Hepatitis B surface antigen carrier state in hepatosplenic schistosomiasis. Gastroenterology 71:641-645, 1976.
68. Mahran ZY. Hepatitis B and schistosomiasis. M. Sc. Thesis, Tropical Disease Department, Ain-Shams University, Cairo, Egyptian Journal of Tropical Medicine and Hygiene 77:42-48, 1980.

69. Mota-Santos TA, Gazzinelli G, Ramalho-Pinto FJ, Pellegrino J, Silva WD. Immunodepression in mice following *Schistosoma mansoni* infection. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 18:246-250, 1976.
70. Neves J, Luz NR, Martins LM. Long duration of septicemia salmonellosis: 35 cases with 12 implicated species of salmonella. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 61:541-547, 1967.
71. Neves J, Martins NRLL. Salmonelose septicêmica prolongada. Subsídio à sua patogenia. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 7:233-240, 1965.
72. Nooman ZM, Nafeh H, Elwan SI. Hepatitis B antigen in bilharzial subjects infected with viral hepatitis. Proceedings of the International Congress on Schistosomiasis p. 149-155, 1978.
73. Pearce EJ, Caspar P, Grzych JM, Lewis FA, Sher A. Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. The Journal of Experimental Medicine 173:159-166, 1991.
74. Pereira LMMB, Melo MCV, Lacerda C, Spinelli V, Domingues ALC, Massarolo P, Mies S, Saleh MG, McFarlane IG, Williams R. Hepatitis B virus infection in schistosomiasis mansoni. Journal of Medical Virology 42:203-206, 1994.
75. Prata A. Significado da esquistossomose para o Brasil. Revista da Associação Médica Brasileira 21:301-302, 1975.
76. Prince AM. Prevalence of serum-hepatitis-related antigen (SH) in different geographic regions. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 19:872-879, 1970.
77. Rocha H, Kirk JW, Hearey Jr CD. Prolonged *Salmonella* bacteremia in patients with *Schistosoma mansoni* infection. Archives of Internal Medicine 128:254-257, 1971.
78. Sarno EN, Zaltman C, Ahmed EO, Silva JCL, Silveira JPC, Abdalla P. Anastomose espleno-renal seletiva e hepatite B pós-transfusional: seguimento a curto e médio prazos. Arquivos de Gastroenterologia 22:109-112, 1985.
79. Sevilla VB, Cross JH, Pastrana E. The hepatitis B problem in the Philippines. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 17:75-81, 1986.
80. Silva AEB, Ferraz MLG. Hepatites crônicas pelos vírus B e C: novas abordagens no tratamento. Ars Cvrandi 10-27, março 1995.
81. Silva LC. Portal hypertension in schistosomiasis: pathophysiology and treatment. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 87 (supl IV):183-186, 1992.
82. Strauss E. Hepatite e esquistossomose mansônica. In: Silva, LC (ed) Hepatites agudas e crônicas. São Paulo, Savier, p.253-258, 1995.
83. Strauss E, Gayotto LCC, Lacet CM, Caly WR, Bellesa MAO, Silva LC, Valentim JF, Ribeiro LT, Vasconcelos MCL, Fukushima J. Hepatitis B virus and mansonic schistosomiasis: a non-specific association. Hepatology 8:1330, 1988.
84. Strauss E, Gayotto LCC, Silva LC, Alves VAF, Carrilho F, Chamone DAF, Silva EF, Porta G, Granato C, Trepo C. Unexpected low prevalence of delta antibodies in the east Amazon region and São Paulo: evidence for regional differences in the epidemiology of delta hepatitis virus within Brazil. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 81:73-74, 1987.
85. Symmers C. Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of the ova of bilharzia haematobia. Journal of Pathology 9:237-239, 1904.
86. Teixeira R. Abscesso piogênico do fígado e esquistossomose mansônica forma aguda: Estudo clínico-experimental. Tese de mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 1994.
87. Teixeira R, Coelho PMZ, Anjos JM, Filho GB, Júnior GMA, Serufo, JC, Lambertucci, JR. Abscesso piogênico do fígado associado à esquistossomose mansoni experimental: I. A importância do ovo de *S. mansoni* na gênese do abscesso. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 28 (supl 1):106, 1995.
88. Teixeira RS, Bina IC, Barreto SH. Septicemia prolongada por bactéria do gênero *Escherichia* em paciente com esquistossomose mansônica. Revista Médica da Bahia 22:70-74, 1976.
89. Tweardy DJ, Osman GS, El-Kholy A, Ellner JJ. Failure of immunosuppressive mechanisms in human *Schistosoma mansoni* infection with hepatosplenomegaly. Journal of Clinical Microbiology 25:768-773, 1987.
90. Van Den Borch CA. The association of chronic hepatitis B infection with chronic schistosomiasis mansoni in Kenya. East African Medical Journal 64:95-101, 1987.

91. Warren KS, Mahmoud AAF. Algorithms in the diagnosis and management of exotic diseases. I. Schistosomiasis. The Journal of Infectious Diseases 131:614-620, 1975.
92. Williams ME, Montenegro S, Domingues AL, Wynn TA, Teixeira K, Mahanty S, Coutinho A, Sher A. Leukocytes of patients with *Schistosoma mansoni* respond with a Th2 pattern of cytokine production to mitogen or egg antigens but with a Th0 pattern to worm antigens. The Journal of Infectious Diseases 170:946-954, 1994.
93. Woodruff AW. Helminths as vehicles and synergists of microbial infections. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 62:446-452, 1968.
94. Yoeli M. Some aspects to concomitant infections of Plasmodia and Schistosomes. The effect of *Schistosoma mansoni* in the course of infection of *Plasmodium berghei* in the field vole (*Microtus guentheri*). The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 5:988-999, 1956.