

M. S



D. N. S.

SERVIÇO NACIONAL DE MALÁRIA
Diretor Dr. MANOEL FERREIRA

PUBLICAÇÕES AVULSAS DO

INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES

Recife (Pe.)

BRASIL

PATOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA (*) 1 — COM- PORTAMENTO PATOGÊNICO DO OVO DO *SCHISTOSOMA MANSONI*

R. de Barros Coelho

INTRODUÇÃO E GENERALIDADES

A orientação tomada para elaboração deste trabalho sobre o comportamento patogênico dos vários fatores, na Esquistossomose mansônica, é antes uma orientação biológica, dinâmica, que simplesmente estática ou descritiva.

Com esse intuito foram considerados os fatores patogênicos como elementos sujeitos à variabilidade no tempo e no espaço, determinando lesões de aspectos mutáveis sob várias circunstâncias de tempo, de local e de ações mecânicas ou físicas.

Para este propósito foram empregados os seguintes métodos:

- 1) Estudo experimental das lesões em vários animais, em diversos períodos da doença;
- 2) Estudo comparativo com casos humanos, estabelecendo as possíveis relações com os casos experimentais;
- 3) Cortes seriados e vários processos de coloração;

(*) Trabalho inicial ao qual seguirão outros realizados no Inst. Aggeu Magalhães em colaboração com o Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade do Recife.

4) Tratamento específico de animais infectados e estudo das lesões antes e após o tratamento;

5) Injeções de plásticos e substâncias corantes nos sistemas circulatórios diretamente implicados na esquistossomose;

6) Métodos histoquímicos.

Dos dados histológicos colhidos do estudo das lesões no homem e em vários animais, natural ou experimentalmente infestados com *Schistosoma mansoni*, e da leitura de vários trabalhos sobre o assunto, tem-se a impressão que a patogênese das lesões peculiares à esquistossomose mansônica poderá ser melhor compreendida quando relacionada com os seguintes fatores:

1) disseminação embólica dos ovos ou a postura *in loco* pelas fêmeas nos pequenos vasos (vênulas, arteríolas, linfáticos);

2) morte espontânea ou provocada do parasito dentro da luz vascular, condicionando além de fenômenos obstrutivos decorrentes de uma endoflebite ou endarterite, fenômenos outros locais ou gerais (?) relacionados com a libertação de substâncias necrotisantes pelo cadáver do parasito;

3) obstruções temporárias de vasos por êmbolos parasitários, resultando fenômenos de isquemias transitórias e áreas de infartos;

4) o pigmento esquistossomótico bloqueando parcial ou totalmente (?) sectores do S. R. E.

As lesões esquistossomóticas no homem e nos animais estão relacionadas direta ou indiretamente com os fatores acima mencionados.

Não há, por conseguinte, nenhuma razão para se procurar explicar certas lesões como resultante de hipotéticas toxinas libertadas pelos parasitos vivos como quiseram fazer crêr antigos autores como Girges (*in* Tavares, 1945) e outros e pesquisadores atuais como Meleney & cols. (1952, 1953).

Uma condição que se torna necessário ressaltar, quando se trata da patologia das doenças parasitárias, é a frequência com que vários parasitos são encontrados nos tecidos sem determinar reações inflamatórias (Pizzi, 1954). Estas ocorrem, muitas vezes, acidentalmente quando da retenção e morte do parasito dentro do seu "habitat" normal nos tecidos, ou quando, desgarrados dos condutos (vasos sanguíneos ou linfáticos), entram em contacto direto com células parenquimatosas ou com o mesênquima, ou ainda obstruem aquêles condutos.

O equilíbrio biológico entre o parasito e o hospedeiro, verificado em grande número de doenças parasitárias (Pizzi, 1954) deve ser considerado, quando se intenta compreender a patogênese das lesões encontradas em indivíduos parasitados.

Outro aspecto do problema, principalmente quando se trata de doenças parasitárias com longa sobrevivência do hospedeiro, é que este está sujeito a

outros fatores patogênicos. Este aspecto necessita ser ressaltado, principalmente quando são estudadas as lesões hepáticas humanas na esquistossomose, considerando que o homem infectado está sujeito a outras condições morbidas que induzem lesões que se superpõem às determinadas pela parasitose, complicando dêsse modo o quadro lesional do fígado.

O OVO COMO FATOR PATÓGENO

Os ovos libertados na circulação venosa alcançam a intimidade de certos órgãos levados mecânicamente, como êmbulos pela circulação venosa ou arterial (fígado, pulmão). Em outros, contudo, os ovos alcançam as últimas ramificações venosas, indo de encontro a corrente sangüínea (embolia retrógrada) como no intestino, e vísceras como o pâncreas, gânglios linfáticos (?) ovários, etc.

Das hipóteses tendentes a explicar a localização ectópica dos ovos, parece a mais razoável aquela que admite a chegada das fêmeas grávidas às ramificações venosas terminais que direta ou indiretamente apresentam conexões anastomóticas com o plexo venoso porta-entérico (Faust, 1948).

As fêmeas desgarradas de seu "habitat" normal iriam procurar ramos venosos delgados, viscerais, onde temporariamente os obstruiriam como um tampão, ocorrendo a postura tal como acontece no intestino, isto é, contra a corrente venosa. Os ovos caindo na luz do vaso venoso com o fluxo sangüíneo em direção contrária (obstrução do vaso pela fêmea) em face da diferença de pressão apresentada acima e abaixo da obstrução, iriam naturalmente localizar-se em áreas acima do ponto obstruído, segundo um mecanismo semelhante ao das embolias retrógradas.

Não se deve esquecer a possibilidade da disseminação por via arterial a partir das anastomoses arterio-venosas pulmonares, via coração esquerdo, aorta, etc., para a compreensão de certas localizações ectópicas mais raras como no miocárdio, sistema nervoso central e rim.

E ainda se torna necessário considerar também, como via de disseminação, a corrente linfática. Nos gânglios (principalmente no mesentério) os ovos estão localizados principalmente logo abaixo da cápsula, fato que sugere a chegada recente por via linfática aferente.

O ponto onde os ovos deixariam a via sangüínea para ganhar a via linfática, é motivo de conjecturas, mas talvez isto se realize ao nível do intestino; os ovos cairiam nos vasos linfáticos da *lâmina própria* e seriam drenados para os gânglios linfáticos abdominais.

Os ovos circulando livres, como êmbolos, na luz de um vaso, não provocam aparentes lesões vasculares. Isto pode-se deduzir pela ausência de lesões sistematizadas nas vênulas intestinais, nas veias mesentéricas e ramificações-porta e mesmo nas arteríolas pulmonares. Esta ausência de lesões sistematizadas é notada não só no homem como nos vários animais sujeitos a infecções experimentais.

As lesões determinadas pelos ovos só se realizam quando estes ficam retidos em sectores venozos, arteriais ou capilares, cujo diâmetro, ou qualquer outro acidente, não permita sua livre passagem. É, por conseguinte, uma lesão de carácter estritamente local e antes de tudo, pelo menos inicialmente, uma lesão endovascular.

A dinâmica circulatória variável segundo os órgãos, é muitas vezes responsável pelo rompimento da parede vascular e extrusão do ovo para os tecidos perivasculares, como acontece na mucosa intestinal (movimentos peristálticos, traumatizando os tecidos e modificando os gradientes de pressão tissular) e nos pulmões onde os ovos embolisam vasos arteriais, cuja pressão sanguínea é elevada.

A localização mais freqüente do granuloma periovular é, contudo, endovascular.

O mecanismo de extrusão do ovo para fora do vaso tem merecido a atenção de vários autores e não há um ponto de vista unânime sobre o mesmo (Kohlschulter & Koppisch, 1941) isto em parte, pelo fato de haver interpretação errônea quanto à localização do granuloma periovular.

Como se depreende da leitura do trabalho acima citado, a opinião mais difundida é a de que o granuloma é uma formação extravascular; o ovo romperia o vaso e ficaria retido nos tecidos próximos onde se processaria a reação inflamatória.

A extrusão do ovo não é fator precípua para sua ação como agente flogógeno. É apenas acidental e acontece principalmente em órgãos como o pulmão e intestinos em face de condições dinâmicas especiais já assinaladas acima.

Na grande maioria dos casos o granuloma é endovascular e tem início quando o ovo, agindo como um êmbolo, fica retido por qualquer acidente, demorando por mais tempo em contacto com a túnica interna do vaso.

Este vaso tanto pode ser de um diâmetro menor que o do ovo, como pode ser de calibre maior, e neste caso a retenção depende de fatores diversos como sejam: modificações da corrente sanguínea, adesividade ao endotélio, reversão polar do ovo, permitindo que seu espículo lateral se introduza na íntima à maneira de um gancho (sabe-se que normalmente o ovo está orientado dentro do vaso de modo que seu polo espiculado fica localizado no sentido inverso ao de sua progressão).

Há, por conseguinte, uma fixação do ovo à parede do vaso e o seu isolamento da corrente sanguínea por células proliferadas oriundas do endotélio e do tecido conjuntivo sub-intimal que tendem a envolvê-lo (Kohlschulter & Koppisch, 1941).

Os elementos celulares que proliferam em torno do ovo isolam-no da corrente sanguínea e esta deixa mesmo de existir em face da obstrução da luz vascular pelo tecido de reação, acompanhada da destruição local da parede vascular, dando a impressão falsa de uma localização extravascular. Os autores citados acima concluem dizendo: "o que acontece é que o endotélio vas-

cular recobre o ovo, o que aparentemente representa o primeiro estágio de um processo de extrusão passiva. Segue-se uma infiltração leucocitária em torno do ovo e mais tarde proliferam fibroblastos e histiócitos com formação de pseudo-tubérculo. Tudo isto se verifica com o ovo *in situ* e o capilar é apenas posto de lado ou freqüentemente obliterado". Resta apenas para completar o quadro, a presença de substâncias histolíticas libertadas pelo miracídio (Faust, Jones & Hoffmann, 1934) que agem como mediadores inflamatórios e como substâncias líticas sobre a parede vascular e os tecidos perivasculares.

A REAÇÃO INFLAMATÓRIA PERIOVULAR

Nas secções histológicas coradas pelos métodos usuais é muitas vezes impossível determinar o estado de viabilidade do miracídio com o objetivo de estabelecer relações com os fenômenos inflamatórios periovulares.

As relações entre o estado de conservação do miracídio e os aspectos inflamatórios é difícil serem delineadas e muitas das ilações tiradas, advêm da constância do aparecimento de certas modificações do miracídio com o aspecto reacional em torno.

Pelas observações histológicas, tem-se a impressão de que quando os fenômenos reacionais tomam feição produtiva o miracídio já está morto.

Autores como Meloney & cols. (1953) que realizaram pesquisas sobre a histogênese do granuloma periovular, nada elucidam sobre esta questão, assinando que, mesmo nas lesões produtivas, são encontrados miracídios com estruturas aparentemente intactas.

Mas, a observação de grande número de casos leva a considerar que na fase produtiva do granuloma o miracídio já está morto e a aparente conservação de suas estruturas (observada em alguns cortes) resulta de uma mumificação em face de uma mais demorada embebição ou liquefação.

O que ocorre com mais freqüência na fase produtiva do granuloma é realmente a desintegração necrobiótica do miracídio o que é indicado pelos seguintes aspectos: deformação do contôrno, certo grau de acidofilia, com desaparecimento gradual das estruturas cromatínicas, ou basofilia difusa (talvez em miracídios imaturos), retração do miracídio, deixando um espaço dentro da casca, por vezes ocupado por uma substância hialina e presença da mesma substância por fora do ovo (aspecto nem sempre observado).

Os fenômenos regressivos do granuloma coincidem com o desaparecimento gradativo das substâncias oriundas do miracídio morto, deixando o ovo de agir como um estimulante inflamatório.

A reação inflamatória em torno do ovo não resulta apenas do impacto mecânico ou físico do ovo sobre os tecidos, como acentuam certos autores (Espín, 1941): o fenômeno é mais complexo.

A lesão tissular prévia, que antecede a reação inflamatória (fase do "shock" de Selye (1953) resulta da libertação de metabolitos pelo miracídio

ainda vivo (substâncias histolíticas de Faust e Hoffmann), os quais provocam prévia destruição celular (necrose).

Os mediadores inflamatórios (Ungar, 1953), estimulam a exsudação inflamatória; edema e infiltração de polimorfos neutrófilos (fases de contra "shock" de Selye).

Os fenômenos celulares locais complicam-se posteriormente, quando da morte do miracídio. Sobrevêm, então, outras substâncias oriundas do miracídio morto (catepsinas? proteínas complexas?) com ações quimiotáxicas sobre outros elementos celulares (eosinófilos) e agindo como estimulante proliferativo para o tecido histiocitário (fase de adaptação de Selye).

Dêse modo o aparecimento sucessivo das várias células inflamatórias em torno do ovo retido nos tecidos está na dependência do estímulo de fatores específicos (mediadores inflamatórios de Ungar).

O estímulo proliferativo sobre os elementos histiocitários pode sobrevir em uma fase precoce quando ainda permanecem em torno do ovo os elementos celulares da primeira fase (Coelho & Magalhães Filho, 1953). Este fato é raramente observado no homem e mais freqüentemente em certos animais de experiência com infestações acentuadas, e quando sacrificados ainda nas fases iniciais da doença. A interpretação deste acontecimento, isto é, de casos de infestação em que a reação local de alarma é mais intensa em torno do ovo, parece estar ligada a um certo grau de anergia do animal, antes da destruição pelos tecidos dos primeiros ovos retidos. As reações que se realizam em torno dos ovos retidos posteriormente apresentam um caráter mais produtivo que exsudativo, fazendo pensar na aquisição, pelo organismo do animal, de uma capacidade de reação específica aos produtos eliminados pelo ovo.

Quando os mediadores inflamatórios deixam de ser eliminados, o ovo permanece simplesmente como um corpo estranho, reduzido à sua casca ou ainda com restos mumificados do miracídio, remanescentes que apenas estimulam a formação de gigantócitos.

Contrariamente ao que estatuem África & Leon (1938), o gigantócito vai sendo formado gradativamente e adaptando-se ao molde do corpo estranho. Este não é, como sugerem os autores citados, comprimido ou englobado por gigantócito previamente constituído. A célula gigante forma-se gradativamente, ora invadindo a casca por alguma efração da mesma, ora envolvendo-a, e neste caso comprimindo-a.

A partir desse momento em diante o granuloma periovular ou pseudo-tubérculo tende a regredir, e mesmo a desaparecer, sem deixar vestígios apreciáveis, segundo os órgãos onde estão localizados, como veremos em outros trabalhos em elaboração.

Isto acontece por uma gradativa substituição (ou transformação?) dos histiócitos em fibrócitos com produção de fibras colágenas concêntricas que se delinham a partir da periferia para o centro.

Resta, por fim, da lesão um pequeno nódulo fibro-colágeno, freqüentemente absorvido ou recanalizado, e quando tais lesões ovulares ocorrem em

número pouco apreciável, quase não deixam seqüelas de sua presença. Já Espin (1941), descrevendo o comportamento do tecido reticular, assinalou que as fibras de reticulina eram destruídas nas zonas mais centrais do granuloma, o que impossibilita uma transformação colágena definitiva.

É preciso considerar que os tecidos que constituem o granuloma são formados em geral dentro da luz vascular e agem como um verdadeiro "trombo" organizado, sendo evidentes as possibilidades de recanalização e de reintegração funcional do vaso principalmente quando a circulação é aferente dotada de certa força hidrostática. As possibilidades da reintegração circulatória do vaso previamente obstruído pelo granuloma endovascular, podem ser compreendidas segundo as leis de Thomas sobre a angiogenese (Moschowitz, 1948). Em certas situações, quando vários ovos são gradativamente retidos no mesmo trêcho vascular, os fenômenos inflamatórios atingem uma área maior e terminam numa cicatriz mais estensa e mais dificilmente removível.

Tentando sintetizar o que acontece em torno do ovo maduro retido, veremos que os fenômenos inflamatórios se processam em três fases (reação mesenquimatosa trifásica):

- 1) — Histólise local e fenômenos inflamatórios exsudativos (miracídio ainda vivo);
- 2) Reação histiocitária local de caráter encistante (miracídio morto);
- 3) Formação da célula gigante; regressão fibrosa; formação de um ródulo colágeno; recanalização com desaparecimento do nódulo e reintegração funcional do vaso.

A segunda fase, isto é, a fase de adaptação local, pode ser interpretada segundo Forbus (1943), como uma franca reação antígeno-anticorpo, e varia segundo o animal infectado e no mesmo animal em períodos diversos da doença.

É obvio que antígenos oriundos do miracídio provoquem formação de anticorpos e a reação histiocitária local seria uma característica da reação antígeno-anticorpo.

Nem sempre na reação periovular se realizam as fases descritas; casos acontecem em que morfológicamente se encontram cascas de ovos não englobadas por células gigantes e com discreta proliferação histiocitária em torno do mesmo; a casca aparece deformada, vasia na luz de uma vênula ou capilar. Essas ocorrências têm sido interpretadas como uma retenção de um ovo cujo miracídio não se desenvolveu (ovo não embrionado) ou morreu e desintegrou-se em regiões outras que não o ponto onde o mesmo ficou retido; ou ainda, como uma fase da involução do granuloma, o que parece mais provável pela presença mais constante de tais aspectos nos casos crônicos.

Reações inflamatórias em torno do ovo realizam-se de um modo anômalo, fugindo à regra geral e ainda de modo raro ou excepcional. Assim, autores como Hoeppli (1932) na esquistossomose japônica, Coutinho & Coelho (1940) e Villela (1943) na esquistossomose mansônica, descrevem aspectos inflamatórios periovulares onde, além dos fenômenos usuais, ocorre a

presença de uma substância homogênea, eosinofílica, de forma irradiada, formando uma orla em torno do ovo. Aspectos semelhantes têm sido encontrados em animais infectados mas não comumente. Para interpretação desse aspecto necessitam-se de dados mais concretos.

O miracídio, desintegrando-se, elimina substâncias que se difundem em torno, como pode ser entrevisto aplicando-se o método Feulgen pelo qual é possível notar a presença de um líquido coagulado de natureza albuminóide, pouco denso, tanto dentro da casca como fora. Mas tal líquido ou substância é em geral inaparente pelos métodos usuais de coloração e não toma o aspecto da zona eosinofílica irradiada, referida acima.

Outro aspecto inflamatório variável segundo os casos (tanto humanos como experimentais) é a eosinofilia local. A presença de eosinófilos no foco inflamatório varia tanto no homem como nos animais de experimentação, sendo que nestes a presença de eosinófilos é mais constante e mesmo são mais abundantes, principalmente nas fases iniciais da doença.

Koppisch (1941) refere que os primeiros elementos celulares que aparecem logo após entrar o ovo em contacto com os tecidos, são os eosinófilos. Mas isto não é regra geral. A eosinofilia local é uma condição muito variável e está sujeita a fatores relacionados com as possibilidades de reações tissulares, sendo um fenômeno inconstante.

Os estímulos produtivos cessam após a desintegração do miracídio e não permanecem indefinidamente como fatores inflamatórios ou proliferativos. As consequências finais dos fenômenos inflamatórios e suas seqüelas variam segundo os tecidos, como será visto a seguir.

SUMÁRIO

O A. empreende um estudo em colaboração com seus assistentes com o objeto de atualizar os conhecimentos acerca dos fatores determinantes das lesões na Esquistossomose mansônica. Nesta primeira parte, assinala os métodos seguidos para o estudo dos diversos fatores lesionais focalizando o material utilizado (humano e experimental). Faz um breve estudo crítico, dos conceitos emitidos por vários autores, principalmente quando estes utilizam apenas os métodos morfológicos em material humano, mormente no que respeita às lesões hepáticas.

Depois estuda a ação patogênica do ovo, encarando-o como um fator lesional de importância relativa. Estuda suas possibilidades como agente patogênico, a histogênese das lesões periovulares, as possibilidades e mecanismo da disseminação, a reação inflamatória periovular segundo os conceitos mais atualizados sobre a dinâmica inflamatória, em suas várias fases, relacionando-a com estado de conservação do miracídio. Procura mostrar que a lesão provocada pelo ovo nos tecidos é primitivamente endovascular, e que as várias fases reacionais (fenômenos agudos e crônicos) estão implicitamente relacionados com substâncias libertadas pelo miracídio vivo e morto.

Sumariza essas reações em três estágios (reação mesenquimatosa trifásica):

1) Histólise local e fenômenos inflamatórios exsudativos (miracílio ainda vivo);

2) Reação histiocitária periovular de caráter encistante (miracídio morto);

3) Formação da célula gigante; regressão fibrosa do granuloma; formação do nódulo colágeno; recanalização com desaparecimento do tecido reacional e reintegração funcional (total ou parcial) do vaso.

Acha que a proliferação histiocitária é uma evidência de uma reação antígeno-anticorpo, segundo os conceitos de Forbus.

Em continuação a este trabalho seguir-se-ão outros estudando o comportamento do ovo nos vários tecidos onde os mesmos possam ser encontrados e o comportamento do parasito morto como agente patogênico.

SUMMARY

A brief and critical outline of the pathology of *Schistosoma mansoni* is presented by the author and his co-workers. In this preliminary paper it is specially emphasized the study of the several factors responsible for the pathological changes. Human and animal lesions are studied.

The pathogenic action of the eggs is pointed out as a factor of relative importance. The histogenesis of the periovular lesions are studied as well as the way of egg dissemination. The periovular inflammatory reaction is studied at various stages and it is possible to correlate it to the preservation of the *miracidium*.

The lesions produced by the eggs are primarily of endovascular nature. The dead and alive *miracidia* may liberate substances producing several tissue reaction stages.

The inflammatory reactions can be divided in three phases: (mesenquimatosus triphasic reaction).

1) local histolysis with inflammatory exudative phenomena (*miracidia* still alive);

2) — histiocitary periovular reaction;

3) formation of giant cells, fibrous regression of the granuloma, formation of collagen nodule, recanalization and disappearance of reactional tissue and total or partial functional reintegration of the vessel.

In accordance with Forbus concept, it is suggested that the histiocity proliferation is an evidence of the antigen-antibody reaction.

Future papers will deal with the behavior of the eggs and dead worms in different tissues.

BIBLIOGRAFIA

- AFRICA, C. M. & LEON, W. de — 1938 — Observations on the Mechanism of Phagocytosis of Various Helminth Ova (Livro jubileu do Prof. Lauro Travassos. — Rio de Janeiro: 1-9.
- COELHO, BARROS & MAGALHÃES FILHO, A. — 1953 — Resultados Patológicos de Infestação Experimental de *Schistosoma mansoni* em Macaco *Cebus*. sp. **Publ. Av. Inst. Aggeu Magalhães**, 2 (6): 61-98.
- COUTINHO, B. & COELHO, BARROS — 1940 — Estudo sôbre Esquistosomose em Pernambuco, Brasil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 35 (1): 205-283.
- ESPIN, J. — 1941 — La Substancia Metaplasmatica en los Nodulos Producidos por *Schistosoma mansoni*. **Rev. Policl., Caracas**. 10: 73-90.
- FAUST, E. C., JONES, A. & HOFFMAN, W. — 1934 — Studies on Schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. 2 — The Mammalian Phase of the Life Cycle. **Puerto Rico J. Pub. Health & Trop. Med.** Reprinted: 1-64.
- FAUST, E. C. — 1948 — An Inquiring into the Ectopic Lesions in Schistosomiasis. **Am. J. Trop. Med.** 28 (2): 175-179.
- FORBUS, W. D. — 1943 — Reaction to Injury — Williams & Wilkins Co. Baltimore.
- HOEPPLI, R. J. C. — 1932 — Histological Observation in Experimental Schistosomiasis. japonica. **Chinese Med. J.** 49 (12): 1179-1186.
- KOHLSCHULTER, E. & KOPPISCH, E. — 1941 — On the mode of Extrusion of Schistosome Ova from Blood Vessels into the Tissues. **Schweiz Ztsch. F. Path. u Bakt.** 4: 357.
- KOPPISCH, E. — 1941 — Estudios on Schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. VI — Morbid Anatomy of the Disease as Found in Puerto Ricans. **Puerto Rico J. Publ. Health & Trop. Med.** 13 (2): 395-455.
- MELENEY, H. E., MOORE, D. V. & CARNEY, B. H. — 1952 — The Histopathology of Experimental Schistosomiasis. **Am. J. Trop. Med. & Hyg.** 1 (2): 263-285.
- MELENEY, H. E., SANDGROUND, J. H., MOORE, D. V., MORT, H. & CARNEY, B. H. — 1953 — The Histopathology of Experimental Schistosomiasis. — II — **Am. J. Trop. Med. & Hyg.** 2(5): 883-914.
- MOSCHOWITZ, E. — 1948 — Lente Cirrhosis, its Histogenesis with Special Reference to the Role of Angiogenesis. **Arch. Path.** 45: 187
- PIZZI, T. — 1954 — Inflamacion en las Enfermedades Parasitarias. **Bolet. Chileno de Parasitol.** 9 (2): 54-59.
- SELYE, H. — 1953 — The Mechanism of Inflammation. (In an International Symposium. Edit. by Jasmin, C. & Robert, C. A. — **Acta, Insc. Canada**): 53-74.

TAVARES DA SILVA, L. — 1945 — Estudo Médico Cirúrgico da Esquistosomose mansoni. Tese — **Fac. Med. Univ. Recife.**

UNGAR, G. — 1953 — The Mechanism of Inflammation. (In an International Symposium. Edit. by Jahmin, C. & Robert, C. A. — **Acta, Insc. Canada**): 151-159.

VILLELA, E. — 1943 — Contribuição ao Estudo Histopatológico do Fígado na Esquistosomose mansoni Humana. **Hospital. Rio de Janeiro** 23 (3): 345-360.