

LEILA MARIA SOARES TOJAL DE BARROS LIMA

**AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA POR ELASTOGRAFIA NOS
PACIENTES PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção de título de
Doutor em Ciências.

São Paulo

2019

LEILA MARIA SOARES TOJAL DE BARROS LIMA

**AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA POR ELASTOGRAFIA NOS
PACIENTES PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção de título de
Doutor em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. Edison Roberto Parise

Coorientadora:

Prof.^a Dr.^a Celina Maria Costa Lacet

São Paulo

2019

Lima, Leila Maria Soares Tojal de Barros

Avaliação da fibrose hepática por elastografia nos pacientes portadores de esquistossomose mansônica / Leila Maria Soares Tojal de Barros Lima. - São Paulo, 2019.

xix, 99f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia.

Título em inglês: Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with mansonic schistosomosis.

1. Esquistossomose.
2. Esquistossomose mansoni.
3. Elastografia.
4. Fibrose hepática.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
GASTROENTEROLOGIA

Chefe do Departamento:

Prof.^a Dr.^a Ana Luísa Godoy Fernandes

Chefe da Disciplina:

Prof. Dr. Antônio Eduardo Benedito Silva

Coordenadora do Programa de Pós-graduação:

Prof.^a Dr.^a Marcia Regina Nagaoka

LEILA MARIA SOARES TOJAL DE BARROS LIMA

**AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA POR
ELASTOGRAFIA NOS PACIENTES PORTADORES DE
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Edison Roberto Parise

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a Ana Cláudia de Oliveira

Prof. Dr. Henrique Sérgio Moraes Coelho

Prof.^a Dr.^a Renata de Mello Perez

Prof. Dr. Roberto José de Carvalho Filho

A Deus, toda honra e toda glória.

Ao meu grande e eterno amor Jorge, minha maior saudade, dedico este estudo.

Às minhas filhas Ana Beatriz e Maria Luiza, razão de tudo, dedico o meu trabalho e a minha vida.

Aos meus pais Luiz e Aidé, primeiros e maiores professores, que sempre me impulsionaram a crescer como pessoa e profissional, todo meu amor.

Aos meus amados irmãos, Margarida, Alvinho e Ana, minhas almas gêmeas, ao meu lado sempre, nossa sintonia transcende a vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Edison Roberto Parise, ícone da hepatologia nacional, por me dar a honra em aceitar ser meu orientador e por compreender minha luta pessoal durante os anos do doutorado. Minha eterna gratidão e grande orgulho em fazer parte do seleto grupo de seus orientandos.

À Prof.^a Dr.^a Celina Maria Costa Lacet, minha amiga e coorientadora, um ser humano admirável, que esteve ao meu lado em todos os momentos desta tese. Sua generosidade, competência e incentivo foram fundamentais para a conclusão deste estudo.

À Dr.^a Bernadeth Costa, excepcional radiologista, que com dedicação realizou as ultrassonografias dos nossos pacientes, com detalhamento e habilidade ímpar. Agradeço imensamente sua preciosa contribuição.

À Dr.^a Mônica Salum Valverde Borsoi Viana, grande amiga e profissional, que emprestou sua imensa experiência e habilidade para a realização dos exames de elastografia hepática transitória em todos os pacientes deste estudo.

À Prof.^a Dr.^a Gleice Margarete de Souza Conceição, experiente estatística, pela colaboração na análise e interpretação dos dados desta tese.

Aos ilustres colegas avaliadores desta tese, por disporem do seu precioso tempo e competência para examinarem este estudo.

À Prof.^a Lígia Ataíde Lima Silva, mestra e amiga, que esteve ao meu lado desde a infância, apaixonada e conhecedora da nossa língua como poucos, responsável pela revisão ortográfica desta tese, meus sinceros agradecimentos.

À Magali Angelica da Costa, secretária do Programa de Pós-Graduação da Unifesp, pela amizade e contribuição em diversos momentos desta tese, desde o projeto até a formatação final.

À Universidade Federal de São Paulo e todo o grupo da hepatologia da Escola Paulista de Medicina, por me acolherem como um dos seus membros e contribuírem para meu crescimento científico.

À Universidade Federal de Alagoas, por permitir meu afastamento em diversos momentos do doutorado.

Ao Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas por disponibilizar suas instalações, materiais e funcionários do ambulatório, laboratório e ultrassonografia para a coleta de dados deste estudo.

Ao Setor Hospital Dia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas, seus funcionários prestativos e competentes por abraçarem este estudo e acolherem todos os pacientes para realização dos exames de elastografia hepática em suas instalações.

Ao Programa de Saúde da Família dos municípios alagoanos de Palmeira dos Índios e Quebrangulo, pela imensa contribuição na busca ativa dos pacientes portadores de esquistossomose, que fizeram parte deste estudo.

À minha família, amigas e funcionárias, por seu carinho e apoio tão essenciais para a concretização deste projeto.

Aos queridos pacientes, que se colocaram à total disposição para a realização deste estudo, minha eterna gratidão.

"Se aprendesse qualquer coisa, necessitaria aprender mais, e nunca ficaria satisfeito." (Vidas Secas)

Graciliano Ramos

SUMÁRIO

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xii
Lista de abreviaturas	xiv
Resumo	xvi
Abstract	xviii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Fibrose Periportal.	2
1.2. Formas Clínicas da Esquistossomose	3
1.3. Diagnóstico da Esquistossomose mansoni	6
1.4. Métodos de diagnóstico da fibrose esquistossomótica	7
1.4.1. Biópsia hepática	7
1.4.2. Marcadores séricos	8
1.4.3. Diagnóstico por imagem	10
1.5. Estudos de elastografia hepática na esquistossomose	19
1.6. Justificativa do Estudo	20
2. OBJETIVOS	21
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
3.1. Critérios de inclusão	22
3.2. Critérios de exclusão	22
3.3. Protocolo dos pacientes selecionados	23
3.4. Critérios para diagnóstico das formas clínicas da EM	23
3.5. Exames laboratoriais	24
3.6. Endoscopia Digestiva Alta	25
3.7. Ultrassonografia de Abdome Superior	25
3.8. Elastografia Hepática	27
3.9. Análise Estatística	28

4. RESULTADOS	31
4.1. Análise descritiva	31
4.1.1 Avaliação clínica	31
4.1.2. Avaliação laboratorial	32
4.2. Estadiamento da fibrose hepática por ultrassonografia.	32
4.3. Determinação da fibrose hepática por elastografia transitória (EHT) ..	33
4.4 EHT como marcador de fibrose na EM (Comparações Múltiplas)	34
4.4.1. Relação entre a variável EHT e a forma clínica da EM	34
4.4.2. Relação entre a variável EHT e as demais características clínicas e laboratoriais	35
4.4.3. Relação entre a variável EHT e a classificação Níamey	38
4.4.4. Correlação entre os marcadores de fibrose (EHT e Níamey) e as variáveis laboratoriais	39
4.5. Ponto de corte para EHT	40
4.6. Regressão logística para avaliar a relação entre EHT e as demais variáveis do estudo	44
5. DISCUSSÃO.....	47
6. CONCLUSÕES	58
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
8. ANEXOS	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1a. Histograma: fibrose hepática determinada por elastografia hepática transitória nos portadores de esquistossomose mansônica	33
Figura 1b. Box plot: fibrose hepática determinada por elastografia hepática transitória nos portadores de esquistossomose mansônica.....	33
Figura 2. Box plot para elastografia hepática transitória segundo a forma clínica	34
Figura 3a. Relação elastografia hepática transitória /esplenectomia	35
Figura 3b. Relação elastografia hepática transitória /hipertensão portal	35
Figura 3c. Relação elastografia hepática transitória / hemorragia digestiva	36
Figura 3d. Relação elastografia hepática transitória / AST.....	36
Figura 3e. Relação elastografia hepática transitória / ALT	36
Figura 3f. Relação elastografia hepática transitória / GGT	36
Figura 3g. Relação elastografia hepática transitória / FA	36
Figura 4. Relação entre a elastografia hepática transitória e a classificação reagrupada de Níamey.....	38
Figura 5. Curva ROC para a medida da fibrose por elastografia hepática transitória, adotando a classificação de Níamey como padrão ouro	40
Figura 6. Curva ROC para a medida da fibrose por elastografia hepática transitória, adotando a classificação de Níamey como padrão ouro (para identificação de fibrose avançada).....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Avaliação clínica dos pacientes portadores de esquistossomose mansônica	31
Tabela 2.	Avaliação laboratorial dos pacientes portadores de esquistossomose mansônica	32
Tabela 3.	Estadiamento da fibrose hepática segundo a classificação sonográfica de Niamey	32
Tabela 4.	Estadiamento da fibrose hepática com base na classificação reagrupada de Niamey	33
Tabela 5.	Medidas descritivas para elastografia hepática transitória segundo a forma clínica	34
Tabela 6.	Medidas descritivas para elastografia hepática transitória segundo as características clínicas e laboratoriais	37
Tabela 7.	Medidas da elastografia hepática transitória segundo o grau de fibrose com base na classificação reagrupada de Niamey e resultados do teste de Kruskal-Wallis	38
Tabela 8.	Coeficientes de correlação de Spearman entre os marcadores de fibrose e as características clínicas e laboratoriais	39
Tabela 9.	Sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e preditivo negativo para o ponto de corte da elastografia hepática transitória 6,1 kPa, com base na classificação de Niamey (padrão ouro)	41
Tabela 10.	Sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo, preditivo negativo e acurácia para o ponto de corte da elastografia hepática transitória 6,1 kPa, com base na forma clínica	41
Tabela 11.	Sensibilidade, especificidade, valores preditivo positivo e preditivo negativo para o ponto de corte da elastografia hepática transitória 8,9 kPa, com base na classificação de Niamey (padrão ouro)	43

Tabela 12. Distribuição do número e percentual de pacientes com fibrose (EHT > 6,1 kPa) segundo as categorias das variáveis explicativas e estimativas da análise univariada	44
Tabela 13. Estimativas do modelo final de regressão logística múltipla ajustado pelo procedimento <i>stepwise forward</i> para a presença de fibrose segundo EHT > 6,1 kPa	45

LISTA DE ABREVIATURAS

AH	ácido hialurônico
ALT	alanina aminotransferase
Anti-HBc	anticorpo contra o core do vírus da hepatite B
Anti-HBs	anticorpo contra antígeno de superfície da hepatite B
Anti-HCV	anticorpo contra o vírus da hepatite C
APRI	AST to Platelet Ratio Index
ARFI	acoustic radiation force impulse imaging
AST	aspartato aminotransferase
AUC	área sob a curva ROC
CSPH	hipertensão portal clinicamente significativa
EM	esquistossomose mansônica
EHT	elastografia hepática transitória
FA	fosfatase alcalina
FIB-4	the fibrosis – 4 index for liver fibroses
FI	forma intestinal da esquistossomose mansônica
GGT	gamaglutamiltransferase
HBsAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HE	forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica
HI	forma hepatointestinal da esquistossomose mansônica
HVPG	gradiente de pressão venosa hepática

IQR	intervalo interquartil
INR	razão normalizada internacional
LHE	lobo hepático esquerdo
MEC	matriz extracelular
MRE	elastografia por ressonância magnética
OMS	Organização Mundial de Saúde
pSWE	point shear wave elastography
RNM	ressonância nuclear magnética
ROC	receiver operating characteristic
TC	tomografia computadorizada
US	ultrassonografia
VHC	vírus da hepatite C

RESUMO

Introdução: A esquistossomose persiste como importante problema de saúde pública. Seu principal evento patogênico é a fibrose hepática, associada à progressão da doença e seu prognóstico. A aplicabilidade da elastografia hepática na avaliação da fibrose esquistossomótica permanece indefinida. **Objetivos:** Correlacionar o grau de fibrose obtido por elastografia hepática transitória (EHT) com a graduação sonográfica e as formas clínicas dos pacientes portadores de esquistossomose mansônica (EM). **Métodos:** Estudo transversal com inclusão prospectiva de pacientes portadores de EM, em todas as suas formas, procedentes do ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas e de busca ativa em municípios alagoanos de elevada endemicidade. Foram avaliadas características clínicas e laboratoriais (forma clínica, dosagem de AST, ALT, gamaGT, fosfatase alcalina e contagem de plaquetas). Os pacientes foram classificados segundo o grau de fibrose hepática do protocolo sonográfico de Níamey, adotado pela Organização Mundial de Saúde, padrão ouro neste estudo. A EHT, realizada com aparelho FIBROSCAN ECHOSENS 502, foi correlacionada com os achados sonográficos e seu desempenho foi calculado como área sob a curva ROC (AUC). **Resultados:** Foram estudados 117 pacientes portadores de esquistossomose mansoni, 55,6% do sexo feminino e 44,4% do sexo masculino, com média de idade de 47 ± 15 anos, sendo 37 pacientes com forma intestinal, 12 com forma hepatointestinal e 68 com forma hepatoesplênica compensada. Aplicando o protocolo sonográfico de Níamey, os pacientes foram reagrupados para melhor análise estatística em fibrose ausente (A) 34,2%, fibrose leve a moderada (LM) 27,4% e fibrose intensa (I) 38,5% da casuística. O valor da mediana da EHT em toda a população do estudo foi 8,0 kPa; na forma hepatointestinal 4,4 kPa, na forma hepatointestinal 5,8 kPa e na forma hepatoesplênica 10,6 kPa, com diferenciação estatística entre as formas clínicas ($p < 0,01$). Na correlação da EHT com a ultrassonografia (US), os pacientes do grupo A apresentaram mediana de 4,7 kPa; grupo LM 9,3 kPa e grupo I 10,3 kPa. Houve diferença significativa dos valores da EHT entre os grupos A e LM e entre os grupos A e I ($p < 0,05$). A EHT não foi capaz de diferenciar os pacientes dos grupos LM e I. Na análise bivariada entre os

marcadores de fibrose e as características clínicas e laboratoriais, a EHT e a classificação sonográfica de Niamey apresentaram correlação forte e direta com a forma clínica ($r \geq 0,77$) e moderada e direta com os níveis de AST e GGT ($0,45 \leq r \leq 0,56$). O ponto de corte da EHT para definir a presença fibrose segundo a classificação sonográfica que apresentou a melhor relação de sensibilidade e especificidade foi 6,1 kPa (AUC 0,92) e para fibrose avançada 8,9 kPa (AUC 0,791).

Conclusões: A EHT teve correlação direta com a classificação sonográfica de Niamey e foi capaz de diferenciar as formas clínicas da EM. Baseado no valor da AUC, a EHT provou ser eficaz em detectar a presença da fibrose esquistossomótica e pode auxiliar na identificação de formas avançadas da doença hepática causada pelo *Schistosoma mansoni*.

ABSTRACT

Introduction: Schistosomiasis persists as an important public health problem. Its main pathogenic event is hepatic fibrosis, associated with disease progression and its prognosis. The applicability of hepatic elastography in the evaluation of schistosomal fibrosis remains undefined. **Objectives:** To correlate the degree of fibrosis obtained by transient liver elastography (TE) with sonographic graduation and clinical forms of patients with schistosomiasis mansoni (SM). **Methods:** A cross-sectional study with prospective inclusion of patients with SM, in all its forms, coming from the hepatology outpatient clinic of the University Hospital of the Federal University of Alagoas and from active search in Alagoas municipalities with high endemicity. Clinical and laboratory characteristics (clinical form, AST dosage, ALT, gammaGT, alkaline phosphatase and platelet count) were evaluated. The patients were classified according to the degree of hepatic fibrosis of the Niaméy sonographic protocol, adopted by the World Health Organization, gold standard in this study. The TE, performed with FIBROSCAN ECHOSENS 502 device, was correlated with sonographic findings and its performance was calculated as area under the ROC curve (AUC). **Results:** A total of 117 patients with schistosomiasis mansoni, 55.6% female and 44.4% male, with mean age of 47 ± 15 years were studied, 37 patients with intestinal forms, 12 with hepatointestinal form and 68 with compensated hepatosplenic form. Applying the Niaméy sonographic protocol, the patients were regrouped for a better statistical analysis in absent fibrosis (A) 34.2%, mild to moderate fibrosis (MM) 27.4% and intense fibrosis (I) 38.5% of the sample. The median value of TE in the entire study population was 8.0 kPa; in the hepatointestinal form 4.4 kPa, in the hepatointestinal form 5.8 kPa and in the hepatosplenic form 10.6 kPa, with statistical differentiation between the clinical forms ($p < 0.01$). In the correlation between TE and ultrasonography (US), patients in group A presented a median of 4.7 kPa; group MM 9.3 kPa and group I 10.3 kPa. There was a significant difference in TE values between groups A and MM and between groups A and I ($p < 0.05$). TE was not able to differentiate patients from the MM and I groups. In the bivariate analysis between the markers of fibrosis and the clinical and laboratory characteristics, the TE and the sonographic classification of Niaméy showed a strong

and direct correlation with the clinical form ($r \geq 0.77$) and moderate and direct with the levels of AST and GGT ($0.45 \leq r \leq 0.56$). The cut-off point of TE to define the presence of fibrosis according to the sonographic classification that presented the best sensitivity and specificity ratio was 6.1 kPa (AUC 0.92) and for advanced fibrosis 8.9 kPa (AUC 0.791). **Conclusions:** The TE had a direct correlation with the sonographic classification of Niamey and was able to differentiate the clinical forms of SM. Based on the AUC value, TE has proven to be effective in detecting the presence of schistosomiasis fibrosis and may assist in the identification of advanced forms of liver disease caused by *Schistosoma mansoni*.

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose representa um grave problema de saúde pública que compromete aproximadamente 260 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2014), distribuídos em 78 países, principalmente na América do Sul, Caribe, África e leste do Mediterrâneo. Entre estes, 5 a 10 % desenvolvem a forma hepatoesplênica da doença (Pinto-Silva *et al.*, 1994; Chitsulo *et al.*, 2000; Silva *et al.*, 2011); das 50-60% das pessoas infectadas, mais de 100 milhões apresentam manifestações clínicas (Pereira *et al.*, 2010). Essa endemia afeta um grande número de crianças e adultos jovens na sua vida produtiva (Capron, 1992). Apesar de a morbidade e mortalidade causadas pela esquistossomose mansônica (EM) ter reduzido nos últimos 25 anos pela quimioterapia (Inobaya *et al.*, 2015; Elsherif *et al.*, 2015), a doença ainda representa um significativo risco, particularmente no nordeste do Brasil (Silva *et al.*, 2011; Katz & Peixoto, 2000; Barbosa *et al.*, 2010; Gryseels, 2012; Scholte *et al.*, 2014).

De acordo com as estimativas, no Brasil a esquistossomose afeta mais de 3 milhões de pessoas e aproximadamente 30 milhões são expostos à infecção porque residem em áreas de risco (Coura & Amaral, 2004; Pereira *et al.*, 2010; Scholte *et al.*, 2014). A transmissão da esquistossomose ocorre em uma vasta área endêmica, que se estende desde o Rio Grande do Norte até a Bahia, no nordeste do Brasil, atingindo também o Espírito Santo e Minas Gerais, na região sudeste. Existem casos isolados no Distrito Federal e nos Estados do Pará, Piauí, Goiás, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Pereira *et al.*, 2010; Coura & Amaral, 2004; Scholte *et al.*, 2014).

Dessa forma, a representação da esquistossomose no Brasil mostra que a endemicidade perdeu seu caráter predominantemente rural, emergindo em áreas urbanas de diversos Estados (Amorim *et al.*, 1997). Isso é justificado no estudo prospectivo de Graeff-Teixeira *et al.* (2004), realizado entre 1997 e 2000, que demonstrou serem a falta de infraestrutura, a migração e o deslocamento das pessoas de áreas endêmicas para não endêmicas, os fatores fundamentais para o surgimento de novos focos da doença.

1.1. Fibrose Periportal

O evento patogênico mais importante na esquistossomose é a formação do granuloma hepático e a fibrose hepática periportal (Symmers D, 1951). Essa fibrose, descrita inicialmente por Symmers em 1904 (Warren, 1972; Andrade *et al.*, 1992; Carvalho, Martins & Oliveira, 2008), é mediada por várias subpopulações linfocitárias, induzindo resposta inflamatória e fibrótica em torno dos ovos alojados nos diferentes tecidos. Por ocasião da oviposição, cerca de 60% dos ovos alcançam a luz intestinal. O restante mantém-se “preso” nos capilares da mucosa do intestino, sobrevivendo à morte do miracídio. Alguns ovos aí permanecem, ao passo que outros vão sendo carregados pela circulação mesentérica até o fígado, onde “encalham” no espaço periportal. A liberação de antígenos solúveis a partir dos ovos induz a mobilização de macrófagos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos, havendo nesse processo a mediação por TNF, células CD4 + Th1 e Th2 e linfócitos T CD8 + (Lenzi *et al.*, 1991; Lenzi *et al.*, 1998). Os macrófagos se colocam em contato com o ovo, formando massas sinciciais multinucleadas; algumas dessas células se transformam em fibroblastos, orientando a organização de camadas concêntricas em toda a espessura do granuloma, com ampla produção de colágeno (Pearce & MacDonald, 2002).

Assim, no granuloma hepático, foram detectados por imunofluorescência, colágeno tipo III, na forma de procolágeno, o colágeno tipo I e a fibronectina (Parise *et al.*, 1985; Grimaud *et al.*, 1987; Andrade & Grimaud, 1988). Wyszomirska (2005) observou um aumento no valor médio da laminina e colágeno tipo IV em todas as formas clínicas da esquistossomose, sendo mais significativa na forma hepatoesplênica descompensada, sugerindo que a fibrose perissinusoidal e a capilarização do sinusoide podem ocorrer precocemente nessa doença. Também foram detectados, na periferia, glicosaminoglicanos (Andrade *et al.*, 1992; Silva, 1994).

Dessa forma, o tecido fibroso formado em área septal e portal exibe densidade variável (Andrade *et al.*, 1992; Bolarin & Phil, 1991). Observa-se ainda no fígado esquistossomótico hipertrofia dos sinusoides e hiperplasia de células de Kupffer e de células endoteliais. O espaço perissinusoidal, que normalmente contém pouco colágeno, exibe, na EM, finas tiras de microfibrilas de colágeno. Esse espaço está aumentado, e elementos extracelulares foram observados em associação com

tiras de colágeno ou linha de material granular (Canto, Sesso & De Brito T, 1977; Grimaud & Borojevic, 1977).

Por conseguinte, a fibrose periportal em seu estágio avançado pode ser irreversível, devido ao alto grau de ligação das fibrilas de colágeno. Em granulomas velhos, o aspecto foi chamado de fibrose em haste de cachimbo de barro (*clay pipe-stem cirrhosis* ou fibrose de Symmers), devido à sua espessura e à cor esbranquiçada, com maior resistência à degradação e remoção do colágeno (Andrade *et al.*, 1992).

De modo semelhante, o estudo dos sinusoides na EM, com ou sem hipertensão portal, mostrou uma sequência de eventos, começando com número aumentado de núcleos celulares, particularmente evidentes na região centrolobular. Esse é seguido pela deposição de fibras reticulínicas ao longo do espaço perissinusoidal, que é observada posteriormente atravessando o lóbulo. Outros achados, como reduplicação do revestimento sinusoidal e a aparência focal sob a camada celular da fina membrana descontínua, também foram relatados, sugerindo a capilarização.

Ademais, essa fibrose perissinusoidal provavelmente adiciona um elemento de pressão intrassinusoidal aumentada à hipertensão perissinusoidal já descrita. Seu mecanismo patogênico é obscuro. Os sinusoides hepáticos na esquistossomose mansoni recebem principalmente sangue arterial. A alta pressão intraluminal pode ser uma explicação da fibrose perissinusoidal nesses casos. No entanto, como possivelmente ocorre na hipertensão portal principal sinusoidal primária, a estimulação imunológica crônica, que leva à proliferação de células e lipócitos de Küpffer, pode ser um mecanismo alternativo (Canto, Sesso & De Brito T, 1977; Grimaud & Borojevic, 1977).

1.2. Formas Clínicas da Esquistossomose

Os achados clínicos tornam possível a divisão da doença em duas fases. A primeira é a fase aguda, que passa despercebida na maioria das vezes. A segunda fase é a fase crônica. Nesta as manifestações clínicas variam de acordo com a localização do parasita e a carga parasitária. A fase crônica pode se apresentar como hepatointestinal (HI), hepatoesplênica (HE) compensada e descompensada,

sendo esta última a principal indicação da severidade da doença. As manifestações clínicas variam a depender da localização do parasito e da intensidade da carga parasitária, podendo apresentar ainda formas extraintestinais como a neurológica (Lambertucci *et al.*, 1998)

Dessa maneira, a forma HI pode ser assintomática ou manifestar diarreia, cólicas intestinais, plenitude pós-prandial, epigastralgia e náuseas. O diagnóstico se baseia no exame parasitológico de fezes, associado aos dados epidemiológicos. Observa-se ainda eosinofilia e em 20% dos casos discreto aumento de alanina aminotransferase (ALT), além de elevações da fosfatase alcalina (FA), da gamaglutamiltransferase (GGT) e da gamaglobulina, decorrentes dos granulomas hepáticos. Habitualmente, nessa fase, as alterações laboratoriais se normalizam, após o tratamento específico, e, ao exame ultrassonográfico, observamos fibrose periportal leve periférica em torno de 40% dos pacientes (Domingues *et al.*, 1993).

De acordo com Prata & Andrade (1963), a fibrose de Symmers sem esplenomegalia foi definida como forma hepática da doença. Alguns casos estão na fase transicional, entre as formas HI e HE, outros desenvolvem uma circulação colateral tipo esplenorrenal, que descomprime a pressão esplênica, e outros ainda se afastam do foco, levando à involução da doença. A sintomatologia é semelhante à forma intestinal (FI), já as alterações bioquímicas são semelhantes à forma HE, enquanto na ultrassonografia (US) se observa, geralmente, uma fibrose periportal do tipo central ou avançado (Prata & Andrade, 1963).

Já na forma HE, que ocorre em torno de 4 a 7% dos indivíduos infectados e é considerada a mais típica da doença, a presença de fibrose predomina em torno dos ramos intra-hepáticos da veia porta. Ocorre em indivíduos com carga parasitária elevada, sujeitos a reinfecções recentes e com resposta imunológica acentuada, em que não ocorreu a imunomodulação, ou seja, com produção de granulomas hiperérgicos e maior estímulo à produção de fibrose. Essa forma se desenvolve 5 a 10 anos após a infecção inicial (Andrade & Bina, 1983; Maia *et al.*, 2007). Caracteriza-se clinicamente pela presença de hepatoesplenomegalia. O fígado cresce principalmente à custa do lobo hepático esquerdo (LHE), que se encontra endurecido e nodular. O maior aumento do LHE se deve à fibrose periportal e à hipertensão portal, que leva ao aumento do fluxo esplênico, o qual tende a se dirigir

para o LHE, com diminuição do fluxo para o lobo hepático direito e atrofia do mesmo. A fibrose avançada envolve também a cápsula hepática e a vesícula biliar.

Assim, a esplenomegalia inicialmente se dá devido à hiperplasia de células do sistema reticuloendotelial. Com o desenvolvimento da hipertensão portal, vai havendo congestão venosa e dilatação intraesplênica, com fibrose dos cordões esplênicos, que caracteriza a fase esclerocongestiva, com pouca regressão após o tratamento específico (Andrade & Bina, 1983; Maia *et al.*, 2007).

Os sintomas da fase HE compensada podem ser fraqueza, anorexia, astenia, febre ou inespecíficos como diarreia, dor abdominal, náuseas e constipação. O primeiro sintoma clínico, contudo, pode ser hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes esofágicas. No exame físico se pode observar hepatomegalia com predomínio do LHE, de consistência endurecida e indolor, e o baço também aumentado pode atingir grandes volumes (Maia *et al.*, 2007).

Consequentemente, é frequente nessa fase o achado de anemia, leucopenia e plaquetopenia, combinadas ou isoladas, secundárias à esplenomegalia (Maia *et al.*, 2007), assintomáticas na maioria das vezes. As citopenias ocorrem mais pelo represamento das células sanguíneas dentro do baço, provocado pela hipertensão porta, do que pelo excesso de destruição (Petroianu, 2003).

Em adição, na fase HE, as principais alterações bioquímicas são discreta elevação das aminotransferases, não ultrapassando duas vezes o valor da normalidade, e elevação de FA e GGT, provocada inicialmente pela presença de granulomas, que levam à lesão ductular pelo infiltrado inflamatório e, mais tardiamente, pela distorção dos ductos biliares contíguos, causada pela fibrose periportal (Barreto, 1971). A hipoalbuminemia pode ocorrer secundária à diarreia, subnutrição ou hipergamaglobulinemia acentuada, de tipo policlonal, relacionada ao grau de hipersensibilidade humoral do paciente (Correia *et al.*, 2009). Quando presente, a hiperbilirrubinemia ocorre devido ao aumento da fração indireta pela hemólise nos pacientes com grande esplenomegalias ou anastomoses portossistêmicas. O tempo de protrombina pode estar alargado pelo consumo aumentado ou síntese hepática diminuída dos fatores de coagulação (Camacho-Lobato & Borges, 1998).

Dessa maneira, a forma HE descompensada corresponde aos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, que evoluem com ascite, associada ou não à icterícia. Os pacientes nessa fase são indistinguíveis dos cirróticos. As causas mais frequentes de descompensação são associação a outras etiologias, principalmente as hepatites crônicas virais B ou C. Outros fatores próprios da esquistossomose, que podem levar à descompensação, são hemorragia digestiva alta, nefropatia esquistossomótica, *cor pulmonale* esquistossomótico, trombose da veia porta e outras alterações vasculares intra-hepáticas (Pereira *et al.*, 2001).

Já as formas vasculopulmonar, nefropatia esquistossomótica, pseudotumoral e neurológica são de ocorrência menos frequente e não serão aqui detalhadas por não fazerem parte do presente estudo.

1.3. Diagnóstico da Esquistossomose mansoni

O diagnóstico de EM se faz a partir da história de pacientes com banho de rio em áreas endêmicas. Essa evidência é confirmada pela presença de ovos de *Schistosoma mansoni* nas amostras de fezes, biópsias retal e hepática, testes sorológicos, estudos de antígeno circulante pelo método de ELISA e US abdominal.

Portanto, o diagnóstico de esquistossomose quase sempre necessita ser confirmado pelo encontro do ovo do parasita. No Brasil, o método de exame mais usado é o da sedimentação espontânea das fezes. Esse método foi preconizado por Lutz no início do século passado. A contagem dos ovos nas fezes, feita pelo método de Kato, modificado por Katz (Katz, Chaves & Pelegriño, 1972), é muito utilizada pelo baixo custo, habilidade de detecção de diferentes helmintos e grande sensibilidade em zonas de alta endemicidade (Hawkins *et al.*, 2016). Os ovos são mais encontrados na biópsia retal (a sensibilidade de método pode alcançar 80% dos casos), porém, por ser um exame invasivo, é somente utilizado quando há falha de repetidos exames de fezes (Geib, Sher & Cheney, 1946; Cunha, 1992).

Todavia, técnicas moleculares e imunológicas provaram ser mais sensíveis e promissoras na identificação de infecção em indivíduos com resultados coproscópicos negativos (Enk *et al.*, 2008; Gonçalves *et al.*, 2006; Sandoval *et al.*, 2006; Kinkel *et al.*, 2012; Cavalcanti *et al.*, 2013).

Desse modo, os métodos imunodiagnósticos baseados em sorologia têm sido amplamente utilizados e têm maior sensibilidade do que os métodos parasitológicos (Doenhoff et al, 2004; Ruppel et al, 1987; Tsang & Wilkins, 1991; Silva et al, 1998), particularmente em áreas de baixa endemicidade (Alarcón de Noya et al, 1997; Hamilton, Klinkert & Doenhoff, 1998). Entre os testes sorológicos, o ensaio ELISA é amplamente utilizado para o diagnóstico de esquistossomose, mas uma das dificuldades em usar esse método é a escolha do antígeno do parasita. Os antígenos brutos podem apresentar reatividade cruzada com outros helmintos, além de possuírem baixa sensibilidade (Alarcón de Noya, 2000). Para superar esse obstáculo, têm sido testados antígenos purificados e recombinantes (Carvalho *et al.*, 2017).

1.4. Métodos de diagnóstico da fibrose esquistossomótica

1.4.1. Biópsia hepática

Por muitos anos, a biópsia hepática tem sido considerada o “*gold standard*” para avaliação da fibrose hepática (Bravo, Sheth & Chopra, 2001).

Efetivamente, a biópsia hepática em cunha sempre foi considerada sensível para o diagnóstico da fibrose de Symmers (Andrade, 1984). Essa forma de biópsia realizada durante a cirurgia para hipertensão portal parece ser a melhor abordagem para obter um bom fragmento hepático (Voietta *et al.*, 2009). Alguns autores criticam o uso da biópsia do fígado em cunha porque os fragmentos provenientes da periferia do órgão e fibrose não devem ser uniformemente distribuídos (Brandt *et al.*, 2002). No entanto, Dusek *et al.* (1965) declararam que um espécime suficientemente grande para avaliação histológica só pode ser obtido por biópsia de cunha cirúrgica e que os espécimes são frequentemente suficientes para fazer um diagnóstico preciso.

Já a biópsia por agulha frequentemente negligencia a fibrose periportal porque recupera amostras de tecido insuficientes e fragmentadas (Bogliolo, 1957), visto que as alterações hepáticas decorrentes da esquistossomose, embora difusas, não são uniformes, variando grandemente na intensidade com que atingem as diferentes camadas do fígado (Polak *et al.*, 1959), além de as grossas faixas de fibrose resvalarem na agulha de biópsia.

Portanto a biópsia do fígado tem várias limitações: por ser um método invasivo, está associada à dor transitória e desconforto em 30% dos casos (Castéra *et al.*, 1999; Cadranel, Rufat & Degos, 2000; Castera *et al.*, 2001), podendo levar a raras, porém potenciais complicações graves (hemorragia em 0,3% dos casos e mortalidade em 0,01%) (Piccinino *et al.*, 1986). A acurácia da biópsia hepática para avaliação da fibrose também tem sido questionada, em relação a erros na amostra e variabilidade intra e interobservadores, que podem levar à variabilidade no estadiamento. O tamanho da biópsia por agulha, que varia entre 10 e 30 mm de comprimento e entre 1.2 e 2 mm de diâmetro, representa 1/50.000 da massa total do fígado, podendo levar, dessa forma, a erros amostrais significativos (Bedossa, Dargère & Paradis, 2003).

1.4.2. Marcadores séricos

Diferentes marcadores biológicos têm sido associados ao desenvolvimento e à regulação da fibrose hepática em pacientes com doença hepática crônica, especialmente naqueles induzidos pelo vírus da hepatite C (VHC) (EASL 2015). Esses marcadores têm sido usados em combinação para melhorar a acurácia, como é o caso do fibrotest (Halfon *et al.*, 2003; Poynard *et al.*, 2004), APRI (Way *et al.*, 2003), índice Forns (Forns *et al.*, 2002), hepascore (Adams *et al.*, 2005) e FIB-4 (Sterling *et al.*, 2006). No entanto são escassos os marcadores que avaliam a fibrose periportal nos pacientes com EM. Esses marcadores são de grande valor, não apenas em pacientes com risco para realizar biópsia hepática, mas também como parte da avaliação de portadores de esquistossomose na forma HE, para evitar métodos invasivos (Grigorescu M 2006, Liu, Wang & Karsdal, 2012).

Considerando que a fibrose é uma resposta não específica às injúrias hepáticas e implica síntese da matriz extracelular (MEC), estudos têm sido realizados à procura de um teste sérico ideal, investigando-se os componentes da MEC, citocinas e enzimas envolvidas na síntese e degradação dos componentes. Parise & Rosa (1992) observaram um aumento significativo no nível médio de laminina sérica em 14 pacientes com esquistossomose HE em relação ao observado em 10 pacientes com a forma HI; observaram também correlação entre os níveis de pressão portal medidos durante esplenoportografia e a concentração dessa glicoproteína no sangue circulante. Segundo os autores, esses achados poderiam ser atribuídos ao aumento na síntese de membranas basais no fígado e no baço que

ocorrem nessa doença. Nesse mesmo trabalho não se observou correlação entre níveis dos propeptídeos do colágeno tipo III no sangue circulante e a pressão portal desses pacientes.

Analogamente, em outros trabalhos foram encontrados níveis elevados de colágeno tipo IV e laminina, desde as fases iniciais do envolvimento hepático da esquistossomose, sugerindo que a fibrose perissinusoidal e a capilarização do sinusoide hepático podem ocorrer precocemente nessa doença (Wyszomirska *et al.*, 2005).

Mais recentemente, Marinho *et al.* (2010) relataram que a concentração sérica de ácido hialurônico (AH), porém não a de colágeno IV, poderia ser usada para diferenciar pacientes com fibrose periportal leve daqueles com fibrose intensa. Silva *et al.* (2011) também reportaram uma correlação positiva entre os níveis séricos de AH e a prevalência da hipertensão portal em pacientes com fibrose periportal por EM.

De acordo com Wu *et al.* (2013), em estudo com 52 pacientes com formas avançadas de esquistossomose, foi observada uma melhor correlação da fibrose hepática entre os níveis de AH e de colágeno tipo IV e os achados sonográficos e histológicos, do que com os níveis séricos de FA, GGT, laminina e procolágeno tipo III.

Com o mesmo objetivo, um estudo brasileiro desenvolveu, em 2016, um índice chamado índice Coutinho (Barreto *et al.*, 2016). Os marcadores séricos usados nesse índice foram AST, ALT, GGT, FA, AH, TNF alfa, TGF beta, interleucina 13 (IL-13) e contagem de plaquetas. Esse índice foi capaz de distinguir pacientes com diferentes padrões de fibrose periportal, com melhor performance nos casos avançados.

De modo semelhante, alguns marcadores simples ganharam a atenção dos investigadores no campo da esquistossomose. Wai *et al* (2003) criaram um algoritmo simples, *AST to platelet ratio index* (APRI), facilmente reprodutível, de baixo custo e elevada acurácia, para identificar graus avançados de fibrose hepática, inicialmente na doença crônica pelo VHC, validado por Hou *et al.* (2011), para pacientes com esquistossomose japônica. Lambertucci, Silva & Antunes (2007) usaram o índice APRI para avaliar a fibrose periportal em pacientes com esquistossomose na forma

HE. Concluíram nesse estudo, ainda com amostra reduzida (N=47), que o APRI e a contagem de plaquetas são marcadores promissores e não invasivos de fibrose hepática na EM e ajudam a definir o grau de envolvimento hepático.

Outro algoritmo simples e não invasivo para avaliação da fibrose hepática é o índice FIB-4 (idade [anos] x AST [U / L] / PLT [10 (9) / L] x ALT [U / L]), que foi usado inicialmente na infecção crônica por VHC (Sterling *et al.*, 2006) e validado na esquistossomose japônica por Wu *et al.* (2013).

Destacamos ainda o estudo de Medeiros *et al.* (2014), que avaliaram 187 pacientes com esquistossomose forma HE. Usando como padrão de fibrose hepática a classificação sonográfica, observaram que a contagem de plaquetas se correlacionou inversamente com a severidade da fibrose periportal e diâmetro do baço.

1.4.3. Diagnóstico por imagem

Os métodos de imagem utilizados para detecção das lesões provocadas por *Schistosoma mansoni*, particularmente no fígado e no sistema porta, são a US, a ressonância nuclear magnética (RNM), a tomografia computadorizada (TC), a cintilografia e a esplenoportografia. Dentre eles, a US tem se tornado importante referência no diagnóstico da fibrose hepática na EM, sendo o método mais utilizado por ser não invasivo, simples de ser avaliado, não ter as desvantagens da irradiação e ser de menor custo financeiro. Esse método possibilita o diagnóstico da morbidade da doença, do seu estágio, presença ou ausência de hepatomegalia, de esplenomegalia, de fibrose periportal e de sinais de hipertensão portal, que indicam maior gravidade (Domingues, 2008).

Ultrassonografia

Desde o final dos anos 70, a US vem sendo utilizada na EM, revelando-se um método eficiente no diagnóstico da fibrose hepática (King *et al.*, 2003; Pinto-Silva *et al.*, 2010). Foi demonstrado que o espessamento periportal detectado na US corresponde à fibrose periportal encontrada nos exames histopatológicos na totalidade dos casos (Katz & Peixoto, 2000), correlacionando-se diretamente com as condições clínicas e os riscos de complicação pela doença (Thomas *et al.*, 1997).

Assim, as características ultrassonográficas da esquistossomose foram descritas em várias áreas endêmicas, como o Brasil (Lambertucci *et al.*, 2001), o Sudão (Homeida *et al.*, 1988; Doebling-Schwerdtfeger *et al.*, 1989) e o Egito (Abdel-Wahab, 1992). Nesses estudos foram usadas diferentes metodologias para avaliar a fibrose periportal, fazendo com que os dados obtidos não pudessem ser comparados entre si. Uma padronização dos protocolos foi desenvolvida e publicada pelo Cairo Working Group (1992), com o objetivo de padronizar a avaliação ultrassonográfica, classificar os doentes, avaliar a sua evolução e permitir comparações entre diversos centros de estudo. Essa classificação divide a fibrose em 3 graus, dependendo da espessura da parede dos ramos portais após a terceira bifurcação. Utilizando-se o Protocolo de Cairo, os pesquisadores mostraram que não há maiores dificuldades no estadiamento da doença, principalmente nas formas avançadas (Cairo Working Group, 1992).

Posteriormente a Organização Mundial de Saúde (OMS) realizou outro encontro em Niamey (1996), na Nigéria, onde foi proposta uma nova classificação, principalmente para uso em campo, por ser mais rápida e dispensar medições (detalhada nas páginas 26 e 27 deste estudo). Baseia-se em padrões de imagem pré-estabelecidos e é mais sensível para o diagnóstico das formas iniciais (WHO, 2000). Na forma HE são de grande importância as classificações de Cairo e Niamey para graduação da fibrose e hipertensão portal, possibilitando o acompanhamento dos pacientes pós-tratamento (Domingues, 2008).

Tomografia computadorizada

Os achados de TC em pacientes com esquistossomose crônica incluem dano de órgão alvo e padrão de calcificação peculiar de ovos nas lesões (Shen, Zhang & Wang, 2012). A TC mostra claramente no fígado alterações do parênquima, como aumento do lobo esquerdo e atrofia do lobo direito. A fibrose periportal é demonstrada como uma banda espessa de tecido hipodenso, que envolve ramos da veia porta em todo o fígado. A banda assume o padrão de ramificação arredondado ou linear, dependendo de seção transversal ou orientação longitudinal. Ela aumenta fortemente com o contraste, correlacionando-se bem com as características ultrassonográficas típicas (Fataar *et al.*, 1984; Fataar *et al.*, 1985). Uma camada concêntrica de realce periportal é o indicador mais específico de esquistossomose

hepática. Outros achados sugestivos de esquistossomose como a esplenomegalia, ascite e vasos colaterais dilatados são bem demonstrados nesse método.

Adicionalmente, a TC pode demonstrar nódulos hipodensos hepáticos em alguns casos da síndrome de Katayama (manifestação clínica precoce da esquistossomose), que podem desaparecer depois do tratamento medicamentoso (Cesmeli *et al.*, 1997; Ross *et al.*, 2007; Passos *et al.*, 2009). A TC se mostrou superior na demonstração extensão da calcificação associada à esquistossomose urogenital e no diagnóstico das lesões da esquistossomose ectópica como no SNC e pulmonar em comparação com a ultrassonografia (Vivek *et al.*, 2015).

Ressonância Nuclear Magnética

A varredura por RNM pode retratar facilmente alterações hepatoesplênicas na esquistossomose, como a heterogeneidade do parênquima hepático, presença de vasos periféricos perihepáticos, fibrose periportal, esplenomegalia, nódulos sideróticos e presença de dilatação de vasos colaterais (Bezerra *et al.*, 2007). Zonas periportais na esquistossomose hepática aparecem como isointensas no T1WI, bandas de alto sinal em T2WI, e mostram intenso realce pós-gadolinio (Willemsen *et al.*, 1995). Os sinais hiperintensos em T2 podem ser úteis na diferenciação da fibrose periportal da inflamação.

Ademais, a RNM possui vantagem sobre a US ao fornecer informações precisas sobre vesícula biliar, espessamento periportal e sistema venoso abdominal, incluindo veia porta (Lambertucci *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2012). Tem ainda potencial para detecção de esquistossomose ectópica, como as formas cerebral e espinhal. A esquistossomose cerebral nas imagens de RNM aparece como uma massa com múltiplos nódulos de intenso realce - aparência da "mão de Buda" ou padrão arborizante, localizado preferencialmente na substância branca cerebral e nos gânglios basais (Willemsen *et al.*, 1995; Liu *et al.*, 2008; Manzella *et al.*, 2012). Esse exame também é útil no diagnóstico da esquistossomose espinal, pois confirma a presença de lesão, caracterizada por sinais anormais de T1WI e T2WI com padrão heterogêneo de realce e avaliação da presença ou ausência de compressão do cordão da espinha dorsal (Masson *et al.*, 2000; Saleem *et al.*, 2005).

Destaca-se o estudo de Scortegagna Jr. *et al.* (2007), na avaliação da reprodutibilidade da RNM e sua concordância com a US na classificação da fibrose

periportal em pacientes esquistossomóticos, segundo os critérios qualitativos de Niamey em 20 pacientes. A adaptação dos critérios sonográficos da Niamey à RNM demonstrou uma boa reprodutibilidade do método (70%), porém uma relação satisfatória entre as classificações da US e RNM. O acordo entre ambos os métodos foi encontrado em menos de 50% dos casos estudados. Uma possível explicação para esses resultados pode ser atribuída à pequena variação morfológica entre os padrões de referência de E e F, cuja única diferença é a retração parenquimatosa em F, achado que, como os outros, apresenta uma certa subjetividade.

Além disso, deve-se observar que a variabilidade interobservador da US é considerável, o que foi demonstrado em outro estudo (Santos et al, 2007). Esses autores concluíram, na avaliação da fibrose periportal, de acordo com os critérios definidos em Niamey e adaptados para RNM, que esse método apresentou boa reprodutibilidade, mas baixa taxa de concordância com os resultados da US, de modo que sua aplicabilidade ainda é controversa, particularmente em pacientes esquistossomóticos.

Elastografia Hepática Transitória

Considerando as várias limitações da biópsia hepática: desconforto físico e temor dos pacientes, que levam a elevado nível de recusa, morbidade não negligenciável e ocasional mortalidade (Cadranel *et al.*, 2000; Poynard *et al.*, 2000), além do tamanho limitado das amostras hepáticas e avaliações subjetivas feitas por patologistas, com graus histológicos de acurácia e reprodutibilidade questionáveis (Abdi *et al.*, 1979; Maharaj *et al.*, 1986; Soloway *et al.*, 1971), métodos alternativos não invasivos para estimar o grau de fibrose hepática se tornaram necessários.

Assim, a elastografia hepática transitória (EHT) foi proposta para avaliar a elasticidade do tecido hepático em pacientes com doenças hepáticas crônicas a partir da constatação de que essa medida se correlacionava com o grau de fibrose do órgão (Sandrin *et al.*, 2003). O FibroScan® (Echosens, França) foi o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a elasticidade hepática como alternativa à biópsia nas doenças hepáticas crônicas, especialmente a hepatite C.

Princípios da elastografia hepática transitória

A EHT avaliada pelo Fibroscan® é um método não invasivo e indolor para medir a elasticidade hepática. O dispositivo é baseado na elastografia transitória unidimensional, técnica que utiliza ondas elásticas (50 Hz) e ultrassons de baixa frequência. O aparelho é composto por uma sonda, um sistema de ultrassom acoplado e uma central eletrônica de processamento de dados (Sandrin, 2003). A sonda transdutora de ultrassonografia foi montada em um eixo de um vibrador. Vibrações de média amplitude e baixa frequência são transmitidas pelo transdutor, induzindo uma onda elástica que se propaga através dos tecidos. As aquisições dos impulsos ultrassonográficos são usadas para seguir a propagação da onda e a medida da velocidade, que é diretamente relacionada à rigidez dos tecidos. Quanto mais rígido o tecido, mais rapidamente a *shear wave* (onda de cisalhamento) se propaga. Esse transdutor apresenta frequência superior àquela utilizada nas ultrassonografias habituais (3,5 MHz) (Sandrin *et al*, 2003; Castéra, 2011).

Dessa forma, as medidas da rigidez hepática por EHT são obtidas em um volume aproximado de um cilindro de 1 cm de largura por 4 cm de profundidade, entre 25 e 65 mm abaixo da superfície da pele. Isso equivale a aproximadamente 1/500 do volume hepático, uma extensão pelo menos 100 vezes maior do que a amostra da biópsia e, portanto, muito mais representativa do parênquima hepático (Castéra, 2011).

Ao contrário da propagação e dispersão por ultrassom, o módulo de cisalhamento da maioria dos tecidos aumenta com a pressão vascular e intersticial. Estas características podem tornar a elastografia sensível à presença de doença em situações em que a imagem de ultrassom convencional falha para detectá-la (EFSUMB – European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, 2017).

Reprodutibilidade, limitações e custo-benefício da elastografia hepática

A reprodutibilidade tem se mostrado excelente na concordância inter e intraobservadores, com um coeficiente de correlação intraclassa (ICC) de 0,98. No entanto, a concordância entre observadores foi significativamente reduzida em pacientes com baixo grau de fibrose hepática, com esteatose e naqueles com

aumento do índice de massa corpórea (IMC), bem como nos pacientes com rigidez hepática inferior a 9 kPa (Fraquelli *et al.*, 2007; Bousier *et al.*, 2008).

Ademais, a EHT é indolor, rápida (realizada na maioria das vezes em período inferior a 5 minutos) e de fácil execução em pacientes acamados ou externos. Os resultados são imediatamente avaliados e expressos em kilopascals (kPa), correspondendo ao valor médio de 10 medidas válidas e que variam entre 2,5 e 75 kPa (Castéra, Forns & Alberti, 2008), com valores normais em torno de 5,5 kPa (Roulot *et al.*, 2008). A interpretação clínica dos resultados da EHT deve estar sempre nas mãos de clínicos experientes, levando em consideração dois importantes parâmetros para que os resultados sejam considerados confiáveis: 1º) o intervalo interquartil, que reflete a variabilidade entre as medidas válidas, não deve exceder 30% do valor médio; 2º) a taxa de sucesso (a relação entre o número de medidas bem sucedidas e o número total de aquisições) deve ser pelo menos 60%.

Segundo Van Katwyk *et al.* (2016), em uma revisão sistemática da avaliação econômica da elastografia hepática, a EHT é economicamente atrativa comparada à biópsia hepática nos casos em que os testes diagnósticos são usados para confirmar a suspeita de fibrose severa. Nesses casos, a acurácia da EHT e a da biópsia hepática são extremamente comparáveis, no entanto o custo da EHT é muito mais baixo. Baseados na alta qualidade dos estudos dessa revisão, concluíram ser a EHT uma alternativa custo-efetiva à biópsia hepática nos pacientes portadores de hepatite C. Na hepatite B também pode ser custo-efetiva sob rigoroso regime de seguimento. No entanto, a custo-efetividade nos pacientes com doença hepática gordurosa ainda necessita de melhor avaliação. Esses dados são derivados principalmente dos sistemas de saúde do Reino Unido e Canadá.

Recomendações da EHT na hipertensão portal (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology - Dietrich *et al.*, 2017)

Em pacientes com doença hepática crônica avançada compensada ou cirrose, a rigidez hepática se correlaciona com o gradiente de pressão venosa hepática (HVPG). Embora a correlação entre esses dois métodos não permita uma estimativa precisa do valor HVPG exato, a capacidade discriminativa da rigidez hepática para a presença de hipertensão portal clinicamente significativa (CSPH - definida como HVPG ≥ 10 mmHg) representa elevado limiar para o surgimento de

complicações, com área sob a curva ROC (AUC) de 0,93 em metanálise recente (Shi *et al.*, 2013). No entanto, deve ser enfatizado que a maioria dos pacientes incluídos nos estudos relativos a HVPG tinham cirrose viral ou alcoólica e as evidências em relação a outras etiologias são limitadas. Na cirrose de etiologia viral, valores de > 20 - 25 kPa são altamente específicos para CSPH e valores de > 21 kPa preveem o início de uma primeira descompensação clínica com uma precisão semelhante à observada com HVPG > 10 mmHg (Robic *et al.*, 2011).

Consequentemente, a precisão da rigidez hepática na predição da presença e tamanho das varizes gastroesofágicas tem sido objeto de vários estudos. Apesar do fato de ser atualmente o melhor teste não invasivo preditor nesse campo, com AUC de 0,84 para varizes esofágicas e 0,78 para varizes esofágicas de grosso calibre em uma metanálise recente (Shi *et al.*, 2013), os cortes diferem amplamente entre os estudos, e a precisão não é suficiente para substituir a endoscopia. A precisão da rigidez hepática para o diagnóstico de CSPH e varizes melhora se for combinado com contagem de plaquetas e tamanho do baço (Berzigotti A *et al.*, 2013; Takuma *et al.*, 2013). Dados recentes indicam que, na combinação do valor EHT <20 kPa e uma contagem de plaquetas > 150 G / L, a endoscopia pode ser evitada com segurança, ou seja, a rigidez do fígado usando EHT combinada com a contagem de plaquetas é útil para descartar tratamento profilático de varizes esofágicas (Augustin *et al.*, 2014; Ding *et al.*, 2016).

Outros métodos de elastografia hepática

As técnicas de elastografia dinâmica de ultrassom mostraram grande potencial porque têm boa correlação com o estadiamento da fibrose hepática e, além disso, podem ser realizadas a um custo relativamente baixo e estão amplamente disponíveis. O Fibroscan® tem sido amplamente utilizado para estudar fibrose hepática (Sandrin *et al.*, 2003; Castéra *et al.*, 2005), no entanto não possui orientação de imagem para suas medições. Recentemente, várias elastografias baseadas em ultrassonografia foram introduzidas para avaliar a fibrose hepática, que podem ser classificadas em técnicas de velocidade de onda cortante incluindo EHT, elastografia de onda de cisalhamento pontual (pSWE) e imagens de velocidade de cisalhamento e técnicas de deformação / deslocamento, incluindo elastografia de tensão. A maioria dos estudos que utilizam essas técnicas

apresentaram desempenhos promissores no estadiamento da fibrose hepática (Dietrich *et al*, 2017).

Desenvolvido após o Fibroscan®, o Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) (Palmeri *et al.*, 2008; Bousier *et al.*, 2010) se presta a avaliar a fibrose, não só no parênquima hepático, mas também em outros órgãos, como retina, baço, entre outros. Esse método acopla a elastometria a um aparelho de ultrassonografia e, através dele, pode ser selecionada a profundidade na qual será avaliada a elasticidade hepática através de caixa de medida (10 mm de profundidade e 5 mm largura). A medida é realizada no lobo direito, através do espaço intercostal. São feitas dez medidas válidas e a mediana calculada em m/s. O resultado da medida e a sua profundidade são mostrados no monitor, semelhante ao Fibroscan®. O intervalo interquartil (IQR) passou a ser usado também recentemente para esse método, visando à melhora da acurácia. A acurácia desse método tem sido descrita como um pouco inferior à da EHT e superior a outros métodos alternativos como o FibroTest® e APRI score. Os estudos com esse método ainda divergem com relação aos pontos de corte que devem ser adotados. A acurácia não foi boa nos graus mais precoces de fibrose (Goertz *et al.*, 2010; Bota *et al.*, 2011; Cassinotto 2014).

Ao contrário da EHT, a pSWE, pode ser executada usando uma única sonda, sem nenhum equipamento extra. Assim, permite uma avaliação não só do parênquima hepático, mas também do grau de fibrose hepática simultaneamente. Em contraste com a ET, como um 1D-SWE que usa tensão dinâmica controlada por vibração, pSWE e 2D-SWE são baseados na tecnologia de impulso de força de radiação acústica baseada em ultrassom (ARFI). Além disso, no pSWE, o tecido está sendo deslocado diretamente no fígado, e não na superfície do corpo, tornando a técnica menos propensa à ascite ou à obesidade (Sigrist *et al.*, 2017).

Em recente metanálise, Jiang *et al.* (2018) avaliaram o grau de fibrose hepática na doença hepática gordurosa não alcoólica em nove estudos com pSWE, compreendendo um total de 982 pacientes, e 11 estudos de EHT, compreendendo a inclusão de um total de 1753 pacientes. Para a detecção de fibrose significativa, fibrose avançada e cirrose, a AUC resumida foi 0,86 (IC 95% 0,83 a 0,89), 0,94 (IC 95% 0,91-0,95) e 0,95 (IC 95% 0,93-0,97) para o pSWE, e o resumo AUC foi 0,85

(IC 95% 0,82 a 0,88), 0,92 (IC 95% 0,89 a 0,94) e 0,94 (IC 95% 0,93 a 0,97) para EHT, respectivamente. Os autores concluíram que ambas as técnicas proporcionaram estadiamento não invasivo preciso da fibrose hepática na DHGNA. O pSWE também apresentou boa performance na avaliação da fibrose hepática em estudos com hepatites B e C (Ferraioli *et al.*, 2017; Ren *et al.*, 2018).

No entanto, esse método é limitado pela pequena região de interesse (ROI) em comparação com outras modalidades de SWE, o que o torna mais propenso a viés de “amostra” e a artefatos, por exemplo, devido a movimentos do paciente (Paternostro, Reiberger & Bucsics, 2019).

Em contraste com o pSWE, o 2D-SWE usa medição bidimensional da velocidade da onda de cisalhamento e várias zonas focais são medidas (Sigrist *et al.*, 2017). Além disso, a medição em tempo real - como exibida “na tela” - é possível. Isso permite que o operador analise uma quantidade maior de tecido hepático em tempo real e melhore a aplicabilidade da elastografia (Friedrich-Rust, Poynard & Castéra, 2016). No entanto, o 2D-SWE ainda não foi introduzido na rotina clínica e está limitado a centros especializados, devendo ser realizado apenas por operadores experientes (Berzigotti, 2017; Paternostro, Reiberger & Bucsics, 2019).

Já a elastografia por ressonância magnética (MRE) usa vibrações mecânicas externas para gerar ondas de cisalhamento dentro do tecido, a partir das quais a elasticidade do tecido é medida (Muthupillai *et al.*, 1995). Vários estudos já foram publicados sobre a correlação da MRE com a fibrose hepática e encontraram alta precisão diagnóstica (> 90%) para o diagnóstico de fibrose avançada e cirrose (Yin *et al.*, 2007; Huwart *et al.*, 2006; Huwart *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2012; Singh *et al.*, 2015; Friedrich-Rust, Poynard & Castéra, 2016). Em metanálise, foi demonstrado que a AUC foi de 0,98 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,97-0,99) para separar F0-F1 vs. F2-F4, utilizando o escore de fibrose de METAVIR (Wang *et al.*, 2012).

Mais recentemente, poucos estudos sobre o valor da MRE para a predição de varizes esofágicas foram publicados com dados sobre MRE do fígado (L-MRE) e MRE do baço (S-MRE). As principais vantagens da MRE são sua capacidade de avaliar o fígado inteiro em três dimensões (3D-SWE) e sua excelente acurácia diagnóstica para a fibrose de estadiamento (Friedrich-Rust, Poynard & Castéra, 2016). As limitações para esse método são claustrofobia, sobrecarga metabólica de

ferro, obesidade que não permita acomodação do paciente no equipamento de ressonância, além do custo elevado, resultando em baixa aplicabilidade para estudos populacionais (Paternostro, Reiberger & Bucsics, 2019).

1.5. Estudos de elastografia hepática na esquistossomose

São escassos os estudos que avaliam a aplicabilidade da elastografia hepática na EM. Esmat *et al.* (2013) avaliaram o Fibroscan® em pacientes portadores crônicos de hepatite C coinfectados com esquistossomose e observaram que, embora a sensibilidade do fibroscan para a detecção de estádios de fibrose (F2 e F3) tenha sido prejudicada em pacientes com sorologia esquistossomótica positiva, os estádios de fibrose (F0-F1 e F4) foram fatores independentes associados à concordância entre Fibroscan® e biópsia hepática.

Em estudo pioneiro, Shiha *et al.* (2016) avaliaram 30 pacientes com EM pura, sendo 90% destes na forma HE, e observaram que a EHT não foi eficaz para diagnosticar a presença de fibrose hepática esquistossomótica e de varizes esofágicas. Os graus de fibrose F3 e F4 por Fibroscan® foram detectados em 8/25 (32,0%) e 9/27 (33,3%) dos pacientes com varizes esofágicas e esplenomegalia, respectivamente.

Segundo Veiga *et al.* (2017), em estudo multicêntrico brasileiro, avaliando 30 pacientes com esquistossomose na forma HE, comparando-os com portadores de hepatite crônica viral C em fase de cirrose hepática, foram obtidos valores mais baixos na elastografia hepática transitória no primeiro grupo.

Posteriormente, Wu *et al.* (2018) avaliaram a performance da EHT em 73 pacientes chineses portadores de esquistossomose japônica avançada, que foram também submetidos à biópsia hepática percutânea. Os resultados demonstraram uma importante correlação entre o estágio de fibrose histológica e a rigidez hepática, sendo esse um parâmetro independente na predição da fibrose hepática avançada. Nesse estudo, a EHT foi superior ao APRI, FIB-4 e HI index ($AH \times INR/100$) na detecção da fibrose avançada e cirrose.

Mais recentemente, Carvalho Santos *et al.* (2018) compararam os achados do pSWE com os sonográficos para prever a fibrose periportal significativa. Nesse

estudo, realizado por um único operador para ambas as técnicas, foram incluídas apenas as formas moderada e avançada da classificação de Níamey (C, D, E e F), tendo sido encontrados valores médios da elastografia por pSWE significativamente maiores nas formas avançadas.

1.6. Justificativa do estudo

Considerando que a ultrassonografia abdominal é o método mais utilizado para diagnóstico das formas clínicas da EM, possibilitando a graduação da fibrose hepática através de protocolos recomendados pela OMS, e que a EHT representa um método alternativo à biópsia no estadiamento da fibrose, idealizamos este estudo objetivando correlacionar os achados destes dois métodos (EHT e US) na graduação da fibrose hepática, nas diferentes formas clínicas da EM. Devemos ressaltar que, apesar de a EHT não ser ainda uma realidade em todos os serviços de saúde do Brasil, vem se difundindo a passos largos em hospitais universitários e clínicas particulares, e seus resultados e aplicabilidade na EM ainda são preliminares.

2. OBJETIVOS

Através da elastografia hepática transitória pelo Fibroscan®, buscamos avaliar a medida da rigidez hepática em pacientes portadores de esquistossomose mansônica para:

1. Estudar a relação desses achados elastográficos com:
 - 1.1. As diferentes formas clínicas da EM;
 - 1.2. O estadiamento da fibrose hepática por ultrassonografia, aplicando o protocolo de Niamey – OMS;
2. Avaliar, entre as variáveis estudadas, os fatores independentemente associados à presença de fibrose hepática.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Através deste estudo transversal com inclusão prospectiva, foram avaliados pacientes portadores de EM, cadastrados no ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e pacientes de busca ativa nas unidades do Programa de Saúde da Família (PSF) dos municípios alagoanos de Quebrangulo e Palmeira dos Índios (zonas de elevada endemicidade para EM), atendidos entre os meses de maio e agosto de 2015.

Foram obtidos de todos os pacientes o consentimento informado e concordância assinada para a avaliação clínica e realização de exames laboratoriais, elastografia hepática transitória e ultrassonografia de abdome superior (anexo 1).

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas – UFAL **CAAE**: 45313715.2.0000.5013.

Foram incluídos pacientes portadores de esquistossomose mansônica. Todos os pacientes preencheram os critérios apresentados abaixo:

3.1. Critérios de inclusão

- Ambos os sexos;
- Idade superior a 15 anos (faixa etária de maior exposição ao *S. mansoni*);
- Paciente com epidemiologia positiva para EM;
- Pacientes com um ou mais exames positivos para EM: parasitológico de fezes, ultrassonografia de abdome ou biópsias retal e hepática.

3.2. Critérios de exclusão

- Portador de hepatite viral B e/ou C;
- Etilismo crônico (consumo de álcool superior a 20 g pra mulheres e idosos; superior a 30 g diários para homens);
- Gravidez;
- Uso de drogas reconhecidamente hepatotóxicas;
- Anti-HIV positivo;

- Presença de anticorpos para doença autoimune com comprometimento hepático diagnosticado através de autoanticorpos;
- Doença hepática gordurosa não alcoólica definida por ultrassonografia;
- Doença hepática descompensada caracterizada por ascite, icterícia ou outros sinais de insuficiência hepática;
- Não obtenção de 10 medidas válidas na elastografia hepática.

3.3. Protocolo dos pacientes selecionados

Todos os pacientes selecionados foram submetidos a protocolo pré-estabelecido contendo dados clínico-epidemiológicos, anamnese e exame físico e realizaram os procedimentos abaixo:

- coleta sanguínea em veia periférica para determinações séricas de alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubinas totais e frações, gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), INR, dosagem sérica de albumina, hemograma, contagem de plaquetas, sorologias para HIV, HBsAg, Anti-HBcIgG, anti-HCV, autoanticorpos;
- exame parasitológico de fezes;
- endoscopia digestiva alta nos pacientes com formas HE;
- ultrassonografia de abdome superior com doppler hepático;
- elastografia hepática transitória.

3.4. Critérios para diagnóstico das formas clínicas da EM

Os pacientes foram classificados de acordo com a forma clínica da doença, sendo usados os critérios adotados por Coutinho (1968) e Coutinho & Domingues (1993).

- a) Forma intestinal – pacientes com protoparasitológico de fezes positivo para *Schistosoma mansoni* e ausência de hepatoesplenomegalia e de fibrose à ultrassonografia;
- b) Forma hepatointestinal – pacientes com protoparasitológico positivo para *Schistosoma mansoni*, presença de hepatomegalia ao exame físico e fibrose hepática tipo Symmers observada na ultrassonografia de abdome, porém ausência de esplenomegalia;

- c) Forma hepatoesplênica – pacientes com epidemiologia positiva para EM e hepatoesplenomegalia ao exame clínico e ultrassonográfico ou com antecedente de esplenectomia indicada por citopenias ou durante cirurgias para tratamento da hipertensão portal causadas pela EM.

3.5. Exames laboratoriais

A avaliação laboratorial incluiu as seguintes determinações séricas:

- **Contagem de leucócitos, hemácias, hemoglobina e plaquetas:** realizadas por método automatizado em equipamento RUBY da Abbott. Valores de referência de normalidade: hemácias - 4 A 5,8 (10 a 6/uL); hemoglobina (Hb) - 12 a 18 g/dL; leucócitos - 4000 a 11000/uL; plaquetas - 140.000 a 450.000/uL.
- **Aspartato-aminotransferase (AST)** analisada por método cinético automatizado, em analisador Dimension da Siemens. Limites superiores de normalidade (LSN) até 38 U/L para ambos os gêneros.
- **Alanina-aminotransferase (ALT):** analisada por método cinético automatizado, em analisador Dimension da Siemens. Limites superiores de normalidade (LSN) até 42 U/L para ambos os gêneros.
- **Gama-glutamilttransferase (GGT):** analisada por método cinético automatizado, em analisador Dimension da Siemens. Limites superiores de normalidade (LSN) até 50 U/L para ambos os gêneros.
- **Fosfatase Alcalina (FA):** analisada por método cinético automatizado, em analisador Dimension da Siemens. Limites superiores de normalidade (LSN) até 300 U/L para ambos os gêneros.
- **Albumina:** analisada por método cinético automatizado, em analisador Dimension da Siemens. Os valores considerados normais variaram de 3,5 a 4,8 g/dl para ambos os gêneros.
- **Atividade de protrombina:** determinada por método automatizado em equipamento ACL 7000 da BioSystem. Os valores considerados normais da atividade de protrombina variaram de 70 a 100% para ambos os gêneros; **INR (Relação Internacional normatizada)** foi calculada por tabela padrão a partir da atividade de protrombina; os valores normais para o INR variou de 1 a 1,22.

- **Sorologia para HIV:** realizada em todos os pacientes utilizando kit comercial.
- **Marcadores sorológicos para os vírus da hepatites B (HBsAg e anti-HBcIgG) e C (anti-HCV):** realizados em todos os pacientes utilizando método imunoenzimático.
- **Marcadores de autoimunidade:** realizados nos pacientes em seguimento no ambulatório anticorpos antinúcleo (ANA), antímúsculo liso (SMA) e antimitocôndria (AMA), por método de imunofluorescência.

3.6. Endoscopia Digestiva Alta

Foi realizada endoscopia digestiva alta em todos os pacientes com forma hepatoesplênica (n=68), usando aparelho de videoendoscopia OLYMPUS CV -150 do serviço de endoscopia digestiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas, para avaliação da presença de varizes esofágicas.

3.7. Ultrassonografia de Abdome Superior

A ultrassonografia de abdome superior com doppler hepático foi realizada em todos os pacientes do estudo no serviço de ultrassonografia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas, seguindo protocolo adotado pela OMS, utilizando aparelho GE Logiq P5. Os pacientes estavam em jejum pelo menos 4 horas antes do exame. Foi realizada por único operador, com grande experiência no método e na classificação sonográfica da EM (protocolo de Niaméy), sem conhecimento da anamnese, da forma clínica, dos dados laboratoriais e dos resultados obtidos na EHT dos pacientes. Foi usada também como método não invasivo para avaliação da hipertensão portal através do estudo com doppler.

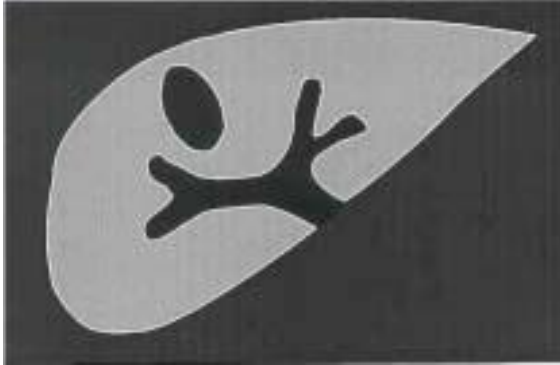
Classificação ultrassonográfica de Niaméy

Baseado no protocolo de Niaméy, o indivíduo infectado recebe escores qualitativos e quantitativos.

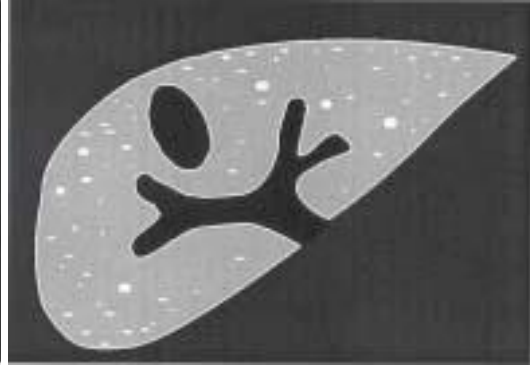
A avaliação qualitativa é mais simples e rápida e obtém resultados mais consistentes com a clínica (Domingues, 2008). Por essas razões, optamos neste estudo por considerar apenas a classificação de Niaméy qualitativa.

Padrão de imagem (PI) – análise qualitativa da fibrose

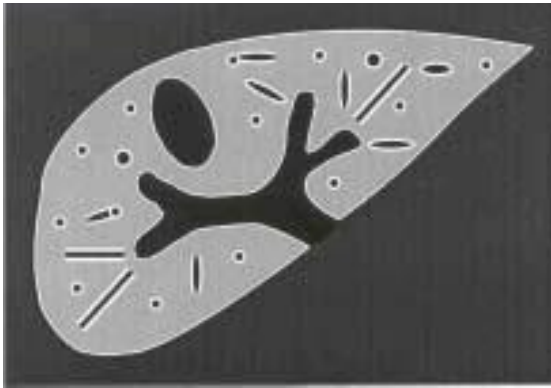
Padrões associados à esquistossomose (A - F)



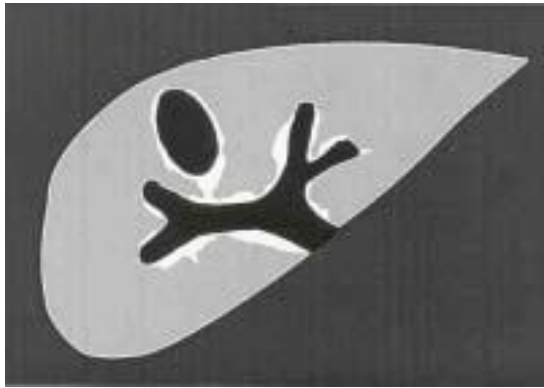
A : Normal



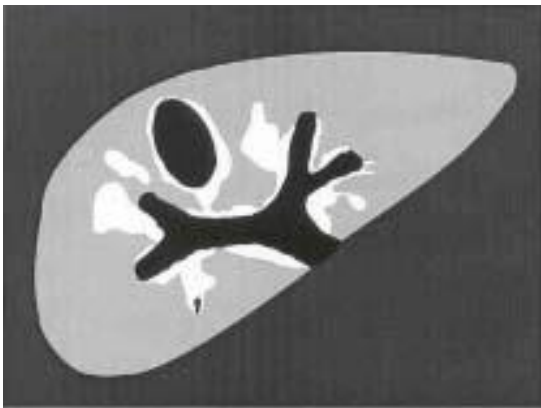
B: "Céu estrelado"



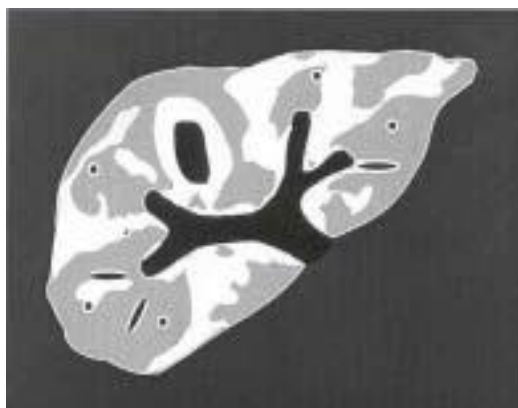
C : "Anéis e hastes de cachimbo"



D : Bandas de fibrose junto à porta e seus ramos



E : "Patches"



F : "Garra de pássaro"

Padrões de imagem (IP) relacionados à esquistossomose

Padrões do parênquima do fígado

Padrão	Imagem ultrassonográfica
A	Estrutura normal
B	'Céu estrelado' (focos ecogênicos difusos)
C	Ecos anelares e em haste de cachimbo
D	Hiperecogenicidade junto à bifurcação portal
E	Focos altamente ecogênicos, estendendo-se dos vasos portais para o parênquima
F	Bandas altamente ecogênicas, estendendo-se para a periferia e retraindo o parênquima subjacente

3.8. Elastografia hepática

Todos os exames seguiram as recomendações da EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology), elaboradas para realização e interpretação dos resultados de todos os métodos de EHT (EFSUMB guidelines and recommendations on clinical use of liver ultrasound elastography; Dietrich *et al.*, 2017). Os exames foram realizados em todos os pacientes com aparelho Fibroscan® Echosens 502, com sonda M, por único operador com grande experiência no método, sem conhecimento da anamnese, forma clínica, dados laboratoriais e sonográficos dos pacientes. A interpretação clínica dos resultados da EHT levou em consideração dois importantes parâmetros de confiabilidade: 1º) o intervalo interquartil, que reflete a variabilidade entre as medidas válidas, não deveria exceder 30% do valor médio; 2º) a taxa de sucesso (a relação entre o número de medidas bem sucedidas e o número total de aquisições) deveria ser pelo menos 60%. O exame foi repetido nos casos em que não foram atingidos os parâmetros de confiabilidade, até a aquisição destes de forma satisfatória.

3.9. Análise estatística

A análise dos dados foi dividida em etapas, especificadas a seguir:

I. Verificando se a variável EHT pode ser utilizada como um marcador de fibrose

Nesta etapa, a variável resposta foi EHT e a variável explicativa foi a classificação de Níamey, considerada padrão.

Para avaliar a existência de associação entre EHT e a classificação de Níamey, foram calculados coeficientes de correlação de Spearman.

Na análise do valor mediano da variável EHT, para avaliar se havia variação nos diferentes graus de fibrose obtidos por meio da classificação de Níamey, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de um procedimento de comparações múltiplas não paramétrico de Tukey.

II. Avaliando a relação entre a variável EHT e as características clínicas e laboratoriais

Nesta etapa, a variável resposta foi EHT e as variáveis explicativas foram as características clínicas e laboratoriais.

Para avaliar a existência de associação entre EHT e as demais variáveis, foram calculados coeficientes de correlação de Spearman. O mesmo foi feito para a classificação de Níamey.

Na análise do valor mediano da variável EHT, se havia diferença entre as diferentes categorias das variáveis explicativas, utilizou-se a) o teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney, se a variável explicativa em questão tinha apenas duas categorias ou b) o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido de um procedimento de comparações múltiplas não paramétrico de Tukey, se a variável explicativa em questão tinha mais do que duas categorias.

III. Obtendo um ponto de corte para EHT

Buscando estabelecer pontos de corte na medida de fibrose produzida pelo Fibroscan®, foram construídas curvas ROC, utilizando como padrão ouro a classificação sonográfica de Niamey.

Foram obtidos valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) do teste para detectar a presença de fibrose, a partir do ponto de corte para EHT.

IV. Avaliando a relação entre a ocorrência de fibrose e as características clínicas e laboratoriais

Nesta etapa, foram ajustados modelos de regressão logística, tendo como desfecho a variável fibrose - EHT (ausência de fibrose, se $EHT \leq 6,1$ kpa; presença de fibrose, se $EHT > 6,1$ kpa) e, por variáveis explicativas, as características clínicas e laboratoriais.

Inicialmente, foi realizada uma análise univariada, onde foram calculados o número e a porcentagem de pacientes que apresentaram fibrose segundo as categorias de cada uma das variáveis explicativas.

A seguir, para cada variável explicativa, foi ajustado um modelo de regressão logística univariada, a partir do qual obtivemos a estimativa inicial da *odds ratio*, do seu nível descritivo e do valor $-2x$ (logaritmo da verossimilhança), utilizado para avaliar a qualidade do ajuste do modelo.

Posteriormente, realizamos a análise multivariada. Dado o grande número de variáveis explicativas, utilizamos o método *stepwise forward* (Hosmer e Lemeshow, 1989). Segundo esse método, as variáveis explicativas são introduzidas uma a uma no modelo, da mais importante para a menos importante. A ordem de "importância" das variáveis é definida segundo o valor de $-2x$ (logaritmo da verossimilhança), obtido do modelo univariado (quanto menor esse valor, mais importante a variável em questão).

A cada passo do procedimento *stepwise forward*, uma nova variável era incluída no modelo e decidíamos se ela deveria permanecer ou não.

Utilizamos como critérios para decidir se uma determinada variável deveria permanecer ou não no modelo: a) o fato de o seu coeficiente ser significativo ou

marginalmente significativa (nível descritivo do teste de Wald $\leq$ 0.10), b) o fato de o modelo contendo essa variável ser significativamente “melhor” do que o modelo sem essa variável (para tanto, utilizou-se o teste da razão de verossimilhança, adotando um nível de significância de 0.10) e c) o bom senso naturalmente. Uma vez que a variável tenha satisfeito os critérios anteriores, ela permanecia no modelo e não era retirada em passos posteriores.

Após esse procedimento, foram testadas todas as interações possíveis entre as variáveis que permaneceram no modelo, duas a duas. Foram mantidas apenas as interações significantes. Posteriormente, apresentamos o modelo final ajustado.

Neste estudo, os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

O software utilizado para análise dos dados desta pesquisa foi R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

4. RESULTADOS

4.1. Análise descritiva

Foram incluídos 117 pacientes no estudo, com média de idade de 47 ± 15 anos. Todos os pacientes apresentaram marcadores para vírus das hepatites B e C, HIV e autoanticorpos negativos.

As avaliações clínica e laboratorial deste estudo estão expostas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. Em seguida, foi analisado em separado o estadiamento da fibrose hepática por US e EHT e realizadas comparações múltiplas entre os marcadores de fibrose e as variáveis.

4.1.1. Avaliação Clínica

A avaliação clínica, que incluiu sexo, faixa etária idade, forma clínica, esplenectomia, hipertensão portal e hemorragia digestiva alta, está apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Avaliação clínica dos pacientes portadores de EM (n = 117)

	frequência	%
Sexo		
Feminino	65	55,6
Masculino	52	44,4
Faixa etária		
15 a 38	39	33,3
39 a 54	39	33,3
55 a 89	39	33,3
Forma Clínica		
I	37	31,6
HI	12	10,3
HE	68	58,1
Esplenectomia prévia		
Não	74	63,2
Sim	43	36,8
Hipertensão portal		
Não	52	44,4
Sim	65	55,6
Hemorragia digestiva alta		
Não	64	54,7
Sim	53	45,3

4.1.2. Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial do estudo, incluindo dosagem de AST, ALT, GGT, FA, INR, albumina, hemácias, hemoglobina (Hb), leucócitos e plaquetas dos 117 pacientes, está disposta na tabela 2.

Tabela 2. Avaliação laboratorial dos pacientes portadores de EM (n= 117)

Variáveis	Mediana	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
AST (u/L)	30,8	35,0	16,9	12,0	111,0
ALT (u/L)	33,0	36,8	18,4	7,0	122,0
GGT (u/L)	56,0	74,7	60,9	13,0	390,0
Fosfatase alcalina (u/L)	196,0	209,2	118,0	22,0	689,0
INR	1,1	1,1	0,1	1,0	1,6
Albumina (g/dL)	3,9	3,9	0,4	3,2	5,2
Hemácias (10 ⁶ /uL)	4,7	4,7	0,7	3,0	6,2
Hb (g/dL)	13,6	13,9	5,2	1,0	43,5
Leucócitos (uL)	6430,0	6341,2	2371,8	1020,0	12000,0
Plaquetas (10 ³ /uL)	184,0	211,2	225,7	20,4	2170,0

(AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanino aminotransferase; GGT = gamaglutamiltransferase; FA = fosfatase alcalina; INR = índice internacional normatizado; albumina; hemácias; Hb = hemoglobina; contagem de leucócitos; contagem de plaquetas)

4.2. Estadiamento da fibrose hepática por ultrassonografia

O estadiamento da fibrose hepática na EM, obtido por US com base na classificação de Níamey (OMS), distribuiu os pacientes conforme disposto na tabela 3.

Tabela 3. Estadiamento da fibrose hepática segundo classificação sonográfica de Níamey

Níamey	n	%
A	40	34,2
B	4	3,4
C	4	3,4
D	24	20,5
E	18	15,4
F	27	23,1
Total	117	100

Dado o pequeno número de pacientes em algumas das categorias da classificação de Níamey (graus B e C), os dados foram reagrupados como especificado na tabela 4.

Tabela 4. Estadiamento da fibrose hepática com base na classificação reagrupada de Níamey

Níamey	Fibrose	n	%
A	Ausente (A)	40	34,2
BCD	Leve a moderado (LM)	32	27,4
EF	Intensa (I)	45	38,5
Total		117	100

Ausência de fibrose (A); fibrose leve à moderada (LM); fibrose intensa (I)

4.3. Determinação da fibrose hepática por elastografia transitória (EHT)

A figura 1 contém a distribuição dos valores da variável EHT. A média dos valores da EHT foi $9,9 \pm 8,4$ kPa, mediana de 8,0 kPa, valor mínimo de 2,9 kPa e valor máximo de 65,3 kPa. A grande maioria dos pacientes (92%) apresentou valores até 18 kPa e 67% destes até 10 kPa. Uma pequena parcela dos pacientes (8%) apresentou valores discrepantes dos demais, de 20,9 a 65,3 kPa (figuras 1-a e 1-b).

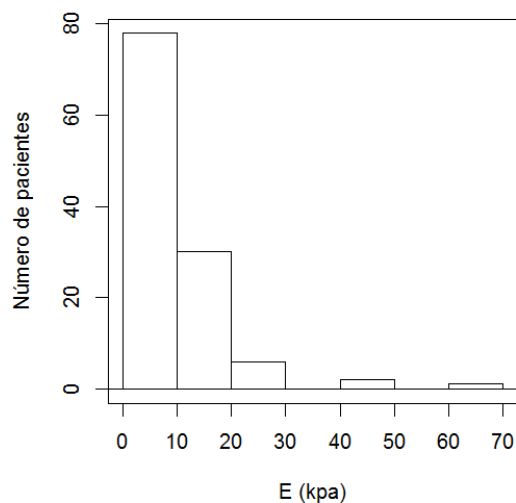


Figura 1-a. Histograma: fibrose hepática determinada por EHT nos portadores de EM

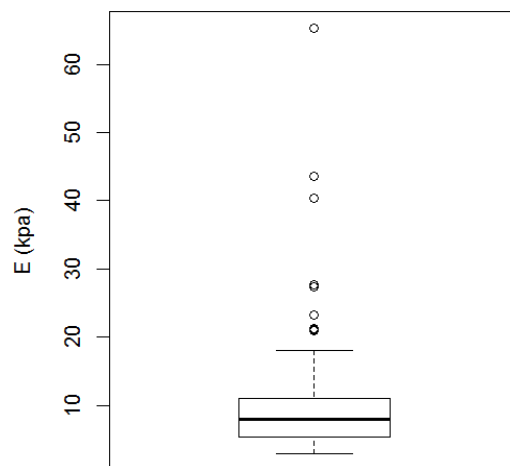


Figura 1-b. Box plot: fibrose hepática determinada por EHT nos portadores de EM

4.4. EHT como marcador de fibrose na EM (comparações múltiplas)

4.4.1. Relação entre a variável EHT e a forma clínica da EM

A relação entre os valores da EHT e a forma clínica nos pacientes com EM, está demonstrada na Figura 2 e as medidas descritivas dessa relação apresentadas na tabela 5.

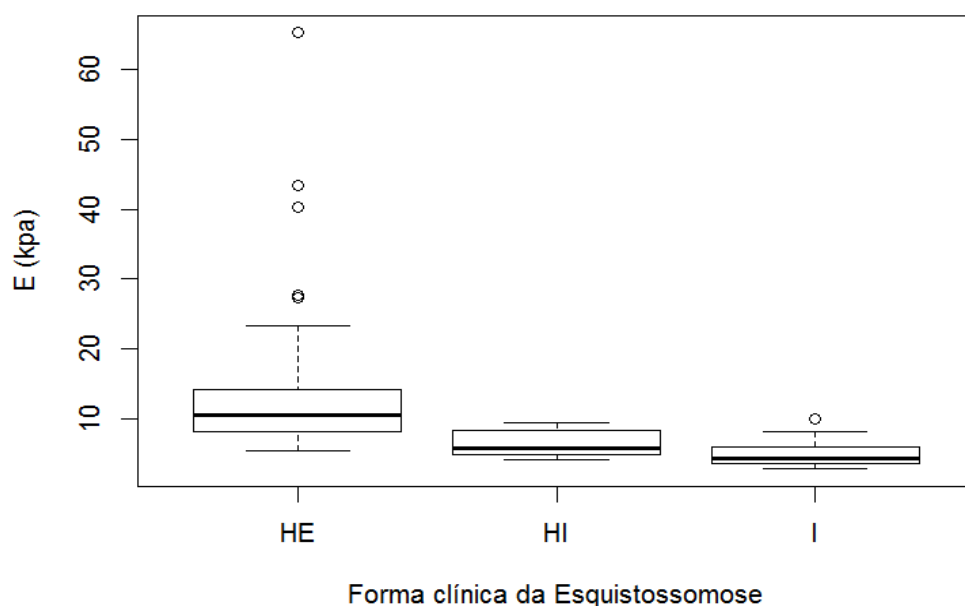


Figura 2. Box plot para EHT segundo a forma clínica

Tabela 5. Medidas descritivas para EHT segundo a forma clínica da EM (teste para comparação de distribuições de Kruskal-Wallis)

Variáveis	Mediana	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	N	p-valor	Comparações múltiplas
Forma clínica								
FI	4,4	4,9	1,6	2,9	10	37	<0,01	I ≠ HI
HI	5,8	6,5	1,9	4,1	9,4	12		I ≠ HE
HE	10,6	13,3	9,6	5,5	65,3	68		HI ≠ HE

(FI = forma intestinal da esquistossomose; HI = forma hepatointestinal da esquistossomose; HE = forma hepatoesplênica da esquistossomose)

Houve diferença estatisticamente significativa entre os valores da EHT nas 3 formas clínicas da esquistossomose ($p < 0,01$), confirmada através do teste de comparações múltiplas. Foram observados, na figura 2 e tabela 5, valores de EHT mais elevados nas formas clínicas mais avançadas, sendo maiores nas formas HI e HE.

4.4.2. Relação entre a variável EHT e as demais características clínicas e laboratoriais

A relação entre a EHT e as demais características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de EM está apresentada nas figuras 3a – h. As medidas descritivas dessas relações, além do nível descritivo (p-valor), estão apresentadas na tabela 6.

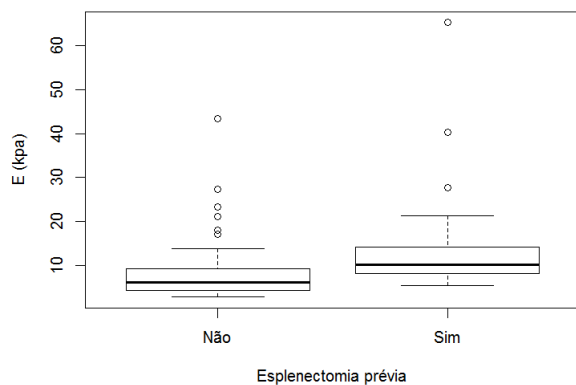


Figura 3 a. Relação EHT/esplenectomia

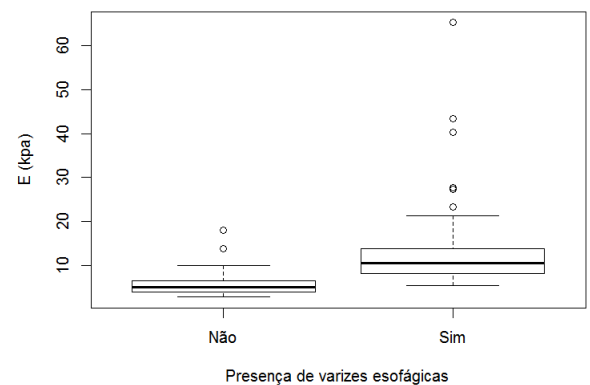


Figura 3b. Relação EHT/hipertensão portal

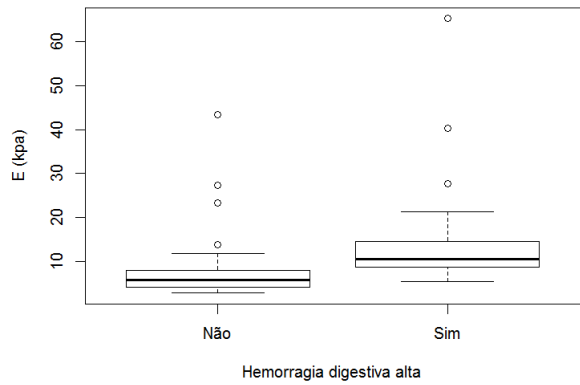


Figura 3c. Relação EHT/hemorragia digestiva alta

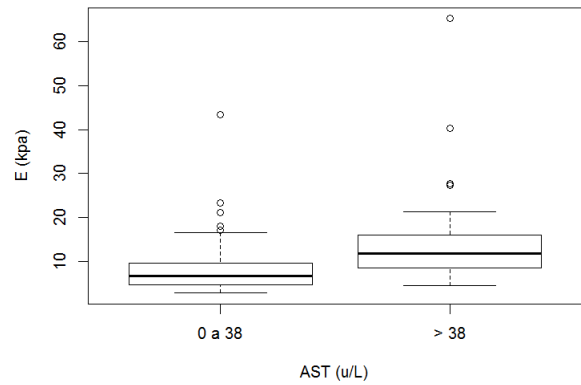


Figura 3d. Relação EHT/AST

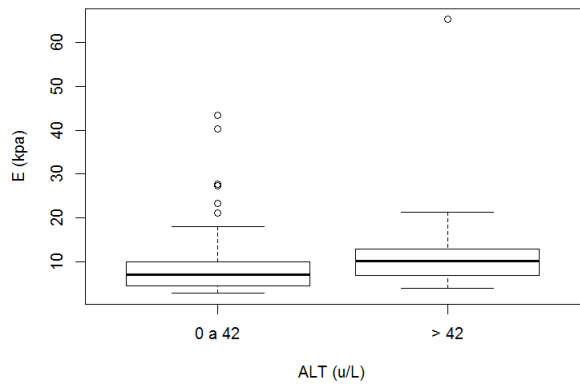


Figura 3e. Relação EHT/ALT

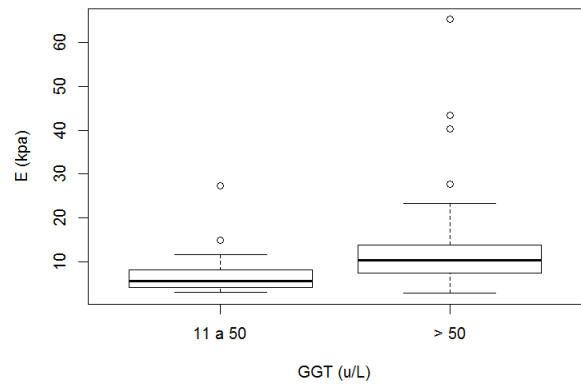


Figura 3f. Relação EHT/GGT

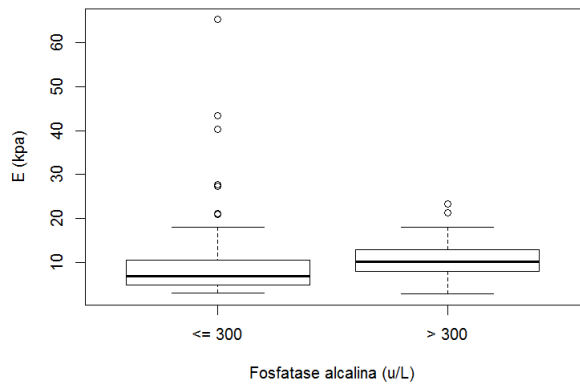


Figura 3g. Relação EHT/FA

Tabela 6. Medidas descritivas para EHT segundo as características clínicas e laboratoriais

Variáveis	Mediana	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	N	p-valor
Esplenectomia prévia							
Não	6,1	8	6,3	2,9	43,5	74	<0,01
Sim	10,1	13,2	10,3	5,5	65,3	43	
Hipertensão portal							
Não	5	5,8	2,7	2,9	18	52	<0,01
Sim	10,5	13,3	9,8	5,5	65,3	65	
Hemorragia digestiva alta							
Não	5,8	7,2	6,2	2,9	43,5	64	<0,01
Sim	10,6	13,3	9,4	5,5	65,3	53	
AST							
0 a 38	6.7	7.9	5.6	2.9	43.5	84	<0,01
> 38	11.9	15.0	11.7	4.5	65.3	33	
ALT							
0 a 42	7	9,1	7,5	2,9	43,5	79	<0,01
> 42	10,1	11,7	9,9	4	65,3	38	
GGT							
11 a 50	5,6	6,5	3,8	3	27,4	56	<0,01
> 50	10,3	13,1	10,1	2,9	65,3	61	
FA							
<= 300	7	9,7	9,2	3	65,3	90	<0,01
> 300	10,1	10,8	4,9	2,9	23,3	27	

(AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanino aminotransferase; GGT =gamaglutamil transferase; FA = fosfatase alcalina)

O valor mediano da EHT foi maior em pacientes que fizeram esplenectomia prévia ($p<0,01$), na presença de hipertensão portal ($p<0,01$) e hemorragia digestiva alta ($p<0,01$).

O valor da EHT também foi maior em pacientes com níveis maiores de AST, ALT, GGT e FA ($p<0,01$ em todos os casos).

4.4.3. Relação entre a variável EHT e a classificação de Níamey

Foi estabelecida a relação entre as variáveis que determinaram a fibrose hepática do estudo - EHT e a classificação reagrupada de Níamey – que está apresentada abaixo (figura 4 e tabela 7).

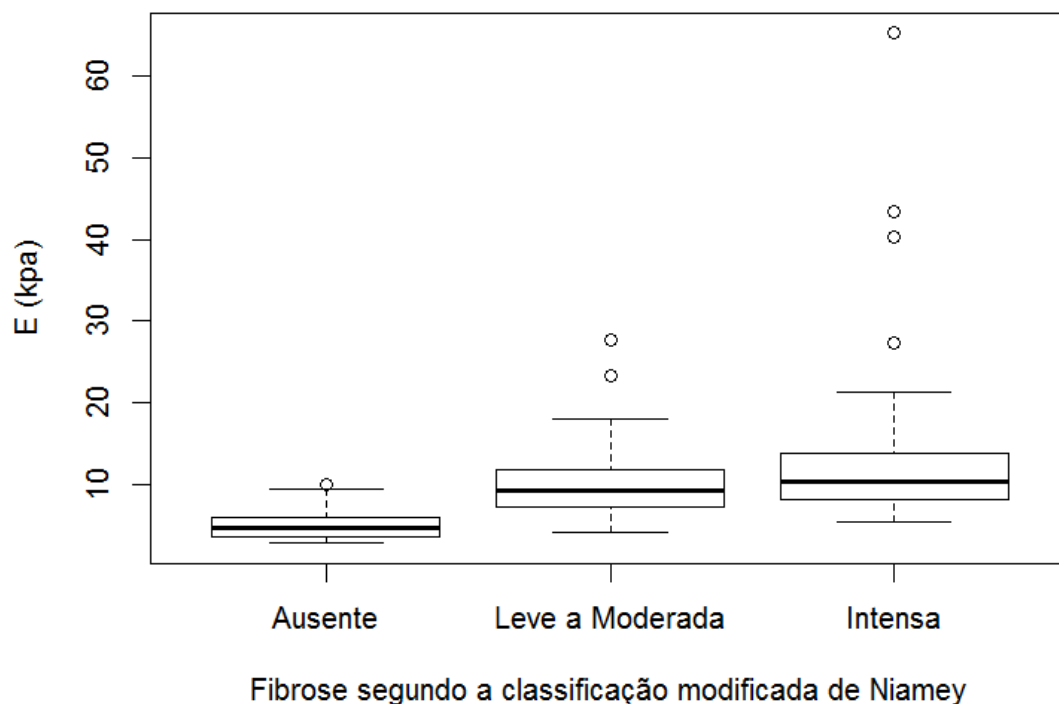


Figura 4. Relação entre EHT e a classificação reagrupada de Níamey

Tabela 7. Medidas da EHT segundo o grau de fibrose com base na classificação reagrupada de Níamey e resultados do teste de Kruskal-Wallis

Níamey	Mediana	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	N	p-valor	Comparações múltiplas
A	4,7	5,1	1,7	2,9	10,0	40	<0,001	A ≠ LM
LM	9,3	10,5	5,3	4,1	27,7	32		A ≠ I
I	10,3	13,8	11,1	5,5	65,3	45		LM = I

Ausência de fibrose (A); fibrose leve à moderada (LM) e fibrose intensa (I).

Nota-se, na figura 4 e na tabela 7, que, à medida que aumenta o grau de fibrose segundo Níamey, a mediana e a média de EHT aumentam, assim como os seus valores mínimo e máximo. No teste de comparações múltiplas houve diferenças significativas entre os grupos com fibrose ausente (A) e leve ou

moderada (LM) e entre os grupos com fibrose ausente (A) e intensa (I), quanto aos valores medianos de EHT ($p < 0,05$). Não foi detectada diferença significativa entre os grupos com fibrose leve ou moderada (LM) e intensa (I) ($p > 0,05$).

4.4.4. Correlação entre os marcadores de fibrose (EHT e Niamey) e as variáveis laboratoriais

A correlação entre os marcadores de fibrose analisados neste estudo - EHT e classificação de Niamey (reagrupada) – e as variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de EM foi estudada através do coeficiente de Spearman e está exposta na tabela 8.

Tabela 8. Coeficientes de correlação de Spearman (r) entre os marcadores de fibrose e as variáveis clínicas e laboratoriais

	EHT	Niamey	
Formas clínicas	0,77**	0,89**	
AST	0,56**	0,54**	
ALT	0,28**	0,31**	EHT/Niamey 0,67**
GGT	0,57**	0,45**	
Fosfatase alcalina	0,03	0,03	

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Formas clínicas da esquistossomose;

AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanino aminotransferase;

GGT = gamaglutamiltransferase; FA= fosfatase alcalina.

Nota: As variáveis AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina foram consideradas em sua forma contínua.

Aplicando-se o coeficiente de Spearman para os dois marcadores de fibrose hepática analisados no estudo, EHT e classificação de Niamey, observa-se correlação positiva e significativa ($p < 0,01$) ($r = 0,67$).

A EHT e o grau de fibrose de Niamey apresentam correlações fortes e diretas com as formas clínicas ($r \geq 0,77$) e moderadas e diretas com os níveis de AST e GGT ($0,45 \leq r \leq 0,56$).

4.5. Ponto de corte para EHT

Para estabelecer pontos de corte na medida da EHT, tendo como padrão ouro a classificação sonográfica de Niamey, a fibrose foi estratificada inicialmente em apenas duas categorias: ausente (grupo A) e presente (demais grupos).

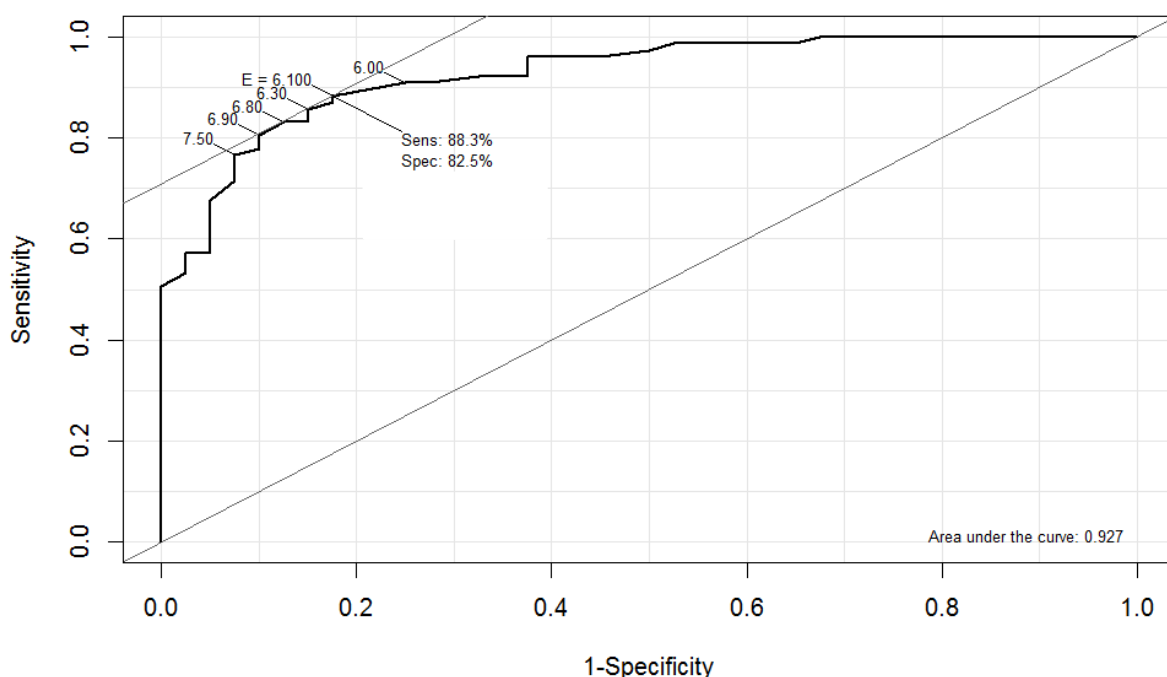


Figura 5. Curva ROC para a medida de fibrose por EHT, adotando a classificação de Niamey como padrão ouro

De acordo com a figura 5, o ponto de corte da EHT de 6,1 kPa apresentou a melhor relação entre sensibilidade e especificidade, correlação apresentada detalhadamente na tabela 9, junto com os valores de sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). A área sob a curva ROC (AUC) obtida foi bastante elevada (0,927), evidenciando que a EHT foi eficaz em detectar a fibrose esquistossomótica definida sonograficamente.

Tabela 9. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e preditivo negativo (VPN) para o ponto de corte da EHT 6,1 kPa, com base na classificação de Níamey

Níamey				
	Presente	Ausente	Total	
EHT > 6,1 kPa	68	7	75	VPP=90,6%
EHT ≤ 6,1 kPa	9	33	42	VPN= 78,6%
Total	77	40	117	Sensibilidade = 88,3%
				Especificidade = 82,5%
				Acurácia = 86,3%

Ausente: ausência de fibrose segundo a classificação de Níamey;
presente: presença de fibrose segundo a classificação de Níamey

A tabela 10 apresenta a correlação desse mesmo ponto de corte da EHT (6,1kPa) com as formas clínicas, que foram divididas em 2 grupos: 1º grupo - pacientes com forma intestinal (I) associados à forma hepatointestinal (HI), caracterizado por ausência de fibrose ou fibrose hepática leve e 2º grupo – pacientes com forma hepatoesplênica (HE), com fibrose hepática avançada.

Tabela 10. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), preditivo negativo (VPN) e acurácia para o ponto de corte da EHT 6,1 kPa, com base na forma clínica

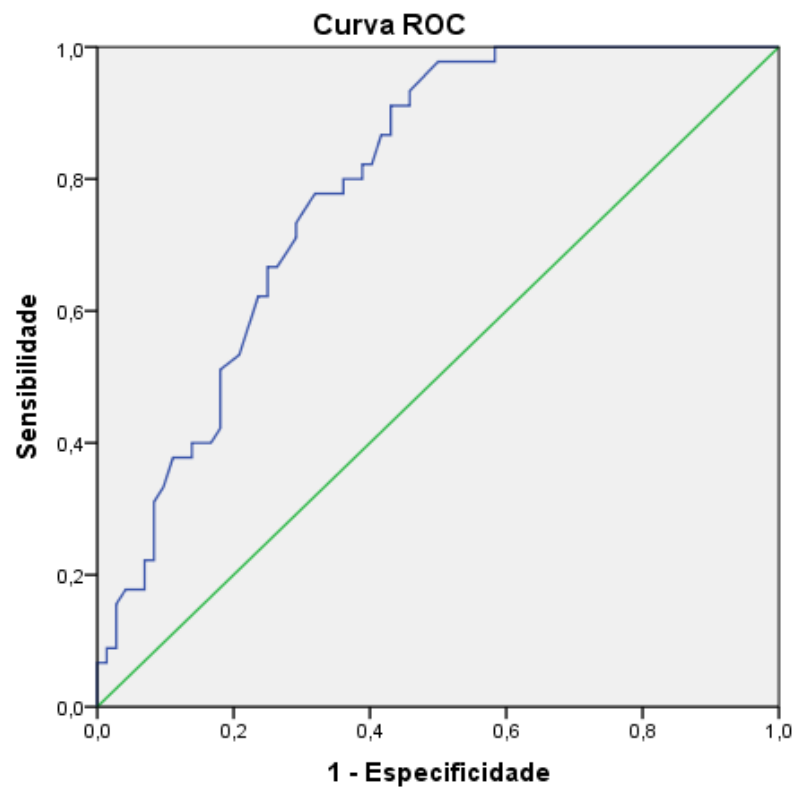
Formas Clínicas				
	HE	HI+I	Total	
EHT > 6,1 kPa	66	14	80	VPP = 82,5%
EHT ≤ 6,1 kPa	02	35	37	VPN = 94,5%
Total	68	49	117	Sensibilidade = 97%
				Especificidade = 71,4%
				Acurácia = 86,3%

Formas clínicas: intestinal (I); hepatointestinal (HI); hepatoesplênica (HE)

De acordo com a tabela 10, o ponto de corte da EHT de 6,1 kPa apresentou elevadas acurácia e sensibilidade, VPP e VPN na detecção da forma clínica HE dos portadores de EM, porém com menor especificidade (71,4%).

Para estabelecer um novo ponto de corte da EHT, com o objetivo de identificar a fibrose avançada, foi construída nova curva ROC, utilizando como padrão ouro a classificação de Níamey (figura 6). Os pacientes foram estratificados em dois grupos: 1º grupo: fibrose ausente, leve ou moderada – padrões A, B, C e D de Níamey; 2º grupo: fibrose avançada – padrões E e F de Níamey.

De acordo com a figura 6, o ponto de corte da EHT de 8,9 kPa apresentou a melhor relação entre sensibilidade e especificidade no diagnóstico da fibrose avançada segundo Niamey. Essa correlação é apresentada detalhadamente na tabela 11, junto com os valores de sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).



Os segmentos diagonais são produzidos por vínculos.

AUC = 0,791

Figura 6. Curva ROC para a medida de fibrose por EHT, adotando a classificação de Niamey como padrão ouro (para identificação de fibrose avançada)

Tabela 11. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e preditivo negativo (VPN) para o ponto de corte da EHT 8,9 kPa com base na classificação de Níamey

Fibrose avançada (Níamey)			
	Presente	Ausente	Total
EHT > 8,9 kPa	31	18	49
EHT ≤ 8,9 kPa	14	54	68
Total	45	72	117

VPP = 63%
VPN = 79 %
Sensibilidade = 69 %
Especificidade = 75 %
Acurácia = 0,791

Conforme observado na figura 6 e tabela 11, a área sob a curva ROC (AUC) obtida foi 0,791, evidenciando que a EHT foi eficiente para diagnosticar a fibrose hepática avançada segundo a classificação sonográfica de Níamey, porém com menor acurácia do que no diagnóstico da presença de fibrose (AUC= 0,927), conforme demonstrado na figura 5.

Dessa forma, embora a medida de EHT seja eficiente para diagnóstico de fibrose segundo a classificação sonográfica de Níamey, ela não foi tão eficiente para diferenciar a fibrose leve a moderada da fibrose intensa (I).

Assim, para as análises inferenciais subsequentes, a medida de fibrose produzida pelo fibroscan será classificada em apenas duas categorias, presente e ausente, utilizando o ponto de corte 6,1 kPa, que apresenta a melhor relação entre sensibilidade e especificidade.

4.6. Regressão logística para avaliar a relação entre EHT e as demais variáveis em estudo

Os parâmetros foram categorizados de acordo com os valores de corte especificados anteriormente para as variáveis contínuas. A tabela 12 apresenta, para cada uma das variáveis explicativas, o número e o percentual de pacientes com fibrose de acordo o critério adotado no estudo ($EHT > 6,1 \text{ kPa}$), as estimativas do modelo de regressão logística simples. As variáveis estão apresentadas segundo a sua “ordem de importância” na associação estatística com a ocorrência de fibrose, da mais importante para a menos importante, determinando a ordem de entrada da variável no modelo de regressão logística múltipla. A ordem de importância, do ponto de vista estatístico, é aqui determinada pelo valor de $-2\log\lambda$; quanto menor esse valor, mais bem ajustado está o modelo e mais significativa é a variável explicativa em questão. Todos os parâmetros que atingiram significância estatística na análise univariada ($p < 0,05$) foram selecionados para avaliação multivariada.

Tabela 12. Distribuição do número e percentual de pacientes com fibrose ($EHT > 6,1 \text{ kPa}$), segundo as categorias das variáveis explicativas e estimativas da análise univariada

Variáveis explicativas	N	Com fibrose	% com fibrose	OR	p-valor	$-2\log\lambda$	ordem*
Forma clínica							
FI	37	6	16,2	1,0		79,53	1
HI	12	5	41,7	3,7	0,076		
HE	68	64	94,1	82,7	<0,001		
Hipertensão portal							
Não	52	14	26,9	1,0		90,63	2
Sim	65	61	93,8	41,4	<0,001		
Hemorragia digestiva alta							
Não	64	24	37,5	1,0		101,71	3
Sim	53	51	96,2	42,5	<0,001		
Esplenectomia prévia							
Não	74	34	45,9	1,0		118,28	4
Sim	43	41	95,3	24,1	<0,001		
GGT							
11 a 50	56	22	39,3	1,0		122,45	5
> 50	61	53	86,9	10,2	<0,001		

Tabela 12. Distribuição do número e percentual de pacientes com fibrose (EHT>6,1kPa), segundo as categorias das variáveis explicativas e estimativas da análise univariada (continuação)

Variáveis explicativas	N	Com fibrose	% com fibrose	OR	p-valor	-2logλ	ordem*
AST							
0 a 38	84	46	54,8	1,0		140,06	6
> 38	33	29	87,9	6,0	0,002		
ALT							
0 a 42	79	44	55,7	1,0		144,80	7
> 42	38	31	81,6	3,5	0,008		
FA							
<= 300	90	53	58,9	1,0		147,78	8
> 300	27	22	81,5	3,1	0,038		

* ordem de entrada no modelo multivariado; (FI forma intestinal da esquistossomose; HI forma hepatointestinal da esquistossomose; HE forma hepatoesplênica da esquistossomose; AST = aspartato aminotransferase; GGT = gamaglutamiltransferase; ALT = alanino aminotransferase; FA= fosfatase alcalina)

Tabela 13. Estimativas do modelo final de regressão logística múltipla ajustado pelo procedimento *stepwise forward* para a presença de fibrose segundo EHT > 6,1 kPa

	Coeficiente	Erro padrão	Valor de z	p-valor	OR
Intercepto	-0,5	1,0	-0,5	0,639	0,6
Forma clínica					
I					1,0
HI	0,9	0,8	1,1	0,253	2,5
HE	3,7	0,7	5,0	<0,001	38,6
GGT					
11 a 50					1,0
> 50	1,2	0,6	1,9	0,057	3,4

(FI forma intestinal da esquistossomose; HI forma hepatointestinal da esquistossomose; HE forma hepatoesplênica da esquistossomose; GGT = gamaglutamiltransferase)

A tabela 13 apresenta as estimativas do modelo final ajustado. Notamos que pacientes com a forma clínica HE têm maior chance de ter fibrose definida por EHT do que pacientes com a forma I ($p < 0,01$).

Foi observado também que pacientes com níveis de GGT maiores do que 50 têm mais chance de ter fibrose por EHT do que pacientes com níveis normais, embora essa associação tenha sido apenas marginalmente significativa ($p = 0,057$).

5 DISCUSSÃO

A esquistossomose se constitui em um dos principais problemas de saúde pública no mundo e no Brasil, representando significativo risco particularmente no nordeste do Brasil (WHO, 2014; Silva *et al.*, 2011; Katz & Peixoto, 2000; Barbosa *et al.*, 2010; Gryseels, 2012; Scholte *et al.*, 2014).

Seu evento patogênico mais importante é a formação do granuloma hepático e a fibrose hepática periportal (Symmers, 1951), que produz distintas apresentações, desde formas com ausência de fibrose ou fibrose hepática leve (FI e HI) até formas mais graves da doença (HE), sendo a morbimortalidade secundária à fibrose hepática e subsequente hipertensão portal (Katz & Peixoto, 2000).

Assim, foi demonstrado que o espessamento periportal detectado na US corresponde à fibrose periportal encontrada nos exames histopatológicos (Katz N, Peixoto SV, 2000), correlacionando-se diretamente com as condições clínicas e os riscos de complicação pela doença (Thomas *et al.*, 1997). A OMS propôs uma classificação sonográfica de grande importância para graduação da fibrose, que vem sendo aplicada por mais 20 anos em todo o mundo (Niamey, 1996).

Posteriormente foi desenvolvido o FibroScan® (Echosens, França), o primeiro dispositivo para medir a elasticidade hepática como alternativa à biópsia nas doenças hepáticas crônicas, especialmente a hepatite C (Sandrin *et al.*, 2003). Contudo, são escassos os estudos que avaliam a aplicabilidade da elastografia hepática na EM (Veiga *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2018; Carvalho Santos *et al.*, 2018).

Com o objetivo de correlacionar o grau de rigidez hepática obtido por EHT com o grau de fibrose determinado através da US (protocolo de Niamey, OMS) e com as formas clínicas de pacientes portadores de EM, realizamos esta pesquisa.

Desse modo, trata-se de um estudo transversal com inclusão prospectiva, com avaliação de 117 pacientes portadores de EM, cadastrados no ambulatório de hepatologia do hospital universitário da Universidade Federal de Alagoas e pacientes de busca ativa em municípios alagoanos de elevada endemicidade para esquistossomose. Desses, 66 eram do sexo feminino (55,6%) e 51 do sexo

masculino (44,4%), com média de idade de 47 ± 15 anos, mínima de 15 e máxima de 89 anos.

Em geral, a faixa etária com maiores índices de infecção está compreendida entre 15 e 20 anos, período em que também há maior eliminação de ovos nas fezes. Os indivíduos vão acumulando contínuas infecções em áreas endêmicas (Vitorino *et al.*, 2012). Neste estudo, dois terços da casuística (78 pacientes) tinham idade acima dos 38 anos, com infecção mais antiga e fibrose hepática já estabelecida.

Nesta pesquisa foi observado um predomínio da forma HE com 68 pacientes (58,12%), seguida da FI, 37 pacientes (31,62%) e da forma HI, 12 pacientes (10,25%), dados esses diferentes de outros estudos, que apontam a FI como a apresentação clínica predominante em áreas endêmicas (Coura-Filho P, 1997; Fernandes *et al.*, 2013).

Assim sendo, essa diferença está relacionada à constituição de nossa casuística, que em grande parte foi proveniente do ambulatório de hepatologia do hospital universitário da UFAL, para onde são referenciados os casos mais graves e de maior interesse para nosso estudo na avaliação da fibrose hepática. Os pacientes da FI foram oriundos de busca ativa em municípios alagoanos de alta endemicidade de EM, que, pareados no grupo, constituíram o grupo controle, pelo fato de não apresentarem fibrose hepática definida por US.

Entretanto, estudos anteriores demonstraram considerável redução no número de formas graves da EM em zonas endêmicas, após a terapia específica para EM (De Jesus AR *et al.*, 2000, Elsherif Y *et al.*, 2015), enquanto as formas mais avançadas são mais prevalentes nos ambulatórios especializados, conforme observado em nossa pesquisa. Todos os 117 pacientes deste estudo realizaram tratamento específico anterior, no entanto a maioria foi tratada na fase avançada da doença ou sofreu nova exposição e recontaminação pós-terapia, o que justifica a progressão da doença.

Foi observada em 55,6% (65/117) dos pacientes avaliados a presença de hipertensão portal e em 45,3 % (53/117) havia antecedente de hemorragia digestiva alta, característica clínica comum das formas avançadas da esquistossomose (Andrade ZA *et al.*, 1992; Veiga *et al.*, 2017). O alargamento fibroso portal, com parcial ou total destruição dos ramos da veia porta e preservação das estruturas ductais e arteriais, é demonstrado na histologia desses pacientes.

Na EM usualmente o parênquima hepático mantém a arquitetura lobular e acinar preservada, apesar de ser dissecada por longos e finos septos fibrosos (Grimaud & Borojevic, 1977; Andrade, 1992), o que mantém os marcadores bioquímicos de função hepática dentro da normalidade. Em nosso estudo foram verificadas em sua maioria discretas alterações das aminotransferases, GGT e FA. Os maiores valores de GGT e FA foram observados nos pacientes em fases mais avançadas da doença e foram concordantes com relatos anteriores (Parise & Rosa, 1992; Wyszomirska, 1999; Pereira *et al.*, 2010; Amaral *et al.*, 2002; Wu *et al.*, 2018).

Foi sugerido que a alta carga parasitária seja um dos mecanismos de elevação de aminotransferases na EM. Observa-se, mesmo na fase HE, normalidade ou discreta elevação de aminotransferases, geralmente não ultrapassando duas vezes o valor normal naqueles casos de fibrose periportal mais acentuada (França *et al.*, 1993).

No estudo de Vianna *et al.* (1989), analisando 132 biópsias de pacientes portadores de EM na forma HE, foi encontrado, em 55,3% dos casos, um espectro de lesões nos ductos biliares, sendo estas: fibrose periductal, hiperplasia do epitélio do ducto biliar, degeneração do ducto biliar e proliferação ductular marginal.

A elevação das enzimas hepáticas canaliculares ocorre inicialmente pela presença de granulomas em espaços porta, que vão estimular a formação de anticorpos e provocar lesão ductular por meio de infiltrado inflamatório. É a lesão ductular que irá estimular a síntese de FA e GGT. Essas alterações revertem com o tratamento específico, porém, mais tardiamente, a acentuação das traves de fibrose em torno dos ramos portais causa distorção dos ductos biliares contíguos e as elevações de FA e GGT se tornam irreversíveis, sendo manifestação da doença avançada (Barreto, 1971; Ganc, 1974; Mansour *et al.*, 1982). No entanto, o estudo de Amaral *et al.* (2002) não encontrou correlações positivas entre as alterações portais e periportais presentes na US e valores aumentados da GGT e também não houve correlação positiva entre essa enzima e a carga parasitária.

Considerada padrão ouro, a biópsia hepática em cunha é o método de maior acurácia para avaliação da fibrose periportal, no entanto requer intervenção cirúrgica, e a biópsia por agulha nem sempre apresenta um cenário histopatológico verdadeiro, porque a fibrose periportal, apesar de difusa, varia de intensidade ao longo do parênquima hepático (Silva CC *et al.*, 2011). Além disso, uma segunda

biópsia ou a repetição desta é dificilmente realizada devido à natureza invasiva do procedimento e riscos associados (Zhao *et al.*, 2014).

Diante dessas limitações, maior atenção tem sido dada aos métodos não invasivos que podem detectar fibrose clinicamente significativa (Homeida *et al.*, 1988; Parise & Rosa, 1992; Castéra, 2011; Esmat *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2014; Veiga *et al.*, 2017; Carvalho Santos *et al.*, 2018).

Entre os métodos não invasivos, a US tem sido, por vários anos, o método mais frequentemente utilizado para o diagnóstico das lesões hepáticas e esplênicas provocadas pela esquistossomose, demonstrando um típico padrão de anormalidades (Homeida *et al.*, 1988), incluindo especialmente espessamento ao longo das paredes da veia porta e seus ramos, caracterizado por bandas ecogênicas periportais (Richter J *et al.*, 1996). Há uma gama de estudos demonstrando a correlação em 100% dos casos da fibrose periportal detectada por US com a biópsia hepática, como no estudo de Homeida (Homeida *et al.*, 1989) Outros estudos também comprovaram essa forte correlação (Hatz *et al.*, 1992).

O protocolo sonográfico recomendado pela OMS, que permite a utilização do padrão qualitativo e/ou quantitativo para graduação da fibrose esquistossomótica, tem sido aplicado com frequência crescente, de 43,75% nos anos de 2001 a 2004 para 84,61% em 2009 a 2012 (Niamey Work Group, Richter *et al.*, 1996). Os resultados obtidos utilizando o padrão qualitativo do protocolo de US são relatados em 38/41 estudos, enquanto as medidas quantitativas das paredes dos ramos portais foram aplicados em 19/41 e seus resultados relatados em apenas 2/41 estudos (el Scheich *et al.*, 2014). A utilidade prática da abordagem qualitativa do protocolo da OMS é confirmada por sua ampla aceitação, reprodutibilidade, avaliação da evolução da patologia e comparabilidade entre diferentes contextos (el Scheich *et al.*, 2014).

Adotamos como padrão ouro em nosso estudo a classificação sonográfica de Niamey (Niamey Work Group 1996), padronizada pela OMS e aplicamos a avaliação qualitativa dessa classificação por apresentar resultados mais consistentes com a clínica e já ter sido utilizada por outros autores (Santos *et al.*, 2007; Fernandes *et al.*, 2013; el Scheich *et al.*, 2014; Carvalho Santos *et al.*, 2018).

Aplicando a classificação de Níamey em nossos pacientes, obtivemos os seguintes resultados: 34,2% apresentavam o padrão A (sem fibrose ao US); 3,4% padrões B e C; 20,5% padrão D; 15,4% padrão E e 23,1% padrão F. Devido ao pequeno número de pacientes em algumas das categorias das classificações de Níamey (padrões B e C), os pacientes foram reagrupados em: padrão A, que corresponde à ausência de fibrose (34,2%); padrões BCD, que equivalem à fibrose leve e moderada (LM) e juntos tiveram um valor mais representativo (27,4%); padrões EF, que representam fibrose intensa (I) e, neste estudo, correspondeu a 38,5% dos pacientes. Essa estratificação permitiu uma melhor avaliação da fibrose hepática em nosso estudo, sendo utilizada também por outros autores. Carvalho Santos *et al.* (2018), à semelhança do nosso estudo, reagruparam para fins estatísticos a classificação sonográfica, aplicando a classificação qualitativa de Níamey. No entanto, estudaram somente os graus moderado e avançado do protocolo de Níamey (C, D, E e F) na comparação com as medidas do p-shear wave.

Em nosso estudo foi observada uma correlação forte e direta entre a classificação sonográfica de Níamey e a forma clínica ($r=0,89$), que valida essa classificação como referência para o estadiamento da esquistossomose. Na avaliação de 12 anos da classificação sonográfica de Níamey, el Scheich *et al.* (2014) avaliaram 60 estudos, envolvendo 37.424 pacientes de 15 países, entre estes o Brasil, que mostraram em sua maioria uma forte correlação com a forma clínica da esquistossomose. Prata *et al.* (2009), avaliando 411 pacientes portadores de EM do Estado da Bahia, observaram forte correlação dos achados sonográficos com a morbidade da doença, dados estes que validam a importância da US no diagnóstico da fibrose esquistossomótica.

Para avaliação da elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crônicas, foi proposta a elastografia hepática por Fibroscan® (Echosens, França), sendo o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a fibrose hepática como alternativa à biópsia (Sandrin *et al.*, 2003). A EHT foi validada em algumas doenças hepáticas como hepatites virais B e C e NASH (Castéra L, 2015; Zhang *et al.*, 2019; Brener S, 2015). Entretanto, em outras patologias, a EHT ainda requer validação e definição de sua acurácia. Na EM, doença eminentemente fibrosante do parênquima hepático, os estudos são limitados, com inclusão de hepatopatia crônica de etiologia mista ou aplicação de métodos de elastografia ainda não totalmente validados na

hepatologia, comparando técnicas realizadas pelo mesmo operador (Esmat *et al.*, 2013; Veiga *et al.*, 2017; Ramzy *et al.*, 2017; Carvalho Santos *et al.*, 2018), o que aponta para a necessidade de estudos com metodologia adequada.

Em nossa casuística, os pacientes foram estratificados por forma clínica da doença, incluindo o maior número de casos de pacientes com a forma HE, portanto com fibrose hepática bem estabelecida. A inclusão de pacientes da forma intestinal objetivou parear pacientes com EM de base, mas sem fibrose, constituindo, dessa forma, o grupo controle para fibrose esquistossomótica. As hepatopatias de etiologia mista foram excluídas através da ausência de etilismo, pesquisa negativa de marcadores virais e de autoimunidade e ausência de doença hepática gordurosa no exame ultrassonográfico.

Em nosso estudo, a média dos valores da EHT foi $9,9 \pm 8,4$ kPa, mediana de 8,0 kPa. A grande maioria dos pacientes (92%) apresentou valores até 18 kPa e 67% destes até 10 kPa. Uma pequena parcela dos pacientes (8%) apresentou valores discrepantes dos demais, de 20,9 a 65,3 kPa.

De forma semelhante, Shiha *et al.* (2016), avaliando 30 pacientes com EM pura, forma HE em 90% dos casos, obtiveram valores da mediana da EHT por Fibroscan® de 9,4 Kpa. No entanto, Wu *et al.* (2018), ao estudar 73 pacientes com esquistossomose japonesa, com fibrose hepática graduada por histologia segundo a classificação de Metavir, sendo 37 destes diagnosticados como F3 e F4, encontraram valores da mediana da EHT mais elevados em sua casuística (13,50 kPa).

Na avaliação dos resultados da EHT de acordo com as formas clínicas da EM, foi observada uma correlação forte e direta entre a EHT e a forma clínica (coeficiente de Spearman $r=0,77$). Na forma intestinal, os valores da EHT apresentaram mediana de 4,4 kPa; na forma HI, mediana de 5,8 kPa e na forma HE, mediana de 10,6 kPa. Os valores da EHT mais elevados nas formas clínicas mais avançadas, formas HI e HE, permitiram diferenciação entre as formas clínicas da esquistossomose com significância estatística ($p<0,01$), apontando para a diferenciação da fibrose esquistossomótica pela EHT.

Ao relacionarmos a EHT com os aspectos clínicos característicos das diferentes formas de EM, foram observados maiores valores nos pacientes com

quadro mais avançado da EM, sendo estes: grupo que realizou esplenectomia prévia (indicada pelo hiperesplenismo) em relação ao grupo sem esplenectomia - mediana da EHT = 10,1 kPa x 6,1 kPa; grupo com hipertensão portal em relação ao grupo sem hipertensão portal – mediana da EHT = 10,5 kPa x 5 kPa; pacientes com antecedente de hemorragia digestiva alta – mediana de EHT = 10,6 kPa x 5,8 kPa, encontrada nos pacientes sem antecedentes hemorrágicos. Todas as correlações apresentaram significância estatística ($p < 0,01$).

Na avaliação laboratorial, foram verificados maiores valores na EHT nos pacientes que apresentaram elevação de enzimas hepáticas AST, ALT, GGT e FA, como se observa a seguir: grupo com elevação de AST em relação ao grupo com valores normais - mediana da EHT 11,9 kPa x 6,7 kPa; o mesmo observado na relação com ALT, 10,1 kPa x 7 kPa; GGT 10,3 kPa x 5,6 kPa e FA 10,1 kPa x 7 kPa.

Neste estudo, a contagem de plaquetas sofreu interferência da esplenectomia realizada em 43 dos 68 pacientes com forma HE. Esta contagem apresentaria valores bastante inferiores nos pacientes com forma HE, caso estes não tivessem sido submetidos à esplenectomia. Dessa forma, optamos por não considerar a contagem de plaquetas e os marcadores séricos APRI e FIB-4, também dependentes das plaquetas, na avaliação da fibrose hepática desses pacientes.

Todas essas diferenças na correlação da EHT com as características clínicas e laboratoriais apresentaram significância estatística ($p < 0,01$).

De forma semelhante, Wu *et al.* (2018) compararam o grau de fibrose hepática definido por histologia com os valores da EHT (Fibroscan®) e os parâmetros laboratoriais em 73 pacientes portadores de esquistossomose japônica. Observaram correlação positiva entre os níveis de AST, FA e GGT.

Analisando a relação da fibrose hepática definida pelos dois marcadores adotados neste estudo, classificação sonográfica de Niamery e EHT, os nossos dados nos mostraram que os pacientes com ausência de fibrose ao US (A) apresentaram na elastografia por Fibroscan® mediana de 4,7 KPa; fibrose leve a moderada pelo US (LM) 9,3 kPa e nos pacientes com fibrose intensa ao US (I) obtivemos valor da mediana da EHT de 10,3 KPa. Houve diferença significativa entre os grupos com ausência de fibrose ao US (A) e fibrose leve ou moderada (LM) e entre os grupos com ausência de fibrose (A) e fibrose intensa (I), quanto aos

valores medianos de EHT ($p < 0,05$). No entanto, a EHT não foi capaz de diferenciar os pacientes com fibrose leve a moderada (LM) daqueles com fibrose intensa (I).

Nossos achados, utilizando a US no estadiamento da fibrose hepática esquistossomótica, mostram resultados semelhantes aos encontrados no estudo desenvolvido por Wu *et al.* (2018), em 73 pacientes portadores de esquistossomose japônica, comparando a biópsia hepática com a EHT. Os valores da EHT encontrados por esses autores foram um pouco acima dos nossos: o grupo com ausência de fibrose histológica apresentou média de $6,1 \pm 1,7$ KPa, o grupo com fibrose histológica moderada obteve média de $10,9 \pm 5,3$ kPa e no grupo com fibrose intensa a média dos valores da EHT variou de $15,8 \pm 4,9$ KPa a $42,0 \pm 25,5$ kPa. Os autores concluíram que o Fibroscan® foi capaz de predizer a fibrose hepática em pacientes com esquistossomose

Em estudo brasileiro, Veiga *et al.* (2017), avaliando 30 pacientes com esquistossomose, apenas na forma HE, encontraram valores pouco menores da EHT em relação ao nossos (mediana de 9,7 kPa) e foram comparados com portadores de cirrose hepática pelo VHC (mediana de 27 kPa).

De modo semelhante, Carvalho Santos *et al.* (2018) compararam os achados do pSWE com os sonográficos para predizer fibrose periportal significativa. Nesse estudo, realizado por um único operador para ambas as técnicas, foram incluídas apenas as formas moderada e avançada da classificação de Níamey (C, D, E e F) e encontraram valores médios da elastografia por pSWE significativamente maiores nas formas avançadas do que na fibrose moderada, à semelhança dos nossos achados na correlação da EHT por Fibroscan® com a classificação de Níamey nas diversas formas clínicas da EM.

Diferente dos nossos achados, em estudo de Shiha *et al.* (2016), que também usaram a US como *gold standard*, com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica da EHT por Fibroscan® em 30 pacientes com EM pura, a EHT somente apresentou correlação com as fases avançadas de fibrose em 8/25 (32,0%) e 9/27 (33,3%) dos pacientes com forma HE com varizes esofágicas e esplenomegalia, respectivamente. Os autores concluíram que a EHT não foi útil no diagnóstico de fibrose hepática esquistossomótica.

A análise bivariada foi usada para estimar o coeficiente de correlação de Spearman entre os marcadores de fibrose (EHT e Níamey) e os parâmetros clínicos e laboratoriais. Observamos que a EHT e o grau de fibrose segundo o protocolo de Níamey apresentam, entre si, uma correlação positiva e significativa ($r = 0,67$), ou seja, à medida que o grau de fibrose segundo a classificação sonográfica de Níamey aumenta, também se elevam os valores da EHT.

As correlações dos marcadores de fibrose hepática adotados no estudo (EHT e US) foram fortes e diretas com a forma clínica ($r > 0,77$), e moderadas e diretas com os níveis de AST e GGT ($0,45 \leq r \leq 0,56$), ou seja, à medida que a forma clínica se torna mais grave, aumenta o valor da EHT e o grau de fibrose de Níamey. Analogamente, à medida que aumentam os valores de EHT ou o grau sonográfico de fibrose, aumentam os níveis de AST e GGT.

As correlações positivas e significantes da EHT acima descritas, principalmente com a forma clínica e com a classificação sonográfica de Níamey, adotada pela OMS e validada através de inúmeros estudos, permitem inferir que a elastografia hepática por Fibroscan® é eficaz na avaliação da fibrose hepática esquistossomótica.

A correlação entre a EHT e a classificação sonográfica de Níamey foi analisada e a área sob a curva ROC (AUC) foi usada para avaliar a eficácia diagnóstica da elastografia. Para estabelecer um ponto de corte da EHT no diagnóstico da fibrose hepática esquistossomótica, usando como padrão ouro o protocolo de Níamey, a classificação foi modificada para duas categorias: fibrose ausente ou presente. O ponto de corte da EHT encontrado para inferir a presença fibrose foi 6,1 kPa, que apresentou a melhor relação entre sensibilidade, especificidade, VPP e VPN (88,3%, 82,5%, 90,6%, 78,6%, respectivamente). O valor da AUC para medida da fibrose por EHT, considerando como padrão ouro o protocolo de Níamey, foi bastante elevado (0,927), o que prova sua eficácia no diagnóstico da fibrose esquistossomótica.

Nova curva ROC foi construída, utilizando como padrão ouro a classificação de Níamey, com o objetivo de encontrar um ponto de corte que identificasse a fibrose avançada. Os pacientes foram estratificados em dois grupos: fibrose ausente, leve ou moderada (padrões A, B, C e D de Níamey) e fibrose avançada

(padrões E e F de Níamey). O ponto de corte da EHT encontrado para inferir a presença de fibrose avançada foi 8,9 kPa, que apresentou a melhor relação entre sensibilidade, especificidade, VPP e VPN (69%, 75%, 63%, 79%, respectivamente). Dessa forma, observamos que a EHT foi eficiente em diferenciar a fibrose hepática avançada segundo a classificação sonográfica de Níamey (AUC = 0,791), porém com menor acurácia do que no diagnóstico da presença de fibrose (AUC = 0,927).

Dessa forma, observamos que a melhor utilidade da EHT seria excluir a presença de fibrose avançada (VPN = 79%), a exemplo do que ocorre com esse método na avaliação da cirrose hepática na hepatite C (Castera, 2011). Essa característica de melhor desempenho do VPN também foi observada por Wu *et al.* (2018) na esquistossomose japônica. Correlacionando a EHT com a biópsia hepática e adotando um valor de *cut-off* mais elevado (9,5 kPa) para identificação da fibrose avançada, encontraram sensibilidade de 95%, especificidade de 72%, VPP 78% e VPN 93% para a EHT. Entretanto, em nosso estudo, a tentativa de utilizar pontos de corte com valores de EHT mais elevados (acima de 8,9 kPa) para identificação da fibrose avançada, foi acompanhada de perda considerável da sensibilidade e da especificidade do exame, não conseguindo atingir os valores de VPN encontrados por Wu *et al.* (2018).

O melhor desempenho do ponto de corte no diagnóstico da fibrose esquistossomótica pela EHT foi 6,1 kPa, que se correlacionou diretamente com as formas clínicas, que foram divididas em dois grupos: pacientes com fibrose leve e moderada (FI e HI) e pacientes com fibrose avançada (HE). Foram observados, nessa correlação, sensibilidade 97%, especificidade 71,4%, VPP 82,5%, VPN 94,5% e acurácia 89,7%, o que nos permite inferir que a EHT é capaz de diferenciar as formas clínicas iniciais da avançada, fato este confirmado no modelo final ajustado da análise de regressão logística.

Segundo esse modelo, os pacientes portadores de esquistossomose na forma HE têm maior chance de apresentar fibrose definida por EHT do que os pacientes com forma intestinal, com significância estatística. O mesmo foi observado em relação aos níveis de GGT, ou seja, os pacientes com aumento dos níveis dessa enzima têm maior chance de apresentar fibrose definida por EHT, embora com menor significância estatística. A forma clínica se destacou, neste estudo, como a

variável de maior associação com a presença da fibrose hepática definida por elastografia.

Este estudo, em pacientes portadores de EM, demonstrou que a EHT por Fibroscan® teve correlação direta com a classificação sonográfica adotada pela OMS, como também com as formas clínicas dessa patologia, podendo ser considerada como uma potencial ferramenta no diagnóstico não invasivo da fibrose esquistossomótica.

Entretanto, nossa pesquisa apresentou como limitação o número reduzido de pacientes com padrões de fibrose leve e moderada da classificação de Níamey, visto que a maioria dos pacientes foi procedente do ambulatório de hepatologia, para onde são referenciadas as formas avançadas e mais prevalentes deste estudo. Deste modo, novas pesquisas são necessárias, com um número mais significativo de pacientes com todos os padrões de fibrose segundo a classificação sonográfica de Níamey (padrão ouro pela OMS), para avaliarmos mais amplamente a correlação entre a graduação sonográfica e a EHT na esquistossomose e sua aplicação na prática clínica.

Futuros estudos, em âmbitos nacional e global, são necessários à validação da EHT na esquistossomose, estabelecendo sua real importância no diagnóstico e prognóstico dos pacientes acometidos por essa endemia.

6. CONCLUSÕES

1. A elastografia hepática transitória (EHT) apresentou forte correlação com as formas clínicas da esquistossomose mansônica (EM), sendo obtidos valores da EHT mais elevados nas formas clínicas mais avançadas.
2. Houve correlação significativa da EHT com a graduação sonográfica de fibrose hepática esquistossomótica segundo o protocolo de Niamey (OMS), permitindo diferenciar os pacientes com ausência de fibrose daqueles com fibrose leve a moderada e intensa; e com menor acurácia, mas de forma significativa, os pacientes com fibrose intensa dos demais grupos.
3. Na análise multivariada, a forma clínica da doença mostrou ser o fator independentemente associado à presença de fibrose hepática detectada pela EHT.
4. Podemos inferir que a EHT é eficaz na avaliação não invasiva da fibrose hepática esquistossomótica, podendo predizer a presença de fibrose hepática e auxiliar na identificação das formas avançadas da doença hepática causada pelo *Schistosoma mansoni*.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdel-Wahab MF, Esmat G, Farrag A, el-Boraey YA, Strickland GT. Grading of hepatic schistosomiasis by the use of ultrasonography. *Am J Trop Med Hyg*. 1992 Apr;46(4):403-8.
- Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med*. 1979 Jun;139(6):667-9.
- Adams LA, Bulsara M, Rossi E, De Boer B, Speers D, George J, Kench J, Farrell G, McCaughan GW, Jeffrey GP. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem*. 2005 Oct;51(10):1867-73.
- Alarcón de Noya B, Colmenares C, Lanz H, Caracciolo MA, Losada S, Noya O. *Schistosoma mansoni*: immunodiagnosis is improved by sodium metaperiodate which reduces cross-reactivity due to glycosylated epitopes of soluble egg antigen. *Exp Parasitol*. 2000;95:106- 112.
- Alarcón de Noya BA, Cesari IM, Losada S, Colmenares C, Balzán C, Hoebeke J, Noya O. Evaluation of alkaline phosphatase immunoassay and comparison with other diagnostic methods in areas of low transmission of schistosomiasis. *Acta Trop*. 1997;66:69-78.
- Amaral ACC, Aguiar LAK, Souza MRA, Toledo CF, Borges DR. Elevação da gamaglutamiltransferase sérica na hepatopatia esquistossomótica não se correlaciona com a carga parasitária e precede alterações ultrassonográficas. *Arq. Gastroenterol*. 2002;39:27-31.
- Amorim MN, Rabello A, Contreras RL, Katz N. Epidemiological characteristics of *Schistosoma mansoni* infection in rural and urban endemic areas of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997;92(5):577-80.
- Andrade ZA, Bina JCA. A patologia da forma h pato-esplênica da esquistossomose mansoni em sua forma avançada (estudo de 232 necrópsias completas). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1983;78:285-305.
- Andrade ZA, Grimaud JA. Morphology of chronic collagen resorption. A study on the late stages of schistosomal granuloma involution. *Am J Pathol*. 1988 Aug;132(2):389-99.
- Andrade ZA, Peixoto E, Guerret S, Grimaud JA. Hepatic connective tissue changes in hepatosplenic schistosomiasis. *Hum Pathol*. 1992 May;23(5):566-73.
- Andrade ZA. O fígado esquistossomótico. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 1984;13:53-57.

- Augustin S, Millán L, González A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, Serres X, Esteban R, Genescà J. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol*. 2014 Mar;60(3):561-9.
- Barbosa CS, Araújo KC, Sevilla MA, Melo F, Gomes EC, Souza-Santos R. Current epidemiological status of schistosomiasis in the state of Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Jul;105(4):549-54.
- Barreto AV, Alecrim VM, Medeiros TB, Domingues AL, Lopes EP, Martins JR, Nader HB, Diniz GT, Montenegro SM, Moraes CN. New index for the diagnosis of liver fibrosis in *Schistosomiasis mansoni*. *Arq Gastroenterol*. 2017 Jan-Mar;54(1):51-56.
- Barreto VS. Alkaline phosphatase in schistosomiasis. *Ann Intern Med*. 1971 Mar;74(3):450-1.
- Barreto VST. Alkaline phosphatase in schistosomiasis. *Ann Intern Med* 1971;74:450-1.
- Bavu E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, Badel A, Vallet-Pichard A, Nalpas B, Tanter M, Pol S. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol*. 2011 Sep;37(9):1361-73.
- Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Dec;38(6):1449-57.
- Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, García-Pagan JC, Bosch J. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One*. 2013;8(3):58742
- Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol*. 2017;67:399-411.
- Bezerra AS, D'Ippolito G, Caldana RP, Cecin AO, Ahmed M, Szejnfeld J. Chronic hepatosplenic schistosomiasis mansoni: magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography findings. *Acta Radiol*. 2007;48(2):125-34.
- Bogliolo L. The anatomical picture of the liver in hepato-splenic schistosomiasis mansoni. *Ann Trop Med Parasitol*. 1957 Mar;51(1):1-14.
- Bolarin DM, Phil D. Sequential observation of pathomorphological alterations in liver of experimental murine schistosomiasis mansoni. *Acta Morphol Hung*. 1991;39(3):169-75.
- Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Dănilă M, Sendroiu M. Factors that influence the correlation of acoustic radiation force impulse (ARFI), elastography with liver fibrosis. *Med Ultrason*. 2011 Jun;13(2):135-40.

- Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J, Bertrais S, Gallois Y, Calès P, Aubé C. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;22(9):1074-84.
- Brandt CT, Domingues ALC, Vilela P, Sena A, Marques K, Giusti CF. Histomorphometry of hepatic portal fibrosis in patients with surgical schistosomiasis mansoni. *Acta Cir Bras*. 2002;17(1):7-10.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):495-500.
- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology*. 2000 Sep;32(3):477-81.
- Cairo Working Group [No authors listed]. The use of diagnostic ultrasound in schistosomiasis--attempts at standardization of methodology. *Acta Trop*. 1992 May;51(1):45-63.
- Cairo Working Group. Abdel-Wahab MF, Ali QM, Bergquist NR, Wei-Min C, Cerri GG, Doehring-Schwerdtfeger E, Gharbi HA, Hatz C, Homeida MA, Jenkins JM, Lamothe F, Meudt R, Morrow RH, Mott KE, Murakami H, Dong-Chuan Q, da Rocha D. The use of diagnostic ultrasound in schistosomiasis - Attempts at standardization of methodology. *Acta Trop* 1992;51:45-63.
- Camacho-Lobato L, Borges DR. Early liver dysfunction in schistosomiasis. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2):233-40.
- Canto AL, Sesso A, De Brito T. Human chronic Mansonian schistosomiasis-cell proliferation and fibre formation in the hepatic sinusoidal wall: a morphometric, light and electron-microscopy study. *J Pathol*. 1977 Sep;123(1):35-44.
- Capron AR. Immunity to schistosomes. *Curr Opin Immunol*. 1992 Aug;4(4):419-24.
- Carvalho AT, Martins Filho AO, Oliveira RC. A resposta imune na forma crônica da esquistossomose mansoni. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, (editores). *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar*. 20^a ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2008. p. 670-716.
- Carvalho GBF, Resende DM⁴, Siqueira LMV, Lopes MD, Lopes DO, Coelho PMZ, Teixeira-Carvalho A, Ruiz JC, Fonseca CT. Selecting targets for the diagnosis of *Schistosoma mansoni* infection: an integrative approach using multi-omic and immunoinformatics data. *PLoS One*. 2017 Aug;17;12(8).

- Carvalho Santos J, Dória Batista A, Maria Mola Vasconcelos C, Souza Lemos R, Romão de Souza Junior V, Dessein A, Dessein H, Maria Lucena Montenegro S, Pessoa Almeida Lopes E, Lúcia Coutinho Domingues A. Liver ultrasound elastography for the evaluation of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni. A cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Nov;16;12(11).
- Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, Castain C, Le Bail B, Chermak F, Foucher J, Laurent F, Montaudon M, De Ledinghen V. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):550-7.
- Castéra L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):835-47.
- Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Patient-administered nitrous oxide/oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1553-7.
- Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1529-30.
- Castéra L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Apr;25(2):291-303.
- Cavalcanti MG, Silva LF, Peralta RHS, Barreto MGM, Peralta JM. Schistosomiasis in areas of low endemicity: a new era in diagnosis. *Trends Parasitol*. 2013;29:75-82.
- Cesmeli E, Vogelaers D, Voet D, Duyck P, Peleman R, Kunnen M, Afschrift M. Ultrasound and CT changes of liver parenchyma in acute schistosomiasis. *Br J Radiol*. 1997 Jul;70(835):758-60.
- Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop*. 2000 Oct 23;77(1):41-51.
- Correia HS, Domingues AL, Lopes EP, Morais CN, Sarteschi C, Moura IM. Serum globulin levels and intensity of hepatic fibrosis in patients with mansonic schistosomiasis. *Arq Gastroenterol*. 2009 Jul-Sep;46(3):194-8.
- Coura, J. R.; Amaral, R. S. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazil endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(1):13-19.
- Cunha AS. Schistosomiasis mansoni-drug treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1992;87(4):341-51.

- Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knecht R, de Ledingham V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2017 Aug;38(4):e16-e47
- Ding NS, Nguyen T, Iser DM, Hong T, Flanagan E, Wong A, Luiz L, Tan JY, Fulforth J, Holmes J, Ryan M, Bell SJ, Desmond PV, Roberts SK, Lubel J, Kemp W, Thompson AJ. Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices. *Liver Int.* 2016 Feb;36(2):240-5.
- Doehring-Schwerdtfeger E, Mohamed-Ali G, Abdel-Rahim IM, Kardorff R, Franke D, Kaiser C, Elsheikh M, Ehrich JH. Sonomorphological abnormalities in Sudanese children with *Schistosoma mansoni* infection: a proposed staging-system for field diagnosis of periportal fibrosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1989 Jul;41(1):63-9.
- Doenhoff MJ, Chiodini PL, Hamilton JV. Specific and sensitive diagnosis of schistosome infection: can it be done with antibodies? *Trends Parasitol.* 2004;20:35-39.
- Domingues AL, Medeiros TB, Lopes EP. Ultrasound versus biological markers in the evaluation of periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011 Nov;106(7):802-7.
- Domingues ALC, Lima ARF, Dias HS, Leão GC, Coutinho A. An ultrasonographic study of liver fibrosis in patients infected with *Schistosoma mansoni* in northeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;81:555-8.
- Domingues, ALC. Diagnóstico por imagem. In: Carvalho, OS, Coelho, PMZ, and Lenzi, HL, orgs. *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, pp. 927-61.
- Dusek J, Kubasta M, Kodousek R, Kubastova B. Needle biopsy of the liver in schistosomiasis mansoni: the value of histological examination. *J Trop Med Hyg.* 1965 Aug;68:189-95.
- Elsherif Y, Tharwa el-S, Badra G, Salama M, Sharaf S, Waked I . Long-term effect of mass chemotherapy of *Schistosoma mansoni* on infection rate and diagnosis accuracy. *Int J Infect Dis.* 2015 Dec;41:79-82.
- Enk MJ, Lima ACL, Massara CL, Coelho PMZ, Schall VT. A combined strategy to improve the control of *Schistosoma mansoni* in areas of low prevalence in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:140-146.
- Esmat G, Elsharkawy A, El Akel W, Fouad A, Helal K, Mohamed MK, Attia D, Khatlab H, Doss W, Labib S. Fibroscan of chronic HCV patients coinfectd with schistosomiasis. *Arab J Gastroenterol.* 2013 Sep;14(3):109-12.

- Fataar S, Bassiony H, Satyanath S, Rudwan MA, Khaffaji S, el Magdy W, Al-Ansari AG, Hanna R. CT of hepatic schistosomiasis mansoni. *AJR Am J Roentgenol*. 1985 Jul;145(1):63-6.
- Fataar S, Bassiony H, Satyanath S, Vassileva J, Hanna RM. Characteristic sonographic features of schistosomal periportal fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143(1):69-71.
- Fernandes, D A, Chagas ACP; Jesus AR; Alex Vianey Callado França AVC, Lima FS, Silva AM, Godinho AS, Franco KGS. Aspectos ultrassonográficos associados à morbidade de formas clínicas crônicas de esquistossomose mansônica, utilizando-se protocolo proposto pela Organização Mundial da Saúde. *Radiol Bras*. 2013, vol.46, n.1.
- Ferraioli G, Maiocchi L, Lissandrin R, Tinelli C, De Silvestri A, Filice C. Ruling-in and ruling-out significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C using a shear wave measurement method. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017 Jun;26(2):139-143.
- Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, Bruguera M, Sánchez-Tapias JM, Rodés J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-92.
- Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006 Mar;55(3):403-8.
- França AVC, Carrilho FJ, Silva LC, Laudanna AA. Prováveis mecanismos de elevação da alanina aminotransferase na esquistossomose mansônica. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1993;35 Supl 10:S38.
- Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:402-11.
- Ganc AJ. As alterações do sistema bilífero intra-hepático nas doenças do fígado: correlação anátomo-radiológica [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1974.
- Geib WA, Sher MF, Cheney G. Diagnosis of Manson's schistosomiasis by biopsy of rectal tissue. *Am J Clin Pathol*. 1946 Apr;16:270-6.
- Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, Bernatik T, Haendl T. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med*. 2010 Apr;31(2):151-5.

- Gonçalves MML, Barreto MGM, Peralta RHS, Gargioni C, Gonçalves T, Igreja RP, Soares MS, Peralta JMI. Immunoassays as an auxiliary tool for the serodiagnosis of *Schistosoma mansoni* infection in individuals with low intensity of egg elimination. *Acta Trop*. 2006;100:24-30.
- Graeff-Teixeira C, Valar C, Moraes CK, Salvany AM, Brum Cde O, 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):73-8.
- Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006 Jun;15(2):149-59
- Grimaud JA, Borojevic R. Chronic human schistosomiasis mansoni. Pathology of the Disse's space. *Lab Invest*. 1977 Mar;36(3):268-73
- Grimaud JA, Boros DL, Takiya C, Mathew RC, Emonard H. Collagen isotypes, laminin, and fibronectin in granulomas of the liver and intestines of *Schistosoma mansoni*-infected mice. *Am J Trop Med Hyg*. 1987 Sep;37(2):335-44.
- Gryseels B. Schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2012 Jun;26(2):383-97.
- Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, Antoniotti G, Benchetrit D, Cart-Lamy P, Delaporte G, Doutheau D, Klump T, Sala M, Thibaud D, Trepo E, Thabut D, Myers RP, Poynard T. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol*. 2002 Dec 30;1(1):3.
- Hamilton JV, Klinkert M, Doenhoff MJ. Diagnosis of schistosomiasis: antibody detection, with notes on parasitological and antigen detection methods. *Parasitology*. 1998;117 Suppl:S41-57.
- Hatz C, Jenkins JM, Ali QM, Abdel-Wahab MF, Cerri GG, Tanner M. A review of the literature on the use of ultrasonography in schistosomiasis with special reference to its use in field studies. 2. *Schistosoma mansoni*. *Acta Trop*. 1992 May;51(1):15-28.
- Hawkins KR, Cantera JL, Storey HL, Leader BT, de Los Santos T. Diagnostic Tests to Support Late-Stage Control Programs for Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Dec 22;10(12).
- Homeida M, Abdel-Gadir AF, Cheever AW, Bennett JL, Arbab BM, Ibrahim SZ, Abdel-Salam IM, Dafalla AA, Nash TE. Diagnosis of pathologically confirmed Symmers' periportal fibrosis by ultrasonography: a prospective blinded study. *Am J Trop Med Hyg*. 1988 Jan;38(1):86-91.
- Hou XY, Ellis MK, McManus DP, Wang YY, Li SD, Williams GM, Li YS. Diagnostic value of non-invasive bio-markers for stage-specific diagnosis of hepatic fibrosis in patients with advanced schistosomiasis japonica. *Int J Parasitol*. 2011 Mar;41(3-4):325-32.

- Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, ter Beek LC, Horsmans Y, Van Beers BE. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed.* 2006 Apr;19(2):173-9.
- Huwart L, Sempoux C, Vicaute E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, ter Beek LC, Rahier J, Sinkus R, Horsmans Y, Van Beers BE. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008 Jul;135(1):32-40.
- Inobaya MT, Olveda RM, Tallo V, McManus DP, Williams GM, Harn DA, Li Y, Chau TN, Olveda DU, Ross AG. Schistosomiasis mass drug administration in the Philippines: lessons learnt and the global implications. *Microbes Infect.* 2015 Jan;17(1):6-15.
- Jiang W, Huang S, Teng H, Wang P, Wu M, Zhou X, Ran H. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2018 Aug 23;8(8).
- Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. *Rev Inst Med Trop.* 1972 Nov-Dec;14(6):397-400.
- Katz N, Peixoto SV. Critical analysis of the estimated number of *Schistosomiasis mansoni* carriers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000 May-Jun;33(3):303-8.
- King CH, Magak P, Salam EA, Ouma JH, Kariuki HC, Blanton RE; World Health Organization. Measuring morbidity in schistosomiasis mansoni: relationship between image pattern, portal vein diameter and portal branch thickness in large-scale surveys using new WHO coding guidelines for ultrasound in schistosomiasis. *Trop Med Int Health.* 2003 Feb;8(2):109-17.
- Kinkel HF, Dittrich S, Bäumer B, Weitzel T. Evaluation of eight serological tests for diagnosis of imported schistosomiasis. *Clin Vaccine Immunol CVI.* 2012;19:948-953.
- Lambertucci JR, Cota GF, Pinto-Silva RA, Serufo JC, Gerspacher-Lara R, Costa Drummond S, Antunes CM, Nobre V, Rayes A. Hepatosplenic schistosomiasis in field-based studies: a combined clinical and sonographic definition. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96:147-50.
- Lambertucci JR, Rayes AAM, Serufo JC, Gerspacher-Lara r, G Brasileiro Filho G, Teixeira R, Antunes CMF, Goes AM, Coelho PMZ. Schistosomiasis and Associated Infections *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1998;93(I):135-39.
- Lambertucci JR, Silva LC, Andrade LM, Queiroz LC, Pinto-Silva RA. Magnetic resonance imaging and ultrasound in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop,* 2004;37(4):333-37

- Lambertucci, JR; Silva, LCS; Antunes, CM. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index and blood platelet count are good markers for fibrosis evaluation in schistosomiasis mansoni. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2007 Set-Oct;40(5):599.
- Lenzi HL, Kimmel E, Schechtman H, Pelajo-Machado M, Romanha WS, Pacheco RG, Mariano M, Lenzi JA. Histoarchitecture of schistosomal granuloma development and involution: morphogenetic and biomechanical approaches. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1998;93(1):141-51.
- Lenzi HL, Lenzi JA, Kerr IB, Antunes SL, Mota EM, Oliveira DN. Extracellular matrix in parasitic and infectious diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1991;86(3):77-90.
- Liu H, Lim CC, Feng X, Yao Z, Chen Y, Sun H. MRI in cerebral schistosomiasis: characteristic nodular enhancement in 33 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(2):582-88.
- Liu T, Wang X, Karsdal MA, Leeming DJ, Genovese F. Molecular serum markers of liver fibrosis. *Biomark Insights.* 2012;7:105-17.
- Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet.* 1986 Mar 8;1(8480):523-5.
- Maia MD, Lopes EP, Ferraz AA, Barros FM, Domingues AL, Ferraz EM. Evaluation of splenomegaly in the hepatosplenic form of mansonic schistosomiasis. *Acta Trop.* 2007 Mar;101(3):183-6.
- Mansour MM, Farid Z, Bassily S, Salah LH, Watten RH. Serum enzyme tests in hepatoesplenic schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1982;76:109-11.
- Manzella A, Borba-Filho P, Brandt CT, Oliveira K. Brain magnetic resonance imaging findings in young patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni without overt symptoms. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(6):982-87
- Marinho CC, Bretas T, Voietta I, Queiroz LC, Ruiz-Guevara R, Teixeira AL, Antunes CM, Prata A, Lambertucci JR. Serum hyaluronan and collagen IV as non-invasive markers of liver fibrosis in patients from an endemic area for schistosomiasis mansoni: a field-based study in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010 Jul;105(4):471-78.
- Masson C, Rey A, Ast G, Cambier J, Masson M. Schistosomiasis of the spinal cord. Contribution of magnetic resonance imaging. *Presse Medicale.* 1990;19(26):1223-24.
- Medeiros TB, Domingues AL, Luna CF, Lopes EP. Correlation between platelet count and both liver fibrosis and spleen diameter in patients with schistosomiasis mansoni. *Arq Gastroenterol.* 2014 Jan-Mar;51(1):34-8.
- Muller M, Gennisson JL, Deffieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shearimaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Feb;35(2):219-29.

- Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*. 1995 Sep 29;269(5232):1854-57.
- Parise ER, Rosa H. Serum laminin in hepatic schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992 Mar-Apr;86(2):179-81.
- Parise ER, Summerfield JA, Hahn E, Wiedmann KH, Doenhoff MJ. Basement membrane proteins and type III procollagen in murine schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1985;79(5):663-70.
- Passos MC, Silva LC, Ferrari TC, Faria LC. Ultrasound and CT findings in hepatic and pancreatic parenchyma in acute schistosomiasis. *Br J Radiol*. 2009 Jul;82(979):145-47.
- Paternostro R, Reiberger T, Bucsics T. Elastography-based screening for esophageal varices in patients with advanced chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 21;25(3):308-329.
- Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol*. 2002 Jul;2(7):499-511
- Pereira LF, Gazzaneo AL, Melo RM, Tenório HC, Oliveira DS, Alves MS, Gama DC, Wyszomirska RM. Clinical and laboratory evaluation of schistosomiasis mansoni patients in Brazilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Jul;105(4):449-53.
- Pereira, LMMB, Spinelli, V, Lacerda C, Mies S. ; Massarolo PCB, Mcfarlane IG. Hepatites B e C na Esquistossomose mansoni. *GED*. 2001;20(3):71-77.
- Petroianu A. Surgical treatment of portal hypertension in schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Mar-Apr;36(2):253-65.
- Pinto-Silva RA, Abrantes WL, Antunes CM, Lambertucci JR. Sonographic features of portal hypertension in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop*. 1994 Jul-Aug;36(4):355-61.
- Pinto-Silva RA, Queiroz LC, Azeredo LM, Silva LC, Lambertucci JR. Ultrasound in schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010 Jul;105(4):479-84.
- Polak, M., Montenegro MR, Meira JÁ, Pontes JF. Schistosomiasis mansoni. Pathological changes in the liver in different stages of the disease studied by means of laparoscopy and needle biopsy. *Rev Inst Med Trop*. 1959 mai-jun;1(1):18-40.
- Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, Messous D, Thibault V, Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem*. 2004 Aug;50(8):1344-55.

- Prata A, Andrade ZA. Fibrose hepática de Symmers sem esplenomegalia. Hospital (Rio J). 1963;63: 617-23
- Prata, A, Ruiz-Guevara R; Carlos Mauricio de Figueiredo Antunes CMF; Carolina Coimbra Marinho CC; Leonardo Campos Queiroz LC; Izabela Voietta I; José Roberto Lambertucci JR. Comparison between clinical and ultrasonographic findings in cases of periportal fibrosis in an endemic area for schistosomiasis mansoni in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2010 Mar-apr;43(2):129-34.
- Ramzy I, Elsharkawy A, Fouad R, Hafez HA, El Raziky M, El Akel W, El-Sayed M, Khattab H, Shehata M, Elsharkawy M, Radwan A, Esmat G. Impact of old Schistosomiasis infection on the use of transient elastography (Fibroscan) for staging of fibrosis in chronic HCV patients. Acta Trop. 2017 Dec;176:283-87.
- Ren X, Xia S, Ni Z, Zhan W, Zhou J. Analysis of three ultrasound elastography techniques for grading liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Radiol Med. 2018 Oct;123(10):735-741
- Richter J, Hatz C, Campagne G, Bergquist NR, Jenkins JM; UNDP/ World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Ultrasound in schistosomiasis: a practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity: Second International Workshop. October 22-26, 1996, Niamey, Niger.
- Robic MA, Procopet B, Métivier S, Péron JM, Selves J, Vinel JP, Bureau C. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. J Hepatol. 2011 Nov;55(5):1017-24.
- Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. Lancet Infect Dis. 2007 Mar;7(3):218-24.
- Ruppel A, Shi YE, Wei DX, Diesfeld HJ. Sera of *Schistosoma japonicum*-infected patients cross-react with diagnostic 31/32 kD proteins of *S. mansoni*. Clin Exp Immunol. 1987;69: 291-98.
- Saleem S, Belal AI, El-Ghandour NM. Spinal cord schistosomiasis: MR imaging appearance with surgical and pathologic correlation. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Aug;26(7):1646-54.
- Sandoval N, Siles-Lucas M, Pérez-Arellano JL, Carranza C, Puente S, López-Abán J, Muro A. A new PCR-based approach for the specific amplification of DNA from different *Schistosoma* species applicable to human urine samples. Parasitology. 2006;133:581-87.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Zioli M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol. 2003 Dec;29(12):1705-13.

- Santos GT; Sales DM; Leão ARS; Santos JEM; Aguiar LAK; Brant SE; Shigueoka DC; Colleoni Neto R; D'Ippolito G. Reprodutibilidade da classificação ultrasonográfica de Niamey na avaliação da fibrose periportal na esquistossomose mansônica. *Radiol Bras.* 2007;40(6): 377-81.
- Scholte RG, Gosoniu L, Malone JB, Chammartin F, Utzinger J, Vounatsou P. Predictive risk mapping of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. *Acta Trop.* 2014 Apr;132:57-63.
- Scortegagna Jr E, Leão ARS, Santos JEM, Sales DM, Shigueoka DC, Aguiar LAK, Brant PE, Colleoni Neto R, Borges DR, D'Ippolito G. Avaliação da concordância entre ressonância magnética de ultra-sonografia na classificação de fibrose periportal em esquistossomóticos, segundo a classificação de Niamey. *Radiol Bras.* 2007;40(5):303-08.
- Shen X, Zhang W, Wang PJ. CT manifestation of abdomen and its pathology of patients with chronic schistosomiasis. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2012;24 (2):200-02.
- Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int.* 2013 Jan;33(1):62-71.
- Shiha G.; Samir W.; Soliman R.; Elbasiony M; Ahmed N; Helmy A. Transient elastography (FibroScan) is not useful in the diagnosis of schistosomal hepatic fibrosis. *Medical Journal of Viral Hepatitis.* 2016;1(2):23-32.
- Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7:1303-29.
- Silva CC, Domingues AL, Lopes EP, Morais CN, Santos RB, Luna CF, Nader HB, Martins JR. Schistosomiasis mansoni: ultrasound-evaluated hepatic fibrosis and serum concentrations of hyaluronic acid. *Ann Trop Med Parasitol.* 2011 Apr;105(3):233-9.
- Silva LC, Andrade LM, Paula IB de, Queiroz LC de, Antunes CM, Lambertucci JR. Ultrasound and magnetic resonance imaging findings in Schistosomiasis mansoni: expanded gallbladder fossa and fatty hilum signs. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(4):500-04.
- Silva RM, Kanamura HY, Camargo ED, Chiodelli SG, Nakamura PM, Gargioni C, et al. 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(1):279-82.
- Silva, LCF. Proteoglycan and glycosaminoglycans synthesized by the hepatic granulomas isolated from schistosome-infected mice and by a granuloma-derived connective tissue cell line. *Brazilian J Med Biol Res.* 1994;27:2283-2300.

- Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, Hassanein T, Asbach P, Godfrey EM, Yin M, Chen J, Keaveny AP, Bridges M, Bohte A, Murad MH, Lomas DJ, Talwalkar JA, Ehman RL. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:440-51
- Soloway RD, Baggenstoss AH, Schoenfield LJ, Summerskill WH. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Am J Dig Dis*. 1971 Dec;16(12):1082-86.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317-25
- Symmers D. Pathogenesis of liver cirrhosis in schistosomiasis. *J Am Med Assoc*. 1951 Sep 22;147(4):304-05.
- Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, Takabatake H, Shimomura H, Doi A, Sakakibara I, Matsueda K, Yamamoto H. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):92-101.
- Thomas AK, Dittrich M, Kardorff R, Talla I, Mbaye A, Sow S, Niang M, Yazdanpanah Y, Stelma FF, Gryseels B, Doehring E. Evaluation of ultrasonographic staging systems for the assessment of *Schistosoma mansoni* induced hepatic involvement. *Acta Trop*. 1997 Dec;68(3):347-56.
- Tsang VC, Wilkins PP. Immunodiagnosis of schistosomiasis. Screen with FAST-ELISA and confirm with immunoblot. *Clin Lab Med*. 1991;11:1029-39.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-36.
- van Katwyk S, Coyle D, Cooper C, Pussegoda K, Cameron C, Skidmore B, Brener S, Moher D, Thavorn K. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis: a systematic review of economic evaluations. *Liver Int*. 2017 Jun;37(6):851-861.
- Veiga ZST, Villela-Nogueira CA, Fernandes FF, Cavalcanti MG, Figueiredo FA, Pereira JL; Pereira GH, Moraes Coelho HS, Peralta JM, Marques CE, Perez RM, Fogaça HS. Transient elastography evaluation of hepatic and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2017 jun;29(6):730-35.

- Vianna MR, Gayotto LC, Telma R, Santos M, Alves VA, Fukushima J, de Brito T. Intrahepatic bile duct changes in human hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Liver*. 1989 Apr;9(2):100-09.
- Vitorino RR, Souza FPC, Costa AP, Faria Júnior FC, Santana LA, Gomes AP. Schistosomiasis mansoni: diagnosis, treatment, epidemiology, prophylaxis and control. *Rev Bras Clin Med*. 2012 jan-fev;10(1):39-45.
- Vivek k S, Wang L, Min X, Rizal R, Feng Z, Ke Z, Deng M, Li L, Li H. Human schistosomiasis: A diagnostic imaging focused review of a neglected disease. *Radiology of Infectious Diseases*. 2015;2(3):150-57.
- Voietta I; Queiroz LC, Andrade LM, Silva LCS, Barbosa Junior A, Resende V, Petroianu A, Andrade ZA, Antunes CM, Lambertucci JR . Imaging techniques and histology in the evaluation of liver fibrosis in hepatosplenic schistosomiasis mansoni in Brazil: a comparative study. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2010;105(4):414-21.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518-26.
- Wang QB, Zhu H, Liu HL, Zhang B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology*. 2012 Jul;56(1):239-47.
- Warren KS. The immunopathogenesis of schistosomiasis: a multidisciplinary approach. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1972;66(3):417-34.
- WHO 2014. Schistosomiasis fact sheet 115. World Health Organization, Geneva Switzerland.
- WHO. Ultrasound in schistosomiasis – a practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity. Second International Workshop, October 22–26, 1996, Niamey, Niger. Geneva: World Health Organization, 2000.
- Willemsen UF, Pfluger T, Zoller WG, Kueffer G, Hahn K. MRI of hepatic schistosomiasis mansoni. *J Comput Assisted Tomogr*. 1995 sep-oct;19(5):811-13.
- Wu S, Tseng Y, Xu N, Yin X, Xie X, Zhang L, Wu W, Zhu W, Wu W, Yao J, Wu Y. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with advanced schistosomiasis japonica. *Parasitol Int*. 2018 Jun;67(3):302-308
- Wu YM, Xu N, Hu JY, Xu XF, Wu WX, Gao SX, Zhu WJ, Wu WL, Shen XZ, Wang JY, Wu SD. A simple noninvasive index to predict significant liver fibrosis in patients with advanced schistosomiasis japonica. *Parasitol Int*. 2013 Jun;62(3):283-8.

- Wyszomirska RM, Nishimura NF, Almeida JR, Yamanaka A, Soares EC. High serum laminin and type IV collagen levels in schistosomiasis mansoni. *Arq Gastroenterol*. 2005 Oct-Dec;42(4):221-5.
- Yin M, Woollard J, Wang X, Torres VE, Harris PC, Ward CJ, Glaser KJ, Manduca A, Ehman RL. Quantitative assessment of hepatic fibrosis in an animal model with magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med*. 2007 Aug;58(2):346-53.
- Zhai L, Palmeri ML, Bouchard RR, Nightingale RW, Nightingale KR. An integrated indenter-ARFI imaging system for tissue stiffness quantification. *Ultrason Imaging*. 2008 Apr;30(2):95-111.
- Zhao H, Chen J, Meixner DD, Xie H, Shamdasani V, Zhou S, Robert JL, Urban MW, Sanchez W, Callstrom MR, Ehman RL, Greenleaf JF, Chen S. Noninvasive assessment of liver fibrosis using ultrasound-based shear wave measurement and comparison to magnetic resonance elastography. *J Ultrasound Med*. 2014 Sep;33(9):1597-604.

8. ANEXOS

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Projeto: Avaliação da fibrose hepática por elastografia nos pacientes portadores de Esquistossomose Mansônica

Responsáveis: Dra. Leila Maria Soares Tojal de Barros Lima

Dr. Edison Roberto Parise

Dra. Celina Costa Lacet

Dados do Paciente/Voluntário:

Nome: _____ **nº:** _____

Data de Nascimento: _____ **RG:** _____

Endereço: _____

Telefone(s): _____

O(A) Senhor (a) está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o(a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento pós-informação para pesquisa é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este termo, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Justificativa da pesquisa: A elastografia hepática é um método não invasivo aplicado mundialmente na determinação da fibrose hepática nos portadores de hepatite e cirrose hepática. Neste estudo pioneiro vamos avaliar a sensibilidade da elastografia na determinação da fibrose hepática nos pacientes portadores de Esquistossomose mansoni.

Objetivos: 1) Avaliar a fibrose hepática dos pacientes portadores de Esquistossomose Mansônica por elastografia hepática; 2) Comparar os resultados da elastografia hepática com os achados da ultrassonografia hepática (padrão ouro na avaliação da fibrose hepática na Esquistossomose Mansônica).

Duração do Estudo

A duração do estudo é estimada em 18 meses, sendo necessária a presença do paciente em apenas 2(dois) dias – um dia para coleta de dados e exame físico e outro dia para realização de exames laboratoriais e de imagem.

Descrição do Estudo

Os pacientes serão selecionados no ambulatório de Gastro-hepatologia da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

Os requisitos para participar são ambos os gêneros, idade acima dos 18 anos, ser portador de Esquistossomose Mansônica nas formas intestinal, hepatointestinal ou hepatoesplênica.

Você não pode participar deste estudo se for portador de hepatites virais, consumir álcool acima de 20 g etanol/dia para mulheres e 40 g/dia para homens, apresentar ascite, icterícia, encefalopatia hepática ou outros sinais de doença hepática crônica descompensada.

Procedimentos a que os pacientes/voluntários serão submetidos:

Este estudo será realizado em duas fases:

1ª fase: Anamnese, exame físico e caracterização da doença no ambulatório de Gastro-hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas;

2ª fase: Realização de exames laboratoriais por punção periférica (coleta de 10 ml de sangue) da veia do antebraço para realização de exames bioquímicos e sorologias para hepatites virais, ultrassonografia do abdome superior com doppler e elastografia hepática.

Os resultados dos exames serão fornecidos aos pacientes.

Riscos:

A coleta de sangue não traz riscos adicionais ao paciente, pois será realizada por profissional especializado – técnico de enfermagem – do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas.

Os exames de ultrassonografia e elastografia são métodos não invasivos, sem riscos aos pacientes.

Benefícios para o participante

Trata-se de estudo testando a hipótese de que a elastografia apresenta sensibilidade na avaliação da fibrose hepática na Esquistossomose mansoni.

O benefício esperado é o estadiamento da forma clínica da Esquistossomose mansônica, que habitualmente não são realizados em estudo epidemiológicos.

Os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar no diagnóstico da fibrose hepática na Esquistossomose Mansônica de forma não invasiva.

Compensação

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Garantia: O paciente/voluntário tem a garantia de receber esclarecimentos sobre quaisquer assuntos relacionados com a pesquisa e poderá deixar de participar da mesma a qualquer tempo, sem prejuízo do atendimento pelo Médico Assistente.

Sigilo: Será mantido o sigilo e o caráter confidencial das informações e a identidade do paciente/voluntário não será exposta nas publicações.

Garantia de indenização: em caso de danos morais ou caso haja transtorno mental decorrentes da participação do paciente/voluntário na entrevista a pesquisadora garante uma indenização em dinheiro com quantia a ser estabelecida pela autoridade jurídica competente.

Em caso de eventual intercorrência médica, procurar Dra. Leila Maria Soares Tojal de Barros Lima – fones: (82) 3326.5410 (consultório)/ (82) 3032.3800 (Hospital Universitário – Setor Hospital-Dia e 2º ambulatório) ou seu (sua) médico (a) assistente.

Local e data

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Endereço CEP/UFAL: Campus A. C. Simões, Prédio da Reitoria, 1º andar, Sala vizinha a PROPEP, telefone 3214-1041

(Solicitar ao paciente que assine as duas vias – deixar uma com o paciente e guardar a outra na pasta do projeto)

ANEXO 2: TERMO DE APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FIBROSE HEPÁTICA POR ELASTOGRAFIA NOS PACIENTES PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Pesquisador: Leila Maria Soares Tojal de Barros Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45313715.2.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.136.293

Data da Relatoria: 25/06/2015

Apresentação do Projeto:

Introdução: A Esquistossomose constitui uma doença que afeta mais de 200 milhões de pessoas no mundo. A doença causa um enorme problema de saúde pública que afeta um grande número de crianças e adultos jovens na sua vida produtiva e é responsável por mais de 500.000 mortes por ano. A fibrose periportal e a esplenomegalia são as causas da hipertensão portal, que é a maior responsável pela morbidade e mortalidade da infecção causada pelo *Schistosoma mansoni*. Desde o final dos anos 70, a ultrassonografia (US) abdominal vem sendo utilizada na esquistossomose mansônica, revelando-se um método eficiente no diagnóstico da fibrose hepática. A elastografia hepática (EH) foi proposta para medir a rigidez hepática e é atualmente reconhecida na avaliação da severidade da fibrose hepática em pacientes com doenças hepáticas crônicas, especialmente para determinar o prognóstico das hepatites crônicas virais B e C, como também para avaliar a regressão da fibrose após as terapias antivirais. Não existem estudos publicados que avaliem a importância da elastografia hepática nos pacientes portadores de Esquistossomose. Considerando que um total de 60% do território de Alagoas é endêmico para Esquistossomose e que mais de dois milhões de pessoas estão expostas à infecção em nosso Estado nos propusemos a validar este importante método diagnóstico, não invasivo, na avaliação fibrose hepática esquistossomótica. Objetivos: Em portadores de Esquistossomose Mansônica (EM):

Endereço: Campus A - C Simões Cidade Universitária

Bairro: Tabuleiro dos Martins

CEP: 57.072-900

UF: AL **Município:** MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

Fax: (82)3214-1700

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.136.293

1) avaliar a fibrose hepática através da elastografia; 2) estabelecer pontos de corte da elastografia hepática para graduação da fibrose; 3) comparar os achados da elastografia hepática com os achados ultrassonográficos. Desenho do estudo: Estudo transversal de pacientes portadores de EM nas formas intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica compensada, que foram avaliados através de parâmetros clínicos, bioquímicos, virológicos e endoscópicos, correlacionando os achados sonográficos às medidas de fibrose através da elastografia hepática. Critérios de elegibilidade: serão incluídos no estudo pacientes de ambos os gêneros; Idade acima de 15 anos; com diagnóstico de EM obtido por meio exame parasitológico de fezes positivo, ultrassonografia ou biópsias retal e hepática e história epidemiológica positiva (contato com água de rios e lagoas em área endêmica); após assinatura do TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido) para a avaliação clínica, laboratorial e para realização de elastografia e ultrassonografia abdominal. Desfechos: 1) proporção de pacientes que apresentam correlação entre os valores da rigidez hepática obtidos por elastografia hepática e a graduação da fibrose por ultrassonografia; 2) proporção de pacientes em que os valores da rigidez hepática obtidos por elastografia transitória se correlacionou com as formas clínicas da esquistossomose. Tamanho amostral: pacientes portadores de Esquistossomose Mansônica, cadastrados no Ambulatório de Gastro-hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas no período de julho a setembro de 2015.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a fibrose hepática através da elastografia nos pacientes portadores de Esquistossomose Mansônica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A coleta de sangue não traz riscos adicionais ao paciente, pois será realizada por profissional especializado – técnico de enfermagem – do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas. Os exames de ultrassonografia e elastografia são métodos não invasivos, sem riscos aos pacientes.

Benefícios: Trata-se de estudo testando a hipótese de que a elastografia apresenta sensibilidade na avaliação da fibrose hepática na Esquistossomose mansoni. O benefício esperado é o estadiamento da forma clínica da Esquistossomose mansônica, que habitualmente não são realizados em estudo epidemiológicos. Os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar no diagnóstico da fibrose hepática na Esquistossomose Mansônica de forma não invasiva.

Endereço: Campus A . C Simões Cidade Universitária			
Bairro: Tabuleiro dos Martins	CEP: 57.072-900		
UF: AL	Município: MACEIO		
Telefone: (82)3214-1041	Fax: (82)3214-1700	E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com	

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.136.293

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Propõe-se a testar a elastografia como avaliador da fibrose hepática. Trabalho importante com técnica não invasiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Informações Básicas do Projeto PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_500818.pdf

Folha de Rosto Pesquisa.pdf

TCLE - Modelo de Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA.docx

Autorização de acesso a arquivo Autorização HUPPA.pdf

Projeto Detalhado PROJETO FIBROSCAN NA ESQUISTOSSOMOSE.docx

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo atende as recomendações éticas da Resolução 466/12.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

MACEIO, 02 de Julho de 2015

Assinado por:
Deise Juliana Francisco
(Coordenador)

Endereço: Campus A . C Simões Cidade Universitária			
Bairro: Tabuleiro dos Martins	CEP: 57.072-900		
UF: AL	Município: MACEIO		
Telefone: (82)3214-1041	Fax: (82)3214-1700	E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com	