

Complicações sistêmicas resultantes das alterações hepáticas causadas pela esquistossomose mansoni: uma breve revisão de literatura

Systemic complications resulting from liver changes caused by schistosomiasis mansoni: a brief literature review

Ana Júlia Bezerra Castaldelli¹, Lívia de Melo Maia², Amanda Bezerra Duarte de Oliveira³, Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur⁴

¹Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). E-mail: anajuliacastaldelli2003@gmail.com

²Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). E-mail: liviademelomaia12@gmail.com

³Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). E-mail: amandabduarte26@gmail.com

⁴Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). E-mail: tatiana.bachur@unichristus.edu.br

Resumo: A esquistossomose mansoni é uma doença típica de regiões tropicais, tendo como agente etiológico o helminto *Schistosoma mansoni*, após este penetrar a pele do ser humano na forma de cercária. Durante o ciclo evolutivo do parasito, ocorre liberação de ovos na circulação entero-hepática, sobretudo na veia mesentérica inferior, resultando em alterações no fígado, como formação de granulomas e fibrose, as quais podem gerar várias consequências sistêmicas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a esquistossomose é uma doença parasitária que afeta cerca de 240 milhões de pessoas no mundo inteiro. A grande prevalência desta patologia em regiões que não possuem preparo nem estrutura para *screening* e tratamento precoce da infecção, como países africanos, asiáticos e latino-americanos, gera a necessidade do conhecimento dos efeitos sistêmicos que a esquistossomose pode acarretar a pacientes com sua forma crônica. O objetivo desta breve revisão de literatura foi compilar as informações existentes sobre as complicações sistêmicas a longo prazo resultantes dos danos hepáticos causados pela esquistossomose. Para tal, foram conduzidas buscas por trabalhos científicos dentro da temática nas bases de dados Embase, Lilacs e Medline, por meio da utilização dos seguintes específicos, tendo sido incluídos artigos disponíveis na íntegra, publicados em inglês e português entre 2017 e 2022. De acordo com a literatura investigada, a forma hepatoesplênica da esquistossomose pode estar relacionada com o desenvolvimento a longo prazo de hipertensão portal e suas repercussões, como edema, esplenomegalia e circulação colateral, síndrome hepatopulmonar, sangramento de varizes esofágicas e, até mesmo, hepatocarcinoma. Conclui-se que a infecção crônica por *S. mansoni* e seus efeitos danosos ao fígado podem acarretar diversas consequências extra-hepáticas graves. Ressalta-se a necessidade de constantes estudos sobre a temática, uma vez que a esquistossomose é um problema de saúde de extrema relevância e de alta prevalência em vários países, podendo comprometer o bem-estar e a qualidade de vida dos infectados.

Palavras-chave: Esquistossomose mansoni. Dano hepático. Complicações sistêmicas.

Abstract: Schistosomiasis mansoni is a typical disease of tropical regions, having as etiologic agent the helminth *Schistosoma mansoni*, after it penetrates human skin in the form of cercariae. During the evolutionary cycle of the parasite, eggs are released into the enterohepatic circulation, especially in the inferior mesenteric vein, resulting in alterations in the liver, such as the formation of granulomas and fibrosis, which can generate several systemic consequences. According to the World Health Organization (WHO), schistosomiasis is a parasitic disease that affects about 240 million people worldwide. The high prevalence of this pathology in regions that do not have the preparation or structure for screening and early treatment of the infection, such as African, Asian and Latin American countries, generates the need to know the systemic effects that schistosomiasis can cause to patients with its chronic form. . The aim of this brief literature review was to compile existing information on long-term systemic complications resulting from liver damage caused by schistosomiasis. To this end, searches were conducted for scientific works within the theme in the Embase, Lilacs and Medline databases, using the following specifics, including articles available in full, published in English and Portuguese between 2017 and 2022. According to the investigated literature, the hepatosplenic form of schistosomiasis may be related to the long-term development of portal hypertension and its repercussions, such as edema, splenomegaly and collateral circulation, hepatopulmonary syndrome, bleeding from esophageal varices, and even hepatocarcinoma. It is concluded that chronic infection by *S. mansoni* and its harmful effects on the liver can lead to several serious extrahepatic consequences. The need for constant studies on the subject is emphasized, since schistosomiasis is a health problem of extreme relevance and high prevalence in several countries, which can compromise the well-being and quality of life of those infected.

Keywords: Schistosomiasis mansoni. Liver damage. Systemic complications.

Aceito para publicação em: 01 de janeiro de 2023 e publicado em 17 de março de 2023.



INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a esquistossomose é uma doença parasitária aguda ou crônica que afeta cerca de 240 milhões de pessoas no mundo inteiro. A infecção é causada pelo helminto *Schistosoma mansoni* após penetrar a pele do hospedeiro definitivo – o ser humano – na forma de cercárias. Após perder a cauda para o meio externo, a cercária passa para o estágio de esquistossômulo, capaz de penetrar nos vasos sanguíneos para serem levados pela circulação sistêmica até o sistema porta hepático onde haverá um amadurecimento do verme e acasalamento. Após a união, o macho e a fêmea se estabelecem nas veias e vênulas do plexo mesentérico, preferencialmente na veia mesentérica inferior, para começar a oviposição; a fêmea põe diariamente em torno de 300 ovos (TURCO; GARCIA-TSAO, 2019).

Os ovos de *Schistosoma mansoni* podem induzir uma reação granulomatosa ao seu redor, capaz de gerar alterações no fígado, como bloqueio da circulação pré-sinusoidal e fibrose, as quais favorecem variadas consequências sistêmicas que podem interferir negativamente no prognóstico dos pacientes; o tecido granulomatoso é o elemento anatomopatológico típico da infecção esquistossomótica crônica encontrado através de biópsia (SALAS-CORONAS *et al.*, 2020).

Esta breve revisão de literatura visa compilar o conhecimento existente sobre as complicações sistêmicas

resultantes dos danos hepáticos causados pela esquistossomose mansoni.

MATERIAL E MÉTODOS

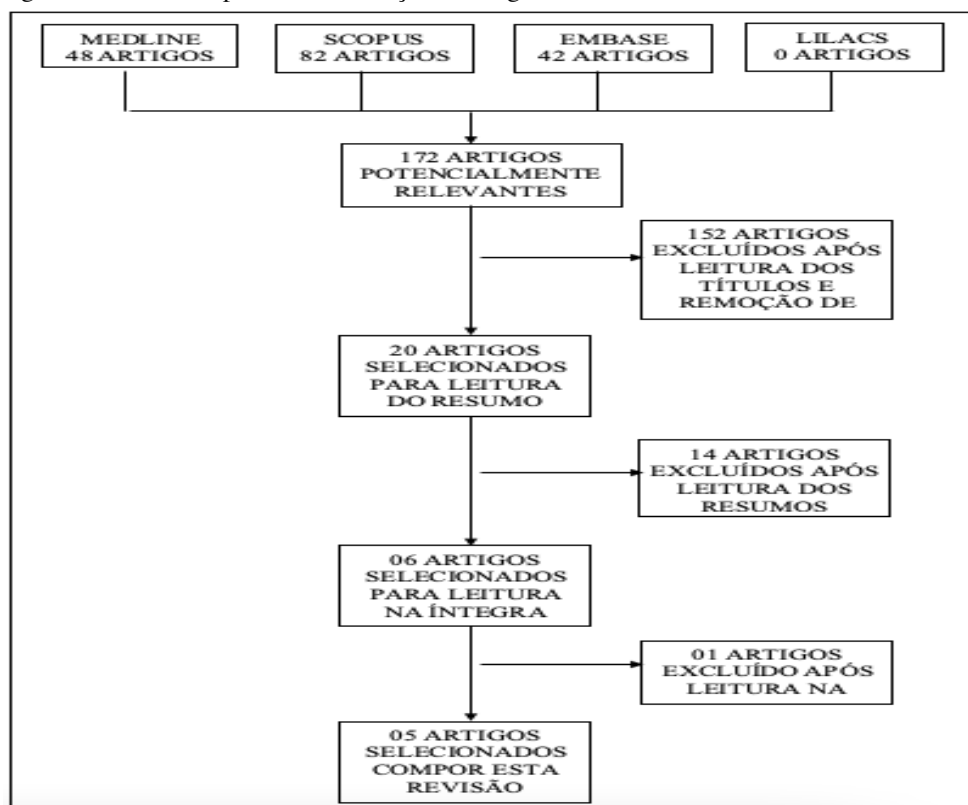
Para a seleção dos estudos que compõem essa revisão, foram utilizadas quatro bases de dados: Lilacs, Medline, Embase e Scopus, acessadas via Portal Periódico Capes. Os descritores escolhidos para a busca nestas bases foram “*Liver cirrhosis*”, “*Schistosomiasis*” e “*Complications*”, obtidos dos *thesaurus Emtree* e Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH).

Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, publicados em português e inglês, entre os anos de 2017 e 2022. Os critérios de exclusão para esta revisão de literatura foram: artigos fora do período de publicação estabelecido, estudos sem relação com a temática proposta, pesquisas não disponíveis na íntegra, trabalhos em idiomas que não fossem português ou inglês, artigos de revisão, editoriais e cartas.

Entre as publicações selecionadas, constam dois estudos de coorte transversais, um relato de caso, um relato de casuística e um estudo retrospectivo observacional, nos quais são mencionadas hipertensão portal, síndrome hepatopulmonar e sangramento de varizes esofágicas como principais complicações sistêmicas da infecção crônica por *Schistosoma mansoni*.

A Figura 1 corresponde a um fluxograma que resume o processo conduzido para a seleção dos trabalhos.

Figura 1 – Diagrama de fluxo do processo de seleção de artigos desta revisão.



Fonte: Próprio autor

Aceito para publicação em: 01 de janeiro de 2023 e publicado em 17 de março de 2023.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Hipertensão portal

A veia porta é formada pela junção das veias mesentérica superior e esplênica e exerce um papel fundamental na drenagem venosa abdominal. Sua principal função é conduzir o sangue advindo do trato digestivo para o fígado, a fim de que as impurezas e as toxinas absorvidas no intestino pelos enterócitos sejam filtradas e eliminadas do corpo antes de alcançarem a circulação sistêmica (TURCO; GARCIA-TSAO, 2019).

A hipertensão portal é a complicação mais frequente da esquistossomose crônica, tendo várias repercussões sistêmicas. A veia porta é considerada hipertensa quando sua pressão excede 10 mmHg, o que pode ocorrer por inúmeras razões. Em casos de esquistossomose com acometimento hepatoesplênico, a deposição de ovos de *Schistosoma mansoni* no fígado gera uma resposta imune com formação de granulomas, deixando o órgão endurecido. Esse fenômeno é conhecido como fibrose de Symmers e dificulta o fluxo sanguíneo através do fígado. Dessa forma, a causa da hipertensão portal nessas situações é o aumento da resistência vascular intra-hepática, ou seja, o retorno venoso dificultado pela compressão dos vasos hepáticos, devido à rigidez do fígado fibrótico (SALAS-CORONAS *et al.*, 2019).

A hipertensão portal da esquistossomose é intra-hepática e pré-sinusoidal; e entre as complicações sistêmicas decorrentes do aumento da pressão da veia porta, destacam-se hepatoesplenomegalia, formação de circulação colateral, hemorragia digestiva alta, síndrome hepatopulmonar e ascite (TURCO; GARCIA-TSAO, 2019).

Esplenomegalia

Comumente, uma das primeiras queixas do paciente com esquistossomose consiste em esplenomegalia relevante, visto que o baço pode crescer até o ponto de atingir a cicatriz umbilical e a fossa ilíaca esquerda. O crescimento do baço como consequência da hipertensão portal pode ser explicado pelo aumento de sua pressão venosa, levando a uma esplenomegalia congestiva. Em outras palavras, a alta resistência vascular intra-hepática leva a um acúmulo de sangue em toda a circulação esplâncnica, inclusive na veia esplênica, o que, consequentemente, resulta em uma congestão venosa do baço, o qual aumenta de tamanho (SILVA *et al.*, 2021).

Circulação colateral e sangramento

Além da esplenomegalia, na esquistossomose mansoni, pode-se observar o surgimento de circulação colateral como repercussão sistêmica da hipertensão portal, o qual é resultado da dificuldade de retorno do sangue pela veia porta hipertensa, levando ao desvio do fluxo para as veias esofágicas, causando varizes (SILVA, *et al.*, 2021).

O retorno venoso lento e dificultado para o fígado impulsiona o sangue a encontrar um caminho alternativo.

Desse modo, a veia gástrica surge como uma rota de escape viável. O desvio do fluxo para a veia gástrica direciona a corrente sanguínea para as veias esofágicas, as quais drenam para os sistemas ázigos e hemiázigos, os quais desembocam na veia cava superior, que, por sua vez, está conectada ao coração. Entretanto, as veias esofágicas não suportam um volume sanguíneo tão importante, o que resulta na formação de varizes com risco de rompimento (SILVA *et al.*, 2021).

A ruptura das varizes esofágicas causa sangramento, sobretudo hemorragia digestiva alta (HDA). A principal manifestação clínica do paciente com HDA é a hematêmese, ou seja, vômito com presença de sangue. Além desta, outro sinal é a melena, isto é, fezes com sangue digerido. Vale salientar que a HDA pode gerar efeitos sistêmicos extremamente graves dependendo do volume de sangue perdido, como anemia severa e choque hipovolêmico (SILVA, *et al.*, 2021).

Síndrome hepatopulmonar e síndrome cor pulmonar

Outra consequência da hipertensão portal na esquistossomose mansoni é o desenvolvimento da síndrome hepatopulmonar. Apesar de não ter uma fisiopatologia totalmente esclarecida, verifica-se que, nessa situação, o fígado aumenta a produção de substâncias capazes de promover a dilatação dos vasos pulmonares, aumentando o gradiente de oxigênio arterial alveolar e hipoxemia (GONÇALVES-MACEDO *et al.*, 2017).

A síndrome hepatopulmonar é constituída por uma tríade caracterizada por uma alteração da troca gasosa pulmonar, dilatação vascular intrapulmonar em paciente com doença hepática ou hipertensão portal. Clinicamente, o paciente pode evoluir com dispneia, baqueteamento digital, cianose periférica e platipneia (GONÇALVES-MACEDO *et al.*, 2017; SALAS-CORONAS *et al.*, 2019).

Um estudo prospectivo transversal comparou a prevalência da síndrome hepatopulmonar em pacientes com diferentes acometimentos da estrutura do fígado; como resultado foi observada presença maior dessa síndrome em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica do que em pacientes com hipertensão portal cirrótica e não cirrótica (GONÇALVES-MACEDO *et al.*, 2017).

Outra complicação pulmonar que pode ser ocasionada pela hipertensão portal é o aumento anormal da pressão na circulação pulmonar capaz de induzir uma resposta fisiológica de hipertrofia das câmaras cardíacas direitas que pode evoluir mais tardiamente para uma insuficiência cardíaca (SALAS-CORONAS *et al.*, 2019).

Ascite

O edema, ou seja, extravasamento de líquido para fora dos vasos sanguíneos, é menos comum em infecções pelo *Schistosoma mansoni*, mas, quando ocorre, costuma ser na forma de ascite, que é o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal (ARROYO, 2002).

A fisiopatologia do edema por hipertensão portal pode ser explicada pelo aumento da pressão hidrostática e pela diminuição da pressão oncótica dentro da veia porta, gerando extravasamento do conteúdo intravascular para o espaço intersticial (ARROYO, 2002).

Carcinoma hepatocelular e metástase para o crânio

Alguns estudos em modelos animais já sugeriram que a presença do *Schistosoma mansoni* pode acelerar o processo oncogênico quando combinada a outros fatores, como hepatite C ou exposição prévia a agentes carcinógenos. Especula-se que essa associação ocorre devido a alterações na resposta inflamatória do hospedeiro infectado com o parasito, contribuindo com a carcinogênese. No entanto, a literatura aponta para uma maior necessidade de estudos para avaliar a relação de causalidade entre infecção pelo *Schistosoma mansoni* o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, uma vez que muitos estudos prévios não levam a análise histopatológica do fígado em consideração, fator de extrema relevância para excluir outras possíveis condições contribuintes para o processo carcinogênico (FILGUEIRA *et al.*, 2018).

O crânio pode ser alvo de metástase de diferentes malignidades localizadas em todo o corpo, como mama, pulmão, próstata, linfonodo e outros. A literatura contempla diversos casos de metástases para o crânio de carcinoma hepatocelular, sendo um indicativo de mau prognóstico. A inflamação crônica causada pela infecção por *Schistosoma mansoni* leva a alterações fisiopatológicas que contribuem com a carcinogênese, como já citado anteriormente (HAN *et al.*, 2017).

Refletir sobre as disfunções e complicações derivadas da esquistossomose, possibilita o diagnóstico e a terapêutica precoce (LEITE *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A esquistossomose é uma doença de caráter endêmico em diversas regiões do mundo e pode trazer consequências maléficas para o indivíduo infectado. Devido a isso, faz-se necessário entender quais suas possíveis manifestações sistêmicas para elucidação diagnóstica. Em hospedeiros acometidos pela fibrose hepática causada pela infecção, algumas complicações podem ser encontradas como hipertensão portal, síndrome hemorrágica ou até mesmo carcinogênese. Logo, a relação de causalidade entre essas condições e a esquistossomose ainda precisa ser mais bem esclarecida pela literatura, se fazendo necessário.

No entanto, a relação de causalidade entre essas condições e a esquistossomose ainda precisa ser mais bem esclarecida pela literatura, uma vez que a esquistossomose é um problema de saúde de alta prevalência e capaz de comprometer o bem estar e a qualidade de vida dos infectados ressaltando a importância de mais pesquisas sobre a temática.

REFERÊNCIAS

ARROYO, Vicente. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. **Annals of Hepatology**, v. 1, n. 2, p. 72–79, 2002.

FILGUEIRA, Norma Arteiro *et al.* Schistosomal liver fibrosis and hepatocellular carcinoma – case series of patients submitted to liver transplantation. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. 352-354, 2018.

GONÇALVES-MACEDO, Liana *et al.* Schistosomiasis and hepatopulmonary syndrome: the role of concomitant liver cirrhosis. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 7, p 469–473, 2017.

HAN, Shuo *et al.* Skull Metastasis from the Liver: Case Report and Literature Review. **World Neurosurgery**, v. 108, p. 989.e15–989.e18, 2017.

LEITE, Wellington Felipe Jerônimo *et al.* Disfunções decorrentes da esquistossomose. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v.10, p.129 - 134, 2020.

SALAS-CORONA, Joaquín *et al.* Severe complications of imported schistosomiasis, Spain: A retrospective observational study. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, n. 101508, 2020.

SILVA, Catherine F. *et al.* Liver stiffness is able to differentiate hepatosplenic Schistosomiasis mansoni from liver cirrhosis and spleen stiffness may be a predictor of variceal bleeding in hepatosplenic schistosomiasis. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 116, n. 1, p. 26-33, 2022.

TURCO, Laura; GARCIA-TSAO, Guadalupe. Portal Hypertension. **Clinics in Liver Disease**, v. 23, n. 4, p. 573–587, 2019.