

ANDRÉ RICARDO RIBAS FREITAS

**INVESTIGAÇÃO SOBRE A OCORRÊNCIA DE
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA MEDULAR
AUTÓCTONE EM UMA REGIÃO COM
BAIXA ENDEMICIDADE (CAMPINAS-SP)**

CAMPINAS

Unicamp

2007

ANDRÉ RICARDO RIBAS FREITAS

**INVESTIGAÇÃO SOBRE A OCORRÊNCIA DE
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA MEDULAR
AUTÓCTONE EM UMA REGIÃO COM
BAIXA ENDEMICIDADE (CAMPINAS-SP)**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de Mestre em
Clínica Médica, área de concentração Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Luiz Jacintho Silva

Co-orientador: Dr. Augusto César Penalva Oliveira

CAMPINAS

Unicamp

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

F884i Freitas, André Ricardo Ribas
Investigação sobre a ocorrência de esquistossomose mansônica medular autóctone em uma região com baixa endemicidade (Campinas-SP) / André Ricardo Ribas Freitas. Campinas, SP: [s.n.], 2008.

Orientadores: Luiz Jacintho Silva, Augusto César Penalva Oliveira
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neuroesquistossomose. 2. Medula Espinhal - Doenças.
3. Mielite. 4. Diagnóstico. 5. Esquistossomose. 6. Morbidade.
7. Vigilância Epidemiológica. 8. Epidemiologia. 9. Infecções
Parasitárias do Sistema Nervoso Central. I. Silva, Luiz Jacintho.
II. Oliveira, Augusto César Penalva. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês: Study on the occurrence of spinal cord neuroschistosomiasis mansoni in a low prevalence area (Campinas, SP, Brazil)

Keywords: • Neuroschistosomiasis
• Spinal Cord Diseases
• Myelitis
• Diagnosis
• Schistosomiasis
• Morbidity
• Epidemiologic Surveillance
• Epidemiology
• Central Nervous System Parasitic Infections

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Área de concentração: Ciências Médicas

Banca examinadora:

Prof. Dr. Luiz Jacintho Silva

Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

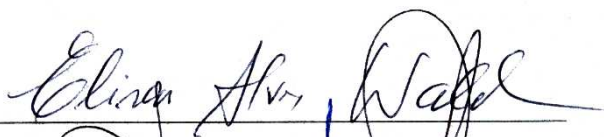
Profa. Dra. Mariângela Ribeiro Resende

Data da defesa: 16 - 02 - 2007

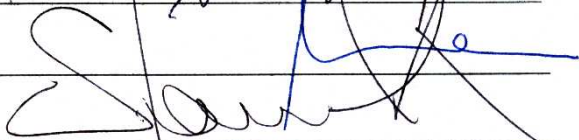
Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Luiz Jacinto da Silva

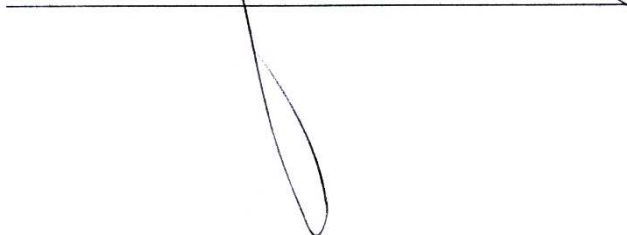
Professor Doutor Eliseu Alves Walman



Professora Doutora Mariângela Ribeiro Resende



Professor Doutor Luiz Jacinto da Silva



Curso de pós-graduação em Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 16/02/2007

*Aos meus pais
Edwal e Marilene,
minha querida esposa
Vanessa e
à minha gorduchinha
Luana
que me encheu a vida de
alegria e felicidade.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Luiz, meu orientador, pela orientação neste trabalho e pelo exemplo de profissional com inteligência aguçada, espírito provocativo e humor sofisticado.

Ao Dr. Augusto César Penalva Oliveira, meu co-orientador, por todo apoio desde o início deste trabalho e por sua dedicação e atenção aos pacientes.

À toda a equipe do Centro de Saúde São Domingos que tanto colaboraram durante a fase inicial deste trabalho, particularmente Nicole, comadre Juliana, Daniel, Mary, Marcão e Fábio.

À Haydee pela amizade, motivação e exemplo de uma profissional dedicada à busca de uma sociedade melhor para todos.

Às colegas, amigas e superpoderosas Mena, Brigina, Salma pela acolhida na COVISA com muito carinho e paciência desde o início de meu novo trabalho.

A todos os colegas da COVISA pela companhia, amizade e apoio, alguns mesmo antes de trabalhar neste departamento, particularmente Naoko, Denize, Márcia, Rodrigo e Maria do Carmo.

Aos amigos e colegas que trabalham na prefeitura e que fazem da convivência uma alegria, particularmente Heloísa, Andréa, Janaína e Ester por tudo que aprendo com vocês, pela delícia de trabalharmos juntos com carinho, amizade e profissionalismo.

À Cristina Restituti, pelas sugestões importantes no uso de sistemas de informação e auxílio na confecção dos mapas.

À Ondina, técnica responsável pelos exames parasitológicos de fezes no Laboratório Municipal de Campinas, cujo cuidadoso livro de anotações permitiu um ótimo levantamento sobre a situação da esquistossomose no município de Campinas.

À Virgília da SUCEN pelas sugestões e discussões a respeito da situação da esquistossomose em Campinas

A toda equipe do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HC-UNICAMP por todo apoio dado quando precisei em especial Mariângela, Gema, Verônica e Eliene.

Ao Prof. Luís Cândido e sua equipe do laboratório de Parasitologia do HC-UNICAMP que desde o início deram apoio moral e retaguarda laboratorial para esta e outras pesquisas com esquistossomose no Centro de Saúde São Domingos.

À Marleide, a sempre vigilante do HMCP-PUC-CAMPINAS, por toda sua dedicação, atenção e exemplo de persistência para conseguir as informações desejadas.

Aos meus irmãos Edwal, Lisandra, Newton, Coragem e Carlos Henrique, sempre oferecendo apoio moral.

À colega e ex-chefe Tereza Jesus Martins pela provocação e questionamentos que deram o incentivo inicial a este trabalho.

À Márcia Santinon do Núcleo de Informática do HC-UNICAMP pelo grande auxílio dado no levantamento dos dados referentes aos exames e procedimentos dos pacientes realizados neste hospital.

A todos os meus amigos que de alguma forma me apoiaram e souberam entender minhas ausências para que pudesse dar andamento neste trabalho

E um agradecimento especial a todos os pacientes que participaram deste estudo e em especial ao Vagner, cuja inquietação e capacidade de superação são exemplos a serem seguidos.

	Pág.
RESUMO	xxxix
ABSTRACT	xxxv
1- INTRODUÇÃO	39
1.1- Aspectos gerais	41
1.2- Espécies que afetam o homem	41
1.3- Esquistossomose no Brasil, Estado de São Paulo e Campinas	42
1.4- Formas clínicas da esquistossomose mansônica	43
1.5- Neuroesquistossomose medular	45
1.5.1- Histórico.....	45
1.5.2- Epidemiologia.....	48
1.5.3- Fisiopatologia.....	50
1.5.4- Manifestações Clínicas.....	54
1.5.5- Diagnóstico.....	55
1.5.6- Tratamento.....	58
1.5.7- Prognóstico.....	59
2- JUSTIFICATIVA	61
3- OBJETIVOS	65
4- METODOLOGIA	69
4.1- Tipo de estudo e local	71
4.2- Sujeitos e seleção	72
4.2.1- Seleção.....	72
4.2.2- Critérios de inclusão.....	73
4.2.3- Critérios de exclusão.....	74

4.3- Variáveis de interesse selecionadas.....	74
4.4- Análise dos resultados.....	76
4.5- Aspectos Éticos.....	77
4.6- Revisão sistemática da literatura.....	77
4.6.1- Bases utilizadas e critérios de inclusão.....	77
4.6.2- Variáveis de interesse e análise realizada.....	78
4.6.3- Critérios de exclusão.....	78
5- RESULTADOS.....	79
5.1- Perfil epidemiológico dos pacientes.....	81
5.2- Apresentação clínica.....	84
5.3- Resultados de exames complementares.....	87
5.4- Revisão sistemática da literatura.....	100
6- DISCUSSÃO.....	107
6.1- A NE medular sob o ponto de vista do controle.....	114
6.2- Considerações finais.....	120
7- CONCLUSÃO.....	123
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127
9- ANEXOS.....	143

LISTA DAS SIGLAS UTILIZADAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
CDC	Center of Disease Control
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
COPT	Circummoval precipitine test (teste de precipitina periovular)
DP	Desvio Padrão
EBV	Vírus Epstein-BAAR
ECP	Esquistossomose Cardio Pulmonar
EHE	Esquistossomose Hepatoesplênica
EHI	Esquistossomose Hepatointestinal
EI	Esquistossomose Intestinal
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (Reação Imunoenzimática)
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
fem.	Sexo feminino
HBV	Vírus da Hepatite B
HC	Hospital das Clínicas
HD	Hipótese Diagnóstica
HE	Hematoxilina Eosina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMG	Hemograma
HSV	Vírus do Herpes Simples
HTLV	Vírus Linfotrópico T Humano

HZV	Vírus do Herpes Zoster
IL	Interleucina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MMII	Membros Inferiores
n.d.	Dado não disponível
n. i.	Dado não informado
NE	Neuroesquistossomose
NVE	Núcleo de Vigilância Epidemiológica
OPG	Ovos por Grama de Fezes
PUC CAMPINAS	Pontifícia Universidade Católica de Campinas
RIFI	Reação de Imuno-Fluorescência Indireta
RNM	Ressonância Magnética Nuclear
SEA	Soluble Egg Antigen (Antígenos Solúveis de Ovos)
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
Th	Linfócito T Helper (auxiliar)
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

LISTA DAS TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Distribuição de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005, segundo sexo.....	82
Tabela 2 Classificação segundo local provável de infecção de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	82
Tabela 3 Frequência de sintomas e tempo decorrido entre início do quadro e apresentação de tal sintoma de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	85
Tabela 4 Frequência de sintomas em pacientes autóctones e importados com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	87
Tabela 5 Frequência de achados laboratoriais inespecíficos alterados de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	89
Tabela 6 Frequência de exames específicos para esquistossomose em 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	90
Tabela 7 Tempo em dias decorrido entre momentos clinicamente relevantes de pacientes autóctones e importados com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	93

Tabela 8	Distribuição de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005, segundo evolução.....	94
Tabela 9	Frequência de sintomas observados antes e após a recuperação em 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	97
Tabela 10	Distribuição das evoluções de pacientes autóctones e importados com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	98
Tabela 11	Frequência de sintomas em pacientes autóctones e importados com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005 após tratamento.....	99
Tabela 12	Comparação entre dados colhidos na literatura e a evolução de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	100
Tabela 13	Distribuição de agentes etiológicos de NE medular em quatro levantamentos da literatura realizados em períodos diferentes*.....	103
Tabela 14	Distribuição de locais de infecção de NE medular por <i>S. mansoni</i> descritos na literatura*.....	103
Tabela 15	Resultado de exames de fezes de pacientes com NE medular confirmada relatados através de séries de casos na literatura e revisão de relatos nos últimos 10 anos.....	104
Tabela 16	Comparação dos efeitos esperados na morbidade medular com o uso dos instrumentos atualmente disponíveis para o controle da morbidade hepatoesplênica.....	119

	Pág.
Figura 1 Radiografia simples durante a injeção de contraste iodado na veia dorsal do pênis de macaco Rhesus. O contraste progride para cima através da veia cava inferior. À direita, após compressão abdominal com uma toalha, o contraste passa para as veias vertebrais (Plexo de Batson, 1940).....	52
Figura 2 Local provável de infecção de Pacientes autóctones infectados em Campinas.....	84
Figura 3 Imagem de ressonância magnética nuclear do paciente 6, note o aspecto arborizado da absorção da captação de contraste magnético de gadolínio. Na medula lombo-sacra, áreas confluentes de hipersinal em T2, com limites mal definidos e focos de impregnação por contraste. Hipersinal em T2 também em níveis torácicos da medula espinal.....	88
Figura 4 Imagem de ressonância magnética nuclear do paciente 2, note o mesmo aspecto arborizado da absorção da captação de contraste magnético de gadolínio nesta imagem de coluna lombar.....	89
Figura 5 Microscopia óptica com coloração HE onde se verifica granuloma em tecido nervosa medular da paciente 6.....	91
Figura 6 Microscopia óptica com coloração HE onde se verifica granuloma em tecido nervosa medular da paciente 6.....	92

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1 Tempo em dias decorrido entre o início do quadro e aparecimento de sintomas.....	86
Gráfico 2 Tempo em dias desde o início do quadro até introdução do esquistossomicida de acordo com evolução.....	95
Gráfico 3 Tempo em dias desde o início do quadro até introdução do corticoesteróide de acordo com evolução.....	96
Gráfico 4 Frequência relativa de sintomas antes e depois da recuperação.....	98

		Pág.
Anexo 1	Termo de consentimento livre e esclarecido.....	145
Anexo 2	Código da CID-9 correspondente às doenças neurológicas selecionadas cujos quadros podem mimetizar neuroesquistossomose.....	147
Anexo 3	Código da CID-10 correspondente às doenças neurológicas selecionadas cujos quadros podem mimetizar neuroesquistossomose.....	149
Anexo 4	Ficha Clínica de Paciente com Neuroesquistossomose.....	151
Anexo 5	Sexo, idade de início, autoctonia e sintomas apresentados por 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	157
Anexo 6	Dados epidemilógicos sobre local provável de infecção de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	159
Anexo 7	Resultados exames de LCR e HMG inicial de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	161
Anexo 8	Freqüência de seqüelas selecionadas apresentadas por 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.....	163



RESUMO

Os programas de controle da esquistossomose têm obtido relativo sucesso ao controlar a morbidade relacionada a altas cargas parasitárias desta doença, sem, no entanto, diminuir a área de transmissão no Brasil. Como a neuroesquistossomose medular é uma forma grave de esquistossomose não relacionada a altas cargas parasitárias existe risco teórico de ocorrer em áreas de baixa endemicidade. O objetivo deste estudo foi estudar a ocorrência da NE (neuroesquistossomose) medular em uma região de baixa endemicidade, região de Campinas, estado de São Paulo. Foi feito um estudo retrospectivo, descritivo de base hospitalar com busca ativa em múltiplas fontes de informação. Utilizou-se como base os dois maiores hospitais públicos da região de Campinas. Os pacientes com diagnóstico de NE medular tiveram seus diagnósticos ratificados por critérios padronizados e baseados em quadro clínico típico, comprovação da infecção por *Schistosoma mansoni* e exclusão de outras causas de mielopatia. Os pacientes foram classificados como autóctones, importados, sem informação e indeterminado. Após esta classificação os dados clínicos e epidemiológicos foram analisados. Foram identificados 27 pacientes com NE medular dos quais 19 (85,2%) homens e 4 (14,8%) mulheres, as idades no momento do diagnóstico foram de 13 a 57 anos (média=31,2; desvio padrão=12,8 e mediana=29). Os pacientes foram classificados quanto ao local provável de infecção da seguinte forma: 14(51,9%) autóctones, 11(40,7%) importados e 2(7,4%) sem informações, não houve paciente classificado como indeterminado. Todos os pacientes importados se infectaram em municípios de áreas de alta endemicidade. A clínica deste grupo de pacientes não foi diferente do encontrado na literatura, nem foi diferente quando comparados os pacientes autóctones com os importados. Houve uma demora média de 70,6 dias (mediana=19; dp=166,9) entre a primeira consulta e o diagnóstico. A demora foi em média 88,1 dias maior entre os pacientes autóctones (média=112 dias; mediana=26; dp=224,3) do que entre os importados (média=23,9 dias; mediana=9; dp=42,7) e esta diferença foi estatisticamente significativa $p=0,0247$. A sensibilidade da sorologia foi de 87,5%, da imunologia de LCR 93,8% e dos exames parasitológicos foi de 40,0%. Apenas 4 (14,8%) tiveram evolução com melhora completa, 6 (22,2%) apresentaram melhora sem limitações, 13 (48,1%) apresentaram melhora com limitações e 4 (14,8%) não apresentaram melhora alguma. Apenas 11 pacientes (41%) com NE medular incluídos neste estudo estavam notificados à vigilância epidemiológica e a informação de que estes pacientes tinham quadros

neurológicos não constavam no banco de informações do SINAN. Concluiu-se que a NE medular ocorre mesmo em áreas de baixa endemicidade e nestas áreas existe uma demora muito grande no diagnóstico, principalmente entre os pacientes autóctones. O exame de fezes não se mostrou sensível para diagnóstico e rastreamento de pacientes vulneráveis a NE medular por se tratarem de pacientes com baixas cargas parasitárias. Portanto métodos diagnósticos mais sensíveis deveriam ser utilizados pelos programas de controle de esquistossomose.



ABSTRACT

Programs for schistosomiasis control have enjoyed relative success in controlling death associated to high parasitary loads for this illness, without, however, decreasing the area of transmission in Brazil. Since spinal neuroschistosomiasis is a grave form of neuroschistosomiasis unrelated to high parasitary loads, there is a theoretical risk of its occurrence even when not in a particularly endemic area. The goal of this study was to study the occurrence of spinal NE (neuroschistosomiasis) in a non-endemic area, the region of Campinas, in the Sate of São Paulo. A retrospective, descriptive, hospital-based study was carried, with information actively sought after from various sources of information. The two largest public hospitals in the region of Campinas were used as bases. The patients diagnosed with spinal NE had their diagnoses ratified according to standard criteria and based on typical clinical status, proof of infection by *Schistosoma mansoni* and the exclusion of other causes for myelopathy. Patients were classified as autochthonous, imported, without information and undetermined. After this classification, the clinical and epidemiological data were analyzed. A total of 27 patients with spinal NE were identified, of which 19 (85.2%) were men and 4 (14.8%) women. The ages on diagnosis ranged from 13 to 57 (average=31.2; standard deviation=12.8 and median=29). The patients were classified as to their probable location of infection the following way: 14(51.9%) autochthonous, 11(40.7%) imported and 2(7.4%) without information. No patients were deemed undetermined. All imported patients were infected in municipalities located in highly endemic areas. Clinical evaluation of this group of patients was no different from that found in the literature, nor was it different when autochthonous patients were compared to imported patients. There was an average period of 70.6 days (median=19; sd=166.9) between the first consultation and diagnosis. The period was on average 88.1 days longer for autochthonous patients (average=112 days; median=26; sd=224.3) than for imported patients (average=23.9 days; median=9; sd=42.7) and this difference was statistically significant $p=0.0247$. Sensitivity of the serology was 87.5%, LCR immunology 93.8% and for parasitological exams it was 40.0%. Only 4 (14.8%) had evolution with complete recovery, 6 (22.2%) presented improvement without limitations, 13 (48.1%) presented improvement with limitations and 4 (14.8%) did not present improvement. Only 11 patients (41%) with spinal NE included in the study had been notified to epidemiological surveillance and the information that these patients had

neurological patterns of symptoms was not present in the SINAN data base. It can be concluded that spinal NE occurs even in non-endemic areas and that diagnosis in such locations can take excessively long, especially for autochthonous patients. Feces exams were not shown to be sensitive for diagnosis and tracing of patients vulnerable to spinal NE since such patients presented low parasitary loads. Therefore more sensitive means of diagnosis should be utilized by schistosomiasis control programs.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Aspectos gerais

A esquistossomose está entre as doenças parasitárias de maior importância epidemiológica do mundo, podendo ser considerada em segundo lugar em impacto à saúde pública, após a malária. Esta doença foi descrita pela primeira vez em 1851 por Theodore Bilharz no Egito, (daí o nome bilharziose como também é conhecida), que descreveu o que hoje chamamos de *Schistosoma haematobium* nos vasos mesentéricos de um paciente submetido à autópsia. Também no Egito ovos de *Schistosoma* já foram encontrados em múmias de 3500 a.C.. No Brasil coube à Pirajá da Silva em 1908 a descrição do encontro de *S. mansoni* (Sambom, 1907), também em autópsia. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 1998), a esquistossomose se distribui por 76 países e afeta 200 milhões de indivíduos, destes de cerca de 100 milhões apresentam alguma manifestação clínica com 20 milhões apresentando formas graves da doença. Ou seja, ainda hoje a esquistossomose é um grande problema de saúde (World Health Organization, 1993; World Health Organization, 1998; World Health Organization, 2001; World Health Organization, 2002; Brasil. Ministério da Saúde, 1998), principalmente nas regiões mais pobres do planeta, estando associada a situações sanitárias precárias e condições sócioeconômicas adversas. No Brasil estima-se que em 2000 haviam 2,5 milhões de infectados, 25 milhões sob risco de infecção em uma área de um milhão de km². (World Health Organization, 2001). Nos últimos anos tem atraído a atenção de pesquisadores europeus e norte-americanos em razão da infecção de cidadãos destas regiões que viajam para regiões endêmicas por motivos de trabalho ou lazer, particularmente eco-turismo (Thors et al. 2006; Agbessi et al., 2006; Grandiere-Perez et al., 2006; Ansart et al., 2005; Greenwald, 2005; Cantiniaux et al., 2004; Ranque et al., 2004; Grobusch et al., 2003).

1.2- Espécies que afetam o homem

A esquistossomose é causada por um verme trematódeo, existem várias espécies que afetam o homem com diferentes quadros clínicos, formas de eliminação, hospedeiros intermediários e distribuição geográfica. Estas espécies compartilham o mesmo padrão de ciclo reprodutivo, que se dá através de ovos eliminados através de excretas

(urina ou fezes), necessidade de hospedeiros intermediários aquáticos (moluscos) e introdução em novo hospedeiro definitivo através de larva aquática que penetra na pele. A distribuição geográfica depende da presença de moluscos capazes de servir de hospedeiros, além das condições sanitárias precárias (Gryseels et al., 2006). O *Schistosoma mansoni* ocorre em 74 países localizados na África, Oriente Médio, América do Sul e Caribe. Seus ovos medem cerca 60 x 140µm, têm espícula lateral e são eliminados pelas fezes, causa principalmente doença intestinal, hepática, cardiopulmonar, neuroesquistossomose (NE) medular e cerebral, é o único que ocorre na América de maneira autóctone. O *S. haematobium* ocorre na África e Oriente Médio e seus ovos medem cerca 60 x 150 µm, têm espículas terminais, são eliminados pela urina e raramente pelas fezes, causa principalmente doença urinária e NE medular. Os *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. malayensis* ocorrem na Ásia (são também chamados de *S. japonicum*-like) os ovos medem cerca 60 x 100 µm, não têm espículas e são eliminados pelas fezes, causam doença hepática, NE cerebral, embora tenham sido descritos raramente casos de NE medular por *S. japonicum*. O *S. intercalatum* ocorre na África os ovos são eliminados pelas fezes, causa doença intestinal branda, não causa NE, é a espécie de menor importância clínica. A presença de espículas nos ovos do *S. mansoni* e *S. haematobium* podem explicar a ocorrência mais comum de casos de NE medular, pois estas espículas dificultariam a progressão destes ovos até o cérebro ao contrário dos ovos do *S. japonicum*. Existem ainda outras espécies da classe *Schistosomatidae* que podem causar dermatite cercarial (ou do nadador) sem, no entanto, chegar à vida adulta no homem.

1.3- Esquistossomose no Brasil, Estado de São Paulo e Campinas

A introdução da esquistossomose na América se deveu provavelmente ao tráfico de escravos africanos infectados (Coura e Amaral, 2004). Ao chegar ao continente americano a espécie *S. mansoni*, encontrou moluscos do gênero *Biomphalaria* (Preston, 1910) que apesar de ser de espécies diferentes das encontradas na África, se mostraram bons hospedeiros intermediários. As outras espécies de *Schistosoma* não tiveram o mesmo sucesso. No estado de São Paulo a primeira descrição de foco autóctone foi na cidade de Santos em 1923 (Silva, 1983), atualmente ocorre principalmente nas regiões do Vale do

Paraíba, Vale do Ribeira, Baixada Santista e a região de Campinas (Camargo-Neves, 2007). Na região de Campinas a primeira descrição de transmissão foi feita em 1960¹ (Magalhães et al., 1967) e a introdução da doença neste município ocorreu provavelmente durante o século XX devida à migração interna de pacientes portadores provenientes da região Nordeste (Lima VLC, 1994; da Silva, 1985; da Silva, 2001). Desde a descoberta deste foco vários estudos têm sido feitos no sentido de entender a dinâmica da transmissão (Lima, 1993; Lima, 1994; Lima, 1995) e caracterizar a linhagem do parasita, que é diferente do ponto de vista morfológico de linhagens de outras regiões do Brasil e do Estado de São Paulo (Melo, 1994).

Hoje o Brasil é país com maior ocorrência de esquistossomose mansônica nas Américas, tanto em números absolutos como em prevalência. Apesar da complexidade e dos vários fatores envolvidos na transmissão da esquistossomose, as áreas com transmissão podem ser classificadas como áreas de alta e baixa endemicidade (Dias et al 1992; Dias et al., 1994). As áreas de alta endemicidade se localizam numa faixa que vai da região norte e leste de Minas Gerais até o estado do Rio Grande do Norte, passando pelos estados da Bahia, Sergipe, Alagoas e Paraíba, além de regiões do estado de Espírito Santo. Estas áreas têm prevalências em geral maiores que 10%, os pacientes muitas vezes têm contagem de ovos nas fezes maiores que 96 OPG e é comum a ocorrência de formas hepatoesplênicas. As áreas de baixa endemicidade localizam em estados como Pará, Ceará, Piauí, Maranhão, Goiás, Distrito Federal, São Paulo, Rio de Janeiro e Paraná. Estas áreas se caracterizam por apresentarem prevalências menores que 10%. Raramente os pacientes apresentam contagem de ovos maiores que 96 OPG e praticamente não ocorrem formas hepatoesplênicas (Rey, 1991).

1.4- Formas clínicas da esquistossomose mansônica

As formas clínicas podem ser agudas ou crônicas. As formas agudas são basicamente a dermatite cercarial, lesão cutânea secundária à penetração da cercaria na pele, e a febre (ou síndrome) de Katayama, que também é chamada de esquistossomose

¹Piza JT e Ramos AS. Os focos autóctones de Esquistossomose no Estado de São Paulo. *Arq Hig Saúde Pub.* 1960 25(86):261-71. *apud* Lima VLC (1994) Esquistossomose no Município de Campinas-SP: processo de introdução e instalação da endemia. *Rev Venez Sociol Antrop* 8, 29-45.

aguda ou toxêmica e ocorre, em geral, após três a nove semanas após a penetração das cercárias, quando estas já se transformaram em vermes adultos e iniciam a oviposição. A toxemia é secundária à hipersensibilidade ao parasita, sendo uma doença característica de pacientes moradores de áreas não endêmicas que se expõem a coleções hídricas contaminadas (Silva, 1983; Jesus et al., 2002). Esta forma cursa com febre, calafrios, tosse, fraqueza, perda de peso, diarreia, vômitos, reações urticariformes, hepatoesplenomegalia e eosinofilia. Estes quadros duram em geral alguns dias, mas chegam a durar até meses e em casos raros podem ser fatais. Estes pacientes apresentam grandes granulomas periovulares necrótico-exsudativos dispersos pelos intestinos, fígado e outros órgãos (Lambertucci, 1993). O tratamento é efeito com a associação entre esquistossomicidas e corticoesteróides.

As formas crônicas podem ser classificadas como intestinal, hepatointestinal, hepatoesplênica e hepatoesplênica descompensada. Esta divisão é clássica, mas obviamente artificial uma vez que existe um *continuum* entre estas formas de evoluções da mesma doença (Lambertucci JR, 1993). A evolução para pior é influenciada por características individuais do sistema imunológico, mas depende fundamentalmente de re-exposições freqüentes e conseqüentes altas cargas parasitárias. Portanto as formas hepatoesplênicas são mais freqüentes em áreas de alta endemicidade e muito raras em áreas de baixa endemicidade. A forma intestinal na maioria dos pacientes é assintomática, mas pode cursar com cólica, tenesmo e diarreias esporádicas e até com enteropatia perdedora de proteínas e diarreia sanguinolenta. Existem pacientes que apresentam polipose colônica e esta última forma parece ser mais freqüente no Egito. Os principais achados anatomopatológicos são granulomas periovulares principalmente nos intestinos (Gryseels et al., 2006; Lambertucci, 1993). Nas formas hepatointestinais os pacientes adicionam ao quadro anterior graus variados de hepatomegalia com múltiplos granulomas hepáticos e com fibrose periportal de leve a moderada. Os pacientes com esquistossomose hepatoesplênica apresentam fibrose periportal intensa e esplenomegalia que pode ser muito pronunciada. Estes quadros representam uma evolução para pior dos anteriores e estão associados às altas cargas de *S. mansoni*. Nestes quadros os pacientes já apresentam granulomas menores como conseqüência de modulação da resposta imune (Pearce et al., 2004; Stadecker et al., 2004), a fibrose periportal mais grave, pode levar à hipertensão portal (Lambertucci, 1993; Gryseels et al., 2006). Na evolução os pacientes podem ter quadros de esquistossomose

hepatoesplênica descompensada com ascite e varizes esofagianas secundárias a esta hipertensão no sistema porta. Apesar de a função hepática ser preservada, estes pacientes podem ir a óbito por hemorragias digestivas. Uma complicação importante da esquistossomose hepatoesplênica é a esquistossomose cardiopulmonar (ECP) com hipertensão pulmonar levando a *cor pulmonale*, estes quadros são devidos à embolização de ovos de *Schistosoma* para o pulmão, através de circulação colateral, causando arterite pulmonar (Lambertucci, 1993). O rim também pode ser afetado na esquistossomose por deposição de complexo antígeno-anticorpo com glomerulonefrite, que em geral se apresenta com síndrome nefrótica podendo levar à insuficiência renal terminal. A lesão renal é mais freqüente em pacientes com formas hepatoesplênicas, mas também podem acontecer em pacientes com esquistossomose intestinal (Lambertucci et al., 2000; Richter, 2003).

As formas ectópicas da esquistossomose mais importantes são neurológicas e podem ser medulares ou cerebrais, mas também pode haver casos de esquistossomose ectópica na pele, pulmão, tuba uterina e outras vísceras (Lambertucci JR, 1993).

1.5- Neuroesquistossomose medular

1.5.1- Histórico

O SNC humano pode ser afetado por infecções das várias espécies do gênero *Schistosoma* que infestam o homem, excluindo o *S. intercalatum*. Em outras espécies de trematódeos existem exemplos de quadros clínicos neurológicos até mesmo devido às espécies da classe *Schistosomatidae* aviários como a *Trichobilharzia regenti* que podem causar lesões cerebrais ou medulares em aves aquáticas, mas, no homem, estas espécies causam apenas dermatite do nadador nos países temperados (Horak et al, 1999; Kolarova et al, 2001; Hradkova e Horak, 2002). O primeiro caso humano de lesão neurológica por *Schistosoma* foi descrito em 1889 por Yamagiwa² na necropsia um

²Yamagiwa, K. Contribution to the etiology of Jacksonian epilepsy. Pathological changes of the cerebral cortex caused by distoma eggs. Tóquio Igakai Zasshi (Jour. Tokio. Méd. Assn.)**3**: 18, 1889. *Adup* Faust EC. An inquiry into the ectopic lesions in schistosomiasis. Am J Trop Med 1948; **28**:175-99.

paciente portador de epilepsia que apresentou granulomas cerebrais. Curioso o fato de que o *S. japonicum* foi descrito 15 anos depois, fato que permitiu a identificação, a posteriori, dos ovos presentes naqueles granulomas encontrados (Ferrari, 1999; Silva et al., 2004). Em 1905, Shimamura e Tsunoda demonstraram pela primeira vez a presença de *S. japonicum* na medula de um paciente com quadro de mielite transversa³. Apesar de o *S. japonicum* ter sido a primeira espécie descrita como causadora de lesão medular, esta espécie é a que tem sido reportada menos frequentemente como causadora de lesão medular entre os *Schistosoma*. O primeiro caso de lesão medular causada por *S. mansoni* foi descrito em 1930 por Muller e Stender em um paciente de 26 anos que havia estado no Brasil⁴. Em 1948, Faust publica uma revisão sobre os 82 casos de esquistossomose ectópica descritos até então (Faust EC, 1948). Dentre estes havia 56 pacientes com acometimento cerebral e 8 com lesões medulares. Já naquela ocasião o autor destaca a importância desta forma da doença já que o número de casos não era desprezível e as conseqüências eram em geral devastadoras. “Nos relatos de casos, tem sido costumeiro a maioria dos escritores se referirem à esquistossomose ectópica como rara ou muito rara. Essas designações não são mais aplicáveis, apesar de essas síndromes serem relativamente infreqüentes” (Faust EC, 1948). No mesmo ano Kane e Most fazem outra grande revisão na literatura sobre lesões neurológicas causadas por *Schistosoma*, aí incluídas a forma medular e cerebral e chamam atenção para a ocorrência de 25 casos neuroesquistossomose cerebral japônica entre combatentes norte-americanos da Segunda Guerra Mundial durante a os anos de 1944 e 1946 (Kane CA; Most H, 1948). Neste estudo os autores já recomendam que “Cuidadosos e repetidos exames de fezes são importantes no diagnóstico clínico, mas o tratamento específico não deve ser adiado se há evidências adequadas para diagnóstico presuntivo, mesmo por que todos os exames de fezes podem ser negativos para ovos mesmo quando o paciente já tiver sintomas neurológicos”. Naquela ocasião 88% (22 casos) dos exames de fezes iniciais dos pacientes militares norte-americanos com NE cerebral japônica foram negativos na primeira amostra e 40% (10 casos) permaneceram negativos após várias amostras seriadas mesmo tendo confirmação com biópsia de SNC ou em

³Apud Faust EC. An inquiry into the ectopic lesions in schistosomiasis. Am J Trop Med 1948; **28**:175-99.

⁴Muller HR, Stender A. Bilharziose des Rückenmarkes unter dem Bilde einer Myelitis dorso-lumbalis transversa completa. Arch Schiffs Tropen-Hyg **34**: 527-538, 1930. apud Kane CA, Most H (1948) Schistosomiasis of the central nervous system: experiences in World War II and review of the literature. Arch Neurol Psychiatry **59**, 141-183.

necropsia. Apesar de os autores estarem se referindo à NE cerebral japônica o mesmo alerta é válido para a NE medular mansônica, ainda hoje.

Até a década de 1980 a lesão medular pelo *Schistosoma* foi, na maioria dos casos publicados, confirmada através de fragmentos de tecido nervoso, seja através de biópsia ou de necropsia. Em 1985 Scrimgeour e Gadjusek publicaram revisão da literatura entre os anos de 1930 e 1984 em que identificaram 52 casos de NE medular mansônica e 12 casos de NE medular hematúria confirmados por exame anatomopatológico de medula, na ocasião, os autores destacam a importância de se suspeitar de NE qualquer paciente que teve exposto ao risco de contrair esquistossomose e apresentem quadros neurológicos (Scrimgeour e Gadjusek, 1985). Nesta revisão, 22 dos 52 pacientes (43,3%) com NE medular pelo *S. mansoni* haviam contraído a doença no Brasil. Os autores reforçam que os pacientes em geral não tinham anteriormente nenhuma manifestação de esquistossomose e que apenas 22% dos portadores de *S. mansoni* tiveram ovos encontrados nas fezes ou biópsia de reto e apenas 25% dos portadores de *S. haematobium* tiveram ovos encontrados na urina ou fezes (Scrimgeour e Gadjusek, 1985). Esta dificuldade de encontro de ovos não é casual e nem uma ocorrência anormal. Faz parte do padrão de achados laboratoriais da doença. Apesar de já haver alguns exames sorológicos que poderiam confirmar a infecção pelos parasitas mesmo sem achado de ovos, o diagnóstico da NE medular ainda era muito difícil e controverso naquela época. Se de um lado a sorologia muitas vezes se mantém positiva após a cura parasitológica, de outro lado não seria justificável fazer biópsia de medula, podendo piorar a lesão, apenas para confirmação de diagnóstico (Livramento et al., 1986; Haribhai et al., 1988; Peregrino et al., 1988; Bloom e Freed, 1990). Em 1984 o editorial da revista MMWR (Mortality and Morbidity Weekly Report) do CDC (Center of Disease Control) publicou os casos de 18 estudantes que estiveram no Quênia dos quais 15 apresentaram infecção pelo *S. mansoni*. Destes dois tiveram NE medular (Center of Disease Control, 1984). Na ocasião a Nota Editorial propõem um critério de diagnóstico que acabou se tornando clássico. Trata-se da utilização do conceito do **diagnóstico presuntivo** que é baseado em:

- sintomas medulares torácicos baixos ou lombares altos,
- demonstração de exposição ao *Schistosoma* por métodos parasitológicos ou imunológicos e
- exclusão de outras causas de mielite.

Desde então este tem sido o critério mais utilizado na literatura internacional (Chen et al., 2006; Kim et al., 2006; Camargos et al., 2005; Kamel et al., 2005; Tesser et al., 2005; Carod-Artal e Vargas, 2004; Carod Artal et al., 2004; Koulet al., 2002; Razdan et al., 1997; Haribhai et al., 1991).

Com a melhoria dos métodos imunológicos e dos exames de imagem, com a introdução da Tomografia Computadorizada (TC) e principalmente da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) o diagnóstico diferencial com outras causas de mielopatia tem sido facilitado levando a um aumento significativo no interesse por esta forma de esquistossomose nas últimas décadas (Artal et al., 2006; Bartolucci et al., 1999; Grande et al., 1996; Leite et al., 2000; Peregrino et al., 2002; Saleem et al., 2005; Sanelli et al., 2001; Silva et al., 2004). Isto pode explicar, pelo menos em parte, a grande quantidade de trabalhos que vêm sendo publicados nesta área. A NE medular que desde o início do século XX até meados da década de 1980 era considerada uma curiosidade de tão rara. Nos últimos anos tem atraído o interesse de inúmeros pesquisadores e é considerada umas das formas de esquistossomose que deve ser reavaliada do ponto de vista da carga da doença pelos órgãos de saúde pública (Richter, 2003).

1.5.2- Epidemiologia

O conhecimento da epidemiologia da NE medular tem sido construído com base em relato de casos ou de séries de casos. Não existem na literatura estudos que permitam avaliação da incidência ou prevalência na população exposta ao risco de esquistossomose, nem em área de alta endemicidade, nem em área de baixa endemicidade. As séries de casos publicadas enfocam os aspectos clínicos e contribuem pouco para o

conhecimento de aspectos epidemiológicos desta doença. O levantamento de Scrimgeour e Gadjusek que cobriu toda literatura internacional até 1984 identificou 64 pacientes (12 por *S. haematobium* e 52 por *S. mansoni*) descritos na literatura, (Scrimgeour e Gadjusek, 1984) utilizando critério de confirmação o diagnóstico anatomopatológico. Ferrari realizou outro levantamento bibliográfico utilizando como confirmação diagnóstica o critério CDC (vide item **1.5.5. Diagnóstico**, abaixo) este estudo compreendeu os anos de 1930 a 1996 (66 anos) nas bases de dados LILACS e MEDLINE, nas línguas portuguesa, inglesa, francesa e espanhola. Na ocasião a autora identificou 280 pacientes com NE medular descritos na literatura, dos quais 231 tinham informações que permitiam uma análise detalhada dos quadros clínicos (Ferrari, 1999). O predomínio foi do sexo masculino (73,4%) e a idade média=25,9 anos; DP=13,71. O agente foi identificado em 211 destes casos dos quais 181 (85,8%) a espécie responsável foi o *S. mansoni* e 29 (13,7%) foi *S. haematobium*. Ambos os estudos apontaram algumas características frequentes nos pacientes de NE medular:

- idade entre a 2^a e 4^a década;
- predomínio do sexo masculino;
- baixas cargas parasitárias até então sem esquistossomose sintomática e portadores de formas intestinal ou hepatointestinal. (EI ou EHI);
- pacientes podem ser de área endêmica ou de área não endêmica com exposição eventual ao risco de infecção.

A proporção de pacientes com esquistossomose que evolui para NE medular é desconhecida. Estudo realizado na Bahia com 212 pacientes com lesão medular não traumática demonstrou que 9,9% (21 casos) dos pacientes tinham etiologia esquistossomótica (Peregrino et al., 1988), em outro estudo semelhante realizado no Hospital Sarah de Brasília com 231 pacientes, esta etiologia correspondeu a cerca de 6% dos pacientes (13 casos) de lesão medular não traumática atendidos em 4,5 anos (Carod Artal et al., 2004). Existem vários indícios de que esta doença tem sido subdiagnosticada (Scrimgeour, 1981; Joubert et al., 1990; Scrimgeour, 1991; Naus et al., 2003) nas áreas endêmicas, em função da dificuldade de acesso a métodos de

diagnóstico mais sofisticados e pelo próprio desconhecimento em relação a esta doença por parte dos médicos. Esta situação que vem sendo modificada nos últimos anos, particularmente no Brasil, por melhoria nas ferramentas diagnósticas e ampliação do acesso aos serviços hospitalares.

Não existem trabalhos especificamente sobre a ocorrência de NE medular autóctone em áreas de baixa endemicidade. Mesmo assim várias informações da literatura apontam para esta possibilidade:

- o fato de que a maioria dos pacientes de NE medular serem portadores de formas intestinais e com baixas cargas parasitárias (Gonçalves et al., 1995; Pittella, 1997; Pittella, 1991);
- a ocorrência de NE medular em turistas estrangeiros que se expuseram apenas esporadicamente em áreas de transmissão de esquistossomose (Gellido et al., 2000; Junker et al., 2001; Center of Disease Control, 1984);
- a ocorrência de NE medular em pacientes que, apesar de moradores de áreas hiperendêmicas, reportaram contatos únicos com coleções hídricas contaminadas (Lambertucci et al., 2005);
- a ocorrência de NE em pacientes moradores de áreas urbanas que, em geral, têm contato esporádicos com focos de transmissão (Drumond et al., 2006);
- a existência de pacientes que apresentam NE medular durante quadros de esquistossomose aguda (Center of Disease Control, 1984; Lambertucci et al., 2005).

Apesar da gravidade das seqüelas e das incapacidades causadas a morbidade geral desta forma de esquistossomose ainda não foi bem avaliada sob o ponto de vista da saúde pública (World Health Organization, 1998; Richter, 2003; Drumond et al., 2006).

1.5.3- Fisiopatologia

O conhecimento sobre a fisiopatologia da NE medular tem se desenvolvido bastante nos últimos anos, embora ainda permaneçam algumas lacunas. Sabe-se que granulomas periovulares desempenham papel central na lesão medular (Pittella, 1991;

Pittella, 1997). Embora possam ser encontrados sinais de vasculite com depósito de imunocomplexos próximos aos granulomas (Queiroz et al., 1979), acredita-se que estes achados tenham um papel secundário na lesão. O efeito de massa produzido pelo granuloma e o edema ao redor podem levar à compressão de estrutura internas ao canal medular causando lesões isquêmicas secundárias e definitivas. A teoria mais aceita na atualidade para explicar a localização dos ovos na medula é a de que estes cheguem através do plexo de Batson por embolização de ovos ou através migração anômala de vermes que fariam oviposição próximo à medula (Pittella, 1991; Pittella, 1997). Este plexo foi descrito pela primeira vez em 1940 por Batson que pretendia explicar um mecanismo para a dispersão de metástases para o SNC (Batson, 1940). Trata-se de uma rede venosa avalvular que interliga a veia cava inferior com as veias vertebrais, conforme pode ser observado na Figura 1. Este plexo permite a embolização de ovos sem a necessidade de circulação colateral ou *shunts* venosos, vistos apenas nas formas de EHE e ECP. O tamanho menor do ovo do *S. japonicum*, a ausência de espícula e sua forma arredondada permitem que ele alcance o cérebro com maior facilidade, mesmo nas fases iniciais da doença através destas anastomoses. Já os ovos do *S. mansoni* e do *S. haematobium*, pelo seu tamanho maior, formato ovalado e presença de espículas (terminal no hematóbio e lateral no mansoni) causam normalmente, na ausência de hipertensão portal (EI e EHI), quadros medulares baixos, ou menos freqüentemente medulares altos (Pittella, 1997). Quando estes ovos atingem o cérebro na ausência de hipertensão portal é mais comum que as lesões se localizem nas áreas posteriores como lobo occipital e cerebelo. A possibilidade de estes ovos chegarem aos locais de lesão através da oviposição ectópica é reforçada pelo encontro de vários ovos muito próximos ou até formando verdadeiros cordões em algumas situações. Além disto, já se encontraram casais de vermes próximos a estes locais em veias medulares.

A diferença encontrada entre os sexos pode ser explicada pela maior freqüência de esquistossomose no sexo masculino e por diferenças anatômicas entre e as pelves dos dois sexos.

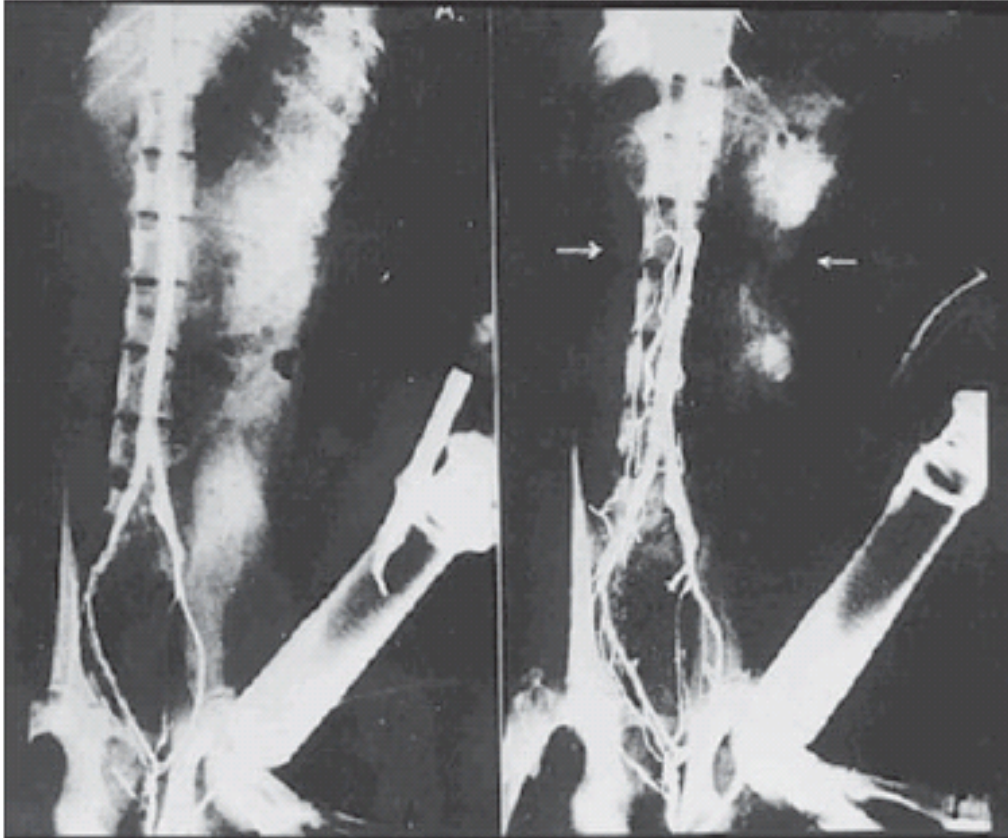


Figura 1- Radiografia simples durante a injeção de contraste iodado na veia dorsal do pênis de macaco Rhesus. O contraste progride para cima através da veia cava inferior. À direita, após compressão abdominal com uma toalha, o contraste passa para as veias vertebrais (Plexo de Batson, 1940)⁵.

A ocorrência de maior proporção de casos NE medular entre portadores de forma iniciais da esquistossomose (EI e EHI) quando comparado com formas avançadas (EHE e ECP) parece ter razões imunológicas e hemodinâmicas. Pittella e Lana-Peixoto realizaram extensos estudos sobre ocorrência de ovos de esquistossoma em tecidos nervosos de necropsias e encontraram ovos no cérebro em 26% dos pacientes com formas hepatoesplências e 61,1% dos pacientes com formas cardiopulmonares (Gonçalves et al.,

⁵Fotografia extraída de: Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surgery* 1940;**112**(1):138-49.

1995; Pittella ; Lana-Peixoto, 1981). Apenas 10% dos pacientes com formas avançadas que têm ovos no SNC em necropsia apresentavam sintomas neurológicos durante a vida (Gonçalves et al., 1995). Este mesmo autor observou que as reações periovulares no SNC eram mais intensas nos pacientes com formas medulares de NE, com granulomas necrótico-exsudativos típicos das fases iniciais da doença (EI e EHI). Já os pacientes com formas de EHE ou ECP apresentavam reações periovulares discretas sem reação granulomatosa ou com granulomas menores em estágios não produtivos localizados em várias regiões do SNC (Pittella, 1989; Pittella, 1991; Pittella, 1997; Gonçalves et al., 1995; Pittella e Lana-Peixoto, 1981). Um dos mecanismos propostos para explicar a maior dispersão dos ovos no caso dos pacientes com EHE e ECP é que neste caso os ovos chegariam ao SNC por *by pass* através da circulação colateral tipo porta e *shunt* arterio-venoso intrapulmonar, secundários às alterações hemodinâmicas próprias destas formas avançadas da esquistossomose. Portanto, nos pacientes com esquistossomose nas formas iniciais há um predomínio das formas medulares por ser o plexo de Batson o caminho mais viável de os casais de verme ou seus ovos atingirem o SNC. Já nas formas mais avançadas da esquistossomose há uma ampla dispersão de ovos pelo SNC através das anastomoses, mas poucos destes ovos causam sintomas uma vez que os granulomas induzidos por estes são menos exuberantes.

1.5.3.1- NE e a resposta imune

A diminuição da resposta imunológica aos ovos faz parte do fenômeno denominado de modulação da resposta imune. E ocorre durante a evolução da doença. Sabe-se que os linfócitos T-CD₄⁺ (T-helper) desempenham papel central na formação do granuloma, tanto é que em ratos sem timo não há formação de granulomas e pacientes com depleção de T-CD₄⁺ os granulomas formados são, em geral, menores (Pearce et al., 2004; Stadecker et al., 2004; Wynn et al., 2004). Nos quadros iniciais da esquistossomose há um predomínio da ação dos linfócitos T-helper (Th) com padrão de resposta Th1 produzindo INF- γ , IL-2, TNF- α esta fase dura em média de 5 a 6 semanas nos modelos murinos que corresponderiam à fase aguda da doença no homem (Febre de Katayama) (Pearce et al., 2004; Stadecker et al., 2004; Wynn et al., 2004). Com a evolução esta resposta passa a ser

substituída pela resposta tipo Th2 e suas citocinas associadas são IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Nesta fase é mais comum a ocorrência de NE medular conforme evidenciado pelo encontro de concentrações elevadas destas citocinas tanto no LCR quanto no soro dos pacientes com NE medular pesquisados por Ferrari e colaboradores (2006). Esta autora também encontrou uma concentração das citocinas de tipo Th1 menor em pacientes com NE medular que nos pacientes do grupo controle. Ou seja, a NE medular parecer ser mais freqüente em pacientes cuja resposta imunológica é a tipo Th2 polarizada que corresponde à fase crônica inicial do paciente com esquistossomose, logo após a fase aguda da doença.

Com a evolução da esquistossomose a resposta Th2 polarizada passa a ser atenuada por linfócitos T-supressores, que modulam a resposta imune, diminuindo a produção de citocinas, inibindo a formação dos granulomas e diminuindo o tamanho dos granulomas formados (Pearce et al., 2004; Stadecker et al., 2004; Wynn et al., 2004), situação observada nos pacientes com EHE e ECP. Isto poderia explicar a razão pela qual existem muitos pacientes com formas de EHE e ECP que têm múltiplos ovos no SNC e não apresentam sintomas. (Ferrari et al., 2006; Pittella, 1991; Pittella, 1997).

1.5.4- Manifestações Clínicas

O quadro clínico típico da NE medular é agudo ou subagudo e cursa com dor lombar com ou sem irradiação para membros inferiores, evoluindo com diminuição da força muscular nestes membros, podendo ainda apresentar alterações sensitivas como hipoestesia, parestesia e disestesia. Clinicamente pode se ter comprometimento medular, mielorradicular ou radicular puro, com lesões em vários seguimentos da medula. Em lesões altas com secção funcional da medula pode haver sinais de liberação piramidal como Babinsky ou hiperreflexia nos MMII. Em lesões mais baixas como de cauda equina encontra-se hipo ou arreflexia nos MMII e reflexo cutâneo-plantar irresponsivo. Pacientes com NE medular costumam apresentar retenção urinária e fecal, ou outras alterações esfinterianas, além de disfunção erétil. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e estabelecimento do quadro completo é normalmente de alguns dias até algumas semanas (Lambertucci et al., 2005; Ferrari, 1999; Ferrari, 2004). Em geral estes pacientes

não apresentam sintomas sistêmicos. Alguns pacientes podem apresentar cefaléia, vômitos e outros sinais de irritação meníngea como sinais de Kernig, Brudzinsky ou rigidez de nuca. Quando há radiculite pode haver sinal de Lasegue.

1.5.5- Diagnóstico

1.5.5.1- Exames laboratoriais gerais

Os exames inespecíficos podem sugerir a etiologia num paciente com clínica sugestiva. O exame de rotina de LCR pode mostrar alterações em grande porcentagem de casos como aumento de proteínas em 95,0% dos casos, aumento de leucócitos (em 90,8%), em geral com predomínio de linfócitos e presença de eosinófilos (em 40,8%). Apesar de muito sugestiva de NE medular a ocorrência de pleocitose, hiperproteínoorraquia e eosinofilia no LCR nem sempre estão presentes (Livramento et al. 1985). No hemograma pode haver graus variados de eosinofilia absoluta e relativa.

1.5.5.2- Exames laboratoriais específicos

Os exames atualmente disponíveis que podem comprovar a infecção pelo esquistossoma podem ser parasitológicos (que buscam identificar os ovos do parasita) ou imunológicos (que buscam identificar anticorpos contra o parasita no soro ou no LCR). Dentre os exames parasitológicos a biópsia de medula só é utilizada hoje em dia naqueles casos em que, após investigação extensa, ainda há a necessidade de se descartar um tumor (Lambertucci et al., 2005; Ferrari, 1999; Ferrari, 2004). A biópsia de reto com busca de ovos mostra uma positividade de 88,9% (Ferrari et al., 2004). O exame de parasitológico de fezes é muito utilizado, mas tem mostrado sensibilidade baixa (Lambertucci et al., 2005; Ferrari, 1999; Ferrari, 2004).

Os exames imunológicos no soro mais usados procuram revelar presença de anticorpos contra antígenos ovulares solúveis (SEA, do inglês *soluble egg antigen*), antígenos de tubo digestivo de vermes adultos ou antígenos de cercárias. As técnicas mais

utilizadas para sorologia são reação imunoenzimática (ELISA do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) ou reação de imuno-fluorescência indireta (RIFI). Já o exame imunológico do LCR apresenta positividade variável dependendo da técnica usada. Tesser e colaboradores (2005) encontraram positividade de 68,2%, numa série de 22 pacientes que usou método de RIFI com antígeno de tubo digestivo de verme adulto e não teve controle negativo (Tesser et al., 2005). Ferrari e colaboradores (1995) encontraram sensibilidade de 56% e especificidade de 95% numa série de 54 pacientes utilizando pesquisa de anti-SEA IgG através de ELISA no LCR, tendo como grupo controle negativo pacientes portadores de sorologia positiva para esquistossomose (anti-SEA IgG ELISA no sangue positiva) (Ferrari et al., 1995). Demonstrando que, apesar da baixa sensibilidade, este exame consegue alta especificidade, sendo um ótimo exame confirmatório.

Além dos exames já citados é fundamental a investigação no sentido de descartar outras causas de mielopatia (vide abaixo em **1.5.5.4. Critério diagnóstico**).

1.5.5.3- Exames de imagem

Os exames de RMN como a TC são importantíssimos para investigar quadros medulares. Na NE medular a RMN pode mostrar área com aumento de volume no local afetado ou apenas área hipercaptante de contraste paramagnético em T2. O aspecto da imagem pode ser de captação linear ou mais frequentemente aspecto granuloso que já foi chamado também de aspecto arborizado, que apesar de poder estar presente em outras doenças é bastante sugestivo de NE medular. A tomografia computadorizada (TC) tem uma sensibilidade menor e em alguns casos pode evidenciar aumento do volume em massa hipercaptante de contraste (Artal et al., 2006; Bartolucci et al., 1999; Grand et al., 1996; Leite et al., 2000; Peregrino et al., 2002a; Saleem et al., 2005; Sanelli et al., 2001; Silva et al., 2004b; Batson, 1940; Faria et al., 2002). A mielografia hoje em dia está praticamente abandonada.

1.5.5.4- Critério diagnóstico

O diagnóstico mais utilizado para esta forma de esquistossomose é baseado nos critérios do CDC, ou seja:

- sintomas medulares torácicos baixos ou lombares altos,
- demonstração de exposição ao *Schistosoma* por métodos parasitológicos ou imunológicos e
- exclusão de outras causas de mielite.

O único aspecto deste critério que é objeto de controvérsia é quanto à demonstração da infecção pelo *Schistosoma*. Alguns autores propõem que sejam utilizados apenas exames parasitológicos ou imunológicos de LCR como confirmatórios de infecção os exames sorológicos uma vez que pode haver positividade no soro sem infecção ativa pelo parasita (Peregrino et al., 1988). Esta preocupação parece relevante principalmente em áreas de alta endemicidade onde a exposição prévia a antígenos do *S. mansoni* é elevada. O problema é que a sensibilidade dos exames parasitológicos é muito baixa. Nos exames de fezes de pacientes com baixas cargas parasitárias, que é a regra entre os pacientes com NE medular, a sensibilidade é baixa mesmo quando realizadas em amostras seriadas (Rabello, 1997). O exame de biopsia de reto tem uma sensibilidade melhor (88,9%) (Ferrari et al., 2004), mas é insuficiente descartar a etiologia esquistossomótica. Apesar da alta especificidade (95%) dos vários exames imunológicos de LCR sua sensibilidade é apenas 56% (Ferrari et al., 1995). Nos últimos anos está se formando um consenso de que, se a investigação complementar conseguir excluir as principais causas de lesão medular não traumática, todo indício de infecção por *Schistosoma* deve ser considerado, seja exame direto de ovos, detecção de anticorpos no LCR ou soro. Esta tem sido a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil, através da Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil. Ministério da Saúde, 2006). Recentemente a maioria dos autores tem utilizado este o critério CDC em publicações nacionais e internacionais (Van e Perquin, 2000; Koul et al., 2002; Paz; Valente et al., 2002; Carod-Artal et al., 2004a; Carod Artal et al., 2004b; Camargos et al., 2005; Kamel et al., 2005; Tesser et al., 2005; Chen et al., 2006; Kim et al., 2006).

Uma investigação complementar adequada deve ser feita para excluir as principais causas de lesão medular. Dentre as causas de lesão medular que necessariamente devem ser excluídas para um diagnóstico diferencial adequado estão as seguintes:

- **Infeciosas bacterianas:** tuberculose, sífilis, abscessos, doença de Lyme;
- **Infeciosas virais:** citomegalovirus, poliovirus, enterovirus, HZV, HSV-1, HSV-2, HIV, HTLV, EBV, HBV;
- **Outras infecções:** cisticercose, toxoplasmose, doença de Chagas, infecções fúngicas;
- **Não infecciosas:** neoplasias, lupus eritematoso sistêmico, vasculite auto-imune, vasculopatia diabética, deficiência de vitamina B₁₂, esclerose múltipla, polirradiculoneurite, Guillan-Barré, hérnia de disco, seringomielia.

1.5.6- Tratamento

O tratamento é feito através de corticoesteróide e esquistossomicida. A função do corticoesteróide é diminuir a inflamação e regredir o granuloma e é tão ou mais importante que o próprio esquistossomicida. Este último tem a função de eliminar a produção de ovos ao matar os vermes adultos e indiretamente diminuir a produção de antígenos ovulares solúveis (SEA, do inglês *soluble egg antigen*) que são estímulos importantes na manutenção dos granulomas. Em determinados casos pode ser necessário procedimentos cirúrgicos para descomprimir estruturas do canal medular. Caso contrário o tratamento é clínico (Ferrari, 2004; Silva et al., 2004a). O esquistossomicida utilizado pode ser o oxamniquine (dose 15mg/kg para adultos e 20mg/kg para crianças até 15 anos) ou praziquantel (60mg/kg para crianças até 15 anos e 50mg/kg para adultos), ambos em dose única (Brasil. Ministério da Saúde, 2006; Rabello, 1997). A dose do corticoesteróide é o equivalente a prednisona 1mg/kg/dia, devendo ser mantido por seis meses com retirada cuidadosa, já que os pacientes podem apresentar recaídas durante a retirada.

Outros cuidados complementares envolvem adequada abordagem integral com reabilitação psicossocial e fisioterapia motora, sondagem vesical intermitente, profilaxia de escaras, dentre outros. Deve-se ter cuidados especiais com os aspectos urodinâmicos

(Brasil. Ministério da Saúde, 2006; Ferrari, 2004; Silva et al., 2004a). Pode ser necessário o uso de laxantes ou clisteres para os pacientes com retenção fecal importante.

1.5.7- Prognóstico

A evolução depende fundamentalmente do diagnóstico e tratamento precoces, embora os sintomas e alterações urológicas funcionais nem sempre respondam bem ao tratamento mesmo que precoce (Silva et al., 2004b; Lima, 2004). Os pacientes podem recuperar a motricidade, a sensibilidade, o controle dos esfíncteres e da função erétil, ou podem manter qualquer combinação de ausência de recuperação de alguma das funções citadas, embora as alterações urodinâmicas não tenham mostrado melhora significativa em pacientes submetidos ao tratamento (Lima, 2004). Em uma série de 63 casos com investigação e tratamento seguindo protocolo adequado Ferrari e colaboradores (2004) encontraram recuperação total em 31,7% (20) dos pacientes, 28,3% (18) dos pacientes teve recuperação parcial sem limitação funcional, 25,4% (16) dos pacientes teve recuperação parcial com limitações funcionais e 14,3% (9) dos pacientes não teve melhora alguma (Ferrari et al., 2004). Não houve óbitos nesta série de casos. Dentre as seqüelas apontadas estão paraplegia, paraparesia, disfunção de esfíncter vesical ou anal, disfunção sexual, perda definitiva da sensibilidade nas áreas afetadas ou ainda parestesias e disestesias (Peregrino et al., 1988; Ferrari et al., 2004) Estudos detalhados realizados sobre os aspectos urológicos por Lima (2004) no Hospital da Restauração em Recife-PE demonstram que após 9 meses de tratamento 52 (80,0%) entre 65 pacientes estudados apresentavam alterações no exame de urodinâmica e 45 (69,2%) apresentavam alterações no exame de uretrocistografia miccional (Lima, 2004).

2- JUSTIFICATIVA

Hoje é consenso mundial de que o controle da esquistossomose deve visar à diminuição da morbidade (World Health Organization, 1993; World Health Organization, 1998; World Health Organization, 2001; World Health Organization, 2002). A esquistossomose em áreas de baixa endemicidade não cursa com altas cargas parasitárias e, portanto não evolui para formas EHE, sendo considerada muito mais como um problema potencial que um problema de fato (World Health Organization, 2001). Por este motivo a importância clínica e epidemiológica desta doença nestas áreas tem sido repetidamente questionada pelos órgãos de saúde pública com descontinuidade dos programas de controle, inclusive no estado de São Paulo.

Entre 1998 e 2001 foram diagnosticados quatro casos de NE medular em moradores atendidos pelo Centro de Saúde São Domingos, enquanto o autor desta pesquisa trabalhava como coordenador desta Unidade Básica de Saúde localizada na região correspondente ao Distrito Sul em bairro da periferia da cidade de Campinas, município de baixa endemicidade (Freitas e Oliveira, 2001; Freitas et al., 2002). Estes pacientes haviam se contaminado nas lagoas próximas àquele bairro. A ocorrência destes quatro casos poderia ser uma concentração casual ou poderia ser um padrão que apesar da baixa frequência, se estendesse por outras regiões da cidade. Existem poucas informações na literatura sobre a epidemiologia desta doença. Embora teoricamente o risco para ocorrência de NE medular exista em qualquer nível de endemicidade, não há relatos na literatura internacional que relacionem esta forma de esquistossomose com áreas de baixa endemicidade. Queiroz e colaboradores (1979) descreveram um caso de NE medular em paciente procedente da região de Campinas, sem poder definir o local de infecção (Queiroz et al., 1979, Queiroz, 2007), nos últimos 10 anos existem apenas 8 casos relatados na literatura de pacientes moradores do estado de São Paulo, em apenas um dos trabalhos publicado em revista de alcance local os autores definem como local de infecção o Estado de São Paulo (Tedrus GMA; Fonseca LC ; Nogueira-Júnior E, 1999).

A partir destas informações o autor avaliou que seria interessante investigar a ocorrência de NE medular no município como um todo. Caso esta ocorrência não fosse isolada a esquistossomose deveria deixar de ser considerada como uma doença benigna nesta localidade e, possivelmente, em todas as localidades de baixa endemicidade.

Isto por que, apesar da baixa frequência, as lesões causadas e as seqüelas deixadas são muito graves para continuar a ser negligenciadas pelo Sistema Único de Saúde. Por se tratar de doença grave decidiu-se por utilizar hospitais como sentinela. A seleção dos hospitais (HC-UNICAMP e HMCP-PUC Campinas) se baseou no fato de que ambos os selecionados possuem sistemas informatizados de internações, têm resolutividade suficiente para quadros da complexidade da NE medular e juntos respondem por cerca de 70% das internações pelo Sistema Único de Saúde de Campinas (Secretaria Municipal de Saúde de Campinas, 2007).

3- OBJETIVOS

- 3.1- Avaliar a distribuição dos locais prováveis de infecção dos pacientes com NE medular atendidos em dois hospitais públicos do município de Campinas.
- 3.2- Caracterizar o perfil demográfico, o padrão de exposição, as características clínicas, laboratoriais, evolução clínica e seqüelas destes pacientes.
- 3.3- Avaliar a celeridade com que é feito o diagnóstico desta doença nos hospitais da região estudada e suas conseqüências na evolução dos pacientes
- 3.4- Avaliar a sensibilidade do Sistema de Vigilância Epidemiológica para esta forma de esquistossomose.

4- METODOLOGIA

4.1- Tipo de estudo e local

Campinas é uma cidade com cerca de um milhão de habitantes (CENSO 2000), sede da Região Metropolitana de Campinas, constituída por dezenove municípios paulistas, com aproximadamente 2.620.000 habitantes, distribuídos em 3.645,666km². Economicamente se caracteriza por ser um centro industrial, agroindustrial e de serviços com várias instituições de pesquisa científica e grande centro de assistência à saúde. Na área ambiental está incluída nas bacias hidrográficas do rio Mogi Guaçu e dos rios Piracicaba, Capivari e Jundiaí, que recebem o lançamento de efluentes industriais e domésticos nos cursos d'água embora o tratamento de esgoto doméstico tenha aumento nos últimos anos (Secretaria de Planejamento do Estado de São Paulo, 2007). O município de Campinas possui um sistema de vigilância em Saúde descentralizado e dividido em cinco distritos, a saber, norte, sul, leste, noroeste e sudoeste (Secretaria Municipal de Saúde de Campinas, 2007).

Trata-se de um estudo descritivo de base hospitalar em que foram analisados os pacientes portadores de NE medular atendidos entre os anos 1995 e 2005 no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP) e no Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (HMCP-PUC CAMPINAS). Ambos os hospitais possuem Núcleos de Vigilância Epidemiológica que fazem as notificações das doenças de notificação compulsória ao SINAN e a digitação e transferência dos dados de maneira informatizada.

Estes hospitais foram selecionados por atenderem juntos 71% dos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Campinas e porcentagem variável de pacientes dos outros municípios da região. Além de possuírem ambulatórios, enfermarias e centros de diagnóstico habilitados para atenderem pacientes com neuroesquistossomose (Secretaria Municipal de Saúde de Campinas, 2007).

Os pacientes foram selecionados através de busca ativa em várias fontes de informação. Nestes dois hospitais foram feitas consultas às bases dados de internação e de doenças de notificação compulsória (SINAN) de ambos os Núcleos de Vigilância Epidemiológica (NVEs). No HC-UNICAMP foram consultadas, ainda, as bases

informatizadas contendo as informações sobre atendimentos ambulatoriais e resultados de exames laboratoriais, no HMCP-PUC CAMPINAS não foi possível a mesma consulta em razão de o sistema se restringir aos pacientes internados.

4.2- Sujeitos e seleção

4.2.1- Seleção

Em ambos os hospitais foram avaliados os prontuários de todos pacientes notificados no SINAN com esquistossomose entre os anos de 1995 e 2005. Foram, também, avaliados os prontuários de todos pacientes atendidos nestes hospitais entre os anos de 1995 e 2005 e que estivessem em ambas as seguintes situações:

- que tivessem alguma evidência de lesão medular e
- que tivesse alguma evidência de esquistossomose.

As bases de informação dos dois hospitais pesquisados classificam as doenças de acordo com a Classificação Internacional de Doenças^{6,7}. Porém muitas vezes os profissionais médicos que informam o código da doença não o fazem de forma precisa. Além disto, não há um código específico para a neuroesquistossomose medular. A solução foi abranger o maior número de situações em que pudesse incluir um paciente com neuroesquistossomose medular e depois foi feita a verificação minuciosa dos prontuários para incluí-lo ou não no estudo. Portanto, foram consideradas, para fins de avaliação dos prontuários, as seguintes evidências de esquistossomose:

- código de diagnóstico 120 no CID-9 ou código de diagnóstico B65 no CID-10 nas internações (Anexo 2 e 3).

⁶CID-9: (Classificação Internacional de Doenças 9ª Edição. World Health Organization. 1976. Genebra) B65 Esquistossomose [bilharziose] [Schistosomíase]

⁷CID-10: (Classificação Internacional de Doenças 10ª Edição. World Health Organization. 1989. Genebra). 120: Esquistossomose [bilharziose] [Schistosomíase]

No HC-UNICAMP foram consideradas, também, evidências de esquistossomose pacientes com:

- código de diagnóstico 120 no CID-9 ou código de diagnóstico B65 no CID-10 em atendimentos ambulatoriais ou
- qualquer exame positivo para *Schistosoma mansoni* no laboratório de patologia clínica deste hospital (imunológico ou parasitológico).

Foram consideradas, para fins de avaliação dos prontuários, as seguintes evidências de lesão medular:

- Registro no sistema de informação hospitalar de diagnósticos neurológicos que poderiam mimetizar lesões medulares compatíveis com quadro clínico de neuroesquistossomose nas internações, (CID-9 321 a 324, 334 a 341, 344, 349 e CID-10 G02 a G09, G12, G13, G35, G37, G54, G55, G61 a G64, G82, G83, G95, G99), (Anexo 2 e 3).

No HC-UNICAMP foram consideradas evidências de lesão medular também:

- Registro no sistema de informação hospitalar de diagnósticos neurológicos que poderiam mimetizar lesões medulares compatíveis com quadro clínico de neuroesquistossomose nos atendimentos ambulatoriais, (CID-9 321 a 324, 334 a 341, 344, 349, CID-10 G02 a G09, G12, G13, G35, G37, G54, G55, G61 a G64, G82, G83, G95, G99);
- o fato de o paciente ser atendido pelas especialidades neuroclínica ou neurocirurgia;
- o fato de o paciente ter feito tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear (RMN) de medula ou
- o fato de o paciente ter feito qualquer exame de líquido cefalorraquidiano (LCR).

4.2.2- Critérios de inclusão

Os prontuários selecionados foram avaliados e verificados os diagnósticos dados pelos médicos na ocasião do atendimento e a compatibilidade deste diagnóstico com o critério CDC. Foram incluídos na pesquisa aqueles que haviam sido diagnosticados como

NE medular ou nome equivalente (Por exemplo: mielopatia esquistossomótica, mielorradiculopatia esquistossomótica ou esquistossomose medular) e que tiveram seus diagnósticos revalidados de acordo com o critério CDC. Só foram considerados como casos aqueles que satisfizessem as seguintes características:

- sintomas medulares torácicos baixos ou lombares altos e
- demonstração de exposição ao *Schistosoma* (por métodos parasitológicos **ou** imunológicos) e
- exclusão de outras causas de mielite.

4.2.3- Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que não satisfizeram o critério diagnóstico CDC, mesmo que tivessem diagnósticos nos prontuários como nome equivalente a NE medular. Foram excluídos os pacientes que não foram adequadamente investigados para outras causas de mielite ou que tinham outra etiologia possível para lesão medular.

4.3- Variáveis de interesse selecionadas

Após a revalidação do diagnóstico foram colhidas, através de formulário padronizado (Anexo 4), informações demográficas, antecedentes epidemiológicos, sintomas apresentados, tratamento utilizado, evolução e seqüelas. Foram ainda colhidas informações relativas ao tempo decorrido entre o início do quadro e o aparecimento de cada um dos sintomas até a apresentação clínica completa, além do tempo decorrido entre o início do quadro clínico e a introdução do esquistossomicida e do corticoesteróide. Anotado também o tempo entre a primeira consulta ou internação nos hospital da região e a introdução do esquistossomicida. Para definir o tempo decorrido entre o primeiro atendimento e o diagnóstico da neuroesquistossomose foi considerado como dia do

diagnóstico o dia em que o paciente recebeu o esquistosomicida. Isto por que, nas anotações dos prontuários, muitas vezes consta o diagnóstico, quando suspeito, anotado da mesma forma que quando se confirma. Um caso muito freqüente que pode ser usado como exemplo é a anotação na forma de HD, que significa hipótese diagnóstica. Acontece que, muitas vezes mesmo depois de confirmada a hipótese, as anotações de prontuário persistem como HD. Desta forma utilizou-se o dia em que o paciente iniciou o uso de esquistosomicida como o dia do diagnóstico, por acreditar que foi neste dia que o médico responsável teve a convicção suficiente do diagnóstico. O corticoesteróide não seria uma boa referência, pois é utilizado em várias patologias inflamatórias.

Os pacientes foram classificados de acordo com a evolução apresentada utilizando critério já usado por outros autores (Ferrari et al., 2004; Peregrino et al., 2002b). Estes critérios classificam o paciente em:

- **Melhora completa:** ausência de sintomas e exame neurológico normal
- **Melhora parcial sem limitações:** paciente tem melhora objetiva, mas apresenta sintomas leves que não limitam as atividades diárias (P.ex.: paciente com parestesias nos membros inferiores ou leve dificuldade de iniciar micção)
- **Melhora parcial com limitações:** pacientes mantêm sintomas que alteram suas rotinas (P. ex: necessidade de uso de sonda vesical ou paciente que anda com apoio)
- **Sem melhora:** ausência de melhora objetiva ou discreta melhora que não modifique seu estado funcional

Os pacientes foram, também, classificados de acordo com o local provável de infecção em:

- **Autóctone:** aqueles que tiveram contato com coleções hídricas da região de Campinas, já sabidamente contaminadas e não tiveram contato com coleções em outras regiões sabidamente contaminadas;
- **Importados:** aqueles que tiveram contato com coleções hídricas em outras regiões sabidamente contaminadas e não tiveram contato com coleções hídricas da região de Campinas;

- **Indeterminado:** aqueles cujo padrão de exposição prévia não se enquadra em nenhuma das anteriores;
- **Sem informações:** aqueles cujas informações não permitissem classificação e que não foram localizados.

Por haver especial interesse nos pacientes com infecção na região de Campinas, todos os pacientes autóctones e sem informações foram procurados para entrevista, detalhamento das informações sobre exposição a coleções hídricas e ratificação ou não da autoctonia.

4.4- Análise dos resultados

Após a seleção dos pacientes que satisfaziam o critério de diagnóstico os dados clínicos, laboratoriais e de evolução dos pacientes foram analisados. Foi feita a separação dos grupos de pacientes autóctones e importados. Foi verificado se havia diferença estatisticamente relevante na apresentação clínica, na evolução e no tempo decorrido entre a primeira consulta e o tratamento com esquistossomocida. Foram avaliadas também as proporções de sintomas antes do tratamento e depois do tratamento. Os dados sobre a evolução foram comparados com a literatura. Ao final, analisamos a capacidade do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) para identificar esta forma de esquistossomose, já que esta é uma doença de notificação compulsória no estado de São Paulo.

Para verificar as proporções, foram utilizados o teste de igualdade de proporção e o teste exato de Fisher. Com o objetivo de comparar as diferenças em distribuição das variáveis contínuas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para descrição dos achados foram usadas as medidas de tendência central e variabilidade, além dos recursos gráficos e tabulares da estatística descritiva.

Para digitação e compilação dos dados foi utilizada a planilha Microsoft® Office Excel 2003 versão para ambiente Windows® XP Professional. Para análise dos dados foi utilizado o programa de estatística MINITAB® Release 14.12.0. Statistical Software. Para confecção de mapa e cálculo da distância entre a residência dos pacientes

moradores em Campinas e as lagoas onde estes pacientes se contaminaram foi utilizado o programa Map Info® 8.0. Para cálculo destas distâncias para moradores da região de Campinas foi utilizado o programa Google® Earth 4.0.2416 (beta) Build Date Oct 31 2006 for Microsoft Windows XP.

4.5- Aspectos Éticos

A realização da pesquisa foi autorizada pela Comissão de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP, em cumprimento ao que determina a Resolução 196/96 do Ministério da Saúde e Conselho Nacional de Saúde (Brasil. Conselho Nacional de Saúde, 1996). Em respeito às recomendações da Declaração de Helsinque, modificada em Hong-kong em 1989, de forma a preservar os aspectos éticos da pesquisa, a todo paciente entrevistado foi explicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que teve seu conteúdo previamente aprovado pela citada CEP (**Apêndice I**) que, uma vez compreendido pelo paciente, foi por ele assinado.

4.6- Revisão sistemática da literatura

4.6.1- Bases utilizadas e critérios de inclusão

Para melhor dimensionar alguns aspectos da doença foi realizada revisão sistemática da literatura através da Base MEDLINE usando o site PubMed mantido pela U.S. National Library of Medicine (2007) e da Base LILACS da Biblioteca Virtual em Saúde mantida pela BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde, 2007). Foi utilizada a seguinte expressão booleana: (schistos*⁸ and (medullar* or cord or spinal or myelopathy)) or (neuroschisto*) [All fields], acessadas na data de 27 de dezembro de 2006. Foi utilizado o filtro de data mínima 1997. A escolha deste ano se deu em função de que uma grande revisão na literatura entre os anos de 1930 e 1996 haver sido realizada por Ferrari (1999)

⁸O asterisco (*) nas expressões booleanas utilizadas no PubMed faz com que a busca se estenda por todas as palavras com o mesmo começo até um limite de 600. O valor tem o símbolo cifrão (\$) quando usado na base LILACS.

utilizando os mesmos critérios de busca e ambas poderem se complementar. Foram incluídos na análise os trabalhos de relato de casos e séries de caso com informações suficientes sobre as variáveis de interesse.

4.6.2- Variáveis de interesse e análise realizada

Foram selecionadas para análise três variáveis: espécie responsável pela doença, país onde o paciente provavelmente se infectou e resultados de exames para esquistossomose. Quando o grupo de pesquisadores era de determinado país endêmico, os casos foram considerados sendo do país em questão. Quando o grupo de pesquisa era de país não endêmico e não havia descrição do local onde o paciente se contaminou esta informação foi considerada ignorada. Para as demais variáveis foram desconsiderados os casos em que o autor não deixava claros a espécie de esquistossoma ou os resultados de exames.

4.6.3- Critérios de exclusão

Desta revisão foram excluídos os casos já publicados e que fazem parte do estudo atual. Foram, ainda, excluídos os trabalhos nos quais não havia como critério de diagnóstico a ausência de outras patologias, aqueles cujo objetivo era estudar apenas alguns aspectos da doença e aqueles cujos pacientes já haviam sido descritos em outros trabalhos anteriores.

5- RESULTADOS

5.1- Perfil epidemiológico dos pacientes

No HC-UNICAMP foram selecionados 1081 pacientes com alguma evidência de esquistossomose. Após cruzamento de banco de dados, foram identificados 127 que também tinham evidência de lesão neurológica segundo os critérios citados acima (**4.2.1 Seleção**). Após a revisão destes 127 prontuários foram identificados 26 pacientes que tinham diagnóstico equivalente a NE medular. Destes pacientes, três foram excluídos do estudo: dois pelo fato de não haver sido investigadas outras doenças de maneira adequada e um por ter sorologia reagente para HTLV cujo quadro clínico pode mimetizar neuroesquistossomose. Portanto foram incluídos no estudo 22 pacientes do HC-UNICAMP, destes apenas sete estavam notificados no SINAN.

No HMCP-PUC CAMPINAS foram localizados 67 pacientes com diagnóstico de esquistossomose a revisão dos prontuários demonstrou que 5 tinham diagnóstico clínico compatível com neuroesquistossomose, todos satisfaziam os critérios CDC e nenhum foi excluído. Destes 5 pacientes, 4 foram localizados no banco do SINAN.

Ao final foram incluídos no estudo 27 pacientes, 11 dos quais haviam sido notificados ao SINAN, o que resulta em uma sensibilidade de 41%. O restante dos pacientes foi localizado exclusivamente através dos bancos de dados de atendimentos hospitalares e de resultados de exames laboratoriais. Destes 27 pacientes 7 já haviam sido publicados por outros autores como casos isolados em revistas nacionais, são os pacientes 2, 16, 17, 18, 11, 14, e 25 (Tedrus et al., 1999; Tedrus et al., 1996; Faria et al., 2002; Lima et al., 1999). Além destes, outros dois haviam sido publicados como casos isolados em congressos nacional e internacional pelo autor, pacientes 1 e 4 (Freitas et al., 2002) e o caso da paciente 6 foi publicado no site didático do Departamento de Anatomia Patológica e Departamento de Radiologia da FCM - Unicamp (Queiroz LS e Zanardi, 2006). Os 17 restantes, segundo as informações disponíveis, ainda não foram publicados.

Os pacientes tiveram a seguinte distribuição por sexo 23 (85,2%) homens e 4 (14,8%) mulheres. As idades no momento do diagnóstico variaram de 13 a 57 anos (média=31,2; desvio padrão=12,8 e mediana=29), Tabela 1 e Anexo 5. O tempo decorrido entre a primeira consulta e o diagnóstico, inferido pelo dia da aplicação do esquistossomicida, foi na média 70,6 dias (mediana=19; dp=166,9).

Tabela 1- Distribuição de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005, segundo o sexo.

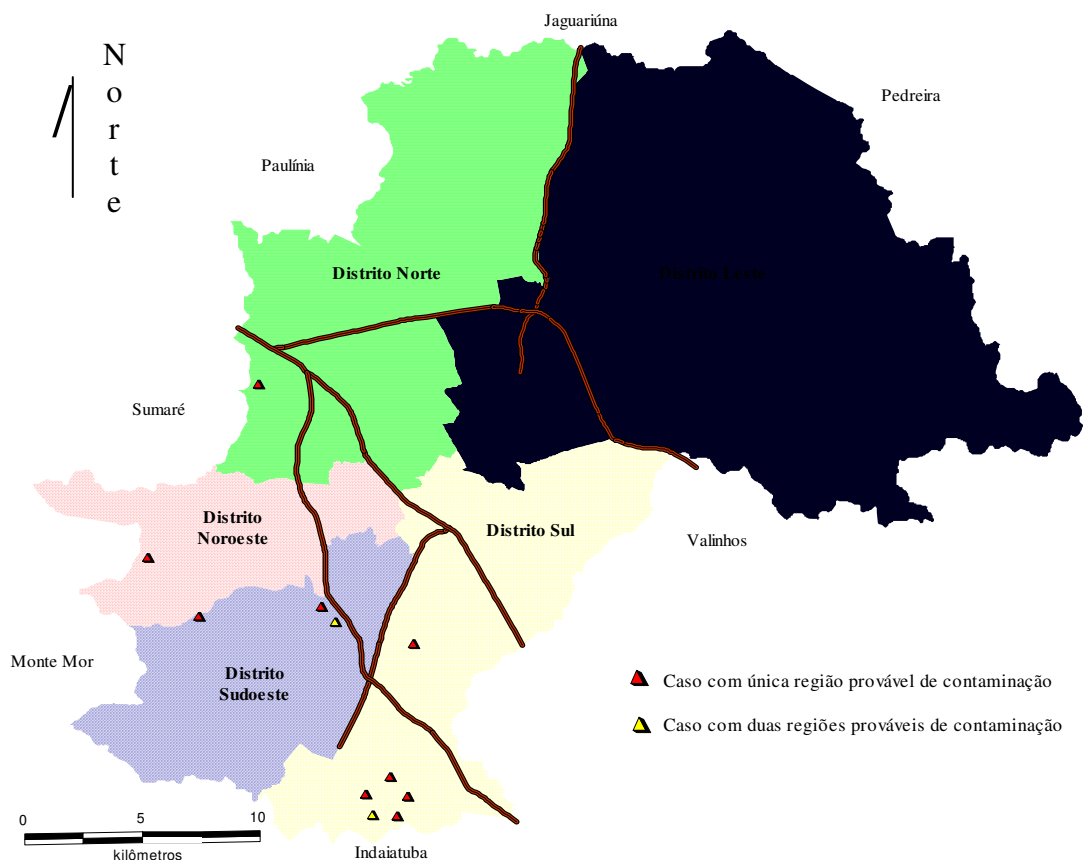
Sexo	Frequência	
	N(n=27)	(%)
Masculino	23	85,2
Feminino	4	14,8

Os pacientes foram classificados quanto ao local provável de infecção da seguinte forma: 14 (51,9%) como autóctones (sendo 11 do município de Campinas e 3 de município da região), 11 pacientes (40,7%) como importados e 2 (7,4%) sem informações suficientes em prontuário e não localizados, classificados como sem informações, conforme as definições. Não houve paciente classificado como indeterminado. Todos os pacientes importados se infectaram em municípios de áreas de alta endemicidade 8 de Minas Gerais, 1 de Alagoas, 1 de Sergipe e 1 localizado na Bahia, Tabela 2 e Anexo 5.

Tabela 2- Classificação segundo local provável de infecção de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.

Local provável de infecção	Pacientes	
	N(n=27)	(%)
Campinas	11	41%
Outro município da região de Campinas	3	11%
Municípios de alta endemicidade fora do estado de São Paulo	11	41%
Sem informações	2	7%

A Figura 2 apresenta a localização das coleções hídricas onde os 11 pacientes do município de Campinas se infectaram, houve pacientes diagnosticados com exposição em coleções hídricas dos distritos Norte, Sul, Noroeste, Sudoeste. Não houve paciente com exposição local provável de exposição no Distrito Leste. Dentre os 14 pacientes autóctones, 13 (93%) se expuseram ao risco através de atividades de lazer e com frequência esporádica. Apenas um paciente (7%) se expôs frequentemente em atividades laborais ao lavar cavalos em uma lagoa. Todos os pacientes autóctones (14) se expuseram em lagoas próximas à sua residência. A maior distância entre a casa de moradia e a coleção hídrica provável de infecção foi 4.450m. Como todos são moradores de área urbana, estes achados reforçam o caráter urbano e peridomiciliar da exposição dos pacientes autóctones.



Observação- o paciente 5 foi representado duas vezes em outra cor, pois referiu 2 locais prováveis de infecção.

Figura 2- Local provável de infecção de pacientes autóctones infectados em Campinas.

5.2- Apresentação clínica

Os sintomas mais frequentes foram parestesia nos membros inferiores apresentado por 27 (100%) pacientes, seguido por alterações sensitivas nestes membros e disfunção vesical. Estes dois últimos sintomas foram apresentados por 25 (92,6%) pacientes. Esta tríade completa (disfunção vesical, parestesia e alteração sensitiva nos membros inferiores) foi observada em 25 (92,6%) pacientes. Metade dos pacientes que apresentaram a tríade iniciou estes sintomas até sete dias do início do quadro. Portanto esta tríade, além de frequente, foi precoce. Interessante observar que 18 (75,0%) dos 24 pacientes com

informações detalhadas sobre a data de início de cada sintoma já apresentavam esta tríade no 20º dia desde o início do quadro, reforçando a alta frequência e precocidade destes sintomas.

Podemos destacar, que apesar de a dor torácica ou lombar ser um dos sintomas mais precoces com média de 5,7 dias e mediana de 0, ou seja, o aparecimento no primeiro dia da doença, em pelo menos metade dos pacientes, este sintoma não está entre os mais frequentes (Tabela 3) atingindo apenas 18 pacientes (66,7%). O inverso se dá com a disfunção erétil, apesar de ser um sintoma tardio (mediana de início 48 dias), tem frequência relativa entre os homens mais alta 75% (12 pacientes) do que o sintoma de dor torácica ou lombar. O Gráfico 1 apresenta os exames, segundo ordem de aparecimento.

Tabela 3- Frequência de sintomas e tempo decorrido entre início do quadro e apresentação de tal sintoma de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005

Informação clínica	Frequência			Tempo em dias desde o início do quadro até instalação de sintoma				
	N	n*	(%)	média	mediana	dp	mínimo	máximo
Paresia nos MMII	27	27	100,0	35,5	5	94,7	0	360
Alguma alteração sensitiva nos MMII	27	27	100,0	83,2	1	215,1	0	730
Disfunção vesical	25	27	92,6	35,8	7	84,6	0	355
Tríade**	25	27	92,6	69,8	7	168,8	0	730
Disfunção anal	19	25	76,0	67,1	7	125,1	0	365
Disfunção erétil***	9	12	75,0	149,8	48	248,3	3	730
Dor torácica ou lombar	20	27	74,1	5,7	0	20,7	0	90
Dor nos MMII	18	27	66,7	20,9	0	81,0	0	335
Outras alterações sensitivas nos MMII	25	27	92,6	52,6	4	160,7	0	730
Incapacidade de andar	16	27	59,3	32,9	5	88,4	0	350

*Observação: por se tratar de estudo retrospectivo nem todos pacientes dispunham de todas informações, só foram incluídos os pacientes cujas informações estavam disponíveis. **Tríade: paresia, alguma alteração sensitiva nos membros inferiores (P.ex.: dor, parestesia, disestesia) e disfunção vesical.***Para cálculo de frequência relativa de disfunção erétil só foram incluídos os homens em cujos prontuários constavam esta informação.

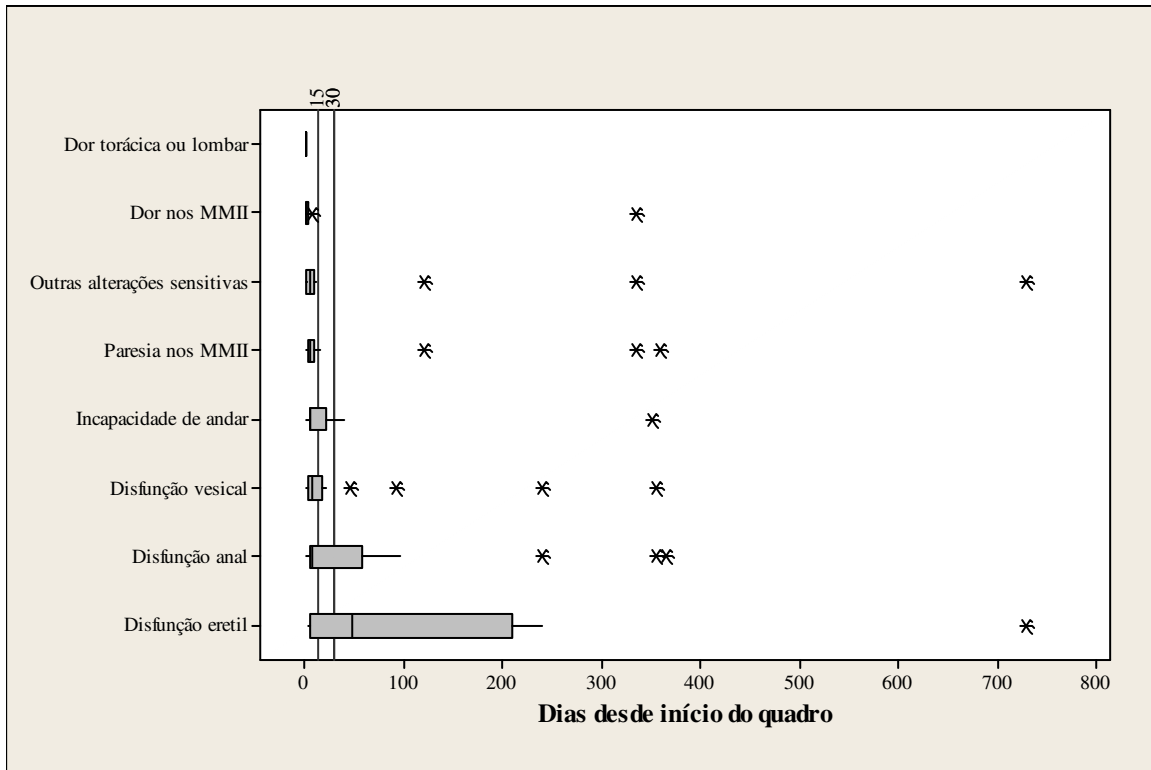


Gráfico 1- Tempo em dias decorrido entre o início do quadro e aparecimento de sintomas.

A frequência relativa dos sintomas apresentados pelos pacientes autóctones e importados não teve diferença estatisticamente relevante, conforme pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4- Frequência de sintomas em pacientes autóctones e importados com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005

	Autóctones			Importados			Teste exato de Fischer
	N	n	%	N	n	%	P
Paresia nos MMII	14	14	100%	11	11	100%	
Disfunção vesical	13	14	93%	11	11	100%	1
Disfunção anal	8	14	57%	10	11	91%	0,09
Disfunção erétil*	6	8	75%	3	3	100%	1
Dor torácica ou lombar	12	14	86%	8	11	73%	0,623
Dor nos MMII	8	14	57%	9	11	82%	0,233
Outras alterações sensitivas nos MMII	12	14	86%	11	11	100%	0,486
Incapacidade de andar	9	14	64%	7	11	64%	1

*Para cálculo de frequência relativa de disfunção erétil só foram incluídos os homens em cujos prontuários constavam esta informação.

5.3- Resultados de exames complementares

Os métodos de imagem foram realizados na totalidade dos casos, e auxiliaram na exclusão de outras causas de mielite. As Figuras 3 e 4, apresentam os exames de RNM do paciente 6 e 2, com área hipercaptante de contraste de gadolínio em T2, com aspecto arborizado típico.



Imagem em T1

Imagem em T2 sem contraste

Imagem em T2 com contraste

Figura 3- Imagem de ressonância magnética nuclear do paciente 6, com arborizado da absorção da captação de contraste magnético de gadolínio. Na medula lombo-sacra, áreas confluentes de hipersinal em T2, com limites mal definidos e focos de impregnação por contraste. Hipersinal em T2 também em níveis torácicos da medula espinal⁹

Entre as alterações laboratoriais inespecíficas no exame inicial foi encontrado hiperproteinorraquia (proteínas no LCR > 45 mg/dL) em 23 (85,2%) pacientes, pleocitose no LCR em 22 (81,5%) nos pacientes e eosinorraquia esteve presente em 11 pacientes (40,7%). A alteração de hemograma mais significativa foi eosinofilia, que ocorreu em 9 (36,0%) dos pacientes, Tabela 5.

⁹Disponível em <http://anatpat.unicamp.br/casos.html>



Figura 4- Imagem de ressonância magnética nuclear do paciente 2, com aspecto arborizado da absorção da captação de contraste magnético de gadolínio nesta imagem de coluna lombar.

Tabela 5- Frequência de achados laboratoriais inespecíficos alterados de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005

Alteração laboratorial	N	n*	(%)
Hiperproteíorraquia (Proteína no LCR >45mg/dL)	23	27	85,2
Pleocitose no LCR (leucócitos>5/mm ³)	22	27	81,5
Eosinorraquia	11	27	40,7
Eosinofilia (>500/mm ³ no sangue periférico)	9	25	36,0

*Observação: por se tratar de estudo retrospectivo nem todos pacientes dispunham de todas informações, para cálculos de frequência relativa só foram incluídos os pacientes cujas informações estavam disponíveis.

Dentre os exames específicos para esquistossomose, o exame imunológico no soro foi realizado em 8 pacientes e 7 se mostraram positivos (87,5%). Todos foram feitos por RIFI tendo antígenos de tubo digestivo de vermes adultos como antígeno. A positividade de imunologia de LCR foi de 93,8% (15 dentre os 16 pacientes avaliados). As análises imunológicas de LCR foram feitas utilizando técnica de ELISA e RIFI em todas as amostras. O exame parasitológico de fezes foi realizado em 25 dos 27 pacientes e se mostrou positivo em apenas 10 (40,0%) dos pacientes. Este exame foi o menos sensível dentre os específicos para esquistossomose (Tabela 6). É importante destacar que os pacientes 7, 17 e 21 fizeram exames parasitológicos de fezes em duas amostras colhidas em dias diferentes e todos foram negativos. Os pacientes 11, 18, 20 e 26 fizeram três coletas de fezes em dias diferentes e tiveram todas estas amostras examinadas por pelo menos uma técnica de sedimentação, além da técnica de Kato-Katz, e todos estes exames foram negativos. Outro aspecto relevante foi a baixa contagem de ovos dos pacientes cujas amostras de fezes foram submetidas a exames quantitativos: dois pacientes apresentaram oito ovos por grama de fezes (OPG) um apresentou 19 OPG e um paciente apresentou 48 OPG através do exame de Kato-Katz. Apenas dois pacientes fizeram biópsia de medula por haver suspeita de neoplasia (paciente 6 e 9). Em ambos o achado foi de granuloma necrótico exsudativo. Nas Figura 4 e 5 pode-se observar a intensa reação granulomatosa em torno dos ovos de *S. mansoni* em tecido nervoso de medula da paciente 6, que foi submetida a procedimento cirúrgico para investigação de possível tumor medular, que acabou sendo diagnosticado como NE medular.

Tabela 6- Frequência de exames específicos para esquistossomose em 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.

Alteração laboratorial	N	n*	(%)
Parasitológico de fezes positivo	10	25	40,0
Imunológico de soro positivo	7	8	87,5
Imunológico de LCR positivo	15	16	93,8

*Observação: Por se tratar de estudo retrospectivo nem todos pacientes dispunham de todas as informações. Para cálculos de frequência relativa só foram incluídos os pacientes cujas informações estavam disponíveis.

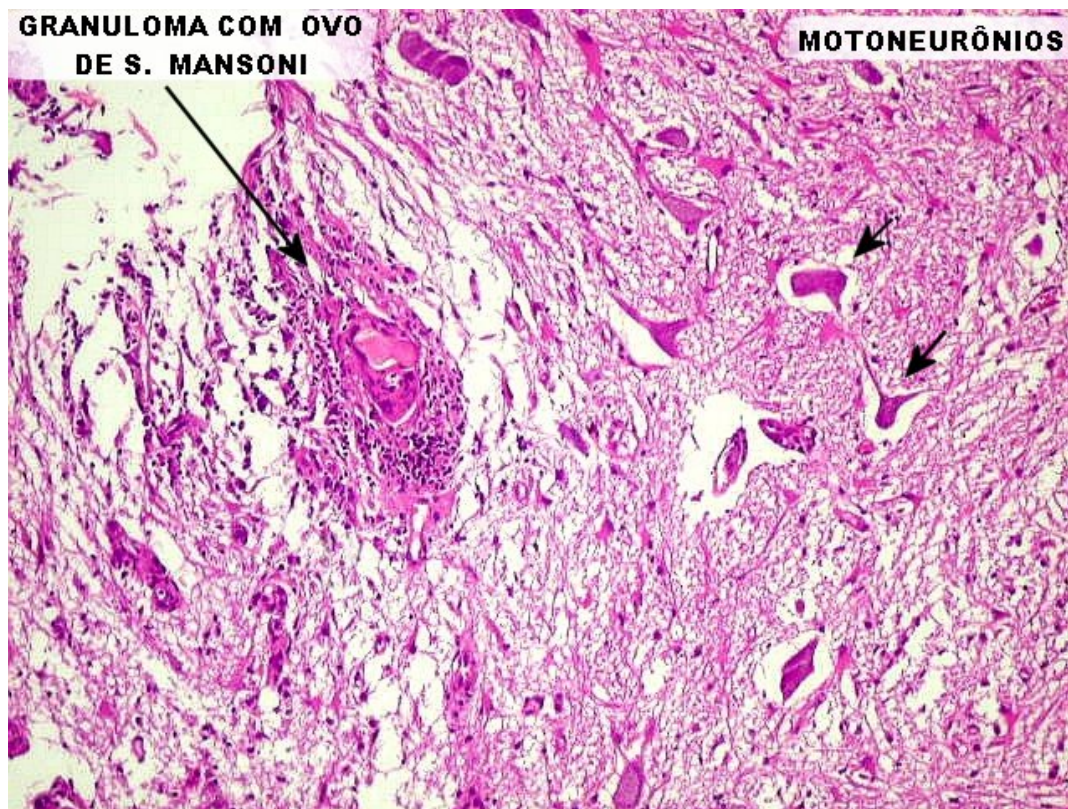


Figura 5- Microscopia óptica com coloração HE onde se verifica granuloma em tecido nervosa medular da paciente 6¹⁰.

¹⁰Reproduzido com permissão de: <http://anatpat.unicamp.br/casos.html>

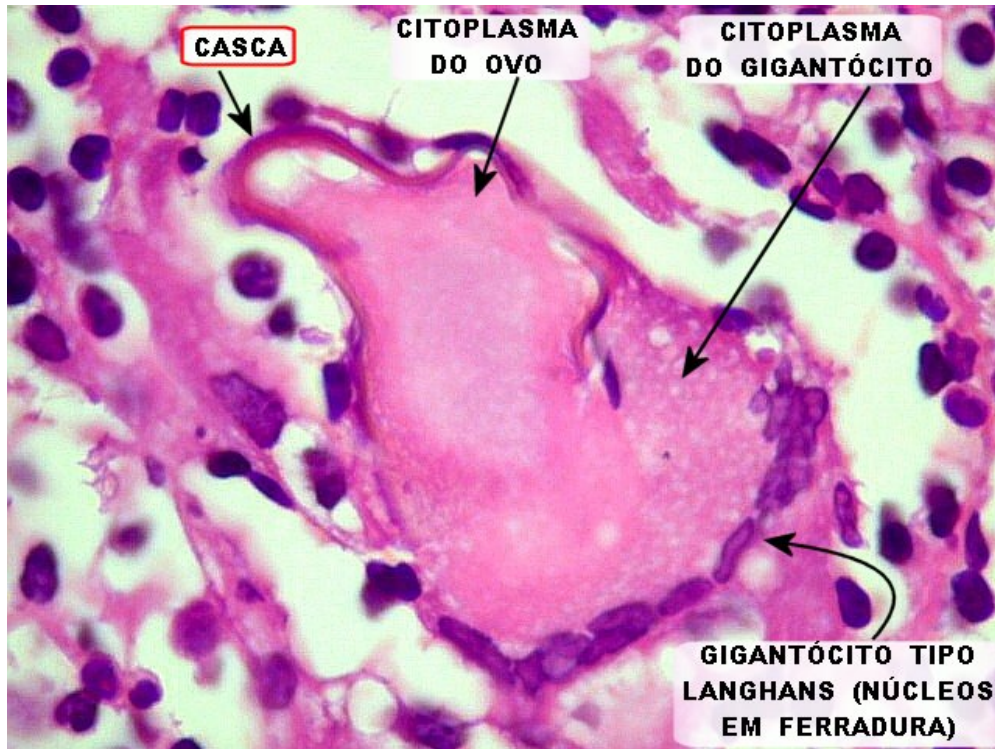


Figura 6- Microscopia óptica com coloração HE onde se verifica granuloma em tecido nervosa medular da paciente 6¹¹.

Em todos os pacientes foram investigadas as seguintes patologias sífilis, tuberculose, cisticercose, AIDS, neoplasias, infecções fúngicas, infecções bacterianas e deficiência de vitamina B₁₂, por fazerem parte do diagnóstico diferencial de lesão medular não traumática. A exceção foi a paciente 6, cujo o diagnóstico suspeitado no início foi tumor medular e, com a biópsia, não foi necessária continuação da investigação. De acordo com a apresentação clínica os pacientes foram investigados também para HTLV, doenças auto-ímmunes, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes vírus, doença de Chagas, dentre outras.

O tempo médio decorrido entre a primeira consulta e o uso do esquistossomicida foi de 71 dias (média=70,6 dias; mediana=19; dp=166,9). Apesar de os sintomas apresentados pelos pacientes autóctones e importados serem equivalentes o tempo

¹¹Idem ao ¹⁰

despendido desde a primeira consulta até a aplicação do esquistossomicida foi estatisticamente diferente (Tabela 7). Este é um indicador de que o grupo de pacientes autóctones teve um diagnóstico retardado em relação aos importados, mesmo tendo tempo de evolução (tempo desde início dos sintomas até quadro clínico completo) e tempo gasto até primeira consulta (tempo desde início dos sintomas e primeira consulta) estatisticamente equivalentes. A média do tempo para se diagnosticar os pacientes autóctones foi 88,1 dias, maior que a média do tempo gasto para diagnosticar os pacientes importados (Tabela 7). A mediana, o tempo máximo e o tempo mínimo para diagnóstico também foram maiores dentro do grupo de pacientes autóctones. Estas diferenças foram estatisticamente significativas.

O tratamento de 23 (85,2%) dos pacientes foi feito através de associação entre esquistossomicida e corticoesteróide. Os quatro (14,8%) restantes foi feito com esquistossomicida isoladamente Anexo 5.

Tabela 7- Tempo em dias decorrido entre momentos clinicamente relevantes de pacientes autóctones e importados com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.

Intervalo em dias entre	Autóctones			Importados			Mann-Whitney
	média	mediana	dp	média	mediana	dp	P=
Início dos sintomas e quadro clínico completo	42,6	9	88,3	174,6	9	291,3	0,804
Início dos sintomas e primeira consulta	47,2	10	107,3	213,7	22	369,5	0,336
Primeira consulta e tratamento com esquistossomicida	112	26	224,3	23,9	9	42,7	0,0247

A Tabela 8 apresenta a distribuição das evoluções apresentadas pelos pacientes. Estas evoluções foram classificadas de acordo com os critérios já apresentados. Apenas quatro (14,8%) tiveram evolução com melhora completa, seis (22,2%) apresentaram melhora sem limitações, 13 (48,1%) apresentaram melhora com limitações e quatro (14,8%) não apresentaram melhora alguma. A evolução para pior parece estar relacionada com o atraso na introdução do esquistossomicida e do corticoesteróide Gráficos 2 e 3.

Tabela 8- Distribuição de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005, segundo evolução.

Evolução	Frequência	
	N(n=27)	(%)
Melhora completa	4	14,8
Parcial sem limitações	6	22,2
Parcial com limitações	13	48,1
Sem melhora	4	14,8

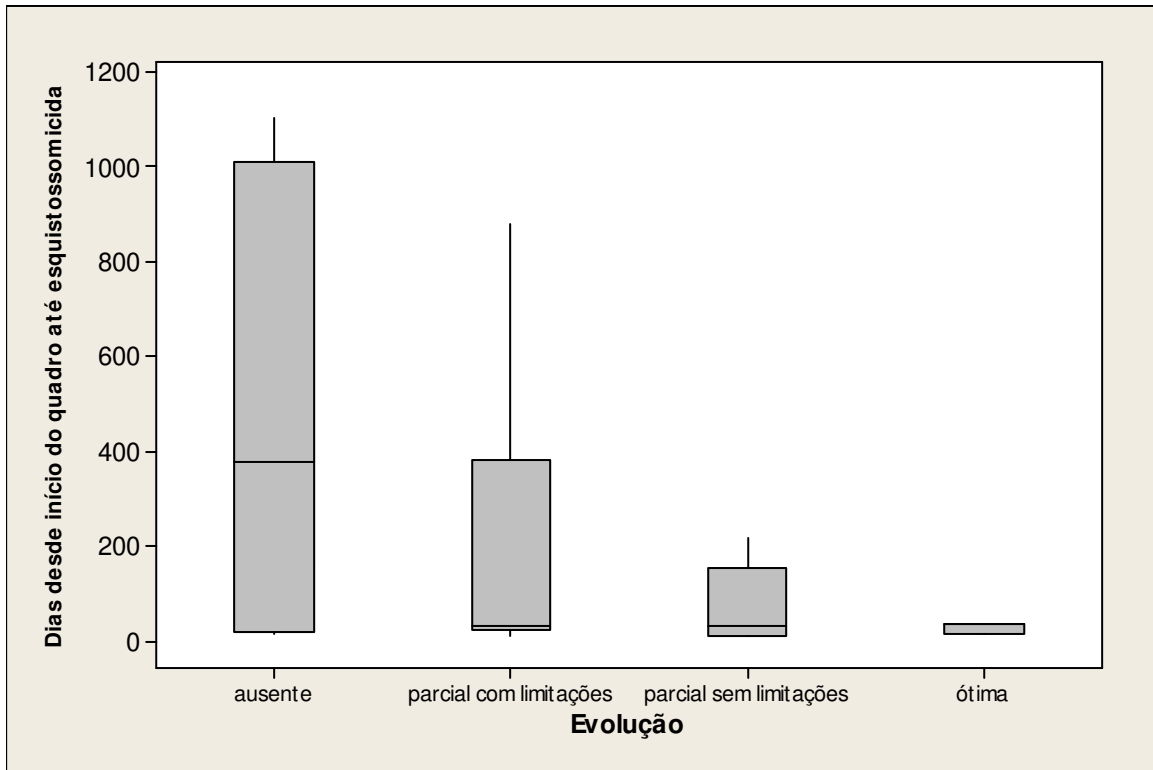


Gráfico 2- Tempo em dias desde o início do quadro até introdução do esquistossomicida de acordo com evolução.

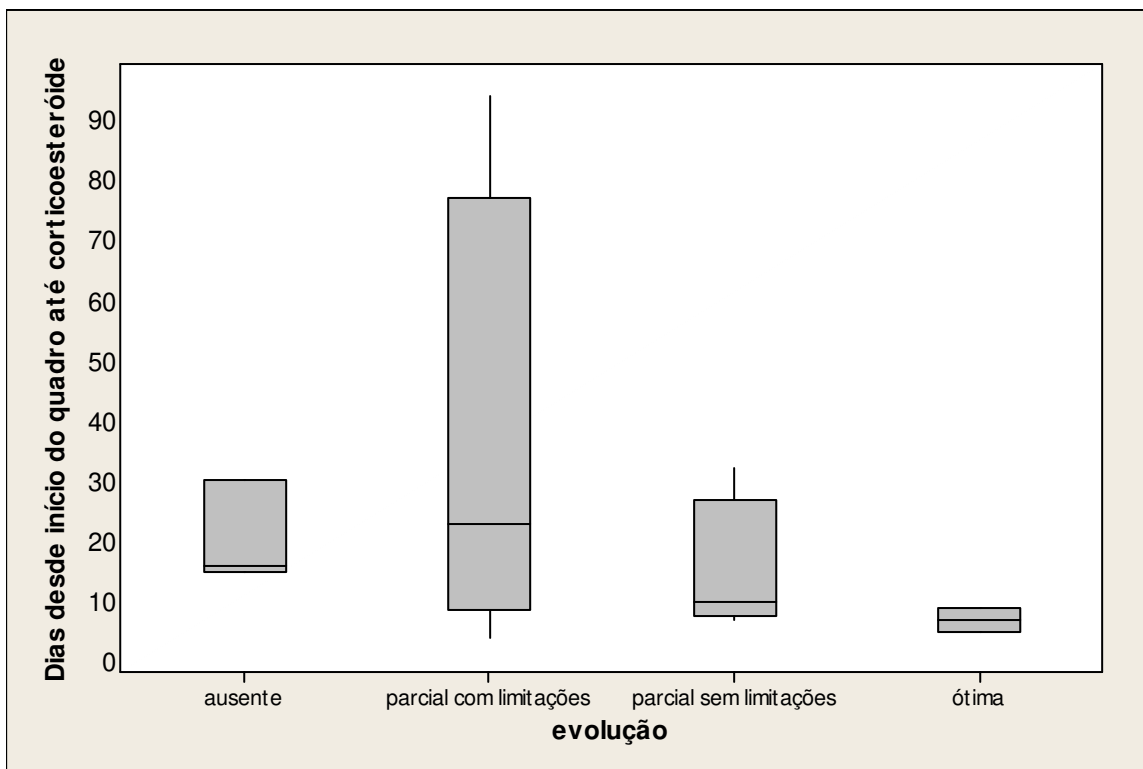


Gráfico 3- Tempo em dias desde o início do quadro até introdução do corticoesteróide de acordo com evolução

Para avaliar a evolução comparamos o quadro clínico antes e depois da recuperação. O intervalo entre início do tratamento e a avaliação final variou amplamente de 10 a 4380 dias (média-+DP =1480-+1159,3; mediana=1460), Anexo 8. A Tabela 9 apresenta a frequência relativa de cada um dos sintomas relacionados. A análise através do teste de Fisher mostrou que houve melhora estatisticamente relevante para todos os sintomas exceto para disfunção erétil. Na avaliação final os sintomas seqüelares mais frequentes foram dificuldades para deambular 63,0% (17 pacientes), disfunção urinária 48,1% (13 pacientes) e disfunção erétil entre a população masculina 33,3% (11 pacientes) conforme a Tabela 9. O Gráfico 4 apresenta uma comparação entre a frequência de alguns sintomas selecionados antes e após a recuperação dos pacientes. A Tabela 10 apresenta a evolução dos pacientes autóctnes e importados segundo classificação padronizada, não foi possível aplicar testes estatísticos para verificação de diferenças entre os dois grupos devido

ao pequeno tamanho da amostra. A diferença entre os dois grupos, na frequência de cada um dos sintomas, pós-tratamento não foi estatisticamente relevante (Tabela 11).

Tabela 9- Frequência de sintomas observados antes e após a recuperação em 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.

	Pré tratamento			Pós tratamento			Fisher
	N	n*	%	N	n*	%	P
Incapacidade de andar	16	27	59,3	4	27	14,8	0,002
Paresia nos MMII	27	27	100,0	17	27	63,0	0,001
Disfunção vesical	25	27	92,6	13	27	48,1	0,001
Disfunção anal	19	27	70,4	6	27	22,2	<0,001
Disfunção erétil**	9	12	75,0	5	15	33,3	0,054***

*Por se tratar de estudo retrospectivo nem todos pacientes dispunham de todas informações, só foram incluídos os pacientes cujas informações estavam disponíveis. **Para cálculo de frequência relativa de disfunção erétil as mulheres foram excluídas do cálculo. ***A única variável cuja proporção não mostrou diferença estatisticamente significativa antes e depois da recuperação foi a disfunção erétil.

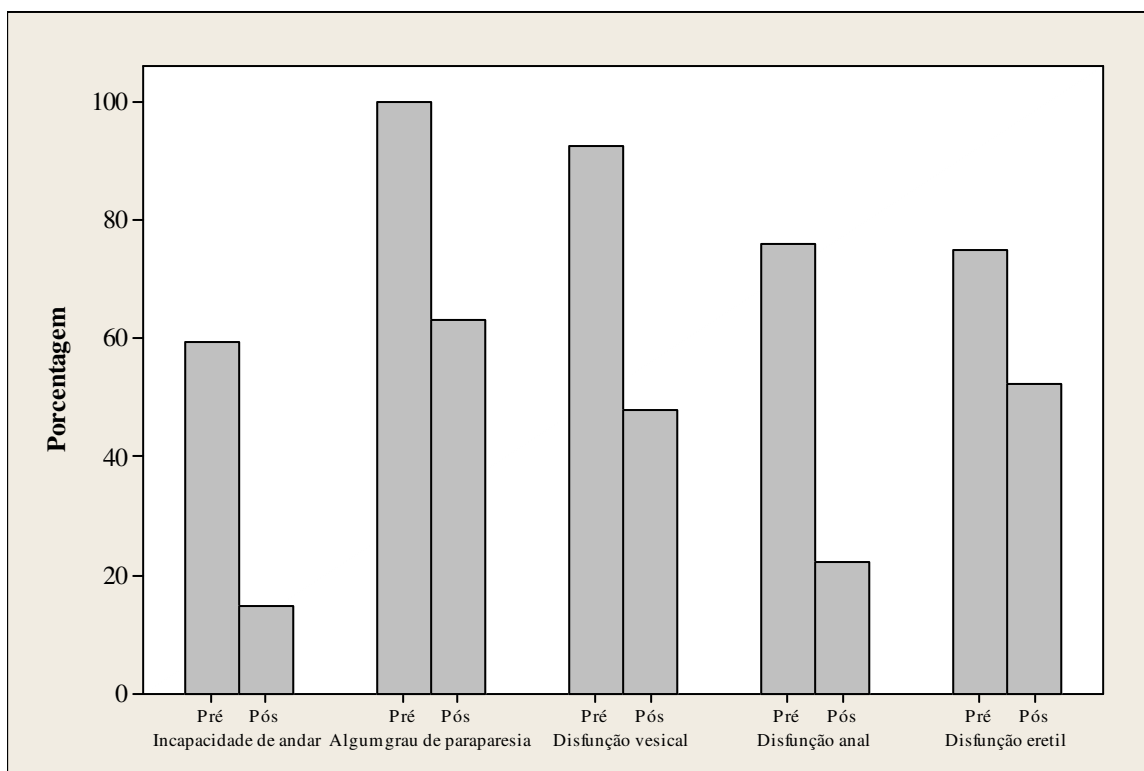


Gráfico 4- Frequência relativa de sintomas antes e depois da recuperação

Tabela 10- Distribuição das evoluções de pacientes autóctones e importados com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.

Evolução	Frequência			
	Autóctones	(%)	Importados	(%)
Melhora completa	3	21,4	1	9,1
Parcial sem limitações	1	7,1	3	27,3
Parcial com limitações	7	50,0	6	54,5
Sem melhora	3	21,4	1	9,1
Total	14		11	

Tabela 11- Frequência de sintomas em pacientes autóctones e importados com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005 após tratamento.

							Teste exato de
	Autóctones			Importados			Fischer
	N	n	%	N	n	%	P
Paresia nos MMII	8	14	57%	9	11	82%	0,233
Disfunção vesical	7	14	50%	5	10	50%	1
Disfunção anal	3	14	21%	2	10	20%	1
Disfunção erétil*	4	10	40%	1	5	20%	0,600
Dor torácica ou lombar	12	14	86%	8	11	73%	0,623
Dor nos MMII	8	14	57%	9	11	82%	0,233
Outras alterações sensitivas nos MMII	12	14	86%	11	11	100%	0,486
Incapacidade de andar	3	14	21%	1	11	9%	0,604

*Para cálculo de frequência relativa de disfunção erétil só foram incluídos os homens em cujos prontuários constavam esta informação.

A Tabela 12 apresenta a evolução dos pacientes do presente estudo e de outras séries de casos que utilizaram as mesmas classificações. Não é possível fazer comparações precisas por se tratarem de estudos com metodologias de avaliação que envolvem algum grau de subjetividade mas, aparentemente, os pacientes atendidos no município de Campinas entre os anos de 1995 e 2005 tiveram evolução pior que os das séries encontradas na literatura. Podemos supor que os outros dois grupos de pesquisa citados têm uma experiência acumulada maior no diagnóstico e tratamento da NE medular o que faz sentido em razão de serem de estados que têm ocorrência maior de esquistossomose (Minas Gerais e Pernambuco, respectivamente).

Tabela 12- Comparação entre dados colhidos na literatura e a evolução de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005.

	Presente estudo		Ferrari, 2004		Peregrino, 2002	
	N(n=27)	(%)	N(n=63)	(%)	N(n=80)	(%)
1. Melhora completa	4	14,8	20	31,7	31	38,8
2. Parcial sem limitações	6	22,2	18	28,6	33	41,3
3. Parcial com limitações	13	48,1	16	25,4	9	11,3
4. Sem melhora	4	14,8	9	14,3	7	8,8
Favorável 1+ 2	10	37,0	38	60,3	64	80,0
Desfavorável 3 + 4	17	63,0	25	39,7	16	20,0

5.4- Revisão sistemática da literatura

Nesta revisão de literatura foram localizados 38 trabalhos na base LILLACS e 107 na base MEDLINE que, após seleção, resultaram em 46 trabalhos que se referiam a NE medular com relato de casos e séries de casos (Faria et al., 2002; Lima, 1999; Tedrus et al., 1996; Tedrus et al., 1999; Lo et al., 1997; López et al., 2002; Razdan et al., 1997; Bennett e Provenzale, 1998; Murphy et al., 1998; Ansari et al., 1999a; Ferrari, 1999; Ruberti e Saio, 1999; Gellido et al., 2000; Leite et al., 2000; Rasamoelisoa et al., 2000; Van et al., 2000; Ferrari et al., 2001; Junker et al., 2001; Nobre et al., 2001; Owor et al., 2001; Sanelli et al., 2001; Santos; et al., 2001; Soto et al., 2001; Koul et al., 2002; Olson et al., 2002; Paz et al., 2002; Peregrino et al., 2002b; Silva et al., 2002; Brito e Nobrega, 2003; Cohen-Gadol et al., 2003; Labeodan e Sur, 2003; Carod-Artal et al., 2004a; Carod Artal et al., 2004b; Ferrari et al., 2004; Silva et al., 2004a; Silva et al., 2004b; Wanyoike e Qureshi, 2004; Camargo et al., 2005; Kamel et al., 2005; Saleem et al., 2005; Tesser et al., 2005; Chen et al., 2006; Kim et al., 2006; Wan et al., 2006).

Desta revisão foram excluídos os casos que fazem parte do estudo atual (Tedrus et al., 1999; Tedrus et al., 1996; Faria et al., 2002; Lima et al., 1999). Foram, ainda, excluídos os trabalhos nos quais não havia como critério de diagnóstico a ausência de outras patologias (Brito e Nobrega, 2003; Naus et al., 2003), aqueles cujo objetivo era estudar apenas alguns aspectos da doença (Gomes et al., 2002; Gomes et al., 2005) e

aqueles cujos pacientes já haviam sido descritos em outros trabalhos anteriores (Peregrino et al., 2002a).

Nesta revisão sistemática da literatura foram encontrados 412 pacientes descritos, o *S. mansoni* foi responsável por 387 casos (93,9%), seguido pelo *S. japonicum* com 10 casos (2,4%), e pelo *S. haematobium* 3 casos(0,7%), em 12 (2,9%) casos a espécie de *Schistosoma* não foi definida ou não foi informada (Tabela 13). O Brasil foi o principal local de infecção com 370 pacientes descritos na literatura, se excluídos os estudos onde o agente etiológico não era o *S. mansoni* (Tabela 14) resulta em 95% dos casos, seguido em importância pela África com 8 pacientes (2,1%) e por outros países da América Latina com 5 pacientes (1,3%), o Oriente Médio foi responsável pela infecção de 3 (0,8%) dos pacientes relatados na literatura consultada (Razdan et al., 1997; Bennett et al., 1998; Murphy et al., 1998; Ansari et al., 1999; Ferrari, 1999; Ruberti et al., 1999; Gellido et al., 2000; Leite et al., 2000; Ferrari et al., 2001; Junker et al., 2001; Nobre et al., 2001; Santos et al., 2001; Koul et al., 2002; Paz et al., 2002; Peregrino et al., 2002b; Silva et al., 2002; Brito e Nobrega, 2003; Cohen-Gadol et al., 2003; Labeodan e Sur, 2003; Carod-Artal et al., 2004; Carod Artal et al., 2004; Ferrari et al., 2004; Silva et al., 2004b; Silva et al., 2004a; Wanyoike et al., 2004; Camargos et al., 2005; Saleem; Belal ; el-Ghandour, 2005; Kim et al., 2006; Tedrus et al., 1996; Tedrus et al., 1999; López et al., 2002; Lo et al., 1997; Lima et al., 1999; Faria et al., 2002). Como ilustração comparou-se este levantamento bibliográfico com outros já realizados abrangendo períodos distintos (Faust, 1948; Ferrari, 1999; Scrimgeour e Gadjusek, 1985). O estudo feito por Faust (1948) abrangeu desde a primeira publicação de lesão medular por *Schistosoma* (em 1905) até o ano de 1948 e os critérios aceitos em seu estudo foram semelhantes ao critério CDC apesar de excluir os exames imunológicos que ainda não eram disponíveis, Ferrari (1999) estudou a literatura entre 1930 a 1996 os critérios aceitos para inclusão na casuística foram equivalentes ao critério CDC. O levantamento feito por Scrimgeour e Gadjusek (1985) incluiu os anos de 1930 a 1984 e só considerou os pacientes de com *S. mansoni* e *S. haematobium* com confirmação anatomopatológica, seja por biópsia ou necrópsia. Interessante observar que apesar de o primeiro relato de lesão medular por *Schistosoma* descrito na literatura ter sido encontrado *S. japonicum* este é o menos frequentemente descrito desde então. No período estudado por Ferrari (1930 e 1996) ela refere não ter havido relato na literatura de casos de

NE medular causada por *S. japonicum*. Curiosamente houve neste período um relato em uma revista chinesa¹² e provavelmente não foi incluído em seu levantamento, pois na metodologia de levantamento de literatura que a autora descreve só foram incluídos trabalhos em inglês, francês, espanhol e português.

Na Tabela 13 pode-se observar que nos últimos 10 anos foram publicados estudos com número de pacientes maior que em todos os anos anteriores a 1996, o que pode significar aumento no interesse sobre esta doença, aumento na capacidade de diagnóstico ou mesmo aumento no número de casos. Provavelmente se trata de uma associação entre os três fatores. Outro aspecto interessante é aumento progressivo na proporção de casos relatados que tem o *S. mansoni* como agente etiológico em relação ao *S. haematobium*. Isto pode ser consequência do aumento relativo da produção científica ou capacidade diagnóstica da medicina brasileira, uma vez que *Schistosoma mansoni* é o único presente nas Américas. Na Tabela 14 (nesta tabela o trabalho a revisão realizada por Ferrari não está incluída em razão de não haver descrição dos locais prováveis de infecção) pode-se observar que houve um aumento na proporção de pacientes que se contaminaram no Brasil em relação ao total de pacientes com NE medular mansônica descritos na literatura internacional. Apesar de o Brasil ter aumentado sua participação relativa na literatura médica internacional, não podemos descartar a possibilidade de haver um aumento real no número de casos. Isto por que, apesar de as formas hepatoesplências e da prevalência geral em áreas hiperendêmicas do Brasil estarem diminuindo (World Health Organization, 1998; World Health Organization, 2001; World Health Organization, 2002; Andrade, 1998; Coura et al., 2004), a área de transmissão da esquistossomose no Brasil tem aumentado, inclusive em áreas urbanas (Ximenes et al., 2000; Silva, 2001; Graeff-Teixeira et al., 2004; Firmo et al., 1996) e como esta é uma doença típica de portadores de esquistossomose intestinal (Lambertucci et al., 2000; Pittella, 1991; Pittella, 1997; World Health Organization, 1998; World Health Organization, 2001), podemos sim estar diante de um aumento real na ocorrência de NE medular no Brasil. A Tabela 15 apresenta sensibilidade do exame parasitológico de fezes demonstrando que a sensibilidade deste exame foi menor que 60% em todos os estudos de séries de casos, mesmo naqueles em que

¹²Lan M. [Acute schistosomiasis complicated with acute myelitis, case report.] *Chin J Int Med* **13**: 73, 1965
apud Wan F et al *Conus medullaris schistosomiasis. J Neurosurg Spine* **5**: 146-149, 2006.

foi associada à biópsia de reto. O mesmo resultado foi encontrado na revisão sistemática da literatura dos últimos 10 anos.

Tabela 13- Distribuição de agentes etiológicos de NE medular em quatro levantamentos da literatura realizados em períodos diferentes*.

Espécie	Scrimgeour e						Presente	
	Faust, 1948		Gadjusek, 1985*		Ferrari, 1999		estudo, 2007	
	até 1948		1930 a 1984		1930 a 1996		1997 a 2006	
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
<i>S. mansoni</i>	3	37,5	52	81,3	211	80,8	387	93,9
<i>S. haematobium</i>	4	50,0	12	18,8	29	11,1	3	0,7
<i>S. japonicum</i> *	1	12,5	ign	ign	0	0,0	10	2,4
<i>S. mansoni</i> + <i>haematobium</i> **	0	0	0	0	1	0,4	0	0,0
Ignorado	0	0	ign	ign	20	7,7	12	2,9
Total	8		64		261		412	

*As metodologias utilizadas por Faust (1948), Freitas (presente estudo) e Ferrari (1999) são equivalentes ao critério CDC, mas a utilizada por Scrimgeour e Gadjusek (1985) só considerou pacientes de com *S. mansoni* e *S. haematobium* com confirmação anatomopatológica. ** Caso descrito onde foi encontrado ovos das duas espécies.

Tabela 14- Distribuição de locais de infecção de NE medular por *S. mansoni* descritos na literatura*.

Local de infecção	Faust, 1948		Scrimgeour e Gadjusek, 1985		Freitas, 2007	
	(até 1948)		(período entre 1930 a 1984)		(período entre 1997 a 2006)	
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
Brasil	2	66,7	22	42,3	370	95,6
Outros países da América	1	33,3	21	40,4	5	1,3
África	0	0,0	9	17,3	8	2,1
Oriente médio	0	0,0	0	0,0	3	0,8
Ignorado	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Total	3		52		387	

*O critério utilizado no levantamento 1985 foi confirmação anatomopatológica e no estudo de 2007 e de 1930 o critério utilizado foi equivalente ao critério CDC.

Tabela 15- Resultado de exames de fezes de pacientes com NE medular confirmada relatados através de séries de casos na literatura e revisão de relatos nos últimos 10 anos.

Pacientes com exames parasitológicos de fezes reportados					Critério de confirmação de caso
Autor, ano	positivos	Examinados	positividade (%)	n° de amostras analisadas	
Peregrino et al, 1988	9	21	42,9	n.i.	imunologia de LCR positiva
Andrade-Filho et al., 1996	4	16	25,0	n.i.	imunologia de LCR positiva
Nobre et al., 2001	4	11	36,4	n.i.	parasitológico ou biópsia de reto positivas
Peregrino et al, 2002b	34	80	42,5	n.i.	imunologia de LCR positiva e (parasitológico de fezes ou biópsia de reto positiva)
Carod-Artal et al., 2004	2	13	15,4	n.i.	imunologia de LCR ou sorologia ou parasitológico ou biópsia de reto positivas
Ferrari et al. , 2004	32	54	59,3	3 a 5	parasitológico ou biópsia de reto positivas
Silva et al., 2004	4	16	25,0	3	imunologia de LCR ou parasitológico ou biópsia de reto positivas
Revisão da literatura de 1997 a 2006 (34 trabalhos com relato de casos de NE medular por <i>S. mansoni</i>)*	161	317	50,8	variados	Variados

*Foram excluídos desta revisão os casos do presente estudo já descritos (7 pacientes), não foram excluídos os trabalhos que constam desta tabela. n.i.: não informado.

Este levantamento bibliográfico reforça alguns aspectos da NE medular que pretendemos destacar. Esta doença tem recebido maior atenção dos pesquisadores nas últimas duas décadas. Uma das possíveis causas é a melhoria no diagnóstico outra é o aumento no número de casos em proporção as outras formas graves da esquistossomose. Outro aspecto que queremos chamar a atenção é a baixa sensibilidade dos exames parasitológicos para diagnosticar esta forma de esquistossomose, ambos aspectos serão discutidos abaixo.

6- DISCUSSÃO

Conforme os dados indicam, a NE medular não é um problema isolado de uma única região da cidade de Campinas. Trata-se de um problema que ocorre em todos os Distritos da cidade onde existem focos de transmissão da esquistossomose. A única região em que não se encontrou paciente que lá tenha se infectado foi a região correspondente ao Distrito Leste, que segundo Lima (1993) não apresentava focos de transmissão de esquistossomose no início da década de 1990 (Lima, 1993).

O perfil etário e distribuição por sexo foram muito próximos ao descrito na literatura, ou seja, trata-se de uma doença que atinge predominantemente adolescentes e adultos jovens do sexo masculino. O fato de atingir uma população jovem, ainda no início da vida economicamente ativa e previamente hígida, reforça o caráter mórbido desta doença, que deixa seqüelas importantes com sérias conseqüências para a qualidade de vida do indivíduo e sua família.

Destacamos que a maioria dos pacientes (51,9%, 14 pacientes) foi classificada como autóctone numa região onde há uma grande população imigrante de áreas de alta endemicidade. Portanto era de se esperar uma proporção grande de pacientes importados.

Como era esperado, o padrão clínico da NE medular no grupo autóctone não foi diferente do observado no grupo não autóctone, nem foi diferente do descrito na literatura (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002; Silva et al., 2004b; Silva et al., 2004a; Peregrino et al., 2002b; Ferrari, 1999; Ferrari, 2004). Ou seja, trata-se de uma doença de caráter agudo ou subagudo com sintomatologia sensitiva, motora e autonômica. O que deve sugerir a etiologia ao profissional de saúde é a exposição do paciente às coleções hídricas de áreas com transmissão da doença, independente de ser de alta ou baixa endemicidade, nos últimos 30 anos que é o período máximo esperado de sobrevivência dos vermes em oviposição. O aspecto agudo da evolução ajuda a sugerir o diagnóstico diferenciando de causas neoplásicas ou de vírus como o HTLV-I, cujos quadros clínicos têm curso geralmente mais lento (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002). Algumas causas de mielite atingem pacientes com doença prévia (diabete melito, imunodeficiências, lupus eritematoso sistêmico ou outra doença auto-imune) ou apresentam sintomas sistêmicos importantes (mielites virais por CMV, EBV, enterovírus e outros ou ainda abscesso medular). Existem em paciente com outras causas de mielopatia que

facilitam o diagnóstico como, por exemplo, as lesões de pele no herpes zoster e a artralgia, lesão de pele e febre da doença de Lyme (Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002). Portanto a hipótese de NE esquistossomótica deve ser reforçada em paciente com lesão medular aguda ou subaguda, sem sintomas sistêmicos ou patologia prévia.

Os achados laboratoriais não diferiram do descrito na literatura, ou seja, eosinofilia no hemograma e no LCR pleocitose, hiperproteínoorraquia e presença de eosinófilos. Quanto aos exames específicos, destacamos a baixa sensibilidade do exame parasitológico de fezes, que se mostrou positivo em apenas 10 (40%) dos pacientes que o fizeram, mostrando-se como o exame menos sensível entre os específicos para esquistossomose. A Tabela 15 apresenta a positividade encontrada em algumas séries de casos publicados e encontrados em revisão sistemática da literatura. Ferrari encontrou positividade de **59,2%** dentre 54 pacientes avaliados com 3 a 5 amostras de fezes analisadas (Ferrari et al., 2004); na série de 13 pacientes estudados por Carod-Artal e colaboradores (2004) a positividade do exame de fezes foi **15,4%** (Carod Artal et al., 2004); na tese de Lima (2004) que estudou 65 pacientes a positividade foi **44,6%** (Lima, 2004); Silva e colaboradores (2004) encontraram positividade em **25%** em uma série de 16 pacientes em que todos tiveram 3 amostras de fezes analisadas (Silva et al., 2004b) , Peregrino e colaboradores (2002) encontraram **42,5%** de positividade em uma série de 80 pacientes (Peregrino et al., 2002b). O mesmo autor havia encontrado em 1988 uma positividade de **42,9%** (Peregrino et al., 1988) no exame de fezes. No trabalho de Andrade (1986) a positividade foi **25%** (Andrade, 1986).

Apesar de os trabalhos levantados na revisão sistemática utilizarem métodos imunológicos diferentes, podemos calcular a média de positividade do conjunto de exames que buscam anticorpos no soro. Seguindo a mesma lógica podemos calcular a média de positividade para o conjunto dos exames imunológicos de LCR e dos exames para ovos nas fezes. Na revisão sistemática de literatura de 1997 até 2006, o agente etiológico de NE medular foi o *S. mansoni*, em 387 casos. Destes 317 casos tiveram os resultados do exame parasitológico de fezes registrados e 161 foram positivos (50,8%). Dentre os 42 casos que tiveram os resultados dos exames sorológicos registrados, 39 foram positivos (92,9%). Dentre os 118 casos que tiveram os resultados dos exames imunológicos de líquido registrados, 78 (66,1%) se mostraram positivos (Razdan et al., 1997; Bennett et al., 1998;

Murphy et al., 1998; Ansari et al., 1999; Ferrari, 1999; Ruberti et al., 1999; Gellido et al., 2000; Leite et al., 2000; Ferrari et al., 2001; Junker et al., 2001; Nobre et al., 2001; Santos et al., 2001; Koul et al., 2002; Paz et al., 2002; Peregrino et al., 2002b; Silva et al., 2002; Brito e Nobrega, 2003; Cohen-Gadol et al., 2003; Labeodan e Sur, 2003; Carod-Artal et al., 2004a; Carod Artal et al., 2004b; Ferrari et al., 2004; Silva et al., 2004b; Silva et al., 2004a; Wanyoike et al., 2004; Camargos et al., 2005; Saleem et al., 2005; Kim et al., 2006; Tedrus et al., 1996; Tedrus et al., 1999; López et al., 2002; Lo et al., 1997; Lima et al., 1999; Faria et al., 2002). Ao contrário do encontrado na literatura a positividade do exame de imunologia de LCR foi maior (92,8%) que o exame de sorologia (87,5%) no presente estudo. Por se tratar de estudo retrospectivo não podemos descartar vieses de seleção, nem outros fatores de confusão tais como diferenças metodológicas. Mas podemos afirmar que no global os exames imunológicos em LCR ou soro se mostram mais sensíveis que os métodos parasitológicos. Como os exames utilizados como padrão para diagnóstico nos programas de controle de esquistossomose são sempre parasitológicos, a sensibilidade, para identificar pacientes vulneráveis a esta forma de esquistossomose, é muito baixa e preocupante.

Os achados pertinentes aos exames de fezes reforçam a característica já discutida de que a NE medular é uma doença característica de portadores de baixas cargas parasitárias. Segundo Rey (1991), a chance de encontro de ovos em amostra única de paciente com 10 OPG é de apenas 34%. Quando a contagem chega a 50 OPG a probabilidade deste encontro é de 88%, ou seja, existe grande chance de falha de diagnóstico quando o único exame utilizado é o parasitológico de fezes. No caso do paciente 5, o fato de que ele apresentou parasitológico de fezes e biópsia de reto negativos atrasou seu diagnóstico por alguns meses, o que provavelmente colaborou para evolução com seqüelas importantes.

Destacasse estudos de casos isolados, como por exemplo, o estudo no qual Carod-Artal e Vargas (2004) descrevem o caso de um paciente de NE medular que teve 4 exames de fezes seriados negativos. Feita a biópsia de reto esta também foi negativa. Neste caso o diagnóstico ficou por conta de um exame imunológico de LCR, que foi positivo. Provavelmente tratava-se de um paciente com baixíssima carga parasitária que teve um exame imunológico de alta especificidade positivo. Camargos e colaboradores (2005) descrevem outro caso onde três amostras seriadas foram negativas, neste caso os

exames imunológicos de LCR e soro foram positivos e conseguiram confirmar o diagnóstico.

Considerando que a maioria destes pacientes tem formas intestinais de esquistossomose, esta baixa sensibilidade do exame parasitológico de fezes é esperada e apesar de não impedir o tratamento, dificulta muito o diagnóstico. O médico que atende um paciente e suspeita fortemente deste diagnóstico pode lançar mão de outros exames mais sensíveis como a biópsia de mucosa retal, sorologia ou imunologia de LCR. Apesar de a biópsia de mucosa poder ser realizada em qualquer hospital, a sorologia só é disponível em alguns laboratórios. Já a imunologia do LCR para esquistossomose é ainda mais restrito, pois são poucos no país os laboratórios aptos a realizarem este exame. Como exemplo pode ser citado o fato de 14 dos 15 pacientes que realizaram imunologia no LCR o exame foi encaminhado para o mesmo laboratório na Cidade de São Paulo. A única exceção foi uma paciente procedente do Rio de Janeiro que realizou o exame na capital daquele estado. No estado de São Paulo o Laboratório Estadual de Referência de Saúde Pública, Instituto Aldolfo Lutz, só realiza exames sorológicos em projetos de pesquisa específicos, não sendo disponibilizado para avaliação clínica de pacientes na rotina e não realiza exame imunológico em LCR. A dificuldade para realização de exames imunológicos, tanto no soro como no LCR, provavelmente contribuiu para a demora no diagnóstico, tanto entre os pacientes autóctones, como importados.

Houve uma demora muito grande no diagnóstico desde a primeira consulta (média=70,6 dias; mediana=19; dp=166,9). Esta demora pode ter contribuído para a evolução precária dos 17 (62,9%) pacientes que ficaram com alguma limitação importante das atividades diárias (Tabela 8). A relação entre o atraso na introdução do tratamento e evolução desfavorável está apresentada nos gráficos 2 e 3.

Além do tempo médio de demora até o diagnóstico destaca-se o fato de que o tempo necessário para o diagnóstico dos pacientes autóctones foi em média 88,1 dias maior que o tempo necessário para o diagnóstico dos pacientes importados (Tabela 7). Uma explicação possível para esta diferença está no fato de Campinas ser uma região de baixa endemicidade. Sendo assim, nem todos os médicos sabem da possibilidade de um paciente natural e procedente desta área poder ter esquistossomose. Mesmo que o médico de atendimento saiba que nesta região ocorre esquistossomose, este pode avaliar esta

hipótese como remota. O fato é que o diagnóstico da neuroesquistossomose se torna mais demorado em pacientes autóctones. Podemos supor que outro reflexo desta dificuldade de diagnóstico possa ser a ocorrência de erro e subdiagnóstico desta doença, caso esta hipótese seja correta, estes casos ora apresentados poderiam ser apenas uma parcela dos casos ocorridos neste período. O subdiagnóstico ocorre mesmo. Em áreas de alta endemicidade, em áreas como a que está em estudo espera-se um subdiagnóstico muito maior, o que é corroborado pelos dados aqui apresentados. Uma maneira de diminuir o problema do subdiagnóstico seria alertar os neurologistas, urologistas, médicos que trabalham em serviços de urgência e todos profissionais de saúde para a ocorrência desta doença na região.

O sistema de vigilância epidemiológica foi pouco sensível para esta doença com apenas 41% dos pacientes notificados. Além disto, não consta na ficha epidemiológica campo para se apontar a forma medular da esquistossomose. Portanto, mesmo os 11 pacientes que estavam notificados, não tinham no SINAN informações sobre o fato de se tratarem de forma clínica neurológica da esquistossomose.

A melhora verificada após o tratamento, apesar de significativa, não foi tranqüilizadora, pois apenas quatro (14,8%) pacientes se recuperaram plenamente e as seqüelas encontradas comprometem profundamente a qualidade de vida destes pacientes. As seqüelas mais observadas foram: fraqueza nos MMII em 63,0% (17 pacientes), disfunção urinária 48,1% (13 pacientes) e disfunção erétil entre a população masculina 33,3% (5 pacientes). Silva e colaboradores (2004) encontraram fraqueza em nove pacientes (56,3%), num estudo envolvendo 16 pacientes com reavaliação após 6 meses de tratamento. Neste mesmo estudo verificou-se disfunção sexual em 40% dos pacientes do sexo masculino (4 em 10 pacientes) e disfunção urinária em 37,5% dos pacientes (Silva et al., 2004b). As seqüelas urológicas parecem não responder bem a tratamento clínico conforme observado no presente estudo e em dados da literatura (Lima, 2004; Silva et al., 2004b). Isto se reflete tanto em manutenção de sintomatologia quanto em alterações dos exames para avaliar função miccional. Lima em estudo prospectivo de 65 pacientes avaliou a ocorrência de sintomas urológicos nos pacientes após a recuperação. Mesmo estes pacientes, tendo recebido o tratamento atualmente de consenso (esquistossomicida e corticoesteróide), a ocorrência de sintomatologia e exames alterados da função miccional

não foram significativamente diferentes antes e depois do tratamento com reavaliação após nove meses. As seqüelas urológicas incluem tanto a função urinária quanto a função erétil, mas este último aspecto tem sido negligenciado mesmo em estudos realizados por urologistas (Gomes et al., 2002; Gomes et al., 2005; Lima, 2004), esta opinião é compartilhada por outros pesquisadores (Ferrari, 1999; Silva et al., 2004b).

6.1- A NE medular sob o ponto de vista do controle

Vários trabalhos na literatura apontam para ocorrência da NE medular em pacientes de áreas não endêmicas. A maior parte destes relatos se refere aos pacientes originários de países europeus ou de norte-americanos que apresentam NE medular após se infectarem durante viagens para países endêmicos. O presente estudo apresenta uma série de casos de pacientes de área de baixa endemicidade. O fato é que a NE medular, ao contrário da esquistossomose HE, não é necessariamente uma doença de pacientes moradores de áreas de alta endemicidade com reinfecções repetidas. É na verdade, uma doença que se manifesta em qualquer portador de esquistossomose, principalmente naqueles que possuem formas intestinais brandas. Vários pesquisadores têm alertado que, diferentemente da esquistossomose hepatoesplênica para cujo controle basta o tratamento em massa com diminuição da carga parasitária dos portadores, a NE medular ocorrerá sempre que houver a ocorrência de esquistossomose intestinal, ou seja, enquanto continuar a transmissão da esquistossomose (Lambertucci et al., 2000; Richter, 2003; World Health Organization, 1998).

Muito conhecimento clínico e fisiopatológico tem sido acumulado a respeito da NE medular nas últimas décadas, mas pouco ainda se sabe sobre sua incidência. Nos últimos anos esta doença passou a chamar a atenção dos órgãos de saúde pública. Esta mudança de posição está refletida nas publicações do Ministério da Saúde. Na 5ª edição de 2002 do Guia de Vigilância Epidemiológica a única frase a respeito da NE medular é a seguinte: “Outra forma importante a ser considerada é a neuroesquistossomose.” (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2002). Já na 6ª edição de 2005 do mesmo Guia de Vigilância Epidemiológica o conteúdo já é mais destacado “Dentre as formas ectópicas a mais grave é a neuroesquistossomose

(mielorradiculite esquistossomótica), cuja prevalência nas áreas endêmicas tem sido subestimada. O diagnóstico é difícil, mas a suspeita clínica e epidemiológica conduz, com segurança, ao diagnóstico presuntivo. O seu diagnóstico e a terapêutica precoce previnem a evolução para quadros incapacitantes e óbitos.”(Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005). No ano de 2006 foram publicados dados preliminares sobre estudo realizado por membros da Secretaria de Saúde de Minas Gerais, do Ministério da Saúde e da Universidade Federal de Minas Gerais sobre morbidade esquistossomótica hepatoesplênica e neurológica naquele Estado (Drumond et al., 2006). Este estudo já aponta a ocorrência de NE medular em pacientes procedentes de áreas metropolitanas e em outras regiões de Minas Gerais, mas o estudo não investigou o local provável de infecção, nem o padrão de exposição. No mesmo ano de 2006 o Ministério da Saúde editou um guia que trata exclusivamente deste tema: **Guia de vigilância epidemiológica e controle da mielorradiculopatia esquistossomótica**. (Brasil. Ministério da Saúde, 2006). Está em desenvolvimento no Estado de Minas Gerais uma investigação sobre a prevalência da NE medular em regiões de diferentes prevalências de esquistossomose. Portanto parece haver um reconhecimento da importância desta forma da esquistossomose no contexto atual de sua epidemiologia. Esta mudança de postura frente esquistossomose não é a primeira vez que ocorre.

No início da segunda metade do século XX quando se reconheceu o risco de aumento da área de transmissão da esquistossomose no Estado de São Paulo, esta doença se tornou um problema de saúde pública (Silva, 2001; Silva, 1992; Silva, 1986). Com a introdução, a partir da década de 1970, dos esquistossomicidas orais (oxamniquine e praziquantel) e seu sucesso para controlar as formas HE através de tratamentos de massa e repetidos, o interesse pela esquistossomose diminuiu, principalmente em áreas de baixa endemicidade, como o estado de São Paulo. Um dos problemas que permaneceu sem solução foi o aumento na área de transmissão, particularmente em áreas urbanas (Enk et al., 2003; Ximenes et al., 2003; Barbosa et al., 2004; Graeff-Teixeira et al., 2004), mas por não representar um risco para a EHE foi considerado um problema secundário.

O presente estudo demonstra a ocorrência de NE medular em área urbana de baixa endemicidade. Ao reconhecer a importância da NE medular no contexto de baixa endemicidade (ou baixa prevalência), algumas escolhas precisam ser revistas. Os achados

deste estudo reforçam esta idéia e apontam para a necessidade de alterações nos paradigmas e conceitos utilizados para o controle da esquistossomose, para que o controle da forma medular da doença seja eficaz.

Existem dois conceitos fundamentais a serem revistos: do ponto de vista individual é o de que baixas cargas parasitárias não trazem problemas sérios para o indivíduo. Do ponto de vista da saúde pública é o conceito de que esquistossomose em área de baixa endemicidade não tem conseqüências sérias à saúde coletiva.

A questão central é que as formas graves de morbidade da EHE estão realmente associadas às altas prevalências e cargas parasitárias. Portanto para seu controle o maior objetivo é a redução das prevalências e como conseqüência das cargas parasitárias. Isto foi alcançado razoavelmente no Brasil através do uso de ferramentas inespecíficas (melhorias das condições sanitárias) e específicas. Dentre as ferramentas específicas estão o uso de moluscicida em determinadas situações, um método diagnóstico quantitativo e eficiente para altas cargas parasitológico (Kato-Katz), quimioterápico oral utilizado na rede básica ou em campanhas de massa (praziquantel e oxamniquine), e tratamento hospitalar através do SUS dos pacientes que evoluam para EHE. O resultado desta estratégia foi relativamente bom com diminuição das hospitalizações, necessidades de cirurgias e mortes (Andrade, 1998; Favre et al., 2001; Conceição e Borges-Pereira, 2002; Coura et al., 2004). O problema é que estas mesmas ferramentas provavelmente não serão eficazes, se aplicadas da mesma forma para o controle da NE medular, que parece ser um novo desafio no contexto da morbidade esquistossomótica. Analisemos com mais detalhes os instrumentos específicos citados.

Moluscicidas: foi usado principalmente na década de 1970 e no início da década de 1980. Não tem sido usado na rotina em função da baixa eficácia no controle da transmissão.

Exame parasitológico de fezes quantitativo: o método de Kato-Katz, aperfeiçoamento feito por um grupo brasileiro em 1972 (Naftale Katz e colaboradores) de um método não quantitativo (Kato) teve um enorme sucesso (Katz et al., 1972). A grande vantagem foi que um método simples e aplicável no campo de trabalho trouxe a

possibilidade de quantificar indiretamente a carga parasitária dos portadores e assim definir os pacientes que maiores chances de evoluir para formas EHE. Segundo tabela da OMS/WHO pacientes com até 100 OPG raramente desenvolvem formas de EHE, entre 100 e 800 OPG freqüentemente desenvolvem e com mais de 800 quase sempre desenvolvem EHE (World Health Organization, 1993). Outra grande vantagem foi identificar pacientes com altas cargas que são pacientes que eliminam a maior quantidade de ovos.

Tratamento com quimioterápicos orais: surgidos por volta da década de 1970, considerados eficazes no controle da esquistossomose, estes medicamentos têm uma taxa de cura parasitológica extremamente variável. Em determinadas situações não chega a 50%, mas sempre foi valorizado pela vantagem de que nos casos onde não há cura parasitológica estes medicamentos conseguem diminuir em até 90% a carga parasitária (Kardaman et al., 1983; Lambertucci et al., 1982; Omer, 1978). Ora, se o grande desafio para o combate da EHE é diminuir as cargas parasitárias estes medicamento são eficientes. Além do que, através de seu uso amplo pela coletividade consegue-se diminuir a quantidade total de vermes na população e, portanto indiretamente a carga parasitária na população. Como conseqüência do uso em larga escala dos quimioterápicos, obtém-se a diminuição na ocorrência da EHE.

Tratamento dos portadores de hipertensão portal: paralelamente ao processo de controle da esquistossomose, temos o desenvolvimento e ampliação da utilização com maior segurança de métodos cirúrgicos para tratamento da hipertensão portal com diminuição das hemorragias digestivas, potencialmente fatais, melhora da ascite e melhora na qualidade de vida dos portadores (Lambertucci, 1993).

Quantificação da morbidade esquistossomótica hepática com ultra-som: o desenvolvimento do ultra-som permite quantificar melhor a morbidade esquistossomótica hepática, inclusive com aparelhos portáteis permitindo trabalho de campo em áreas remotas fazendo diagnóstico mais precoce da lesão hepática com fibrose periportal (Chigusa et al., 2006; Cota et al., 2006; Ouma et al., 2005; Vennervald et al., 2005). Como a morbidade esquistossomótica hepática é dependente de altas cargas parasitárias, o ultra-som permite avaliar a eficácia de medidas de controle aplicadas em uma comunidade.

Apesar de eficazes, todos estes instrumentos de controle se caracterizam por não serem capazes de controlar a transmissão e sim a quantidade total de parasitas em determinada população. A consequência é que a morbidade esquistossomótica dependente de carga parasitária é relativamente bem controlada. Neste grupo estão as formas hepáticas, esplênicas e cardiopulmonares. As formas que não dependem da carga parasitária não são controladas com estes instrumentos, é o caso da esquistossomose aguda, da NE medular e outras formas ectópicas. Estas formas de esquistossomose vão ocorrer sempre que houver transmissão de esquistossomose em determinada localidade seja alta ou baixa endemicidade (Lambertucci et al., 2000). Para controlar a transmissão, ou seja, impedir a manutenção de um foco ativo, evitando estas formas de esquistossomose não dependentes de carga parasitária, é necessário que existam métodos de diagnóstico mais sensíveis que possam identificar portadores de baixas cargas parasitárias e quimioterápicos mais eficazes, que levem a uma maior taxa de cura parasitológica. Sabemos que, no longo, prazo medidas de melhoria nas condições sanitárias e medidas educativas têm impacto significativo para controle da esquistossomose, mas nos deteremos aqui a analisar aspectos referentes ao diagnóstico e tratamento dos pacientes.

A manutenção de pacientes em estado de portador de baixas cargas parasitárias leva a duas situações indesejáveis. Do ponto de vista do indivíduo este paciente continua vulnerável a NE medular e outras formas não dependentes de altas cargas parasitárias. Do ponto de vista epidemiológico a existência de pacientes com baixa carga parasitária não permite que a transmissão seja interrompida. Portanto, para o controle da NE medular há necessidade de aumentar os conhecimentos sobre sua epidemiologia e utilizar novos recursos de diagnóstico, tratamento e controle da esquistossomose. A Tabela 16 apresenta um quadro comparando os resultados atingidos no controle da EHE com os resultados que podem ser atingidos no controle da NE medular utilizando-se os mesmos métodos de controle.

Se, no aspecto tratamento, é preciso rever os medicamentos e doses atualmente preconizados, do ponto de vista laboratorial existe a necessidade de se incluir exames de diagnóstico mais sensíveis no repertório da saúde pública. A baixa sensibilidade do exame de fezes principalmente em portadores de baixas cargas parasitárias inviabiliza seu uso no controle da NE medular. Supondo que um programa de controle de esquistossomose

realizasse exames parasitológico de fezes em todos os pacientes exposto à infecção, mesmo assim só conseguiria evitar menos da metade dos casos de NE medular, de acordo com as evidências apresentadas.

Tabela 16- Comparação dos efeitos esperados na morbidade medular com o uso dos instrumentos atualmente disponíveis para o controle da morbidade hepatoesplênica.

Instrumento	Características	Efeitos na morbidade Hepatoesplênica		Efeito na morbidade medular	
		Individual	Coletivo	Individual	Coletivo
Método parasitológico quantitativo Kato-Katz	Alta sensibilidade nos pacientes com altas cargas parasitárias e baixa sensibilidade em baixas cargas	Diagnostica precocemente os pacientes com maior chance de EHE, permitindo tratamento precoce com reversão da fibrose periportal (FPP)	Identifica aqueles pacientes que mais excretam ovos permitindo seu tratamento e diminuição da quantidade de parasitas no meio ambiente, diminuindo indiretamente a carga parasitária e os casos de EHE.	Não é um método eficiente para diagnóstico precoce de portador de baixas cargas parasitárias, que é justamente o perfil do paciente que desenvolve esta forma da doença.	O fato de diminuir a transmissão sem haver interrupção não garante controle da NE medular.
Quimioterapia oral	Cura parasitológica variável (40 a 90%) e alta capacidade de reduzir a carga parasitária	Diminuição da carga parasitária comestacionamento ou reversão da FPP	Diminui significativamente o número de vermes colocando ovos no meio ambiente	O fato de manter alguns parasitas intestinais não assegura que o paciente não vá desenvolver NE medular	O fato de diminuir a transmissão sem haver interrupção não garante controle da NE medular.
Tratamento hospitalar de casos graves	Eficaz mesmo nas formas avançadas diminuindo pressão portal, hemorragias e evitando óbitos	Diminui pressão portal reduzindo sintomas e letalidade.	Evita óbito dos pacientes remanescente dos períodos em que não havia tratamento ou que não tiveram acesso ao tratamento a tempo.	Apesar de o tratamento melhorar a situação inicial, o paciente mantém seqüelas que comprometem a qualidade de vida.	Não é uma forma eficaz de remediar situações em que a NE medular continua ocorrendo.

Dentre as tecnologias já disponíveis e que deveriam ser utilizadas estão os métodos de diagnóstico sorológicos. Já existem vários trabalhos mostrando sua especificidade, e sensibilidade. Além disto, estes exames já mostraram vantagens em relação aos métodos parasitológicos para uso principalmente em áreas de baixa endemicidade. (Silva et al., 1998; Dias et al., 1992; Kanamura et al., 2002; Lima et al.1998; Zacharias et al., 2002). A Organização Mundial de Saúde têm estimulado o uso de técnicas imunológicas principalmente em áreas de baixas prevalências (World Health Organization, 2001). Conforme citado acima trabalhos têm demonstrado que as técnicas de ELISA e RIFI ambas com sensibilidade 98% e especificidade de 97% poderiam ser introduzidas de imediato como mais uma ferramenta no controle da esquistossomose (Oliveira et al., 2005).

Apesar dos métodos sorológicos serem bons para diagnóstico de pacientes que nunca foram tratados, mais estudos são necessários para se estabelecer um método adequado para controle de tratamento.

6.2- Considerações finais

Alguns fatores podem estar contribuindo para o aumento na identificação de casos de NE medular tais como: melhorias dos recursos diagnósticos, aumento nas atividades de ecoturismo com exposição de populações a risco, aumento da área de transmissão, inclusive em áreas de urbanas e a diminuição nas altas cargas parasitárias, sem diminuição da prevalência global da esquistossomose. Os instrumentos de vigilância e controle atualmente utilizados na esquistossomose não tem sido suficientes para dimensionar o problema da neuroesquistossomose medular, nem para controlá-lo. Mais estudos são necessários no sentido de melhorar o entendimento sobre a epidemiologia das formas neurológicas da esquistossomose. Modificações no Sistema de Vigilância são necessárias para melhoria no controle da esquistossomose e no monitoramento da morbidade esquistossomótica, particularmente da NE medular. É urgente a introdução de métodos mais sensíveis na rede básica de saúde para o diagnóstico da esquistossomose crônica intestinal como forma de se evitar a NE medular. Já existe tecnologia disponível para introdução da sorologia como instrumento de diagnóstico pelas Unidades Básicas de

Saúde. Este exame pode ser utilizado como diagnóstico naqueles pacientes ainda não tratados já que uma minoria dos pacientes tem cura espontânea. Mais estudos são necessários para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes de cura e de métodos mais sensíveis para controle de cura parasitológica. Seria útil a divulgação da ocorrência desta forma da esquistossomose na região estudada, bem como capacitar os profissionais sobre atendimento a estes pacientes. Um ganho secundário da divulgação da existência de formas graves pode ser o aumento na adesão às medidas de controle desta doença por parte da população.

Existe a necessidade de se aprofundar no estudo da NE medular enfocando aspectos epidemiológicos tais como: prevalência e incidência, relação entre incidência geral de esquistossomose e NE medular, prevalência e incidência em áreas de alta e baixa endemicidade e fatores predisponentes.

7- CONCLUSÃO

- 1- A NE medular, embora pouco freqüente, não é uma ocorrência rara nem atípica na região de Campinas, ocorrendo em todas as áreas em que há transmissão de esquistossomose.

- 2- O local provável de infecção da totalidade dos pacientes autóctones foram coleções hídricas localizadas até 4.450 metros de suas casas. A infecção de 13 dos pacientes autóctones (93%) foi através de atividades de lazer com exposição esporádica. Não houve diferença estatística entre o quadro clínico inicial dos pacientes autóctones e importados, nem na evolução destes pacientes. Os achados clínicos e laboratoriais dos pacientes incluídos neste estudo não foram diferentes do encontrado na literatura, destacando:
 - Apenas 10 dos pacientes incluídos no estudo e que realizaram exames parasitológicos de fezes tiveram estes exames positivos (40%) o que não foi diferente do encontrado na literatura. Portanto, são exames pouco sensíveis para uso nos programas de controle para rastreamento de pacientes vulneráveis a NE medular.
 - Apenas quatro dos pacientes (14,8%) apresentaram recuperação total do quadro e 17 pacientes (63%) ficaram com seqüelas limitantes das atividades diárias de vida normais.
 - Não houve melhora significativa dos sintomas de disfunção erétil.

- 3- Apesar de clinicamente não haver diferenças entre o quadro clínico de pacientes autóctones e importados houve maior atraso no diagnóstico dos pacientes autóctones. Os profissionais da rede de saúde de Campinas demoraram em média 70,6 dias para introduzir tratamento específico para os pacientes com neuroesquistossomose medular. Esta média foi maior em pacientes autóctones (112 dias) do que nos pacientes não autóctones (23,9 dias), esta diferença foi estatisticamente significativa.

- 4- Apenas 11 pacientes (41%) com NE medular incluídos neste estudo estavam notificados à vigilância epidemiológica. A informação de que estes 11 pacientes tinham quadros neurológicos não constavam no banco de informações do SINAN.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agbessi CA, Bourvis N, Fromentin M, Jaspard M, Teboul F, Bougnoux ME, Hanslik T. Acute schistosomiasis in French travellers. *Rev Med Interne* 2006; 27(8):595-599.

Andrade AN. Neuroesquistossomose. *Arq Neuropsiquiatr* 1986; 44(3):275-279.

Andrade-Filho AS, Reis MG, Souza AL. Neuroesquistossomose mansônica: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54:232-237.

Andrade ZA. The situation of hepatosplenic schistosomiasis in Brazil today. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93 Suppl 1:313-316.

Ansari SA, Mandoorah MS, Gonog M, Halim A, Moutaery KM. An unusual cause of spinal paraplegia intramedullary schistosomiasis. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141(1):105-106.

Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E: Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med* 2005; 12(6):312-318.

Artal FJ, Mesquita HM, Gepp RA, Antunes JS, Kalil RK. Neurological picture. Brain involvement in a *Schistosoma mansoni* myelopathy patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(4):512.

Barbosa CS, Araujo KC, Antunes L, Favre T, Pieri OS. Spatial distribution of schistosomiasis foci on Itamaraca Island, Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(5 Suppl 1):79-83.

Bartolucci M, Cellerini M, Mascalchi M. Schistosomiasis of the spinal cord. The MR aspects in a case. *Radiol Med (Torino)* 1999; 98(5):416-418.

Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann of Surgery* 1940; 112(1):138-149.

Bennett G, Provenzale JM. Schistosomal myelitis: findings at MR imaging. *Eur J Radiol* 1998; 27(3):268-270.

Biblioteca Virtual em Saúde. LILACS. BIREME - OPAS - OMS Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde . 2007. 27-12-2006.

Bloom K, Freed MM. Paraplegia from schistosomiasis. *Paraplegia* 1990; 28(7):455-459.

Brasil. Conselho Nacional de Saúde. RESOLUÇÃO Nº 196, de 10 de outubro de 1996.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. ed 5ª edição, Brasília - DF, 2002.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. ed 6ª edição, Brasília - DF, 2005.

Brasil. Ministério da Saúde: Controle da Esquistossomose. Diretrizes técnicas. Brasília (DF), 1998.

Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica e controle da mielorradiculopatia esquistossomótica. Brasília - DF, 2006.

Brito JC, da Nobrega PV. Myelopathy: clinical considerations and etiological aspects. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3B):816-821.

Camargo-Neves VLF. Esquistossomose mansônica. Superintendência de Controle de Endemias - SUCEN. 2007. [acesso em 20 jan. 2007]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br>.

Camargos ST, Dantas FR, Teixeira AL. Schistosomal myelopathy mimicking spinal cord neoplasm. *Scand J Infect Dis* 2005; 37(5):365-367.

Cantiniaux S, Serratrice J, De Roux-Serratrice C, Disdier P, Perez L, Bricaire F, Caumes E, Mary C, Weiller PJ. A group fever: safari's fever. *Rev Med Interne* 2004; 25(12):931-933.

Carod Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Marinho PB, Coelho Costa PH. *Schistosoma mansoni* myelopathy: clinical and pathologic findings. *Neurology* 2004; 63(2):388-391.

Carod-Artal FJ, Vargas AP. Myelopathy due to *Schistosoma mansoni*. A description of two cases and review of the literature. *Rev Neurol* 2004; 39(2):137-141.

Center of Disease Control. Acute schistosomiasis with transverse myelitis in American students returning from Kenya. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33(31):445-447.

Chen AW, Alam MH, Williamson JM, Brawn LA. An unusually late presentation of neuroschistosomiasis. *J Infect* 2006; 53(3):155-158.

Chigusa Y, Ohmae H, Otake H, Keang H, Sinuon M, Saem C, Socheat D, Matsuda H. Effects of repeated praziquantel treatment on schistosomiasis mekongi morbidity as detected by ultrasonography. *Parasitol Int* 2006; 55(4):261-265.

Cohen-Gadol AA, Zikel OM, Miller GM, Aksamit AJ, Scheithauer BW, Krauss WE. Spinal cord biopsy: a review of 38 cases. *Neurosurgery* 2003; 52(4):806-815.

Conceicao MJ, Borges-Pereira J. Influence of specific treatment on the morbidity of Schistosomiasis mansoni in an endemic area of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97(5):755-757.

Cota GF, Pinto-Silva RA, Antunes CM, Lambertucci JR. Ultrasound and clinical investigation of hepatosplenic schistosomiasis: evaluation of splenomegaly and liver fibrosis four years after mass chemotherapy with oxamniquine. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74(1):103-107.

Coura JR, Amaral RS. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(5 Suppl 1):13-19.

Dias LC, Marcal JO, Glasser CM, Kanamura HY, Hotta LK. Control of schistosomiasis mansoni in an area of low transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87 Suppl 4: 233-239.

Drumond S C, Silva LCS, Amaral RS, Sousa-Pereira RS, Antunes CM, Lambertucci JR. Morbidity of schistosomiasis mansoni in the state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(suppl. I):37-40.

Enk MJ, Amorim A, Schall VT. Acute schistosomiasis outbreak in the metropolitan area of Belo Horizonte, Minas Gerais: alert about the risk of unnoticed transmission increased by growing rural tourism. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98(6):745-750.

Faria AV, Cerqueira EMFP, Reis F, Pirani C, Damasceno BP, Menezes-Neto JR, Zanardi VA. Apresentações da esquistossomose no sistema nervoso central: correlação clínica e radiológica. *Radiol Bras* 2002; 35(1):47-50.

Faust EC. An inquiry into the ectopic lesions in schistosomiasis. *Am J Trop Med* 1948; 28:175-199.

Favre TC, Pieri OS, Barbosa CS, Beck L. Evaluation of control measures implemented from 1977 to 1996 in the endemic area of schistosomiasis in Pernambuco, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(6):569-576.

Ferrari TC, Moreira PR, Cunha AS. Spinal cord schistosomiasis: a prospective study of 63 cases emphasizing clinical and therapeutic aspects. *J Clin Neurosci* 2004; 11(3):246-253.

Ferrari TC, Moreira PR, Cunha AS. Spinal-cord involvement in the hepato-splenic form of *Schistosoma mansoni* infection. *Ann Trop Med Parasitol* 2001; 95(6):633-635.

Ferrari TC, Moreira PR, Oliveira RC, Ferrari ML, Gazzinelli G, Cunha AS. The value of an enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of schistosomiasis mansoni myeloradiculopathy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89(5):496-500.

Ferrari TC, Moreira PR, Sampaio MJ, da Cunha AS, de Oliveira JT, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R. Intrathecal cytokines in spinal cord schistosomiasis. *J Neuroimmunol* 2006; 177(1-2):136-141.

Ferrari TC. Involvement of central nervous system in the schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(5 Suppl 1):59-62.

Ferrari TC. Spinal cord schistosomiasis. A report of 2 cases and review emphasizing clinical aspects. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78(3):176-190.

Firmo JO, Lima Costa MF, Guerra HL, Rocha RS. Urban schistosomiasis: morbidity, sociodemographic characteristics and water contact patterns predictive of infection. *Int J Epidemiol* 1996; 25(6):1292-1300.

Freitas ARR, Oliveira ACP, Faria AV. Quatro casos de mielopatia esquistossomótica em áreas de baixa prevalência na região de Campinas-SP. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(suppl 1):217.

Freitas ARR, Oliveira ACP. Schistosomal Myelopathy and the relevance of schistosomiasis in low prevalence area. VIII Simposium International of Schistosomiasis . 2001.

Gellido CL, Onesti S, Llana J, Suarez M. Spinal schistosomiasis. *Neurology* 2000; 54(2):527.

Gomes CM, Hisano M, Machado LR, Figueiredo JA, Lucon AM, Trigo-Rocha FE. Urological manifestations of chronic schistosomal myeloradiculopathy. *BJU Int* 2005; 96(6):853-856.

Gomes CM, Trigo-Rocha F, Arap MA, Gabriel AJ, aor de FJ, Arap S. Schistosomal myelopathy: urologic manifestations and urodynamic findings. *Urology* 2002; 59(2):195-200.

Gonçalves EC, Fonseca AP, Pittella JE. Frequency of schistosomiasis mansoni of its clinicopathological forms and of the ectopic locations of the parasite in autopsies in Belo Horizonte, Brazil. *J Trop Med Hyg* 1995; 98(5):289-295.

Graeff-Teixeira C, Valar C, Moraes CK, Salvany AM, Brum CO, Maurer RL, Ben R, Mardini LB, Jobim MB, Amaral RS. The initial epidemiological studies in the low endemicity schistosomiasis area in Esteio, Rio Grande do Sul, the southernmost Brazilian state, 1997 to 2000. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(5 Suppl 1):73-78.

Grand S, Movet E, Le Bas JF. Case report: spinal cord schistosomiasis, MRI findings. *Clin Radiol* 1996; 51(10):739-740.

Grandiere-Perez L, Ansart S, Paris L, Faussart A, Jaureguiberry S, Grivois JP, Klement E, Bricaire F, Danis M, Caumes E. Efficacy of praziquantel during the incubation and invasive phase of *Schistosoma haematobium* schistosomiasis in 18 travelers. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74(5):814-818.

Greenwald B. Schistosomiasis: implications for world travelers and healthcare providers. *Gastroenterol Nurs* 2005; 28(3):203-205.

Grobusch MP, Muhlberger N, Jelinek T, Bisoffi Z, Corachan M, Harms G, Matteelli A, Fry G, Hatz C, Gjorup I, Schmid ML, Knobloch J, Puente S, Bronner U, Kapaun A, Clerinx J, Nielsen LN, Fleischer K, Beran J, da CS, Schulze M, Myrvang B, Hellgren U. Imported schistosomiasis in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *J Travel Med* 2003; 10(3):164-169.

Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006; 368(9541):1106-1118.

Haribhai HC, Bhigjee AI, Bill PL, Cosnett JE. Schistosoma in the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(1):158.

Haribhai HC, Bhigjee AI, Bill PL, Pammenter MD, Modi G, Hoffmann M, Kelbe C, Becker P. Spinal cord schistosomiasis. A clinical, laboratory and radiological study, with a note on therapeutic aspects. *Brain* 1991; 114 (Pt 2):709-726.

Horak P, Dvorak J, Kolarova L, Trefil L. *Trichobilharzia regenti*, a pathogen of the avian and mammalian central nervous systems. *Parasitology* 1999; 119 (Pt 6):577-581.

Hradkova K, Horak P. Neurotropic behaviour of *Trichobilharzia regenti* in ducks and mice. *J Helminthol* 2002; 76(2):137-141.

Jesus AR, Silva A, Santana LB, Magalhaes A, de Jesus AA, de Almeida RP, Rego MA, Burattini MN, Pearce EJ, Carvalho EM. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. *J Infect Dis* 2002; 185(1):98-105.

Joubert J, Fripp PJ, Hay IT, Davel GH, van Graan ES. Schistosomiasis of the spinal cord--underdiagnosed in South Africa? *S Afr Med J* 1990; 77(6):297-299.

Junker J, Eckardt L, Husstedt I. Cervical intramedullar schistosomiasis as a rare cause of acute tetraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103(1):39-42.

Kamel MH, Murphy M, Kelleher M, Aquilina K, Lim C, Marks C. Schistosomiasis of the spinal cord presenting as progressive myelopathy. Case report. *J Neurosurg Spine* 2005; 3(1):61-63.

Kanamura HY, Silva RM, Chiodelli SG, Glasser CM, Dias LC. IgM-immunofluorescence test as a diagnostic tool for epidemiologic studies of Schistosomiasis in low endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97(4):485-489.

Kane CA, Most H. Schistosomiasis of the central nervous system: experiences in World War II and review of the literature. *Arch Neurol Psychiatry* 1948; 59:141-183.

Kardaman MW, Amin MA, Fenwick A, Cheesmond AK, Dixon HG. A field trial using praziquantel (BiltricideR) to treat *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* infection in Gezira, Sudan. *Ann Trop Med Parasitol* 1983; 77(3):297-304.

Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1972; 14:397-400.

Kim AH, Maher CO, Smith ER. Lumbar intramedullary spinal schistosomiasis presenting as progressive paraparesis: case report. *Neurosurgery* 2006; 58(5):E996.

Kolarova L, Horak P, Cada F. Histopathology of CNS and nasal infections caused by *Trichobilharzia regenti* in vertebrates. *Parasitol Res* 2001; 87(8):644-650.

Koul R, Alexander P, Scrimgeour E, Idris M, Joseph K. *Schistosoma mansoni* myeloradiculopathy in an 8-year-old Omani boy. *J Trop Pediatr* 2002; 48(3):183-186.

Labeodan OA, Sur M. Intramedullary schistosomiasis. *Pediatr Neurosurg* 2003; 39(1):14-16.

Lambertucci JR, Greco DB, Pedroso ER, da Costa Rocha MO, Salazar HM, de Lima DP. A double blind trial with oxamniquine in chronic schistosomiasis mansoni. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982; 76(6):751-755.

Lambertucci JR, Serufo JC, Gerspacher-Lara R, Rayes AA, Teixeira R, Nobre V, Antunes CM. *Schistosoma mansoni*: assessment of morbidity before and after control. *Acta Trop* 2000; 77(1):101-109.

Lambertucci JR, Sousa-Pereira SR, Silva LC. Myeloradiculopathy in acute schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38(3):277-278.

Lambertucci JR. *Schistosoma mansoni*: pathological and clinical aspects; in: Jordan P, Webbe G, Sturrock RF, (eds): *Human Schistosomiasis*. Cambridge, CAB International, 1993.

Leite CC, Souza AF, Valente M, Araujo MA, Jinkins JR. Clinics in diagnostic imaging (52). Spinal cord schistosomiasis. *Singapore Med J* 2000; 41(8):417-419.

Lima P. Análise das alterações funcionais vésico-esfincterianas em pacientes com mielopatia esquistossomótica mansônica antes e após o tratamento medicamentoso da doença. -84. 2004. São Paulo, UNIFESP.

Lima PRC. Análise das alterações vésico-esfincterianas em pacientes com mielopatia Esquistossomótica Mansônica antes e após o tratamento medicamentoso da doença. -99p. 2004. UNIFESP.

Lima VLC, Guercio VM, Rangel O, Kanamura HY, Dias LC. Immunofluorescence test on *Schistosoma mansoni* worm paraffin sections (IgM-IFT) for the study of schistosomiasis transmission in Campinas, Sao Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93 Suppl 1:283-287.

Lima VLC. A esquistossomose no município de Campinas. [Tese - Doutorado] Campinas-SP, Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP. 191p. 1993.

Lima VLC. A esquistossomose urbana e a heterogeneidade social e epidemiológica da população do Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pub* 1995; 11(1):45-56.

Lima VLC. Esquistossomose no Município de Campinas-SP: processo de introdução e instalação da endemia. *Rev Venez Sociol Antrop* 1994; 8:29-45.

Lima WLF, Tose CSF, Ferreira RES. Diagnóstico de neuroesquistossomose após anestesia subaracnóideia: relato de caso. *Rev Bras Anest* 1999; 49(5):338-340.

Livramento JA, Machado LR, da Silva LC, Spina-Franca A. Cerebrospinal fluid syndrome in neuroschistosomiasis. *Arq Neuropsiquiatr* 1985; 43(4):372-377.

Lo DS, Rodrigues JC, Grisi SJFE, Bellizia-Neto L, Cavinatto JN. Neuroesquistossomose medular: relato de um caso com seqüelas graves. *Pediatria (São Paulo)* 1997; 19(2):139-142.

López JE, Marcano-Torres M, López-Salazar JE, López-Salazar Y, Fasanella H, Urbaneja H, Granadillo M. Paraplejía producida por schistosomiasis de la médula spinal: presentación de 4 pacientes con estudio histopatológico. *Gac Méd Caracas* 2002; 110(2):194-209.

Magalhaes LA, Camargo LA, Muniz JR, Andrade D. Novo foco de esquistossomose na cidade de Campinas (Estado de São Paulo,) Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1967; 9(6):378-380.

Melo CM. Caracterização biológica e morfológica da linhagem paulista de *Schistosoma mansoni* da região de Campinas (CAMP-H), Estado de São Paulo, Brasil. 1994. Instituto de Biologia - UNICAMP.

Murphy KJ, Brunberg JA, Quint DJ, Kazanjian PH. Spinal cord infection: myelitis and abscess formation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(2):341-348.

Naus CW, Chipwete J, Visser LG, Zijlstra EE, van LL. The contribution made by *Schistosoma* infection to non-traumatic disorders of the spinal cord in Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97(7):711-721.

Nobre V, Silva LC, Ribas JG, Rayes A, Serufo JC, Lana-Peixoto MA, Marinho RF, Lambertucci JR. Schistosomal myeloradiculopathy due to *Schistosoma mansoni*: report on 23 cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96 Suppl:137-141.

Noya O, arcon de NB, Losada S, Colmenares C, Guzman C, Lorenzo MA, Bermudez H. Laboratory diagnosis of Schistosomiasis in areas of low transmission: a review of a line of research. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97 Suppl 1:167-169.

Oliveira EJ, Kanamura HY, Lima DM. Efficacy of an enzyme-linked immunosorbent assay as a diagnostic tool for schistosomiasis mansoni in individuals with low worm burden. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(4):421-425.

- Olson S, Rossato R, Guazzo E. Spinal schistosomiasis. *J Clin Neurosci* 2002; 9(3):317-320.
- Omer AH. Oxamniquine for treating *Schistosoma mansoni* infection in Sudan. *Br Med J* 1978; 2(6131):163-165.
- Ouma JH, King CH, Muchiri EM, Mungai P, Koech DK, Ileri E, Magak P, Kadzo H. Late benefits 10-18 years after drug therapy for infection with *Schistosoma haematobium* in Kwale District, Coast Province, Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(2):359-364.
- Owor G, Korolev A, Ssenyonjo H, Kiryabwire J. Schistomiasis of the spinal cord: report two cases. *East Afr Med J* 2001; 78(1):49-51.
- Paz JA, Valente M, Casella EB, Marques-Dias MJ. Spinal cord schistosomiasis in children: analysis of seven cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(2-A):224-230.
- Pearce EJ, Kane M, Sun J, Taylor J, McKee AS, Cervi L. Th2 response polarization during infection with the helminth parasite *Schistosoma mansoni*. *Immunol Rev* 2004; 201:117-126.
- Peregrino AJ, de Oliveira SP, Porto CA, Santos LA, de Menezes EE, Silva AP, Brito AL, Pinheiro SP, Pinheiro S, Dias AB. Meningomiellorradiculite por *Schistosoma mansoni*: protocolo de investigação e registro de 21 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1988; 46(1):49-60.
- Peregrino AJ, Puglia PM, Bacheschi LA, Hirata MT, Brotto MW, Nobrega JP, Scaff M. Diagnosis of schistosomiasis of the spinal cord: contribution of magnetic resonance imaging and electroneuromyography. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(3-A):597-602.
- Peregrino AJ, Puglia PM, Nobrega JP, Livramento JA, Marques-Dias MJ, Scaff M. Esquistossomose medular: análise de 80 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(3-A):603-608.
- Pittella JE, Lana-Peixoto MA. Brain involvement in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Brain* 1981; 104(3):621-632.
- Pittella JE. Neuroschistosomiasis. *Brain Pathol* 1997; 7(1):649-662.
- Pittella JE. Partial hypotrophy of the posterior and lateral columns of the spinal cord, representing a sequela of schistosomiasis mansoni: report of an autopsied case and a review of the literature. *Clin Neuropathol* 1989; 8(6):257-262.

Pittella JE. The relation between involvement of the central nervous system in schistosomiasis mansoni and the clinical forms of the parasitosis. A review. *J Trop Med Hyg* 1991; 94(1):15-21.

Pub Med. U.S.National Library of Medicine, Bethesda . 2007. [acesso em 22 jan. 2007]
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Queiroz LS, Nucci A, Facure NO, Facure JJ. Massive spinal cord necrosis in schistosomiasis. *Arch Neurol* 1979; 36(8):517-519.

Queiroz LS, Zanardi VA. Curso de Neuroimagem para graduação em Medicina. Departamento de Anatomia Patológica - FCM - UNICAMP. 2006. [acesso em 20 dez. 2006] Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/casos.html>

Rabello A. Diagnosing schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo cruz* 1997; 92(5):669-676.

Ranque S, Gazin P, Delmont J. Schistosomiasis and tourism in the Dogon country, Mali. *Med Trop (Mars)* 2004; 64(1):31-32.

Rasamoelisoa JM, Tovone XG, Rakotovao E, Razafimandimby D, Andriambao D. Bilharzian meningomyeloradiculopathy in children. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 2000; 66(1-2):36-38.

Razdan S, Vlachiotes JD, Edelstein RA, Krane RJ, Siroky MB. Schistosomal myelopathy as a cause of neurogenic bladder dysfunction. *Urology* 1997; 49(5):777-780.

Rey L. Parasitologia. ed 2ª Edição, Rio de Janeiro, RJ, Guanabara-Koogan, 1991.

Richter J. The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis. *Acta Trop* 2003; 86(2-3):161-183.

Ruberti RF, Saio M. Epidural Bilharzioma mansoni compressing the spinal cord: case report. *East Afr Med J* 1999; 76(7):414-416.

Saleem S, Belal AI, el-Ghandour NM. Spinal cord schistosomiasis: MR imaging appearance with surgical and pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(7):1646-1654.

Sanelli PC, Lev MH, Gonzalez RG, Schaefer PW. Unique linear and nodular MR enhancement pattern in schistosomiasis of the central nervous system: report of three patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177(6):1471-1474.

Santos EC, Campos GB, Diniz AC, Leal JC, Rocha MO. Perfil clínico e critérios diagnósticos da mielorradiculopatia esquistossomótica. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(3-B):772-777.

Scrimgeour EM, Gajdusek DC. Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infection. A review. *Brain* 1985; 108 (Pt 4):1023-1038.

Scrimgeour EM. Non-traumatic paraplegia in northern Tanzania. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6297):975-978.

Scrimgeour EM. Schistosomiasis of the spinal cord--underdiagnosed in South Africa. *S Afr Med J* 1991; 79(11):680.

Secretaria Municipal de Saúde de Campinas. TABNET Campinas.2007. [acesso em 20 jan. 2007]. Disponível em: <http://tabnet.saude.campinas.sp.gov.br/> .

Silva LC, Kill CM, Lambertucci JR. Cervical spinal cord schistosomiasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(5):543-544.

Silva LC, Maciel PE, Ribas JG, Pereira SR, Serufo JC, Andrade LM, Antunes CM, Lambertucci JR. Mielorradiculopatia esquistossomótica. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(3).261-272.

Silva LC, Maciel PE, Ribas JG, Souza-Pereira SR, Antunes CM, Lambertucci JR. Treatment of schistosomal myeloradiculopathy with praziquantel and corticosteroids and evaluation by magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(11):1618-1624.

Silva LJ. A esquistossomose no Estado de São Paulo. [Tese-Livre docência] Campinas-SP. Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas. 1992.

Silva LJ. A antigüidade de alguns focos de esquistossomose no Estado de São Paulo. *Rev Bras Malariol Doencas Trop* 1983; 35:73-78.

Silva LJ. Crescimento urbano e doença: a esquistossomose no município de São Paulo (Brazil). *Rev Saude Publica* 1985; 19(1):1-7.

Silva LJ. A construção de um problema de saúde pública: a esquistossomose no Brasil. *Ciência e Cultura* 1986; 38(3):509-516.

Silva LJ. Public health challenges and emerging diseases: the case of Sao Paulo. *Cad Saúde Publica* 2001; 17 Suppl:141-146.

Silva RM, Kanamura HY, Camargo ED, Chiodelli SG, Nakamura PM, Gargioni C, Velloso SA, Antunes JL. A comparative study on IgG-ELISA, IgM-IFT and Kato-Katz methods for epidemiological purposes in a low endemic area for schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93 Suppl 1:279-282.

Soto M, Bollar A, Astudillo E, Indacochea B, Lobo C. Schistosomiasis of the spinal cord. Case report. *Neurocirugia (Astur)* 2001; 12(2):160-164.

Stadecker MJ, Asahi H, Finger E, Hernandez HJ, Rutitzky LI, Sun J. The immunobiology of Th1 polarization in high-pathology schistosomiasis. *Immunol Rev* 2004; 201:168-179.

Tedrus GMA, Fonseca LC, Nogueira-Júnior E. Esquistossomose do sistema nervoso central. *Rev Cienc Med Campinas - PUC CAMPINAS* 1999; 8(1):28-30.

Tedrus GMA, Vianna MA, Fonseca LC, Araújo CAR. Neuroesquistossomose. *Rev Cienc Med Campinas - PUC CAMPINAS* 1996; 5(1):21-23.

Tesser E, Reis ML, Borelli P, Matas SL, Reis Filho JB. Líquido cefalorraquidiano no diagnóstico da esquistossomose raquimedular. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(3A):661-665.

Thors C, Holmblad P, Maleki M, Carlson J, Linder E. Schistosomiasis in Swedish travellers to sub-Saharan Africa: Can we rely on serology? *Scand J Infect Dis* 2006; 38(9):794-799.

Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59(4):499-505.

Van LH, Perquin WV. Spinal cord schistosomiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(5):690-691.

Vennervald BJ, Booth M, Butterworth AE, Kariuki HC, Kadzo H, Ileri E, Amaganga C, Kimani G, Kenty L, Mwatha J, Ouma JH, Dunne DW. Regression of hepatosplenomegaly in Kenyan school-aged children after praziquantel treatment and three years of greatly reduced exposure to *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99(2):150-160.

Wan F, Li L, Chen J, Chen J, Lei T, Xue D, Niu H, Shu K, Zhang P, Yang Z, Wang Y. Conus medullaris schistosomiasis. *J Neurosurg Spine* 2006; 5(2):146-149.

Wanyoike PK, Qureshi MM: *Schistosoma mansoni* of the conus medullaris: case report. *East Afr Med J* 2004; 81(5):271-273.

World Health Organization DoCoTD. Reports of the WHO informal consultation on schistosomiasis control, WHO/CDS/CPC/SIP/99.2. Geneva, WHO, 1998.

World Health Organization. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Geneva, 2002.

World Health Organization. Report of informal consultation on schistosomiasis in low transmission areas: control strategies and criteria for elimination. Geneva, 2001.

World Health Organization. The Control of Schistosomiasis. Geneva, 1993.

Wynn TA, Thompson RW, Cheever AW, Mentink-Kane MM. Immunopathogenesis of schistosomiasis. *Immunol Rev* 2004; 201:156-167.

Ximenes R, Southgate B, Smith PG, Guimaraes NL. Socioeconomic determinants of schistosomiasis in an urban area in the Northeast of Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 14(6):409-421.

Ximenes RA, Southgate B, Smith PG, Guimaraes NL. Migration and urban schistosomiasis. The case of Sao Lourenco da Mata, northeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42(4):209-217.

Zacharias F, de Carvalho ME, Gargioni C, Teles HM, Ferreira CS, de L, V. Schistosomiasis mansoni in Bananal (State of Sao Paulo, Brazil): III. Seroepidemiological studies in the Palha District. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97 Suppl 1:19-22.

9- ANEXOS

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do Projeto: Investigação Sobre a Ocorrência de Mielopatia Esquistossomótica no Município de Campinas

Este estudo visa aumentar o conhecimento disponível sobre a existência de pacientes com lesão na medula espinhal devido à esquistossomose no município de Campinas. Estas informações poderão ajudar no controle e diagnóstico desta doença.

Os pacientes que participarem deste estudo serão submetidos à exames parasitológicos, orológicos e liquóricos (no sangue, fezes e líquido). Quando necessário, estes pacientes serão submetidos à exame de ressonância magnética nuclear da medula.

Forneceremos cópias de todos os exames realizados e realizaremos o tratamento, quando indicado, da esquistossomose e de outras patologias que forem reveladas pelos exames aqui mencionados.

A participação neste projeto é voluntária, gratuita e o consentimento poderá ser retirado a qualquer momento sem que isto implique em qualquer penalidade. As coletas mencionadas não provocarão dor intensa, constrangimento e não oferecerão risco de contaminação.

Declaramos que, sua amostra biológica (sangue, líquido e fezes) será destinada somente a este estudo e garantimos o direito de sigilo relativo a quaisquer informações que nos forem fornecidas.

Colocamo-nos a sua disposição para quaisquer dúvidas, que por ventura possa surgir, no momento e após a assinatura deste termo:

Dr. André Ricardo Ribas de Freitas (pesquisador responsável)

Coordenadoria de Vigilância em Saúde de Campinas

Fone: (19) 3735-0233/9109-9512

Prof. Dr. Luiz Jacintho Silva e Dr. Augusto César Penalva de Oliveira

Disciplina de Moléstias Infecciosas/DCM/FCM/Unicamp;

Fones: (19) 3788-7755/3788-7916

Denúncias e Reclamações:

Comitê de Ética em Pesquisa

FCM/UNICAMP

Fone: (19) 3788-8936

Campinas, de 2005

Nome: _____ R.G: _____

Data e Local de Nascimento: ____/____/____; _____

Responsável Legal/Parentesco: _____/_____

Assinatura do Pesquisador Responsável

Dr. André Ricardo Ribas Freitas

CRM 82.949

Assinatura do Participante ou

Responsável Legal

**Código da CID-9 correspondente às doenças neurológicas selecionadas
cujos quadros podem mimetizar neuroesquistossomose**

Capítulo VI- Doenças do sistema nervoso e dos órgãos dos sentidos

Doenças inflamatórias do sistema nervoso central (320-326):

- 321 Meningite por outros microrganismos.
- 322 Meningite por causa não especificada.
- 323 Encefalite, mielite e encefalomielite.
- 324 Abscessos intracraniano e intra-raquidiano.

Doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso central (330-337):

- 334 Doenças espino-cerebelares.
- 335 Doenças das células do corno anterior da medula.
- 336 Outras doenças da medula espinhal.
- 337 Transtornos do sistema nervoso autónomo.

Outros transtornos do sistema nervoso central (340-349):

- 340 Esclerose múltipla (esclerose em placas).
- 341 Outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central.
- 344 Outras síndromes paralíticas.
- 349 Outros transtornos do sistema nervoso central e os não especificados.

**Código da CID-10 correspondente às doenças neurológicas selecionadas
cujos quadros podem mimetizar neuroesquistossomose**

Capítulo VI- Doenças do sistema nervoso (G00-G99)

G00-G09 Doenças inflamatórias do sistema nervoso central

- G02*** Meningite em outras doenças infecciosas e parasitárias classificadas em outra parte
- G03** Meningite devida a outras causas e a causas não especificadas
- G04** Encefalite, mielite e encefalomielite
- G05*** Encefalite, mielite e encefalomielite em doenças classificadas em outra parte
- G06** Abscesso e granuloma intracranianos e intra-raquidianos
- G07*** Abscesso e granuloma intracranianos e intraspinais em doenças classificadas em outra parte
- G08** Flebite e tromboflebite intracranianas e intra-raquidianas
- G09** Sequelas de doenças inflamatórias do sistema nervoso central

G10-G13 Atrofias sistêmicas que afetam principalmente o sistema nervoso central

- G12** Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas
- G13*** Atrofias sistêmicas que afetam principalmente o sistema nervoso central em doenças classificadas em outra parte

G35-G37 Doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

- G35** Esclerose múltipla
- G37** Outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

G50-G59 Transtornos dos nervos, das raízes e dos plexos nervosos

- G54** Transtornos das raízes e dos plexos nervosos
- G55*** Compressões das raízes e dos plexos nervosos em doenças classificadas em outra parte

G60-G64 Polineuropatias e outros transtornos do sistema nervoso periférico

- G61** Polineuropatia inflamatória
- G62** Outras polineuropatias
- G63*** Polineuropatia em doenças classificadas em outra parte
- G64** Outros transtornos do sistema nervoso periférico

G80-G83 Paralisia cerebral e outras síndromes paralíticas

- G82** Paraplegia e tetraplegia
- G83** Outras síndromes paralíticas

G90-G99 Outros transtornos do sistema nervoso

- G95** Outras doenças da medula espinal
- G99*** Outros transtornos do sistema nervoso em doenças classificadas

Ficha Clínica de Paciente com Neuroesquistossomose

Ficha Clínica de Paciente com Neuroesquistossomose

Nome	Idade	Data da internação	HC:

		UF	Tempo de moradia
Nat.			
Proc.			

Endereço e contato: _____

Detalhamento dos achados sobre autoctonia:

História clínica:

Dias de sintomas até internação ou quadro completo

Todos quadrados preenchidos	S/N/F	Dx	
Dor lombar			
Dor MMII			
Fraqueza MMII			
Capaz de andar			
Alterações sensitivas MMII			
Anestesia/Hipoestesia			
Parestesia			
Disf. Vesical			
Disf. Anal			
Disf. Erétil			
Sintomas sistêmicos			Quais?

Outros sintomas: _____

Dx: dias corridos desde o início dos sintomas.

Exame Físico:

Marcha:

Força (grau)
Nível de lesão, assimetria...
Sensibilidade
Nível sensitivo, assimetria...

Reflexos	D	E		D	E
MMSS			MMII		
bicipital			Patelar		
tricipital			Aquileu		
estilorradial			Adutores da coxa		
cubitopronador					
hoffmann					

4-0(clônus, vivos, normais, diminuídos, abolidos)

Sinais:

Babinsky			
Rigidez de nuca			
Lasegue			
Brudzinsky			
Kernig			

**Torácico alta (T1-T5), Torácico Baixo (T6 - T12); Lombar; Sacral; Cauda equina.*

Exames Laboratoriais:

LCR	data __/__/__	data __/__/__	HMG	data __/__/__	data __/__/__
Cor			Hb		
Aspecto			Ht		
Leuco			Leuco		
HMC			Meta		
Linfo			Bastão		
Mono			Segm		
Neutro			Linfo		
Eosino			Mono		
Baso			Eosino		
Proteínas			Baso		

Glicose			Plaquetas		
Na					
Pandy					
Nonne					

Eletof Prot LCR	data _/ _/ _	data _/ _/ _	Outros	data _/ _/ _	data _/ _/ _
Local de coleta					
Pre alb					
Alb					
alfa 1					
alfa 2					
beta 1					
beta 2					
gama					
prot. Tot.					

Outros LCR	Result (dt)	Método	Sorologias	Result (data)	Método
Pesq cel neoplásicas			HIV I		
PFUNGO			HIV II		
CFUNGO			VDRL		
PMICOBAC			TPHA (IgG)		
CMICOBAC			CISTICERCOSE		
Blasto			CMV IgG		
Histoplasmose			CMV IgM		
Aspergilose			HERPES SIMPLES I		
CULTURA			HERPES SIMPLES II		
Bacterioscopia			VARICELA ZOSTER		
VDRL (tudo no LCR)			Toxoplasmose IgG		
TPHA (IgG)			Toxoplasmose IGM		

CISTICERCOSE			Hep B		
CMV IgG			Hep C		
CMV IgM					
HERPES SIMPLES I					
HERPES SIMPLES II					
VARICELA ZOSTER					
Toxoplasmose IgG			Outros:	Result(dt)	
Toxoplasmose IGM			GLI		
HIV I/II			VHS (até 10mm/h)		
Adenosina deaminase (ADA)			CK		
Chagas			GGT		
HTLV I/II			TGO		
			TGP		
			LDH		
			Creatinina		
			Uréia		
			Na		
			K		

Específico para Xisto:

Tipo	data __/__/__	Result	Método
XISTO FEZES			
XISTO FEZES			
XISTO FEZES			
XISTOIMUNO (SORO)			
XISTOIMUNO (LCR)			
BIOPSIA DE Int Grosso			

Imagem (descrever resultado)

Medicação utilizada (dose, data da introdução e retirada)

Evolução e intercorrências:

Tempo de internação, medicação, QC na alta

	CID	Nome da dç
Internação		
Alta		
Ambulatório		

Ultima avaliação (incapacidades, data, medicação em uso):

Sexo, idade de início, autoctonia e sintomas apresentados por 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005

paciente	Sexo	Autoctonia	Idade de início em anos	Dor torácica ou lombar	Dor nos MMII	Outras alterações sensitivas	Fraqueza	Incapacidade de andar	Disfunção vesical	Disfunção anal	Disfunção erétil
1	Masc	Autoctone	23	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
2	Masc	Autoctone	41	sim	sim	sim	sim	não	sim	não	sim
3	Masc	Autoctone	28	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
4	Masc	Autoctone	20	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	n.d.
5	Masc	Autoctone	24	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não	não
6	Fem	Autoctone	37	sim	não	sim	sim	sim	sim	não	fem
7	Masc	Autoctone	12	sim	não	não	sim	sim	não	não	não
8	Masc	Autoctone	20	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	n.d.
9	Masc	Autoctone	19	sim	não	sim	sim	não	sim	Não	n.d.
10	Masc	Autoctone	15	não	sim	sim	sim	sim	sim	Não	n.d.
11	Masc	Autoctone	25	sim	não	sim	sim	não	sim	Sim	sim
12	Masc	Autoctone	24	sim	sim	não	sim	não	sim	Sim	sim
13	Masc	Autoctone	43	não	não	sim	sim	não	sim	Sim	sim
14	Masc	Autoctone	29	sim	não	sim	sim	sim	sim	Sim	n.d.
15	Masc	Importado	30	sim	sim	sim	sim	sim	sim	Sim	n.d.
16	Fem	Importado	13	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	fem
17	Masc	Importado	20	sim	sim	sim	sim	não	sim	não	n.d.
18	Masc	Importado	38	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	n.d.
19	Masc	Importado	22	sim	não	sim	sim	sim	sim	sim	n.d.
20	Masc	Importado	23	sim	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim
21	Fem	Importado	27	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	fem
22	Masc	Importado	21	não	sim	sim	sim	não	sim	sim	n.d.
23	Masc	Importado	33	não	não	sim	sim	não	não	não	não
24	Masc	Importado	51	não	não	sim	sim	não	sim	sim	sim
25	Masc	Importado	42	não	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim
26	Masc	Importado	29	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	n.d.
27	Fem	Importado	57	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim	fem

n.d.: não disponível; fem: feminino

Dados epidemiológicos sobre local provável de infecção de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em Hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005

Ano do diagnóstico	Classificação	Naturalidade	Procedência	Moradia em área de transmissão fora da região de Campinas	Contato com coleções hídricas em área de transmissão fora de Campinas	Contato com coleções hídricas em Campinas	Cidade ou região provável de infecção	
1	2001	Autóctone	Campinas-SP	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
2	1998	Autóctone	Medina-MG*	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
3	2000	Autóctone	Amparo-SP	Amparo-SP	não	não	sim	Amparo
4	2001	Autóctone	Andradina-SP	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
5	2002	Autóctone	Araraquara-SP	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
6	2005	Autóctone	Limeira-SP	Limeira-SP	não	não	sim	Limeira
7	1996	Autóctone	Campinas-SP	Sumaré-SP	não	não	sim	Campinas
8	2000	Autóctone	Rinópolis-SP	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
9	2000	Autóctone	Nova Londrina-PR	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
10	1999	Autóctone	Campinas-SP	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
11	1996	Autóctone	Terra Rica-PR	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
12	1998	Autóctone	Campinas-SP	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
13	1993	Autóctone	Limeira-SP	Limeira-SP	não	não	sim	Limeira
14	1993	Autóctone	Pompéia-SP	Campinas-SP	não	não	sim	Campinas
15	2004	Importado	São Paulo-SP	Indaiatuba-SP	sim	Vale do Jequitinhonha	não	Minas Gerais
16	2000	Importado	Aracaju-SE	Aracaju-SE	sim	Aracaju-SE	não	Sergipe
17	1995	Importado	Nova Módica-MG	Paulínia-SP	sim	Nova Módica-MG	não	Minas Gerais
18	2000	Importado	Porteirinha-MG	Capivari-SP	sim	Porteirinha-MG	não	Minas Gerais
19	1996	Importado	Teófilo Otoni-MG	S. Cruz Palmeiras-SP	sim	n.d.	n.d.	Minas Gerais
20	2003	Importado	Guanambi-BA	Montes claros-MG	sim	Guanambi-BA	não	Bahia
21	1997	Importado	Teófilo Otoni-MG	Leme-SP	sim	n.d.	não	Minas Gerais
22	1997	Sem informações	Campo Grande-MT	Campinas-SP	n.d.	n.d.	n.d.	Sem informações
23	2001	Sem informações	Três Lagoas-MS	Campinas-SP	n.d.	n.d.	n.d.	Sem informações
24	2001	Importado	Caratinga-MG	Hortolandia-SP	n.d.	Caratinga-MG	n.d.	Minas Gerais
25	1995	Importado	Cajueiros-AL	Hortolandia-SP	sim	Alagoas	não	Alagoas
26	1991	Importado	Curvelo-MG	Campinas-SP	sim	MG	n.d.	Minas Gerais
27	1999	Importado	Lajinha-MG	Resende-RJ	sim	MG	não	Minas Gerais

*Apesar de este pacientes ser natural de área endêmica ele veio com 2 meses morar nesta região e só retornou 1 vez para Minas Gerais e não frequentou coleções hídricas.

**Resultados exames de LCR e HMG inicial de 27 pacientes com diagnóstico presuntivo
de NE medular atendidos em hospitais de Campinas
entre os anos de 1995 e 2005**

Paciente	LCR			HMG		
	proteínas (mg/dL)	leucócitos (por mm ³)	eosinófilos (%)	leucócitos (por mm ³)	eosinófilos (%)	eosinófilos (por mm ³)
1	23,9	0	0%	11.780	5,8%	683
2	86,0	84	3%	8.400	1,0%	84
3	79,5	262	6%	13.000	4,1%	533
4	73,0	83	0%	5.760	4,20%	242
5	74,7	240	5%	11.500	5,4%	621
6	137,5	97	3%	10.100	5,0%	505
7	63,0	126	2,50%	11.200	5,0%	560
8	73,0	19,38	0%	8.600	17,0%	1.462
9	90,0	7,5	0%	n. d.	n. d.	n.d.
10	91,0	120	4%	3.600	4,0%	144
11	118,0	63	3%	7.500	6,4%	480
12	58,0	55	0%	6.400	1,0%	64
13	71,0	63	5%	8.400	2,0%	168
14	49,5	130	0%	9.400	18%	1.692
15	89,0	64	0%	16.340	1,0%	163
16	114,0	125	0,50%	15.600	0,7%	109
17	70,0	107	13,5	n. d.	n. d.	n.d.
18	95,6	219	27%	7.800	1,7%	133
19	185,0	240	17%	15.100	2,0%	302
20	66,0	96	1,50%	6.920	6,6%	457
21	66,0	113	3%	11.200	4,4%	493
22	81,0	338	11%	7.600	24,0%	1.824
23	72,0	5	0%	10.110	4,10%	415
24	34,0	1	0%	4.980	3,60%	179
25	48,0	1	0%	9.800	7,0%	686
26	72,0	266	12,50%	9.100	1%	91
27	29,0	1	0%	6.300	1,0%	60

Frequência de seqüelas selecionadas apresentadas por 27 pacientes com diagnóstico presuntivo de NE medular atendidos em hospitais de Campinas entre os anos de 1995 e 2005

Paciente	Deambulação			Disfunção em órgãos pélvicos				tempo decorrido entre a primeira consulta e a última avaliação
	deambula	tem dificuldade	necessita apoio	disfunção vesical	necessita sondagem	disfunção anal	disfunção eretil	
1	não			sim	não	sim	não	6 anos
2	sim	não		não	não	não	sim	8 anos
3	não			sim	sim	sim	sim	6 anos
4	sim	sim	sim	não	não	não	não	5 anos
5	sim	não		não	não	não	não	4 anos
6	sim	sim	não	sim	sim	sim	fem	2 anos
7	sim	não	não	não	não	não	não	3 meses
8	não			não	não	não	n.d.	6 anos 3 meses
9	sim	sim	sim	sim	sim	não	n.d.	5 anos 8 meses
10	sim	não		não	não	não	não	7 anos 5 meses
11	sim	não		sim	não	não	sim	10 anos
12	sim	não		não	não	não	não	4 anos
13	sim	sim	não	sim	sim	não	sim	5 anos 6 meses
14	sim	sim	não	sim	não	não	n.d.	60 dias
15	sim	sim	não	sim	não	sim	n.d.	1 ano
16	sim	sim	sim	não	não	não	fem	30 dias
17	sim	não	não	não	não	não	não	1 anos 3 meses
18	sim	sim	não	não	não	não	não	3 anos
19	sim	sim	não	não	não	não	não	1 anos 5 meses
20	sim	não	não	sim	não	não	não	1 anos 4 meses
21	sim	sim	não	sim	n.d.	sim	fem	2 anos 2 meses
22	sim	não	não	sim	n.d.	sim	n.d.	10 dias
23	sim	não	não	não	não	não	n.d.	6 anos
24	não			sim	n.d.	não	n.d.	6 anos
25	sim	sim	não	não	não	não	n.d.	1 ano
26	sim	sim	não	sim	não	não	sim	12 anos
27	sim	sim	sim	não	não	não	fem	4 anos

n.d.: não disponível; fem: feminino

