

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Hipertensão Arterial Pulmonar Associada à Esquistossomose no Brasil

Schistosomiasis Pulmonary Arterial Hypertension in Brazil

Vitor M.A.S. Menezes¹, Camila M.C. Loureiro^{1*}, Rosalvo A. Silva¹,
Jamocyr M. Marinho¹

¹Serviço de Pneumologia do Hospital Santa Izabel, Santa Casa da Bahia

Correspondence addresses:

Dr. Camila M.C. Loureiro
camilamcloureiro@gmail.com

Received: December 18, 2024

Revised: February 20, 2025

Accepted: March 5, 2025

Published: March 31, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

A esquistossomose é uma doença tropical negligenciada, cuja transmissão depende de um vetor específico (caramujos da espécie *Biomphalaria*) e é endêmica no nosso país, nas regiões Nordeste e Sudeste. A hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch) é uma complicação grave da forma hepatoesplênica da doença. Tal condição decorre das alterações do fluxo portal, com surgimento de hiperfluxo pulmonar, embolização de ovos do *Schistosoma mansoni* e inflamação Tipo 2 na circulação pulmonar. Até pouco tempo, acreditava-se que esta forma de hipertensão arterial pulmonar (HAP) possuía uma apresentação mais branda, com melhor perfil hemodinâmico e clínico, porém trabalhos recentes mostraram mortalidade e hemodinâmica semelhante às dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI). Novas drogas para tratamento da HAP que atuam diretamente no remodelamento vascular pulmonar podem ser benéficas no tratamento deste subgrupo de pacientes, porém ainda há escassez de estudos de vida real, em especial nesta população. Diversos estudos estão sendo conduzidos para mapear a HAP-Sch na população brasileira, inclusive com a colaboração do nosso grupo de pesquisa, a fim de se obter dados com maior validade interna e, consequentemente, melhorar a compreensão do curso da doença, o manejo dos casos e auxiliar o desenvolvimento de políticas públicas voltadas ao controle da mesma.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Pulmonar; Esquistossomose; Hipertensão Portal; Inflamação; Doença Negligenciada.

Schistosomiasis is a neglected tropical disease whose transmission depends on a specific vector—snails of the genus *Biomphalaria*—and is endemic in our country, particularly in the northeastern and southeastern regions. One of its severe complications is Schistosomiasis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (Sch-PAH), which arises in cases of hepatosplenic disease. This condition results from alterations in portal blood flow, leading to pulmonary hyperflow, embolization of *Schistosoma mansoni* eggs, and Type 2 inflammation in the pulmonary circulation. Until recently, Sch-PAH was believed to have a milder presentation, with a better clinical and hemodynamic profile compared to other forms of pulmonary arterial hypertension (PAH). However, recent studies have demonstrated that Sch-PAH patients exhibit mortality rates and hemodynamic parameters similar to those seen in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). New drugs targeting pulmonary vascular remodeling may offer potential benefits in the treatment of this subgroup of patients. However, real-world studies focusing on this specific population are still lacking. To address this gap, multiple research efforts—including those led by our research group—are currently underway to map Sch-PAH in the Brazilian population.

These studies aim to generate high-quality data with strong internal validity, enhancing our understanding of the disease's course and treatment. Additionally, they will contribute to the development of public health policies aimed at disease control and improved patient outcomes.

Keywords: Pulmonary Aterial Hypertension; Schistosomiasis; Portal Hypertension; Inflammation; Neglected Disease.

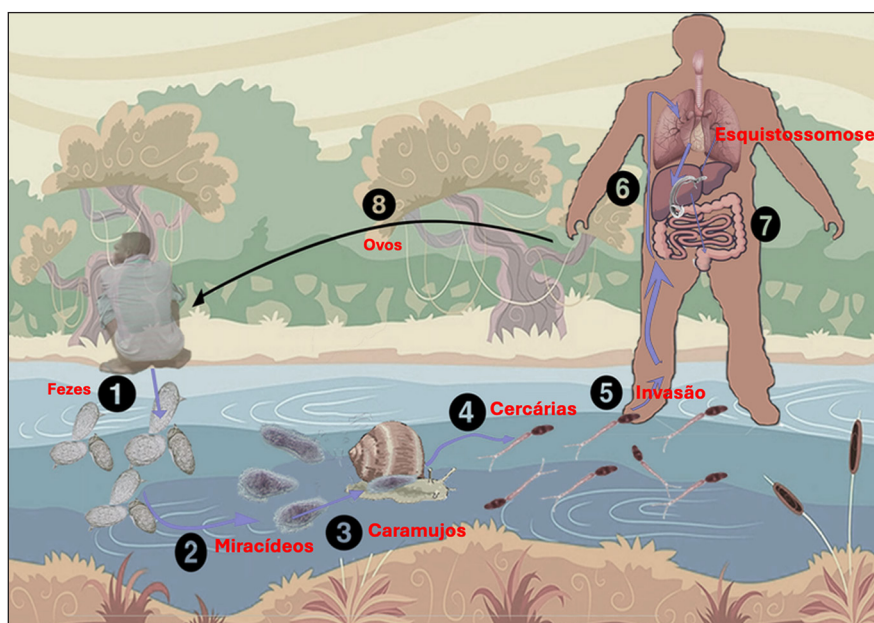
A esquistossomose é uma doença tropical causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*, tendo como seus representantes as espécies *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*, *S. mekongi*. Destas, a *S. mansoni* possui a maior prevalência global e é a responsável pela maior parte dos casos de esquistossomose.¹

A infecção pelo parasita depende de um ambiente propício, geralmente águas doces calmas, além de um hospedeiro intermediário, o caramujo do gênero *Biomphalaria*, que habita tais locais.^{1,2} Dentre as três espécies que ocorrem no Brasil, *B. glabrata* é a mais importante nas Américas, pois apresenta altos níveis de infecção

e sua distribuição no Brasil está quase sempre associada à ocorrência da esquistossomose.³ O ciclo de vida do parasita e a transmissão da esquistossomose estão ilustrados na Figura 1.

A infecção pode progredir de uma forma assintomática para formas clínicas extremamente graves. Com a entrada das cercárias no hospedeiro e o amadurecimento até vermes adultos na circulação portal, há uma produção maciça de ovos de *Schistosoma*, os quais, diferentemente dos vermes adultos, têm capacidade de evadir a imunidade inata e gerar uma resposta inflamatória do Tipo 2 (Th2). A inflamação é exuberante nos locais de deposição

Figura 1. Ciclo de vida e transmissão da esquistossomose.



1 – Pessoa infectada com ovos nas fezes são despejadas em águas doces (direta ou indireta por condições sanitárias); 2 e 3 – Os ovos eclodem com liberação de miracídeos, que infectam os caramujos (hospedeiros intermediários); 4 – Após algum tempo, os miracídeos transformam-se em cercárias, que saem dos caramujos para a água; 5 – As cercárias penetram a pele humana e atingem o sistema venoso; 6 – As cercárias se alojam nos órgãos-alvo, particularmente a circulação portal e se tornam vermes adultos; 7 e 8 – Os vermes adultos iniciam a produção de ovos que irão migrar pelo sistema venoso e também são liberados no trato digestivo, fechando o ciclo. (Adaptado de Butrous GCSP 2019:5.¹

dos ovos, notadamente no espaço pré-sinusoidal hepático, gerando ao longo do tempo hipertensão portal.⁴ Pode ocorrer impactação de ovos também na circulação pulmonar, desencadeando hipertensão arterial pulmonar (HAP) em cerca de 5 a 10% dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.²

Aspectos Epidemiológicos

Apesar de sua importância clínica, a doença segue como problema de saúde pública, principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Em estimativa da Organização Mundial da Saúde em 2020, 240 milhões de pessoas são infectadas e outras 800 milhões estão em risco de infecção.⁵ A doença é endêmica em áreas onde há más condições sanitárias, estando associada à pobreza, ao baixo desenvolvimento econômico e social, além de condicionantes de ordem cultural e ambiental. Mais de 90% das pessoas que necessitam de tratamento preventivo com praziquantel vivem na África, assim como a maioria das mortes e deficiências relacionadas à doença ocorrem no continente africano.⁵

Cerca de 425 mil pacientes no mundo apresentam hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch).⁶ Comparativamente, a hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), protótipo da HAP, possui prevalência de 6 a 10 por milhão de pessoas.⁷ No Brasil, país endêmico para esquistossomose, a HAP-Sch já foi descrita como a terceira etiologia mais comum,⁸ inclusive no nosso ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa da Bahia.

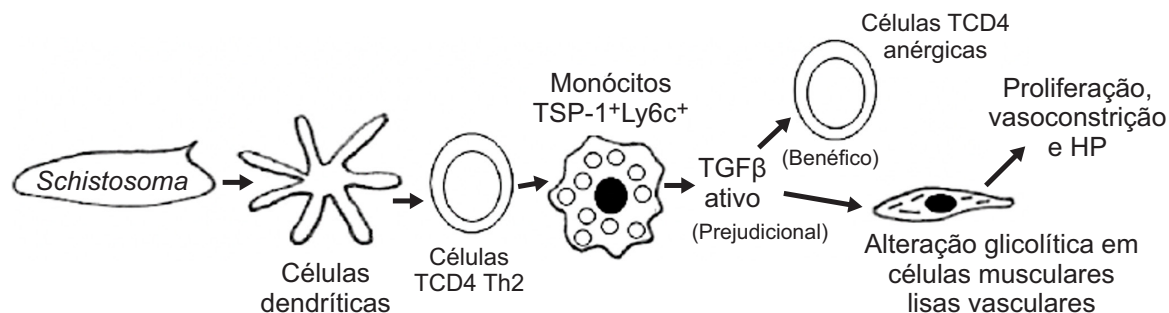
A esquistossomose foi introduzida no Brasil durante o período de tráfico de escravos vindos da costa oeste da África. Atualmente, são consideradas áreas endêmicas as regiões Nordeste e Sudeste, em especial o estado de Minas Gerais, devido à migração populacional, quando antes boa parte dos casos ainda aconteciam na região Nordeste, mas com destaque para o estado de São Paulo, com o êxodo rural.⁹

A despeito do exposto, a HAP-Sch é uma complicação com frequência relativamente baixa da infecção pelo *S. mansoni*, ocorrendo em pacientes que desenvolvem a forma hepatoesplênica grave da doença, conforme citado anteriormente. Já foi descrita, entretanto, a ocorrência de HAP em pacientes com outras formas da doença.¹⁰ Considerando a prevalência de infecção por *S. mansoni* no Brasil de 6 milhões de pessoas¹¹ e aproximadamente 600 mil indivíduos com esquistossomose hepatoesplênica, estima-se, pelo menos, 60 mil pessoas acometidas com HAP-Sch no país.

Na Bahia, aproximadamente 30 mil novos casos de esquistossomose foram diagnosticados no período de 2018 a 2023, destes 3 mil com a forma hepatoesplênica, de modo que cerca de 300 indivíduos desenvolverão HAP-Sch. Porém, no mesmo período, a forma clínica da esquistossomose não foi identificada na maioria dos casos, não sendo possível determinar a real incidência de HAP-Sch na Bahia.¹²

Fisiopatologia da HAP-Sch

A HAP-Sch primariamente decorre da alteração vascular gerada pela hipertensão portal hepática, com evolução para shunts portossistêmicos e hiperfluxo pulmonar. Ademais, a presença dos shunts leva à embolização de ovos de *S. mansoni* para a circulação pulmonar, ocasionando obstrução mecânica e inflamação da vasculatura pulmonar com formação de granulomas e inflamação Th2, gerando ainda um terceiro mecanismo fisiopatológico pelo qual a esquistossomose é capaz de gerar HAP.¹³ Ao longo do tempo, ocorre consequente remodelamento da vasculatura arterial pulmonar, com aumento da expressão de receptores de TGF- β , principal molécula implicada neste processo e com um papel extremamente importante no curso clínico destes pacientes (Figura 2).² Associadamente, a interleucina-6, produzida pelos macrófagos que formam os granulomas ao redor dos ovos, gera uma resposta crônica do tipo Th17 tardia, que contribui

Figura 2. Fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose.

Adaptado de Sibomana e colaboradores.²

ainda mais para a sinalização de proliferação muscular lisa nos vasos pulmonares.^{1,13}

A ocorrência de inflamação, remodelamento vascular e estresse de cisalhamento na vasculatura pulmonar são mecanismos fisiopatológicos comuns a outras formas de HAP, de modo que esta condição tem classificação clínica semelhante a outras etiologias do grupo 1 (Tabela 1).

Apresentação Clínica e Manejo da HAP-Sch

O perfil hemodinâmico da HAP-Sch é de hipertensão pulmonar pré-capilar, semelhante ao das demais etiologias incluídas no grupo 1. São critérios diagnósticos para a doença a demonstração da pressão média de artéria pulmonar (PmAP) > 20mmHg, pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) > 2 W no cateterismo cardíaco de câmaras direitas, em associação com o achado de evidência de infecção por *Schistosoma* e alterações hepáticas (Tabela 2).¹⁴

Assim como outras etiologias de HAP, o perfil clínico dos pacientes é semelhante, com prevalência maior em mulheres (2:1), diagnóstico em torno da quarta e quinta décadas de vida, e quadro clínico secundário ao comprometimento da função do ventrículo direito, manifestando-se com congestão sistêmica, dispneia progressiva, lipotímia e síncope, geralmente o que suscita a investigação diagnóstica.¹³ Como o curso

clínico é considerado indolente, geralmente com sintomas apenas quando ocorre perda de aproximadamente 50% da reserva vascular pulmonar, é comum grande atraso diagnóstico. Desse modo, também ocorre atraso no início da terapêutica, a qual baseia-se não apenas no uso de vasodilatadores pulmonares como também no tratamento da infecção pelo *S. mansoni* e afastamento do paciente das atividades de risco para reinfecção.¹³

Com a mudança no paradigma terapêutico da HAP, anteriormente baseado em tratamento de suporte, o surgimento e difusão das drogas vasodilatadoras pulmonares encontra-se associado ao ganho de qualidade de vida e sobrevida. Ensaios clínicos mais recentes avaliaram drogas que atuam diretamente no remodelamento vascular, as quais adicionalmente podem ter grande impacto no curso clínico da HAP, especialmente em portadores de HAP-Sch, considerando a fisiopatologia anteriormente descrita.¹⁵

Classicamente, pacientes com HAP-Sch são considerados como um subgrupo com melhor prognóstico em relação à HAPI. Foram descritos menores valores de pressão de átrio direito e RVP, débito cardíaco e índice cardíaco mais elevados na avaliação hemodinâmica, assim como maior distância no teste de caminhada de 6 minutos e menor mortalidade em 5 anos.^{13,16}

Estudo realizado em centro de referência em Pernambuco (área endêmica), por outro lado,

Tabela 1. Classificação clínica da hipertensão pulmonar (HP).

GRUPO 1 Hipertensão Arterial Pulmonar	
1.1	Idiopática
1.1.1	Pacientes não respondedores ao teste de vasorreatividade
1.1.2	Pacientes respondedores ao teste de vasorreatividade
1.2	Hereditária
1.3	Associada a drogas e toxinas
1.4	Associada a:
1.4.1	Doença do tecido conjuntivo
1.4.2	Infecção por HIV
1.4.3	Infecção portal
1.4.4	Cardiopatia congênita
1.4.5	Esquistossomose
1.5	HAP com características de comprometimento venoso/capilar (DVOP/HCP)
1.6	HP persistente ao neonato
GRUPO 2 HP Associada a Cardiopatia Congênita	
2.1	Insuficiência cardíaca
2.1.1	Com fração de ejeção preservada
2.1.2	com fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida
2.2	Valvopatia
2.3	Condições cardiovasculares congênicas/adquiridas levando a HP pós-capilar
GRUPO 3 HP Associada a Pneumopatias e/ou Hipoxia	
3.1	Pneumopatia obstrutiva ou enfisema
3.2	Pneumopatia restritiva
3.3	Pneumopatia com padrão restritivo/obstrutivo misto
3.4	Síndromes de hipoventilação
3.5	Hipoxia com pneumopatia (p.ex. alta altitude)
3.6	Distúrbios pulmonares do desenvolvimento
GRUPO 4 HP Associada a Obstruções de Artéria Pulmonar	
4.1	HP tromboembólica crônica
4.2	Outras obstruções da artéria pulmonar
GRUPO 5 HP com Mecanismos Incertos e/ou Multifatoriais	
5.1	Distúrbios hematológicos
5.2	Distúrbios sistêmicos
5.3	Distúrbios metabólicos
5.4	Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
5.5	Microangiopatia trombótica tumoral pulmonar
5.6	Mediastinite fibrosante

Adaptado de ESC/ERS 2022.¹⁴

Tabela 2. Critérios diagnósticos da HAP-Sch.

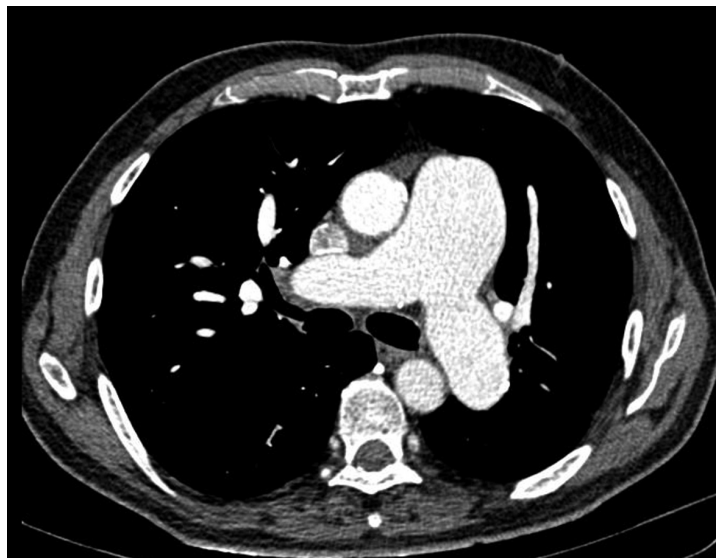
1. Evidência de esquistossomose
• Evidência de infecção ativa: ovos de <i>S. mansoni</i> nas fezes ou biópsia retal OU • História de infecção ou tratamento para esquistossomose OU • História de exposição em área endêmica.
2. Evidência de esquistossomose hepatoesplênica
• Ultrassonografia de abdome superior com fibrose periportal OU aumento de lobo esquerdo hepático.
3. Cateterismo cardíaco de câmaras direitas com
• PmAP > 20mmHg E • RVP > 2 UW E • POAP ≤ 15 mmHg.

PmAP – Pressão média da artéria pulmonar; RVP – Resistência vascular pulmonar; POAP – Pressão de oclusão da artéria pulmonar.

demonstrou uma semelhança à HAPI, tanto em parâmetros hemodinâmicos quanto à mortalidade, sugerindo que o curso da doença possa não ser tão “benigno”.¹⁷ Metanálise recentemente publicada por nosso grupo, em parceria com outros centros brasileiros e a Universidade da São Francisco, Califórnia, também corroborou os dados desse estudo brasileiro.¹¹ Uma das razões possíveis para essa divergência pode estar relacionada com o fato de que a maioria dos dados publicados na

literatura são oriundos de pacientes de um único centro de referência localizado em São Paulo, área não endêmica, com possível sobreposição de amostras.

Embora a dilatação das artérias pulmonares e seus ramos seja comum à maioria das etiologias da HAP, decorrente do regime pressórico elevado e aumento de resistência vascular pulmonar, portadores de HAP-Sch parecem apresentar dilatação mais expressiva^{18,19} (Figura 3). Já foram

Figura 3. Dilatação da artéria pulmonar e seus ramos em paciente com HAP-Sch.

Acervo: Ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa da Bahia.

descritos casos de pacientes com compressão de estruturas mediastinais, notadamente tronco da artéria coronária esquerda, gerando sintomas de doença coronariana e mesmo isquemia miocárdica. Também foram relatados pacientes cursando com o estreitamento do calibre de vias aéreas, com piora de dispneia, função pulmonar e ocorrência de pneumonias pós-obstrutivas, além de disfonia ocasionada por compressão do nervo laríngeo recorrente esquerdo (Síndrome cardiovocal ou Síndrome de Ortner). Postula-se que, em áreas endêmicas, onde não é possível afastar os pacientes do ambiente propício à infecção, as reinfecções podem ter um papel extremamente importante na perpetuação do ciclo do parasito, levando a dilatações cada vez maiores na artéria pulmonar.¹⁷

Conclusão

A esquistossomose é uma doença tropical negligenciada, cuja infecção parasitária pode progredir de um quadro assintomático até formas clínicas graves. A doença é endêmica especialmente na África e na América do Sul, sendo considerada uma das principais etiologias de HAP no Brasil. Trata-se de uma complicação da esquistossomose hepatoesplênica, subnotificada e com poucos dados na literatura mundial acerca do seu perfil clínico e hemodinâmico. Boa parte das evidências são derivadas de estudos africanos, baseados em dados ecocardiográficos para diagnóstico da HAP-Sch, com baixa validade externa. Dados conflitantes sobre o perfil clínico e hemodinâmico da doença no Brasil apontam para a necessidade de um registro nacional multicêntrico, cujos resultados poderiam impactar no planejamento de políticas públicas para diagnóstico precoce, controle de reinfecção e tratamento adequado.

Referências

- Butrous G. Schistosome infection and its effect on pulmonary circulation. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2019;2019(1). doi:10.21542/gesp.2019.5
- Sibomana JP, Campeche A, Carvalho-Filho RJ et al. Schistosomiasis pulmonary arterial hypertension. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.608883.
- Ministério da Saúde. Vigilância da Esquistossomose Manson. Ministério da Saúde; 2024. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf_1ed.pdf.
- Kolosionek E, Graham BB, Tuder RM, Butrous G. Pulmonary vascular disease associated with parasitic infection-the role of schistosomiasis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(1):15-24. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03308.
- World Health Organization. Ending the Neglect to Attain the Sustainable Development Goals: A Road Map for Neglected Tropical Diseases 2021–2030.; 2020.
- Lapa M, Dias B, Jardim C et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119(11):1518-1523. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.803221.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-1030. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC.
- Alves JL, Gavilanes F, Jardim C et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: Results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest* 2015;147(2):495-501. doi:10.1378/chest.14-1036.
- Katz N, Almeida K. Esquistossomose, Xistosa, Barriga D'água. 2023 55(1).
- Papamatheakis DG, Mocumbi AOH, Kim NH, Mandel J. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2014;4(4):596-611. doi:10.1086/678507.
- Loureiro CMC, Scheibler Filho AL, Menezes VMAS, et al. Clinical, functional, and hemodynamic profile of schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension patients in Brazil: Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Rep*. 2025;17(2):22. doi:10.3390/idr17020022.
- Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Boletim epidemiológico de Esquistossomose 2024. Published online July 2024.
- Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *European Respiratory Review*. 2020;29(155):190089. doi:10.1183/16000617.0089-2019.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and

- treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
15. Chin KM, Gaine SP, Gerges C et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* Published online October 29, 2024:2401325. doi:10.1183/13993003.01325-2024.
 16. dos Santos Fernandes CJC, Jardim CVP, Hovnanian A et al. Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):715-720. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.065.
 17. Mendes AA, Roncal CGP, de Oliveira FRA, et al. Demographic and clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension caused by schistosomiasis are indistinguishable from other etiologies. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53. doi:10.1590/0037-8682-0418-2019.
 18. Hoette S, Figueiredo C, Dias B et al. Pulmonary artery enlargement in schistosomiasis associated pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1). doi:10.1186/s12890-015-0115-y.
 19. Rahaghi FN, Hilton JF, Corrêa RA et al. Arterial vascular volume changes with haemodynamics in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2021;57(5). doi:10.1183/13993003.03914-2020.