UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

GLAYDES MARIA TORRES DE LIMA

VALIDAÇÃO DA RAZÃO CONTAGEM DE PLAQUETAS/DIÂMETRO LONGITUDINAL DO BAÇO E DE UM SISTEMA DE PONTOS PARA PREDIÇÃO DA PRESENÇA DE VARIZES ESOFÁGICAS EM PACIENTES COM A FORMA HEPATOESPLÊNICA DA ESQUISTOSSOMOSE

RECIFE/PE
2016

GLAYDES MARIA TORRES DE LIMA

VALIDAÇÃO DA RAZÃO CONTAGEM DE PLAQUETAS/DIÂMETRO LONGITUDINAL DO BAÇO E DE UM SISTEMA DE PONTOS PARA PREDIÇÃO DA PRESENÇA DE VARIZES ESOFÁGICAS EM PACIENTES COM A FORMA HEPATOESPLÊNICA DA ESQUISTOSSOMOSE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical.

Orientadora:
Prof.ª Dr.ª Ana Lucia Coutinho Domingues

Coorientador:
Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

RECIFE/PE
2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

L732v Lima, Glaydes Maria Torres de Lima.
Validação da razão contagem de plaquetas/diâmetro longitudinal do baço e de um sistema de pontos para predição da presença de varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomos / Glaydes Maria Torres de Lima. – 2016.
117 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientadora: Ana Lúcia Coutinho Domingues.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical. Recife, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Validação. 2. Plaquetas. 3. Esquistossomose. 4. Sensibilidade. 5. Varizes esofágicas. I. Domingues, Ana Lúcia Coutinho (Orientadora). I. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-191)

ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, NO DIA 18 DE FEVEREIRO DE 2016.

Aos 24 (vinte e quatro) dias do mês de fevereiro de dois mil e dezesseis, às 9 horas, na Sala Prof. Murillo La Greca – 3º. and. do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), em sessão pública, teve início a defesa da Tese intitulada "VALIDAÇÃO DA RAZÃO CONTAGEM DE PLAQUETAS/DIÂMETRO LONGITUDINAL DO BAÇO E DE UM SISTEMA DE PONTOS PARA PREDIÇÃO DA PRESENÇA DE VARIZES ESOFÁGICAS EM PACIENTES COM A FORMA HEPATOESPLÊNICA DA ESQUISTOSSOMOSE" da aluna Glaydes Maria Torres de Lima, na área de concentração Medicina Tropical, sob a orientação da Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues e coorientação do Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes. A doutoranda cumpriu todos os demais requisitos regimentais para a obtenção do grau de DOUTORA em Medicina Tropical. A Banca Examinadora foi indicada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, na sua Reunião ordinária e homologada pela Diretoria de Pós-Graduação, através do Processo Nº 23076.008444/2016-11 em 17/02/2016, composta pelos Membros Doutores: Heloisa Ramos Lacerda de Melo (Presidente da Banca), do Departamento de Medicina Clínica da UFPE; Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE; Valdênia Maria Oliveira de Souza, do Departamento de Farmácia da UFPE; Silvia Maria Lucena Montenegro, do Departamento de Imunologia do CPqAM/FIOCRUZ; e Líbia Cristina Rocha Vilela Moura, do Departamento de Medicina Tropical da UFPE. Após cumpridas as formalidades, a candidata foi convidada a discorrer sobre o conteúdo da Tese. Concluída a explanação, a candidata foi arguida pela Banca Examinadora que, em seguida, reuniu-se para deliberar e conceder à mesma a menção (Aprovada/Reprovada/Em exigência) Aprovada da referida Tese. E, para constar, lavrei a presente Ata que vai por mim assinada, Secretário de Pós-Graduação, e pelos membros da Banca Examinadora.

Recife, 24/02/2016.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Heloisa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Profa. Dra. Valdênia Maria Oliveira de Souza

Profa. Dra. Silvia Maria Lucena Montenegro

Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

REITOR
Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITORA
Prof.ª Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Prof. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Nicodemos Teles Pontes Filho

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
Valdênia Maria Oliveira de Souza

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
Vera Magalhães da Silveira

CORPO DOCENTE PERMANENTE
Ana Catarina de Souza Lopes
Ana Lucia Coutinho Domingues
Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Fábio André dos Santos Brayner
Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Maria Amélia Vieira Maciel
Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho
Marli Tenório Cordeiro
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Valdênia Maria Oliveira de Souza
Vera Magalhães da Silveira
Vláudia Maria Assis Costa

CORPO DOCENTE COLABORADOR
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Rejane Pereira Neves

*Aos **pacientes** que,*
mesmo diante dos seus sofrimentos e limitações, tiveram a generosidade de aceitar participar deste estudo.

Aos meus pais,
***Guilherme** e **Maria**, que desde cedo souberam me incentivar e apoiar no caminho dos estudos.*

A todos os meus
***professores** ao longo da vida, pelos ensinamentos e exemplos.*

AGRADECIMENTOS

À **Prof.ª Dr.ª Ana Lucia Coutinho Domingues**,
minha orientadora, por todo o apoio ao longo da realização deste trabalho, em suas orientações de alto nível científico e valor inestimável, como também pela realização das ultrassonografias.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes**, meu coorientador,
por seu exemplo de dedicação à pesquisa científica e ao ensino de pós-graduação, além dos valiosos ensinamentos que foram essenciais para a realização deste estudo.

À **Prof.ª Dr.ª Suênia Tavares de M. França e ao Dr. Eduardo Sampaio Siqueira**, pela realização das endoscopias digestivas.

Aos **membros da banca examinadora** e de **qualificação**,
por haverem aceitado o convite, pela análise e apreciação, além das muitas contribuições para o enriquecimento deste trabalho.

Ao **Sr. Ednaldo Felisberto de Lima Junior**,
secretário do Setor de Endoscopia Digestiva, pelo atendimento atencioso e apoio quando da realização dos exames endoscópicos.

A **todos** que fazem a Pós-graduação e em especial ao **Sr. Walter Galindo**,
secretário da Pós-graduação, pelo atendimento solícito, proativo e sempre acolhedor.

Aos **colegas** da Pós-graduação, pelos incentivos,
pelo compartilhamento dos saberes e por tornarem esta jornada mais amena.

Aos meus **familiares** e **amigos**,
pela compreensão quando das minhas ausências e pelos constantes estímulos e palavras de apoio.

A **todos** que,
de modo direto ou indireto, colaboraram para que eu pudesse concluir este trabalho.

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas.

Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas”.

(Carl Sagan)

RESUMO

A razão contagem de plaquetas/diâmetro longitudinal do baço (CP/DB) é um teste não invasivo desenvolvido para identificar varizes esofágicas em cirróticos. Hipertensão portal ocorre na forma hepatoesplênica da esquistossomose (EHE). Estes pacientes apresentam varizes esofágicas com risco de sangramento. Este estudo, de validação fase III, teve como objetivos: validar (artigo 1) a razão CP/DB e (artigo 2) um sistema de pontos como testes não invasivos para predição de varizes esofágicas na EHE. Oitenta e um pacientes com EHE realizaram endoscopia digestiva (EDA) para verificar a presença de varizes. Também realizaram ultrassonografia abdominal para aferição do diâmetro do baço, além de hemograma e testes hepáticos. Calculou-se a razão CP/DB para todos os pacientes. Foram observadas varizes em 63 pacientes (77,8%). Idade e sexo não foram significativamente diferentes entre pacientes com e sem varizes. Naqueles com varizes, a mediana da contagem de plaquetas (64.000/µL *versus* 129.500/µL, p=0,002) e a razão CP/DB (414,46 *versus* 878,16, p=0,003) foram significativamente menores, enquanto o diâmetro do baço (153,9 *versus* 147,1, p=0,026) foi significativamente maior. Utilizou-se uma curva ROC para avaliar o valor do ponto de corte da razão CP/DB. A razão CP/DB abaixo de 683,9 teve sensibilidade igual a 75,8% (IC 95%: 64,8 – 86,8), especificidade igual a 76,5% (IC 95%: 56,3 – 96,6), VPP igual a 92,2% (IC 95%: 84,8 – 99,5) e VPN igual a 46,5% (28 – 64,9). A acurácia da razão CP/DB, avaliada pela área sob a curva, foi igual a 0,74 (IC 95%: 0,622 – 0,827). O estudo revelou uma boa acurácia, porém o baixo VPN encontrado limita seu uso na prática clínica. O segundo artigo estudou 81 indivíduos suspeitos de apresentarem varizes esofágicas. Destes, 63 apresentaram varizes pelo padrão-ouro (endoscopia digestiva). As variáveis (categorizadas em “acima” e “abaixo” do normal) que apresentaram uma associação significante com o diagnóstico de varizes na análise univariada foram: contagem de plaquetas, diâmetro da veia esplênica, razão CP/DB, AST, APRI e INR. Em seguida, construiu-se um modelo de regressão logística multivariada. Permaneceram no modelo: AST, diâmetro da veia esplênica, contagem de plaquetas e INR. Criou-se um sistema de pontos, baseado nas variáveis que mostraram associação mais forte com varizes, para verificar em caráter exploratório o poder de discriminação. Para isso utilizou-se o coeficiente de regressão β (logaritmo do OR da variável) obtido das variáveis constantes no modelo multivariado final. O

coeficiente β foi multiplicado por dez para obter-se uma pontuação de maior valor. Após o cálculo do escore total para cada paciente, aplicou-se a curva ROC. Foram encontrados sensibilidade de 83,02%, especificidade de 50,00%, VPP de 84,61% e VPN de 47,06%. O sistema mostrou boa sensibilidade, porém um baixo VPN. Isso torna o teste não adequado para o diagnóstico não invasivo das varizes, uma vez que mais da metade dos indivíduos com pontuação < 12 poderia ter varizes que não seriam identificadas. Concluindo, ambos os testes mostraram-se promissores, no entanto a amostra foi pequena. Consideramos que se faz necessário realizar novos estudos com maior amostra para posterior validação a fim de estabelecer a eficácia dos testes na EHE.

Palavras-chave: Validação. Plaquetas. Esquistossomose. Sensibilidade. Especificidade. Varizes esofágicas.

ABSTRACT

The platelet count/spleen longitudinal diameter (PC/SD) ratio is a noninvasive test designed to identify esophageal varices in cirrhotic patients. Portal hypertension occurs in the hepatosplenic form of schistosomiasis (HSS). These patients present esophageal varices, with the risk of bleeding. The objectives of this phase III validation study were: to validate (Article 1) the PC/SD ratio, and (Article 2) a point system, as noninvasive tests to identify esophageal varices in HSS. A total of 81 patients with HSS underwent gastrointestinal endoscopy (GIE) to verify the presence of varicose veins. They also performed abdominal ultrasound in order to measure the diameter of the spleen, as well as a blood count and liver tests. The PC/SD ratio was calculated for all patients. Varices were observed in 63 patients (77.8%). Age and sex were not significantly different between patients with and without varices. Of those with varices, the median platelet count (64,000 / uL *vs*. 129,500 / uL, p = 0.002) and the PC/SD ratio (414.46 vs. 878.16, p = 0.003) were significantly lower, while the diameter of the spleen (153.9 versus 147.1, p = 0.026) was significantly higher. The ROC curve was used to evaluate the value of the cutoff point of the PC/SD ratio. A PC/SD ratio under 683.9 presented a sensitivity of 75.8% (95% CI: 64.8 to 86.8), a specificity of 76.5% (95% CI: 56.3 to 96, 6) a PPV of 92.2% (95% CI: 84.8 to 99.5) and an NPV of 46.5% (28 to 64.9). The accuracy of the PC/SD ratio, measured by the area under the curve, was 0.74 (95% CI: 0.622 to 0.827). While the study presented a high level of accuracy, the low NPV encountered would be a limiting factor for its use in clinical practice. The second article studied 81 individuals with suspected esophageal varices. Of these, 63 presented with varices using the gold standard method (gastrointestinal endoscopy). The variables (categorized as "above" and "below" normal) that demonstrated a significant association with the diagnosis of varices in the univariate analysis were: platelet count, splenic vein diameter, PC/SD ratio, AST, APRI and INR. A multivariate logistic regression model was then constructed, and the following items remained in the model: AST, splenic vein diameter, platelet count and INR. A point system was created, based on the variables that demonstrated the strongest association with varices, so as to verify an exploratory measure of the power of discrimination. For this we used the regression coefficient β (OR logarithm of the variable) obtained from the variables in the final multivariate model. The coefficient β is multiplied by ten to obtain

a higher point score value. After calculating the total score for each patient, the ROC curve was applied. We encountered a sensitivity of 83.02%, a specificity of 50.00%, a PPV of 84.61% and an NPV of 47.06%. The system demonstrated good sensitivity, but a low NPV, which makes the test unsuitable for a noninvasive diagnosis of varices, since over half of the individuals with a score <12 could have varices, which were not identified. In conclusion, both tests have shown to be promising. However, the sample size was small. We believe that it is necessary to undertake further studies with a larger sample for further validation, in order to establish the efficacy of the tests in HSS.

Keywords: Validation. Platelets. Schistosomiasis. Sensitivity. Specificity. Esophageal varices

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Elenco de variáveis.	31
Quadro 2	Métodos e valores de referência dos exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos realizados.	32
Figura 1	Curva ROC da razão CP/DB para predição de varizes esofágicas em indivíduos com a forma hepatoesplênica da esquistossomose no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014.	43
Figura 1	Curva ROC do sistema de pontos para predição de varizes esofágicas em indivíduos com a forma hepatoesplênica da esquistossomose no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Principais características demográficas, ultrassonográficas e laboratoriais dos 81 pacientes com esquistossomose mansônica hepatoesplênica, de acordo com a presença ou ausência de varizes esofágicas, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014. 42

Tabela 1 Características demográficas dos 81 pacientes com esquistossomose mansônica hepatoesplênica no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014. 55

Tabela 2 Principais características ultrassonográficas e laboratoriais categorizadas em “acima” e “abaixo” do normal dos 81 pacientes com esquistossomose mansônica hepatoesplênica, de acordo com a presença ou ausência de varizes esofágicas, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014. 56

Tabela 3 Proposta de pontuação para indivíduos com esquistossomose mansônica hepatoesplênica e suspeita de varizes esofágicas. Escore baseado nas variáveis AST, veia esplênica, plaquetas e INR, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014. 57

Tabela 4 Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa para sistema de pontos, segundo pontos de corte com melhor rendimento diagnóstico, em indivíduos com esquistossomose mansônica hepatoesplênica, para predição de varizes esofágicas, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014. 59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
APRI	*Aspartate aminotransferase-to-platelets ratio index*
AST	Aspartato aminotransferase
BT	Bilirrubina total
CP/DB	Razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço
EDA	Endoscopia digestiva alta
EHE	Forma hepatoesplênica da esquistossomose
EM	Esquistossomose mansônica
FA	Fosfatase alcalina
FPP	Fibrose periportal
GGT	Gama glutamiltransferase
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da UFPE
HDA	Hemorragia digestiva alta
HIV	*Human immunodeficiency virus*
HP	Hipertensão portal
IgG	Imunoglobulina G
INR	*International Normalised Ratio*
OR	*Odds ratio*
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
ROC	*Receiver operating characteristic*
TC	Tomografia Computadorizada
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USG	Ultrassonografia
VE	Veia Esplênica

VP	Veia Porta
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
WHO	*World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **17**

2 REVISÃO DA LITERATURA **20**

3 OBJETIVOS **27**

3.1 Gerais **27**

3.2 Específicos **27**

4 MATERIAIS E MÉTODOS **28**

4.1 Desenho do estudo **28**

4.2 Local do estudo **29**

4.3 População do estudo **29**

4.3.1 Critérios de exclusão 29

4.4 Definição e categorização das variáveis **30**

4.4.1 Operacionalização e categorização das variáveis 31

4.5 Operacionalização da pesquisa e técnicas **32**

4.5.1 Qualidade dos instrumentos de medida 32

4.5.2 Padronização das técnicas 32

4.6 Análise estatística **34**

4.7 Considerações éticas **36**

5 RESULTADOS **38**

5.1 Validação da razão contagem de plaquetas/diâmetro do baço para diagnóstico não invasivo de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose **38**

5.2 Validação de um sistema de pontos para o diagnóstico não invasivo de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose **38**

6 CONCLUSÕES **67**

7 RECOMENDAÇÕES **68**

REFERÊNCIAS **69**

APÊNDICES **77**

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido **77**

APÊNDICE B – Ficha de Avaliação Clínica e Laboratorial **80**

APÊNDICE C – Ficha de Avaliação Ultrassonográfica **82**

APÊNDICE D – Ficha de Avaliação Endoscópica **84**
APÊNDICE E – Versão do Artigo 1 em Inglês **86**
APÊNDICE F – Versão do Artigo 2 em Inglês **97**
ANEXO **114**
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos **114**

1 INTRODUÇÃO

Entre as manifestações da forma hepatoesplênica da esquistossomose (EHE), as mais comuns são secundárias à hipertensão portal (HP), como o sangramento por ruptura de varizes esofágicas (GUERRA et al., 1985). Varizes esofágicas são vasos dilatados, tortuosos e frágeis que conectam a circulação venosa portal com a sistêmica e estão localizadas na camada submucosa do 1/3 inferior do esôfago (MUHAMMAD, 2012). Muitas vezes, a primeira manifestação clínica de HP pode ser um episódio de hemorragia digestiva, hematêmese ou melena, secundário à ruptura destas. Morte secundária a episódios hemorrágicos pode ocorrer em 11% a 24% dos casos, dependendo da idade do paciente, da intensidade da hemorragia e do número de episódios prévios (DOMINGUES, 2010). Por conta disso, o Consenso de Baveno V recomenda que todos os pacientes com HP sejam avaliados para identificar a presença de varizes esofágicas (FRANCHIS, 2010). A partir daí seria definida a conduta específica de acordo com o resultado da endoscopia digestiva inicial, visando à prevenção de sangramento. Estima-se que a probabilidade de sangramento por varizes de esôfago, no paciente esquistossomótico, seja de 43% nos que já sangraram e de 12% naqueles que nunca apresentaram hemorragia digestiva (DOMINGUES; COUTINHO, 1990).

A plaquetopenia ocorre em aproximadamente 75% dos pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica (MAIA, 2002). Foi observado que níveis séricos de trombopoietina estão normais na EHE (SOUZA et al., 2002). Nesta forma, a esplenomegalia secundária à congestão venosa e a hiperplasia das células do sistema reticuloendotelial podem ser a causa da plaquetopenia na maioria dos casos (COUTINHO; DOMINGUES, 1993). A trombocitopenia, portanto, tem sido usada como um marcador da hipertensão portal na esquistossomose (SOUZA et al., 2000). Diferentemente do que acontece na cirrose hepática, situação na qual ocorre uma combinação de hipertensão portal com sequestro esplênico ao lado de uma

produção diminuída de trombopoietina e eventualmente efeito tóxico do etanol sobre as plaquetas (PECK-RADOSAVLJEVIC, 2000). Estudos utilizando plaquetas marcadas com Cr^{51} comprovaram o encurtamento no tempo médio de sobrevida das mesmas, reforçando a ideia do sequestro esplênico como principal causa da diminuição das plaquetas (LWAMBO et al., 1999; MAIA, 2002).

A ultrassonografia (USG) é o exame mais utilizado atualmente para o diagnóstico das alterações hepáticas e esplênicas provocadas pela esquistossomose, não só por sua sensibilidade e especificidade, como também por ser técnica de imagem mais econômica e por se dispor de aparelhos portáteis que podem ser levados às diversas regiões endêmicas (DOMINGUES, 2010).

A endoscopia digestiva alta (EDA) destaca-se como o principal método no diagnóstico das varizes esofagogástricas porque, além de detectar as varizes e sua localização no esôfago e/ou fundo gástrico, determina seu calibre e a presença ou ausência dos sinais vermelhos, descritos pela classificação da Sociedade Japonesa para a Pesquisa da Hipertensão Portal como indicadores de maior risco de sangramento (JRSPH, 1980). Nem sempre a endoscopia digestiva é acessível nas áreas endêmicas e é difícil prever quais dentre os pacientes com hepatoesplenomegalia têm maior risco de sangramento digestivo e, portanto, maior indicação deste exame.

Devido às limitações da endoscopia digestiva, o desenvolvimento e a validação de novos métodos não invasivos para avaliação da presença de varizes esofágicas têm se tornado de grande interesse. Um método ideal para identificar pacientes com varizes esofágicas deve ser simples, não invasivo, de baixo custo, reprodutível, acurado e disponível. Deve também ter alta sensibilidade e especificidade, seguir a história natural da doença, refletir o resultado do tratamento, indicar o prognóstico e a possibilidade de sucesso do tratamento (ABU EL MAKAREM, 2011). Diagnosticar varizes esofágicas através de método não invasivo reduziria a indicação de endoscopia digestiva apenas para pacientes com alta probabilidade de ter varizes esofágicas evitando, assim, exames desnecessários (MANGONI, 2012).

Entre os métodos não invasivos, a razão CP/DB (Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço) tem mostrado desempenho promissor (YOSRY et al., 2009; SARANGAPANI, 2010; SCHWARZENBERGER, 2010). Este método proposto por Giannini et al. (2003; 2005) utiliza dois exames que fazem parte da conduta de rotina na assistência destes pacientes. Foi observado em pacientes

cirróticos que, quando a razão for menor que 909, é provável que o paciente tenha varizes de grosso calibre, com valor preditivo negativo (VPN) de 100% e um valor preditivo positivo (VPP) de 96% (GIANNINI et al., 2005). A acurácia da razão CP/DB foi de 84%, com ponto de corte 909, para afastar a presença de varizes esofágicas.

Agha et al. (2011) estudaram prospectivamente 43 pacientes da Arábia Saudita com EHE. Após análises univariada e de regressão logística, o único parâmetro independentemente associado à presença de varizes esofágicas foi a razão CP/DB ($p < 0,0001$).

Uma outra forma alternativa sugerida para o diagnóstico não invasivo de varizes esofágicas é a criação de um sistema de pontos. Estes sistemas têm como objetivo quantificar a probabilidade de ocorrência de um determinado evento através de valores numéricos atribuídos a variáveis previamente identificadas (SOLARI, 2008).

Diante da ausência de outros estudos na esquistossomose e da discordância dos resultados em cirróticos, decidiu-se estudar a razão CP/DB em pacientes com HP esquistossomótica da região Nordeste do Brasil. Nessa região, fatores econômicos e sociais também limitam o acesso destes pacientes ao exame endoscópico. Além disso, visando identificar outros marcadores que também pudessem predizer a presença de varizes esofágicas na esquistossomose mansônica, foram estudados os seguintes marcadores séricos de doenças hepáticas: contagem de plaquetas, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total (BT), albumina, *aspartate aminotransferase to platelet ratio index* (APRI) e *International Normalized Ratio* (INR), tanto isoladamente como através de um sistema de pontos. Esse sistema foi criado baseado em outros estudos que utilizaram modelos diagnósticos para otimizar o diagnóstico em pacientes com tuberculose e baciloscopia negativa (SANT'ANNA et al., 2006; MACIEL et al., 2008) ou associada ao HIV (PEDROSO et al., 2009; COIMBRA et al., 2014).

2 REVISÃO DA LITERATURA

A esquistossomose é endêmica em 78 países e afeta quase 240 milhões de pessoas no mundo e mais de 700 milhões vivem em áreas endêmicas com risco de infecção (WHO, 2014). É causada por trematódeos digenéticos do gênero *Schistosoma* que habitam o sistema venoso portal e vesical do homem e de alguns animais (PRANKERD, 1963; KELLY; SUMMERFIELD, 1994). São cinco espécies de esquistossomos que parasitam o homem: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma intercalatum* e *Schistosoma mekongi* (SOUZA et al., 2002). No Brasil ocorre apenas a espécie *mansoni.*

O Nordeste é a principal região endêmica do país e, em especial, os estados de Pernambuco, Alagoas e Sergipe, que apresentam, em vários municípios, prevalência além de 60% da população, chegando a 80% em alguns destes. Além desta elevada prevalência, são locais de inúmeros casos de formas graves da doença (ARAÚJO et al., 2007). O estado de Pernambuco é considerado a unidade federada do Brasil com maior grau de endemicidade para a esquistossomose e apresenta uma série histórica de taxa de mortalidade cerca de cinco vezes maior que a frequência nacional. Em 2010 foram registrados 358 óbitos, a maioria oriundos de municípios que estão situados na Zona da Mata, Litoral e parte do Agreste. Aproximadamente 109 municípios são endêmicos para a doença (PERNAMBUCO, 2014).

A esquistossomose mansônica é adquirida pela penetração ativa das cercárias na pele humana e invasão do sistema circulatório. Os vermes adultos vivem nas veias do sistema porta podendo ser encontrados mais frequentemente nas veias mesentéricas inferiores (MALAGUEÑO; SANTANA, 1994; MAIA, 2002). Parte dos ovos eliminados pelos vermes adultos atinge o fígado e o intestino, onde a lesão fundamental é a reação granulomatosa (PRATA, 1991).

A infecção humana pelo *S. mansoni* tem uma fase aguda, que pode passar despercebida ou se apresentar com sintomas de intensidade variável. A forma aguda

sintomática, geralmente, ocorre em indivíduos não residentes em áreas endêmicas e, portanto, sujeitos a contatos ocasionais com focos de infecção. Nas áreas de maior prevalência, a fase inicial da infecção ocorre nos primeiros anos de vida, quando cerca de 30% das crianças com três anos de idade já eliminam ovos de *S. mansoni.* Segue-se a fase crônica, que pode ser assintomática ou exibir sintomatologia dependente do padrão genético, do estado imune e da carga parasitária do hospedeiro (PRANKERD, 1963; DESSEIN et al.,1999).

Apenas 5 a 10% dos indivíduos infectados que adquirem maior carga parasitária ou que são expostos a reinfecções sucessivas, devido à deficiência de imunidade protetora, evoluem para as fases mais avançadas e sintomáticas da doença, a forma hepatoesplênica (HE) (ASFORA et al., 1978; DOMINGUES; BARRETO, 2001). Essa forma desenvolve-se lentamente, 5 a 10 anos após a infecção inicial. Os pacientes habitualmente são assintomáticos e identificados, ao exame clínico, pela presença de hipertrofia do lobo esquerdo do fígado e esplenomegalia. Podem também apresentar alterações hematológicas como plaquetopenia ou leucopenia. Alguns apresentam queixas gastrintestinais como dispepsia, flatulência ou diarreia (GUERRA et al., 1985; DOMINGUES; NOVAIS, 2004).

A HP, o achado típico da EHE, é a base da patogênese. É definida como uma síndrome caracterizada pela presença de um bloqueio ao nível da circulação venosa portal pré-sinusoidal, acarretando um aumento de pressão no sistema. Tem importantes consequências clínicas: desenvolvimento de varizes em vários territórios venosos pela fuga do sangue por colaterais, destacando-se as varizes do plexo submucoso do esôfago e do estômago; e esplenomegalia com subsequente sequestro de células sanguíneas – hiperesplenismo e hipoevolutismo nos jovens (DOMINGUES; DOMINGUES, 1994; DOMINGUES; NOVAIS, 2004).

A HP, além de ser causa da formação das varizes esofagogástricas, causa também gastropatia congestiva portal (GCP). A ruptura das varizes esofágicas é evidenciada como principal causa da hemorragia digestiva alta (HDA) e ocorre em 12% a 20% dos portadores da EHE, geralmente naqueles cuja pressão nas varizes esofágicas supera o nível de 20 mmHg (RAIA et al., 1992; ZOLI et al., 1996; LACERDA, 1997; MARTINS et al., 2000; FERRAZ et al., 2001).

A caracterização endoscópica das varizes do esôfago mostra-se útil na avaliação do risco de hemorragia em portadores de HP de diversas etiologias. O indicador endoscópico que mantêm maior associação com o risco de sangramento é

o calibre das varizes do esôfago. Estudos clínicos de pacientes esquistossomóticos demonstraram predomínio das varizes de grosso calibre, tendo, o referido indicador, sido utilizado para avaliar a eficácia do tratamento na HP. O desaparecimento ou diminuição do calibre das varizes são aceitos como critérios de sucesso terapêutico (STRAUSS et al., 1999; LACERDA et al., 2000; EVANGELISTA-NETO et al., 2012).

Seguindo-se a escala de importância dos indicadores endoscópicos para risco de sangramento, ocupa o segundo lugar os sinais da cor “vermelha” (BEPPU et al., 1981). Esses sinais representam uma distorção anatômica da trama vascular, secundária ao regime pressórico elevado, assumindo configuração de mucosa vermelho-cereja, vergão vermelho e mancha hematocística, encontrados nas proporções de 39,3%, 14,3% e 3,6%, respectivamente. Também foram utilizados como critério de eficácia pós-tratamento cirúrgico da HP (EVANGELISTA-NETO et al., 2012).

A cor fundamental das varizes, definida como branca ou azul, é explicada pelo grau de congestão vascular nos blocos varicosos. A taxa de sangramento é maior nas varizes de cor azul do que nas brancas (BEPPU et al., 1981; SARIN & KUMAR, 1989).

Outro indicador endoscópico de risco de sangramento é a extensão das varizes. Aquelas que se estendem até o esôfago superior apresentam maior risco de sangramento (BEPPU et al., 1981; SARIN & KUMAR, 1989).

A EHE tem como substrato histopatológico a fibrose periportal (FPP) (fibrose de Symmers). A USG evidencia características específicas desta, tão bem relatadas em estudos realizados nas áreas endêmicas do Brasil. Esse exame demonstra também os diâmetros da veia porta (VP), veia esplênica (VE) e longitudinal do baço que podem indicar o desenvolvimento da HP (CERRI, 1984; DOMINGUES et al., 1993). É o método mais utilizado para detecção das alterações provocadas pela esquistossomose mansônica (EM), particularmente no fígado e sistema porta, por ser não invasivo, simples de ser realizado, preciso, não ter as desvantagens da radiação e ser comparativamente de baixo custo operacional. Apresenta acurácia semelhante a biópsia hepática (HOMEIDA et al., 1988).

A USG permite dar o diagnóstico da morbidade da doença, ou seja, presença ou ausência de hepatomegalia, esplenomegalia, fibrose periportal (FPP) e sinais de HP que indicam maior gravidade (CERRI, 1984). São duas as classificações utilizadas para graduar a FPP na EM: a do Cairo, 1990, e a de Niamey, 1996, ambas propostas

pela Organização Mundial de Saúde, sendo a última mais utilizada atualmente (WHO, 1991; WHO, 2000).

Vários marcadores séricos têm sido avaliados na aferição da fibrose em doenças crônicas do fígado, porém dados na EM ainda são escassos. Na EHE, hiperesplenismo (devido ao aumento do baço) resulta em trombocitopenia e é encontrado principalmente em um subgrupo de pacientes, como marcador de HP e FPP mais avançada (MAIA et al., 2007). Uma diminuição moderada no número de plaquetas é um marcador da EHE com HP e uma contagem de aproximadamente 130.000/mm^3 pode acuradamente diferenciar pacientes esquistossomóticos com e sem HP (SOUZA et al., 2000). Já Kopke-Aguiar et al. (2002) encontraram que o ponto de corte de 120.000 plaquetas revelou 100% de eficácia diagnóstica em distinguir pacientes esquistossomóticos com e sem HP.

A GGT pode se elevar desde as formas iniciais da doença pela intensa formação de granulomas determinada pela migração dos ovos para o sistema porta intra-hepático (MANSOUR *et al*., 1982). Em 1997, Kardorff et al., na Tanzânia, estudaram 439 indivíduos e não encontraram correlação da GGT com a carga parasitária, embora níveis séricos elevados tenham sido observados nos pacientes com formas avançadas de FPP. Souza et al. (2000) avaliaram pacientes com as formas hepatointestinal e hepatoesplênica com HP na EM e encontraram níveis séricos desta enzima mais elevados nestes últimos.

Em 2003, Wai et al. propuseram testes não invasivos para classificar a fibrose hepática em portadores de Hepatite C crônica. Após testarem diversas variáveis, desenvolveram um modelo de fácil execução que é o “índice da razão AST/plaquetas” denominado APRI.

$$\text{APRI: } \frac{\text{AST(UI/L)/AST(Limite superior da normalidade)(UI/L)}}{\text{Plaquetas } (10^3/\text{L})} \times 100$$

Lambertucci et al. (2007) estudaram, através de plaquetas e APRI, 47 pacientes com a EHE e encontraram valores de 0,34, 1,38, 1,74 e 1,96 para pacientes sem fibrose, fibrose leve, fibrose moderada e fibrose avançada, respectivamente. Eles concluíram que o APRI parece ser um marcador promissor para avaliar FPP na EM.

Testes diagnósticos não invasivos para avaliar a presença de varizes esofágicas em pacientes cirróticos são úteis porque permitem selecionar o subgrupo

de pacientes que são mais prováveis de necessitarem de endoscopia digestiva. Ao mesmo tempo, reduzem os custos e as potenciais complicações relacionadas ao procedimento.

O método proposto e validado por Giannini et al. (2003, 2005), a razão CP/DB, utiliza dois exames que fazem parte da conduta de rotina na assistência destes pacientes. O referido teste relaciona trombocitopenia com esplenomegalia para introduzir uma variável que leva em consideração a diminuída contagem de plaquetas mais provavelmente atribuída ao hiperesplenismo causado pela hipertensão portal (PECK-RADOSAVLJEVIC, 2000).

Em 2003, Giannini et al. estudaram retrospectivamente 145 pacientes cirróticos do ponto de vista bioquímico, endoscópico e ultrassonográfico. Os resultados mostraram que a contagem de plaquetas, o diâmetro do baço, a razão CP/DB e a classificação Child-Pugh foram significativamente diferentes entre pacientes com e sem varizes esofágicas, porém a razão CP/DB foi o único parâmetro independentemente associado à presença de varizes esofágicas na análise multivariada.

Em 2005, Giannini et al. reavaliaram 68 pacientes cirróticos do estudo anterior (2003) que não tinham apresentado varizes na EDA inicial, e foram acompanhados do ponto de vista endoscópico, radiológico e laboratorial. Quarenta por cento destes pacientes desenvolveram varizes esofágicas, porém nenhum destes tinha a razão CP/DB maior que 909, confirmando assim um VPN de 100%.

Em seguida, Giannini et al. (2006) realizaram um terceiro estudo com 218 pacientes cirróticos, dos quais 1/3 eram dos Estados Unidos. Nesse estudo, a acurácia diagnóstica para a razão CP/DB foi superior à contagem de plaquetas ou diâmetro do baço quando avaliados isoladamente; mesmo usando um ponto de corte de 909, o VPN foi de 87%.

Baig et al. (2008), também estudando a contagem de plaquetas, diâmetro do baço e razão CP/DB em cirróticos, encontraram entre os parâmetros não invasivos estudados que a razão CP/DB teve a mais alta acurácia para diagnosticar varizes esofágicas.

Agha et al. (2009), em estudo realizado no Paquistão com 311 pacientes cirróticos por vírus C, encontraram que, para o ponto de corte de 909, a razão CP/DB mostrou sensibilidade de 100% (IC-95%; 97,6 – 100%), especificidade de 96,8% (92,8 – 98,6%), VPN de 100% (97,6 – 100%), um VPP de 96,9% (92,6 – 98,6%) e eficiência

de 98,4% (96,3 – 99,3%) para o diagnóstico de varizes esofágicas. Concluíram, então, que a razão CP/DB pode ser sugerida como um teste não invasivo para o diagnóstico de varizes esofágicas.

Sarangapani et al. (2010) estudaram 106 pacientes indianos cirróticos e encontraram, para o ponto de corte de 909, que a razão CP/DB apresentou 88,5% de sensibilidade, 83% de especificidade, 83,5% de VPP e 90,5% de VPN. A partir de seus resultados, concluíram que o uso da razão CP/DB mostrou um bom resultado em discriminar varizes esofágicas de grande e pequeno calibre.

Schwarzenberger et al. (2010) realizaram estudo retrospectivo envolvendo 137 pacientes cirróticos dos Estados Unidos. Nesse estudo, foi utilizada como método de imagem a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM), para aferição do tamanho do baço. Entre os preditores de varizes esofágicas avaliados, semelhante aos estudos anteriores, os resultados mostraram que a razão CP/DB foi melhor preditor de varizes esofágicas do que os parâmetros avaliados isoladamente.

Zambam de Mattos et al. (2010) publicaram os resultados de estudo realizado aqui no Brasil, com 164 pacientes cirróticos, utilizando ponto de corte de 909, conforme proposto por Giannini et al. (2003). Verificaram que 79,5% dos pacientes cujo resultado da razão CP/DB foi ≤ 909 apresentaram varizes esofágicas, enquanto 20,5% não tinham varizes esofágicas na EDA; 57,4% com CP/DB > 909 tinham varizes esofágicas e 42,6% não. Na análise de sua casuística encontraram sensibilidade de 77,5%, especificidade de 45,5%, VPP de 79,5%, VPN de 42,6% e acurácia de 68,9%. Em sua conclusão estes autores consideram que a razão CP/DB não é adequada para predizer a existência de varizes esofágicas em pacientes cirróticos, uma vez que encontraram valor preditivo negativo baixo.

Chawla et al. (2012), em um estudo de revisão sistemática, incluindo oito artigos com um total de 1275 pacientes cirróticos, encontraram para um ponto de corte 909, uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 74%, além de uma heterogeneidade estatística, e concluíram que a qualidade das evidências atualmente disponíveis não são adequadas para torná-lo um teste de rastreamento não invasivo para varizes esofágicas.

González-Ojeda et al. (2014), em um estudo de validação de teste diagnóstico com 91 pacientes cirróticos mexicanos, utilizando um ponto de corte 884, encontraram 84% de sensibilidade, 70% de especificidade, 94% de VPP e 40% de VPN.

Em 2011, Agha et al. estudaram prospectivamente, pela primeira vez, 43 pacientes da Arábia Saudita portadores da EHE, utilizando a razão CP/DB para predizer a presença de varizes esofágicas. Na análise univariada, os parâmetros número de plaquetas e razão CP/DB foram significativamente menores, enquanto o diâmetro do baço foi significativamente maior nos pacientes com varizes esofágicas. Destes parâmetros, após análise de regressão logística multivariada, o único independentemente associado à presença de varizes esofágicas foi a razão CP/DB ($p < 0,0001$).

Até o presente, não foi descrito na literatura um sistema de pontos para otimizar o diagnóstico não invasivo de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose. Os sistemas de pontos são uma proposta de instrumento alternativo para o diagnóstico no qual valores numéricos são atribuídos às variáveis do sistema. Tem como proposta quantificar a probabilidade de ocorrência de um determinado evento a partir de critérios previamente identificados (SOLARI, 2008). Sistemas de pontos de corte têm sido utilizados para o diagnóstico da tuberculose em suspeitos de tuberculose com baciloscopia negativa. Inclusive, no Brasil, o Ministério da Saúde adotou um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa (BRASIL, 2002). O diagnóstico final é estabelecido de acordo com o ponto de corte utilizado. Esse instrumento traz como vantagens a uniformidade de critérios diagnósticos (CARTAXO, 2006).

Estamos em uma região de elevada endemicidade de esquistossomose mansônica, onde ainda ocorrem muitos casos da forma hepatoesplênica. Fatores econômicos e sociais dificultam o acesso destes pacientes a exames de elevado custo como, por exemplo, a endoscopia digestiva alta. Considerando-se dados da literatura referente ao estudo não invasivo da razão CP/DB em pacientes cirróticos com resultados ainda controversos e a existência de um único estudo publicado em pacientes esquistossomóticos (AGHA et al., 2011), decidiu-se realizar um estudo de validação desse indicador na nossa população de pacientes esquistossomóticos. Ainda na tentativa de se encontrar um marcador não invasivo adequado para o diagnóstico das varizes esofágicas, criou-se um sistema de pontos buscando otimizar a identificação dessas varizes em portadores de hipertensão portal esquistossomótica.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar a validade da razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço e de um sistema de pontos utilizando marcadores de doença hepática para predizer a presença ou ausência de varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose.

3.2 Específicos

- Caracterizar a população do estudo quanto às suas variáveis demográficas e clínicas (laboratoriais e ultrassonográficas);
- Verificar a existência de associação entre a presença de varizes esofágicas na endoscopia digestiva e a contagem de plaquetas, o padrão da fibrose periportal, o diâmetro da veia porta, o diâmetro da veia esplênica, AST, ALT, APRI, GGT, FA, BT, albumina e INR;
- Definir ponto de corte que otimize a sensibilidade e especificidade na predição da presença ou ausência de varizes esofágicas a partir da razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço, utilizando a curva ROC;
- Definir ponto de corte que otimize a sensibilidade e especificidade na predição da presença ou ausência de varizes do esôfago a partir do sistema de pontos, utilizando a curva ROC.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo quantitativo de Validação de Teste Diagnóstico, realizado no estado de Pernambuco, cidade do Recife, no Hospital das Clínicas/UFPE (HC-UFPE). O Hospital das Clínicas é um hospital terciário, com 400 leitos para internação, que é referência na assistência médica dos pacientes com esquistossomose na forma grave, hepatoesplênica, para o estado de Pernambuco.

O presente trabalho teve delineamento observacional, com cegamento (mascaramento) adequado ao estudo de validação fase III, no qual o teste visa distinguir pacientes com ou sem varizes do esôfago, entre aqueles nos quais se suspeita sua presença, segundo o modelo *The architecture of diagnostic research, British Medical Journal* (SACKETT; HAYNES, 2002; BOSSUYT, 2003).

O teste estudado razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço foi obtido através da contagem de plaquetas e diâmetro longitudinal do baço; este aferido através da USG do abdome, segundo protocolo de Niamey (WHO, 2000).

O sistema de pontos foi criado através das variáveis que mostraram maior associação à presença de varizes esofágicas, e foi calculado com base nos coeficientes β do modelo multivariado final.

Este tipo de estudo conta com vantagens e limitações, entre as quais podemos citar:

- **Vantagens:** 1) Realização e reprodutibilidade simples; 2) Requer tempo relativamente curto para sua realização;
- **Limitações:** 1) Como se trata de um hospital de referência, os casos mais difíceis e complicados são encaminhados para ele, aumentando a frequência de pacientes com varizes esofágicas.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no ambulatório do HC-UFPE, referência na assistência médica dos pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, no período de setembro de 2012 a dezembro de 2014.

4.3 População do estudo

Foi composta por indivíduos com mais de 18 anos, com evidência de infecção esquistossomótica – baseada na história de contato com águas em áreas endêmicas, no parasitológico positivo ou história de tratamento prévio para esquistossomose, além da presença de fibrose hepática periportal e esplenomegalia, confirmadas através de USG abdominal –, atendidos consecutivamente no Ambulatório.

4.3.1 Critérios de exclusão

- Relato de uso abusivo de álcool, pela possibilidade de alterar a contagem das plaquetas e a função hepática (♣);
- Diagnóstico clínico, laboratorial ou ultrassonográfico de cirrose hepática, por se tratar de patologia que também cursa com HP e plaquetopenia;
- Esplenectomizados, pela impossibilidade de aferição do tamanho do baço;
- Hepatite crônica pelos vírus B e C, o que pode alterar a contagem de plaquetas;
- Outras hepatopatias, pela possibilidade de cursarem com alteração na contagem de plaquetas;
- Pacientes com história de doenças sistêmicas que possam alterar a função hepática ou a contagem de plaquetas tais como:
  - ✓ Insuficiência renal crônica;
  - ✓ Insuficiência cardíaca descompensada;
  - ✓ Colagenoses;
  - ✓ Hemopatias;
- Relato, nos últimos três meses, de viroses como sarampo, dengue, rubéola, mononucleose e HTLV, pela possibilidade de alterações na função hepática

♣ Definido como consumo de álcool superior a 210g/semana em homens e 140g/semana em mulheres nos últimos cinco anos (WALSH; ALEXANDER, 2000).

e na contagem das plaquetas;

- ❖ Soropositividade para o HIV, pela possibilidade de alterações no tamanho do baço e na contagem de plaquetas;
- ❖ Uso de drogas trombocitopênicas, por interferirem na contagem das plaquetas;
- ❖ Antecedentes de hemotransfusão no período de 90 dias anterior à coleta, por interferirem na contagem das plaquetas;
- ❖ Tratamento endoscópico prévio das varizes esofágicas, pela possibilidade de confundir “ausências de varizes” com “tratamento prévio”.

4.4 Definição e categorização das variáveis

A amostra foi caracterizada utilizando-se variáveis universais e variáveis relacionadas à esquistossomose.

As variáveis universais são aquelas que se referem às características dos pacientes incluídos na casuística. Neste caso foram divididas em variáveis sociodemográficas (sexo, idade, procedência, naturalidade e escolaridade) e biológicas (AST, ALT, GGT, FA, BT, Albumina e INR).

As variáveis relacionadas à esquistossomose são aquelas relativas aos procedimentos realizados para caracterização da forma hepatoesplênica da esquistossomose (USG), para diagnosticar a presença ou ausência das varizes esofágicas (EDA) e para realizar a contagem de plaquetas (hemograma).

Podemos classificar como variáveis do estudo: varizes do esôfago, contagem de plaquetas, diâmetro do baço, padrão de fibrose hepática, diâmetro da VP, diâmetro da VE e razão CP/DB.

O padrão-ouro escolhido foi a Endoscopia Digestiva Alta, a qual é utilizada mundialmente, na atualidade, como o melhor método para o diagnóstico das varizes esofágicas. O critério de classificação utilizado contempla: ausência de varizes (F0); varizes pequenas e retas (F1); varizes médias, tortuosas, ocupando menos de 1/3 do lúmen esofágico (F2); e varizes de grosso calibre, ocupando mais de 1/3 do lúmen esofágico (F3).

4.4.1 Operacionalização e categorização das variáveis

As características sociodemográficas, biológicas e relacionadas à esquistossomose estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Elenco de variáveis

Nome da variável	Definição	Categorização
Variáveis sociodemográficas		
Gênero	Gênero	Masculino/Feminino (categórica)
Idade e faixa etária	Anos de idade completos no dia da coleta dos dados	Mediana 18 a 39 anos 40 a 60 anos > 60 anos
Procedência	Local de residência atual	Recife e Região metropolitana Zona da Mata Agreste/Sertão Outras
Naturalidade	Local de nascimento	Recife e Região metropolitana Zona da Mata Agreste/Sertão Outras
Escolaridade		Analfabeto Fundamental Ensino médio Ensino superior
Variáveis biológicas		
AST ALT Fosfatase alcalina Bilirrubina total Albumina GGT INR	Exame laboratorial Exame laboratorial Exame laboratorial Exame laboratorial Exame laboratorial Exame laboratorial Exame laboratorial	Variável contínua Variável contínua Variável contínua Variável contínua Variável contínua Variável contínua Variável categórica ≤ 1,30 e > 1,30
Variáveis relacionadas à esquistossomose		
Razão CP/DB	Razão entre a contagem de plaquetas e o diâmetro longitudinal do baço aferido pela ultrassonografia.	≤ que o ponto de corte; > que o ponto de corte
Padrão de fibrose (Classificação de Niamey)	Padrão de fibrose hepática detectado pela USG do abdome.	C - periférico D - central E - avançado F - muito avançado
Diâmetro da veia porta	Diâmetro transverso da VP aferido pela USG do abdome	Medição em milímetros (variável contínua)
Diâmetro da veia esplênica	Diâmetro transverso da VE aferido pela USG do abdome	Medição em milímetros (variável contínua)
Varizes do esôfago (padrão-ouro)	Presença ou ausência de varizes esofágicas detectadas pela endoscopia digestiva	Ausente (F0) Pequeno calibre (F1) Grande calibre (F2 + F3)
Diâmetro do baço	Diâmetro longitudinal do baço aferido pela USG do abdome	Medição em milímetros (variável contínua)
Plaquetas	Contagem	Variável contínua

4.5 Operacionalização da pesquisa e técnicas

Foram recrutados pacientes com EHE, não esplenectomizados, atendidos no Ambulatório de Esquistossomose do HC-UFPE, sendo estes por demanda espontânea. Realizou-se triagem inicial a fim de selecionar os que se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo. Após esta etapa, foi-lhes explicado seu agravo mais detalhadamente, como também os objetivos deste estudo. Aos que aceitaram o convite foi solicitada, pela pesquisadora responsável, a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). Em seguida, aplicou-se o questionário da pesquisa (APÊNDICE B), já na primeira entrevista. A pesquisa foi iniciada somente após a aprovação do Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da UFPE.

4.5.1 Qualidade dos instrumentos de medida

Todos os exames realizados foram submetidos aos procedimentos de rotina de controle de qualidade do laboratório e dos equipamentos do HC-UFPE.

4.5.2 Padronização das técnicas

As coletas foram realizadas através de uma única punção, 10 ml de sangue venoso periférico para realização de hemograma, dosagens de AST, ALT, BT, GGT, FA, Albumina e INR.

A descrição dos métodos e valores de referência dos exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos realizados encontram-se no Quadro 2.

Quadro 2. Métodos e valores de referência dos exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos realizados.

Exames	Métodos	Valores de referência
Aspartato aminotransferase	Automação Beckman Coulter AU680	13 a 39 U/L
Alanina aminotransferase	Automação Beckman Coulter AU680	7 a 52 U/L
Bilirrubina total	Automação Beckman Coulter AU680	< 1mg/dL
Gama-glutamiltransferase	Automação Beckman Coulter AU680	9 a 64 U/L
Fosfatase alcalina	Automação Beckman Coulter AU680	35 a 104 U/L
Albumina	Automação Beckman Coulter AU680	3,5 a 5.0 g/dl
Plaquetas	Impedância elétrica	150-450 milhares/mm^3
International Normalised Ratio INR	Óptico e turbidimétrico (turbidez)	Variável ≤ 1,30 (Normal) > 1,30 (Elevado)

As ultrassonografias de abdome foram realizadas utilizando-se equipamento Siemens Acuson S2000® com transdutor convexo de 3,5 mHz, para avaliar o tamanho do baço, de acordo com a Classificação de Niamey. O diâmetro da veia porta foi considerado aumentado se maior que 12 mm, o da veia esplênica se maior que 9 mm. O diâmetro longitudinal do baço é considerado normal até 120 mm. Também foi avaliada a presença de vasos colaterais e ascite. O padrão de fibrose hepática foi definido pela Classificação de Niamey (WHO, 2000) em: C-periférico; D-central; E-avançado e F-muito avançado. Todos os exames ultrassonográficos foram realizados por um único médico ultrassonografista, com mais de vinte anos de experiência.

As endoscopias digestivas altas foram realizadas com os aparelhos de videoendoscopia digestiva GIF Q 150, GIF Q 145 e GIF V, da marca Olympus, Tóquio, Japão. Todos os exames endoscópicos foram realizados por dois médicos endoscopistas, ambos com mais de 20 anos de experiência, utilizando o mesmo critério de classificação para as varizes esofágicas, ou seja, ausência de varizes (F0), varizes pequenas e retas (F1), varizes médias, tortuosas, ocupando menos de 1/3 do lúmen esofágico (F2) e varizes de grosso calibre, ocupando mais de 1/3 do lúmen esofágico (F3) (JRSPH, 1980). Para fins de análise estatística, consideramos varizes de grosso calibre as varizes F2 e F3.

Cálculo da razão CP/DB – Para o cálculo da razão CP/DB dividiu-se o número de plaquetas (/mm³) pelo diâmetro longitudinal do baço (mm).

Cálculo do sistema de pontos – Para o cálculo do sistema de pontos foram utilizadas as variáveis que permaneceram no modelo final da regressão multivariada. Utilizou-se os coeficientes β de cada uma delas. Este coeficiente foi multiplicado por 10, com a finalidade de facilitar o arredondamento. Foram calculados os parâmetros de acurácia do sistema de pontos proposto.

Foi calculada a área sob a curva ROC e realizados cálculos de sensibilidade (S), especificidade (E), razão de verossimilhança positiva (RV +), razão de verossimilhança negativa (RV -) em vários pontos da curva. Foi determinado o ponto de corte que apresentou melhor acurácia diagnóstica com os respectivos VPP e VPN.

4.6 Análise estatística

O tamanho da amostra foi definido pela disponibilidade de pacientes durante o período de estudo.

As informações coletadas foram processadas em um banco de dados que incluiu: idade, sexo, procedência, naturalidade, escolaridade, padrão de FPP, diâmetro do baço, diâmetro da VP, diâmetro da VE, AST, ALT, albumina, FA, BT, INR, GGT, plaquetas, APRI e razão CP/DB. Estes dados foram digitados em uma máscara de entrada de dados criada no programa EpiInfo versão 3.5.1. A fim de minimizar os erros no processo de digitação, os dados foram digitados em dupla entrada. Os dois bancos de dados foram então confrontados por meio do Data Compare (EpiInfo). Quando ocorreu divergência, as fichas de avalição (clínica e laboratorial, endoscópica e ultrassonográfica) foram consultadas e se procedeu às correções pertinentes. Em seguida, para a fase de análise estatística, os dados foram exportados para o software *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) em sua versão 20.0. Também foi utilizado o software Medcalc em sua versão 15.8.

Com o intuito de investigar dentre as principais características demográficas, ultrassonográficas e laboratoriais, que poderiam ser consideradas fatores associados à presença de varizes esofágicas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação entre os grupos (com e sem varizes esofágicas) com relação às variáveis quantitativas, em que foram apresentados resultados sob a forma de mediana. Para as variáveis qualitativas, com seus respectivos resultados apresentados a partir das frequências absoluta (N) e relativa (%), foi realizado o teste do Qui Quadrado de homogeneidade para comparar os grupos.

Foi construída uma curva ROC para a variável CP/DB e estimados os valores de sensibilidade e especificidade para diferentes pontos de corte.

Para compor o artigo 2, realizou-se uma análise subdividindo as variáveis em categorias de acordo com os valores de referência definidos na literatura. A magnitude da associação com a presença ou ausência de varizes esofágicas foi medida através do *odds ratio* (OR) e sua significância estatística foi testada a partir do intervalo de confiança de 95%.

Um modelo de regressão logística multivariado foi construído a partir da análise univariada considerando as variáveis categorizadas em “acima” e “abaixo” do normal. Devido ao pequeno tamanho da amostra, não se considerou a significância estatística

como critério para manutenção das variáveis no modelo. Manteve-se no modelo final as variáveis que apresentaram um valor do *odds ratio* (OR) maior ou igual a dois.

Em seguida, foi criado um sistema de pontos em que foram utilizadas as variáveis constantes do modelo multivariado final, semelhante ao proposto por Coimbra et al. (2014). Dessa forma, utilizando o coeficiente de regressão β derivado de cada variável independente do modelo, pontos foram atribuídos a cada variável, multiplicando-se o coeficiente β por 10, arredondando-se sempre que necessário. Computando-se os pontos calculados para as categorias de exposição e zero para as categorias de referência, em cada uma das variáveis do modelo, foi assim calculada a pontuação total para cada paciente.

Em seguida, foi aplicada a curva ROC considerando a pontuação total para o diagnóstico de varizes esofágicas, sendo calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa, de acordo com os respectivos pontos de corte.

Uma tabela 2x2 para o estudo de validação fase III foi criada, segundo os seguintes critérios:

	Resultado Padrão-Ouro (EDA)	
	Com varizes	**Sem varizes**
Diagnóstico	n (%)	n (%)
Positivo	Verdadeiro (a)	Falso (b)
Negativo	Falso (c)	Verdadeiro (d)

- **Sensibilidade** = a/a+c

Resultado verdadeiro positivo dividido pela soma dos resultados verdadeiros positivos mais os falsos negativos.

- **Especificidade** = d/b+d

Resultado verdadeiro negativo dividido pela soma dos resultados verdadeiros negativos mais os falsos positivos.

- **Valor Preditivo** = a/a+b (positivo) ou d/c+d (negativo).

Valor Preditivo Positivo é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo.

Valor Preditivo Negativo é a proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo.

- **Razão de Verossimilhança** =

É a razão entre a probabilidade de um determinado resultado de um teste diagnóstico em indivíduos portadores da doença e a probabilidade do mesmo resultado em indivíduos sem a doença.

Para teste positivo = sensibilidade / (1-especificidade)

Ou

$$LR+ = \frac{a/a+c}{b/b+d}$$

Para teste negativo = (1-sensibilidade) / especificidade

Ou

$$LR = \frac{c/a+c}{d/b+d}$$

- ***Curva Receiver Operating Characteristic***

É uma forma de expressar graficamente a relação entre sensibilidade e especificidade. A curva ROC pode servir como orientação para a escolha do melhor ponto de corte de um teste diagnóstico.

Por fim, ressalta-se que todas as decisões foram tomadas ao nível de 5% de significância (valor de $p \leq 0,05$).

4.7 Considerações éticas

Esta pesquisa foi iniciada após a devida submissão e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 01279412.9.0000.5208/ Número do parecer: 52201) (ANEXO A). Todos os pacientes foram informados das etapas do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), após sua leitura, antes do início do estudo. Foi salientado que a recusa em participar do estudo não implicaria em

prejuízo no seu acompanhamento no HC-UFPE. Foi também assegurada confidencialidade quanto aos resultados obtidos ou quaisquer outros dados durante o período de acompanhamento.

As informações obtidas do questionário da pesquisa, bem como os resultados dos exames, não foram e nem serão divulgados individualmente, sob hipótese alguma, garantindo, dessa forma, a confidencialidade dos exames e respostas dos voluntários.

Os procedimentos utilizados obedeceram à Resolução número 466/2012 (MS-Brasil, 2012), de 12 de dezembro de 2012, regulamentadora das diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos.

5 RESULTADOS

5.1 Validação da razão contagem de plaquetas/diâmetro do baço para diagnóstico não invasivo de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é endêmica em 78 países, afeta quase 240 milhões de pessoas no mundo e mais de 700 milhões vivem em áreas endêmicas com risco de infecção (WHO, 2014).

Na América Latina, o Brasil é o país mais afetado, sendo o Nordeste a principal região endêmica e, em especial, os estados de Pernambuco, Alagoas e Sergipe. Nestes estados, vários municípios têm prevalência além de 60% da população, chegando a 80% em alguns destes. Além desta elevada prevalência, são locais de inúmeros casos de formas graves da doença (ARAÚJO et al., 2007).

Entre as manifestações da forma hepatoesplênica da esquistossomose (EHE), as mais comuns são secundárias à hipertensão portal, como o sangramento por ruptura de varizes esofágicas (GUERRA et al., 1985). Varizes esofágicas são vasos dilatados, tortuosos e frágeis que conectam a circulação venosa portal com a sistêmica e estão localizadas na camada submucosa do 1/3 inferior do esôfago (MUHAMMAD, 2012). Muitas vezes, a primeira manifestação clínica de hipertensão portal (HP) pode ser um episódio de hemorragia digestiva, hematêmese ou melena, secundário à ruptura das varizes de esôfago. Morte secundária a episódios hemorrágicos pode ocorrer em 11% a 24% dos casos (DOMINGUES, 2010). Por conta disso, o Consenso de Baveno V recomenda que todos os pacientes com HP sejam avaliados para identificar a presença de varizes esofágicas (FRANCHIS, 2010). A partir daí seria definida a conduta específica de acordo com o resultado da endoscopia digestiva inicial, visando à prevenção de sangramento. Estima-se que a probabilidade

de sangramento por varizes seja de 43% nos pacientes que já sangraram e de 12% naqueles que nunca apresentaram hemorragia digestiva (DOMINGUES; COUTINHO, 1990).

A endoscopia digestiva alta destaca-se como o principal método no diagnóstico das varizes esofagogástricas porque, além de detectar as varizes e sua localização no esôfago e/ou fundo gástrico, determina seu calibre e a presença ou ausência dos sinais vermelhos, descritos pela classificação da Sociedade Japonesa para a Pesquisa da Hipertensão Portal como indicadores de maior risco de sangramento (JRSPH, 1980). Nem sempre a endoscopia digestiva é acessível nas áreas endêmicas e é difícil prever quais dentre os pacientes com hepatoesplenomegalia têm maior risco de sangramento digestivo e, portanto, maior indicação deste exame. Em razão disso, tem havido um interesse crescente em se identificar métodos não invasivos que possam diagnosticar as varizes esofágicas.

Um destes métodos é o proposto e validado por Giannini et al. (2003, 2005), a razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço, que utiliza dois exames que fazem parte da conduta de rotina na assistência de pacientes cirróticos. O referido teste relaciona trombocitopenia a esplenomegalia para introduzir uma variável que leva em consideração a diminuída contagem de plaquetas mais provavelmente atribuída ao hiperesplenismo causado pela hipertensão portal (PECK-RADOSAVLJEVIC, 2000).

O objetivo deste estudo foi determinar a validade da razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço em predizer a presença ou ausência de varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose.

METODOLOGIA

Casuística

Este estudo prospectivo incluiu 81 indivíduos com evidência de infecção esquistossomótica – baseada na epidemiologia clínica, de história de contato com águas em áreas endêmicas, parasitológico positivo ou história de tratamento prévio para esquistossomose, e na presença de fibrose hepática periportal e esplenomegalia, confirmadas através de ultrassonografia abdominal – com mais de 18 anos, atendidos consecutivamente no ambulatório especializado do Hospital das Clínicas da UFPE, região Nordeste do Brasil, no período de 2012/2014. Foram excluídos deste estudo

pacientes esplenectomizados, com prévio tratamento endoscópico das varizes esofágicas, uso abusivo de álcool, hepatites por vírus B e C, outras hepatopatias, portadores de cirrose hepática e história de doenças sistêmicas que pudessem alterar a função hepática ou a contagem de plaquetas. Também foram excluídos pacientes com soropositividade para o HIV, em uso de drogas trombocitopênicas, história de uso de hemotransfusão nos últimos 90 dias. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Método

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, laboratorial, endoscópica e de imagem (ultrassonografia). O exame endoscópico foi escolhido como padrão-ouro para o diagnóstico das varizes esofágicas. Todos os exames endoscópicos foram realizados na mesma unidade de endoscopia por dois endoscopistas com mais de 20 anos de experiência, utilizando o mesmo critério de classificação para as varizes esofágicas, ou seja, ausência de varizes (F0), Varizes pequenas e retas (F1), Varizes médias, tortuosas, ocupando menos de 1/3 do lúmen esofágico (F2) e Varizes de grosso calibre, ocupando mais de 1/3 do lúmen esofágico (F3). As ultrassonografias de abdome foram realizadas, para confirmar o diagnóstico da forma HE da esquistossomose, afastar outras hepatopatias, além de avaliar o tamanho do baço (em mm), os diâmetros da veia porta e veia esplênica, a presença de vasos colaterais, ascite e o padrão de fibrose hepática. Todos os exames ultrassonográficos foram realizados por um único ultrassonografista com mais de 20 anos de experiência em esquistossomose, o qual utilizou a classificação de Niamey (WHO, 2000). Os examinadores que realizaram o padrão-ouro (endoscopia digestiva) e o teste proposto razão CP/DB cumpriram o mascaramento adequado aos estudos de validação fase III. Foi calculada a razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço de todos os pacientes.

Análise estatística

Os dados coletados foram digitados em dupla entrada e confrontados por meio do Data Compare (EpiInfo). Os valores quantitativos são mostrados como mediana e variação e os valores qualitativos como valores absolutos e porcentagem. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação entre os grupos com relação às variáveis

quantitativas. As variáveis qualitativas foram comparadas utilizando o teste Qui-Quadrado de homogeneidade. Uma análise univariada foi realizada com idade, sexo, diâmetro do baço, padrão de FPP, plaquetas e razão CP/DB. Curva ROC foi aplicada para calcular e comparar a acurácia da razão CP/DB, de modo a identificar o melhor ponto de corte de sensibilidade e especificidade na discriminação das varizes esofágicas. Para todas as análises, as decisões foram tomadas ao nível de 5% de significância (Valor de $p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Um total de 81 pacientes foi estudado, com uma mediana de idade de 57 (variando de 19 a 86 anos). A distribuição por sexo mostrou uma preponderância feminina na população de estudo (57 pacientes, 69,8%). Do total de pacientes, 63 (77,8%) apresentaram varizes esofágicas à endoscopia e, dentre estes, 23 (36,5%) possuíam varizes de grosso calibre. A presença de ascite foi verificada em 3 pacientes (3,8%).

Os dados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos, subdivididos de acordo com a presença de varizes esofágicas, são mostrados na Tabela 1. Não se observou diferença significativa entre os grupos com e sem varizes em relação à idade e sexo. As medianas da contagem de plaquetas (64.000/µL *versus* 129.500/µL, p = 0,002) e da razão CP/DB (414,46 *versus* 878,16, p = 0,003) foram significativamente menores nos pacientes com varizes. O diâmetro longitudinal do baço observado em pacientes com varizes comparado aos pacientes sem varizes foi (153,9mm *versus* 147,1mm, p = 0,026).

Utilizou-se uma Curva ROC para avaliar o valor do ponto de corte da razão CP/DB, de modo a estimar a maior medida de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das varizes esofágicas (Figura 1).

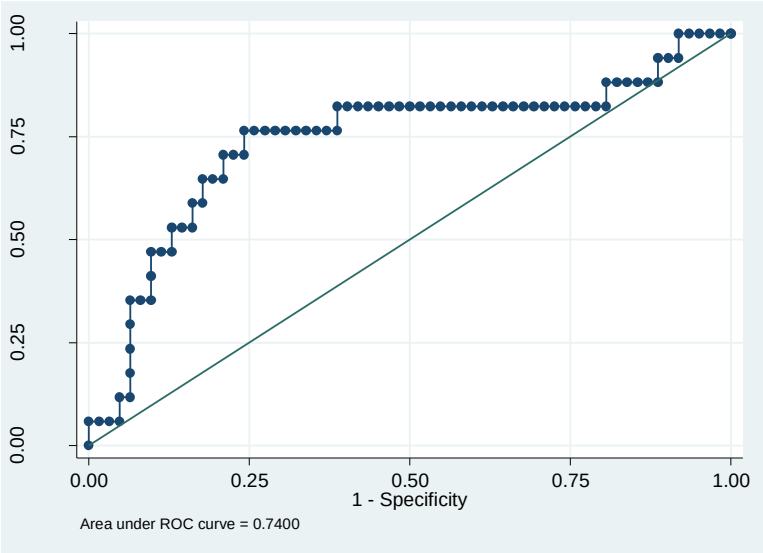
Foi encontrado que a razão CP/DB abaixo de 683,9 tinha uma sensibilidade igual a 75,8% (IC 95%: 64,8 – 86,8), uma especificidade igual a 76,5% (IC 95%: 56,3 – 96,6), valor preditivo positivo igual a 92,2% (IC 95%: 84,8 – 99,5) e valor preditivo negativo igual a 46,5% (28 – 64,9). A razão de verossimilhança positiva (LR+) foi igual a 3,222 (IC 95%: 1,352 – 7,678) e verossimilhança negativa igual a 0,316 (0,186 – 0,529). A acurácia da razão CP/DB em identificar varizes esofágicas, avaliada pela estatística C (área sob a curva), foi igual a 0,74 (IC 95%: 0,622 – 0,827).

Tabela 1. Principais características demográficas, ultrassonográficas e laboratoriais dos 81 pacientes com esquistossomose mansônica hepatoesplênica, de acordo com a presença ou ausência de varizes esofágicas, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014.

Variável	Varizes Esofágicas*		Total	p-valor**
	Sim	Não		
Idade	57 (21-86)	55 (19-76)	57 (19-86)	0,864
Sexo (F) (N/%)	44 (69,8%)	13 (72,2%)	57 (69,8%)	0,845
Diâmetro do baço	153,9 (115,7 – 271,6)	147,1 (122,4 – 180,4)	150,6 (115,7 – 271,6)	**0,026**
Diâmetro da VP	125,0 (74,0 – 198,0)	120,0 (80,0 – 139,0)	124,0 (74,0 – 198,0)	0,141
Diâmetro da VE	102,0 (60,0 – 230,0)	90,0 (69,0 – 135,0)	98,0 (60,0 – 230,0)	0,253
Padrão de FPP (N/%)				
D	17 (27,4%)	10 (58,8%)	27 (34,3%)	**0,035**
E	38 (61,3%)	7 (41,2%)	45 (57,0%)	
F	7 (11,3%)	0 (0,0%)	7 (8,9%)	
Plaquetas	64.000 (25.000 – 180.000)	129.500 (29.000 – 289.000)	73.500 (25.000 – 289.000)	**0,002**
Razão CP/DB	414,46 (110,46 – 1.418,44)	878,16 (187,58 – 1.609,48)	452,82 (110,46 – 1.609,48)	**0,003**
AST	34,30 (15,40 – 85,50)	29,25 (17,70 – 52,70)	31,55 (15,40 – 85,50)	0,083
ALT	25,00 (10,00 – 66,50)	22,00 (13,00 – 51,00)	24,30 (10,0 – 66,5)	0,315
APRI	1,26 (0,46 – 3,74)	0,51 (0,23 – 3,03)	1,16 (0,23 – 3,74)	**0,001**
GGT	53,00 (13,00 – 419,00)	46,50 (13,00 – 257,00)	47,00 (13,00 – 419,00)	0,614
Fosfatase alcalina	102,50 (38,00 – 545,00)	96,00 (55,00 – 316,00)	101,00 (38,00 – 545,00)	0,399
Bilirrubina	1,0 (0,3 – 5,6)	1,0 (0,5 – 2,4)	1,0 (0,3 – 5,6)	0,556
Albumina	4,1 (3,0 – 5,3)	4,2 (3,4 – 4,8)	4,1 (3,0 – 5,3)	0,324
INR	1,24 (0,97 – 1,53)	1,09 (1,03 – 1,57)	1,20 (0,97 – 1,57)	**0,004**

*Resultados apresentados sob a forma de mediana (variação); **Teste de Mann-Whitney
VP (veia porta); VE (veia esplênica); FPP (fibrose periportal); CP/DB (contagem de plaquetas/diâmetro longitudinal do baço); AST (aspartato aminotransferase); ALT (alanina aminotransferase); APRI (*aspartate aminotransferase-to-platelets ratio index*); GGT (gama glutamiltransferase); INR (*international normalized ratio*)

Figura 1. Curva ROC da razão CP/DB para predição de varizes esofágicas em indivíduos com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014.



Fonte: Autora

DISCUSSÃO

Na forma hepatoesplênica da esquistossomose ocorre depósito periportal de colágeno, o que leva a uma progressiva obstrução do fluxo sanguíneo, hipertensão portal, varizes esofagogástricas, esplenomegalia e hiperesplenismo (ROSS et al, 2002). A complicação mais temida e potencialmente fatal é sangramento por ruptura das varizes esofagogástricas. Episódios repetidos de sangramento ou em forma de sangue oculto podem levar a severa anemia e hipoalbuminemia (GRYSEELS, 2012).

A endoscopia digestiva é o padrão-ouro para o diagnóstico e classificação das varizes esofágicas (FRANCHIS, 2005). O Consenso de Baveno IV recomenda que todos os pacientes portadores de hipertensão portal devem ser submetidos à pesquisa de varizes esofagogástricas (FRANCHIS, 2005), porém este é um exame invasivo, de elevado custo e nem sempre disponível. De acordo com os achados do exame endoscópico, no momento do diagnóstico, podem ser necessários outros exames. Por exemplo, se as varizes estiverem ausentes, o exame deve ser repetido a cada dois anos; se estiverem presentes e forem de fino calibre, anualmente (FRANCHIS, 2015). Estas situações levam a uma sobrecarga crescente nos serviços que a realizam. Daí a necessidade de se buscar marcadores não endoscópicos de varizes esofágicas.

A identificação de varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose apresenta relevância pelo fato de que a probabilidade estimada de

sangramento por ruptura destas é de 43% nos que já sangraram e de 12% naqueles que nunca apresentaram hemorragia digestiva alta (DOMINGUES; COUTINHO, 1990).

Na busca por se identificar um teste para o diagnóstico não invasivo das varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, foi realizado um estudo prospectivo com a razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço. Este foi o segundo estudo realizado com pacientes com hipertensão portal esquistossomótica e o primeiro realizado fora do grupo que propôs o referido teste. O primeiro estudo da razão CP/DB, em pacientes esquistossomóticos, foi publicado por Agha et al. em 2011 com 43 pacientes na Arábia Saudita. Em seus resultados foram encontrados, para uma razão CP/DB ≤ 886, 100% de sensibilidade, 92% de especificidade, 12,0 de razão de verossimilhança positiva e 0,01 de razão de verossimilhança negativa.

A razão CP/DB foi considerada o melhor preditor não invasivo de varizes esofágicas, através de estudos realizados em pacientes com hipertensão portal cirrótica (FRANCHIS, 2007). Este teste utiliza dois parâmetros que fazem parte da conduta de rotina na assistência desses pacientes. Por ser um teste simples, reprodutível e de baixo custo, torna-se de interesse, uma vez que a doença ocorre em áreas onde há limitações nas fontes de recursos para tratamento de saúde da população. O teste ajudaria a identificar quais pacientes deveriam ser submetidos à endoscopia digestiva para pesquisar varizes gastroesofágicas.

A mediana de idade dos pacientes deste estudo está de acordo com estudos prévios realizados em população semelhante (SILVA; DOMINGUES, 2011; AGHA et al., 2011; SILVA; LEAL; DOMINGUES, 2013). A distribuição por sexo foi semelhante à dos estudos de Silva e Domingues (2011) e Silva et al. (2013), porém diferente do estudo de Agha et al. (2011), onde houve predomínio do sexo masculino. A prevalência de varizes esofágicas encontrada em nosso estudo foi semelhante à do estudo de Agha et al. (2011), porém em relação às varizes de grosso calibre houve uma maior incidência no estudo de Agha et al. (2011). A ocorrência de ascite em nossa casuística foi menor que a mostrada no estudo de Agha et al. (2011), refletindo talvez a presença de pacientes com doença muito avançada ou em processo de cirrotização na amostra. Outra explicação para essa diferença poderia ser o fato de que, no presente estudo, os pacientes eram ambulatoriais, enquanto no outro estudo eram hospitalizados, situação na qual geralmente os indivíduos apresentam formas clínicas mais severas da doença. Na análise univariada, encontramos a mediana da contagem de plaquetas (64.000/µL *versus* 129.500/µL, p=0,002) e a razão CP/DB (414,46 *versus* 878,16, p=0,003) significativamente menores nos pacientes com varizes esofágicas. Já o diâmetro do baço (153,90mm *versus* 147,10mm, p=0,026) foi significativamente maior entre os pacientes com varizes. Estes resultados estão de acordo com os resultados encontrados no estudo de Agha et al. (2011).

No presente estudo, em pacientes com esquistossomose, embora tenha sido encontrado que a razão CP/DB estava associada com a presença de varizes esofágicas na análise univariada, ao se utilizar a curva ROC, foi encontrado que abaixo do ponto de corte de 683,9 havia uma sensibilidade igual a 75,8%. A especificidade foi igual a 76,5%. O valor preditivo positivo foi igual a 92,2%. O valor preditivo negativo foi 46,5%, ou seja, ele expressa a probabilidade de um paciente com o teste negativo (acima do ponto de corte) não ter varizes esofágicas. Vale salientar que para um teste não invasivo ser considerado útil, seria mandatório que ele apresentasse um alto valor preditivo negativo, pois caso contrário, poderia identificar pacientes com hipertensão portal como não tendo varizes esofágicas, pondo-os em risco. O valor preditivo é determinado pela prevalência da doença na população testada. Para um mesmo teste, quanto maior a prevalência da doença, maior o valor preditivo positivo e menor o valor preditivo negativo. A razão de verossimilhança positiva (LR+) foi igual a 3,222 (IC 95%: 1,352 – 7,678); ela expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo (ponto de corte abaixo de 683,9) nos indivíduos que apresentam varizes esofágicas quando comparado com indivíduos que não apresentam varizes. A razão de verossimilhança negativa (LR -) foi igual a 0,316 (IC 95%: 0,186 – 0,529); ela expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo (ponto de corte acima de 683,9) em indivíduos com varizes quando comparados com os que não as apresentam. A acurácia da razão CP/DB em identificar varizes esofágicas, avaliada pela estatística C (área sob a curva), foi igual a 0,74. Os resultados encontrados se mostraram bons, porém inferiores aos descritos no estudo de Agha et al. (2011). Como mencionado acima, esta diferença pode estar relacionada ao maior grau de severidade da doença nos pacientes estudados.

O ponto de corte que melhor discriminou a presença de varizes esofágicas, avaliado usando a área sob a curva ROC, foi 683,9. Este ponto de corte apresentou uma boa sensibilidade em afastar a presença de varizes esofágicas.

Com base nos resultados deste presente estudo prospectivo, ficou evidenciado que a razão CP/DB é um teste não invasivo com uma boa acurácia para o diagnóstico de varizes esofágicas em pacientes com hipertensão portal esquistossomótica. Porém o baixo valor preditivo negativo encontrado limita seu uso na prática clínica. O teste mostra-se promissor, no entanto, a amostra aqui estudada foi de pequeno tamanho. Fazem-se necessários novos estudos para uma posterior validação a fim de se estabelecer a eficácia do teste na hipertensão portal esquistossomótica.

REFERÊNCIAS

AGHA, A. et al. Use of the Platelet count/Spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in patients with schistosomiasis. **The Saudi Journal Gastroenterology**, Índia, v.17, n.5, p.307-311, 2011.

ARAÚJO, K.C.G.M. et al. Análise espacial dos focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose mansônica em Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil, no ano 2000. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n. 2, p.409-417, 2007.

DOMINGUES, A.L.C.; COUTINHO, A.D. Reduction of morbidity in hepatosplenic schistosomiasis mansoni after treatment with praziquantel: a long term study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Minas Gerais, v. 23, p.101-107, 1990.

DOMINGUES, A.L.C. Esquistossomose mansônica. In: MATTOS, A.A.; DANTAS-CORRÊA, E. B. (Org.). **Tratado de Hepatologia.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, p.301-315, 2010.

FRANCHIS, R. Evolving consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.43, n. 3, p.167-176, 2005.

FRANCHIS, R.; DELL'ERA, A. Diagnosis and therapy of esophageal vascular disorders. **Current Opinion in Gastroenterology**, United States, v. 23, n. 4, p. 422-427, 2007.

FRANCHIS, R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.53, n. 4, p.762-768, 2010.

FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.63, n. 3, p.743-752, 2015.

GIANNINI, E. et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. **GUT**, England, v. 52, n. 8, p.1200-1205, 2003.

GIANNINI, E. et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study based on follow up. **Digestive and Liver Disease**, Netherlands, v. 37, n. 10, p.779-785, 2005.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, United States, v. 26, n. 6, p.383-397, 2012.

GUERRA, C. C. C. et al. Comportamento do hiperesplenismo após anastomose esplenorrenal seletiva. **Revista da Associação Médica Brasileira,** São Paulo, v.31, n. 1, p.65-70, 1985.

JRSPH. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. **The Japanese Journal of Surgery,** Japan, v. 10, n. 1, p. 84-87, 1980.

MUHAMMAD, S. K.; SHAIKH, M. A.; SHAIKH, B. A. Sensitivity, specificity and predictive values of noninvasive markers of esophageal varices in cirrhosis of liver. **Asian Journal Medical and Pharmaceutical Researches,** Iran, v.1, n.3, p.98-102, 2012.

PECK-RADOSAVLJEVIC, M. Thrombocytopenia in liver disease. **Canadian Journal of Gastroenterology**, Canadá, v.14, suppl D, p.60D-6D, 2000.

ROSS, A.G. et al. Shistosomiasis. **The New England Journal of Medicine**, United States, v.346, n.16, p. 1212-1220, 2002.

SILVA, P.C.V.; DOMINGUES, A.L.C. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde,** Brasília, v.20, n.3, p.327-336, 2011.

SILVA, P.C.V.; LEAL, T.V.; DOMINGUES, A.L.C. Treatment and education reduce the severity of schistosomiasis periportal fibrosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Minas Gerais, v. 46, n. 4, p. 472-477, 2013.

WHO. World Health Organization 2000. Ultrasound in schistosomiasis**.** A pratical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis related morbidity. **Second international workshop**. October 22-26, 1996, Niamey, Niger. 45p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66535/1/TDR_STR_SCH_00.1.pdf Acesso em: 17.01.2016

WHO. World Health Organization. **Parasitic Disease Schistosomiasis**. 2014. Disponível em: http://www.who.int/schistosomiasis/en/2014. Acesso em 17.01.2016.

5.2 Validação de um sistema de pontos para o diagnóstico não invasivo de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é endêmica em 78 países, afeta quase 240 milhões de pessoas no mundo e mais de 700 milhões vivem em áreas endêmicas com risco de infecção (WHO, 2014).

O Nordeste do Brasil é a principal região endêmica do país e, em especial, os estados de Pernambuco, Alagoas e Sergipe, que apresentam, em vários municípios, prevalência além de 60% da população, chegando a 80% em alguns destes. Além desta elevada prevalência, são locais com inúmeros casos de formas graves da doença (ARAÚJO et al., 2007). O estado de Pernambuco é considerado a unidade federada do Brasil com maior grau de endemicidade para a esquistossomose e apresenta uma série histórica de taxa de mortalidade cerca de cinco vezes maior que a frequência nacional. Em 2010 foram registrados 358 óbitos, a maioria oriundos de municípios que estão situados na Zona da Mata, Litoral e parte do Agreste (PERNAMBUCO, 2014).

Cerca de 5 a 10% dos indivíduos infectados que adquirem maior carga parasitária ou que são expostos a reinfecções sucessivas, devido à deficiência de imunidade protetora, evoluem para as fases mais avançadas e sintomáticas da doença, a forma hepatoesplênica (HE) (ASFORA et al., 1978; DOMINGUES; BARRETO, 2001).

A hipertensão portal, além de ser causa da formação das varizes esofagogástricas, causa também gastropatia congestiva portal (GCP). A ruptura das varizes esofágicas é evidenciada como principal causa da HDA e ocorre em 12% a 20% dos portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose, geralmente naqueles cuja pressão nas varizes esofágicas supera o nível de 20 mmHg (RAIA et al., 1992; ZOLI et al., 1996; LACERDA, 1997; MARTINS et al., 2000; FERRAZ et al., 2001). Muitas vezes, a primeira manifestação clínica de hipertensão portal (HP) pode ser um episódio de hemorragia digestiva, hematêmese ou melena, secundário à ruptura destas. Morte secundária a episódios hemorrágicos pode ocorrer em 11% a 24% dos casos, dependendo da idade do paciente, da intensidade da hemorragia e do número de episódios prévios (DOMINGUES, 2010). Por conta disso, o Consenso

de Baveno V recomenda que todos os pacientes com HP sejam avaliados para identificar a presença de varizes esofágicas (FRANCHIS, 2010).

A endoscopia digestiva alta destaca-se como o principal método no diagnóstico das varizes esofagogástricas porque, além de detectar as varizes e sua localização no esôfago e/ou fundo gástrico, determina seu calibre e a presença ou ausência dos sinais vermelhos, descritos pela classificação da Sociedade Japonesa para a Pesquisa da Hipertensão Portal como indicadores de maior risco de sangramento (JRSPH, 1980). Nem sempre a endoscopia digestiva é acessível nas áreas endêmicas e é difícil prever quais dentre os pacientes com hepatoesplenomegalia têm maior risco de sangramento digestivo e, portanto, maior indicação deste exame.

Devido às limitações da endoscopia digestiva, o desenvolvimento e a validação de novos métodos não invasivos para avaliação da presença de varizes esofágicas têm se tornado de grande interesse.

Até o presente, não foi descrito na literatura um sistema de pontos para otimizar o diagnóstico não invasivo de varizes esofágicas. Os sistemas de pontos são uma proposta de instrumento alternativo para o diagnóstico em que valores numéricos são atribuídos às variáveis do sistema. Tem como proposta quantificar a probabilidade de ocorrência de um determinado evento a partir de critérios previamente identificados (SOLARI et al., 2008). O diagnóstico final é estabelecido de acordo com o ponto de corte (valor) utilizado. Esse instrumento traz como vantagens a uniformidade de critérios diagnósticos (CARTAXO, 2006). Sistemas de pontos de corte têm sido utilizados para o diagnóstico da tuberculose em indivíduos suspeitos de tuberculose com baciloscopia negativa. Inclusive, no Brasil, o Ministério da Saúde adotou um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa (BRASIL, 2002).

O objetivo do presente estudo foi determinar a validade de um sistema de pontos, utilizando marcadores de doença hepática, para predizer a presença de varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose.

MÉTODO

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 01279412.9.0000.5208/ Número do parecer: 52201). Todos os pacientes foram informados das etapas do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Desenho do estudo

O estudo teve delineamento observacional, com cegamento (mascaramento) adequado ao estudo de validação fase III, de um sistema de pontos adaptado para o diagnóstico de varizes esofágicas. Esse teste visa distinguir pacientes com ou sem varizes esofágicas, entre aqueles nos quais se suspeita sua presença, segundo o modelo *The architecture of diagnostic research, British Medical Journal* (SACKETT; HAYNES, 2002). O objetivo do estudo foi avaliar se, entre os suspeitos, o sistema de pontos conseguiria distinguir aqueles com e sem a condição-alvo (varizes esofágicas). Os estudos de fase III diferem dos estudos de fase I e II porque, neste último, a comparação é feita entre um grupo de pacientes que têm um diagnóstico estabelecido e indivíduos normais (SACKETT; HAYNES, 2002; BOSSUYT, 2003).

O sistema de pontos foi criado através das variáveis que mostraram maior associação com a presença de varizes esofágicas, e foi calculado com base nos coeficientes β do modelo multivariado final, seguindo o exemplo de outros autores (KANAYA, 2001; SOLARI, 2008; SOTO, 2008; COIMBRA, 2014). No modelo logístico, estes coeficientes são obtidos usando o método da máxima probabilidade e eles representam uma alteração no log do odds que resultaria de uma unidade de uma alteração de uma variável quando todas as outras estão fixas. O coeficiente de regressão β derivado de cada variável independente do modelo foi multiplicado por dez, arredondando-se sempre que necessário. Computando-se os pontos calculados para as categorias de exposição e zero para as categorias de referência, em cada uma das variáveis do modelo, foi assim calculada a pontuação total para cada paciente. Em seguida, os parâmetros de acurácia foram calculados.

População do estudo

Foi composta por indivíduos com evidência de infecção esquistossomótica – baseada na epidemiologia clínica, de história de contato com águas em áreas endêmicas, parasitológico positivo ou história de tratamento prévio para esquistossomose, além da presença de fibrose hepática periportal e esplenomegalia, confirmadas através de ultrassonografia abdominal –, com mais de 18 anos, não esplenectomizados e atendidos consecutivamente no Ambulatório especializado do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de 2012/2014.

Definição e categorização das variáveis

A amostra foi caracterizada utilizando-se variáveis universais e variáveis relacionadas à esquistossomose. As variáveis universais são aquelas que se referem às características dos pacientes incluídos na casuística, neste caso foram divididas em variáveis biológicas (AST, ALT, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubina total, albumina e INR) e sociodemográficas (sexo, idade, procedência, naturalidade e escolaridade). As variáveis relacionadas à esquistossomose são aquelas relativas aos procedimentos realizados para caracterização da forma hepatoesplênica da esquistossomose (ultrassonografia), para diagnosticar a presença ou ausência das varizes esofágicas (endoscopia digestiva alta) e para realizar a contagem de plaquetas (hemograma), quais sejam: diâmetro do baço, padrão de fibrose hepática, diâmetro da veia porta, diâmetro da veia esplênica, varizes do esôfago, contagem de plaquetas e razão CP/DB.

O padrão-ouro escolhido foi a Endoscopia Digestiva Alta, que é utilizada mundialmente, na atualidade, como o melhor método para o diagnóstico das varizes esofágicas.

Coleta de dados

Foram recrutados pacientes com EHE, atendidos no Ambulatório de Esquistossomose do Hospital das Clínicas da UFPE. Realizou-se triagem inicial a fim de selecionar os que se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo. Foram realizadas coletas de sangue para a realização de hemograma, dosagens de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total, gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina, albumina e INR (*International*

Normalised Ratio). Também foram realizadas ultrassonografias de abdome, utilizando-se equipamento Siemens Acuson S2000® com transdutor convexo de 3,5 mHz, para avaliar o tamanho do baço, de acordo com a Classificação de Niamey (WHO, 2000). Todos os exames ultrassonográficos foram realizados por um único médico ultrassonografista, com mais de vinte anos de experiência. Quanto às endoscopias digestivas altas, estas foram realizadas por dois médicos endoscopistas, ambos com mais de 20 anos de experiência, utilizando o mesmo critério de classificação para as varizes esofágicas, ou seja, ausência de varizes (F0), varizes pequenas e retas (F1), varizes médias, tortuosas, ocupando menos de 1/3 do lúmen esofágico (F2) e varizes de grosso calibre, ocupando mais de 1/3 do lúmen esofágico (F3) (JRSPH, 1980). Para fins de análise estatística, consideramos varizes de grosso calibre as varizes F2 e F3.

Análise estatística

Para investigar, dentre as principais características ultrassonográficas e laboratoriais, quais poderiam ser consideradas fatores associados à presença de varizes esofágicas, foi realizada análise univariada subdividindo as variáveis nas categorias “acima do normal” e “abaixo do normal”, em que o “normal” foi determinado a partir do que já está padronizado na literatura. A magnitude da associação com a presença ou ausência de varizes esofágicas foi medida através do *odds ratio* (OR) e sua significância estatística foi testada a partir do intervalo de confiança de 95%.

Um modelo de regressão logística multivariado foi construído a partir da análise univariada considerando as variáveis categorizadas em “acima” e “abaixo” do normal. Devido ao pequeno tamanho da amostra, não se considerou a significância estatística como critério para manutenção das variáveis no modelo. Manteve-se no modelo final as variáveis que apresentaram um valor do *odds* maior ou igual a dois. Em seguida, foi criado um sistema de pontos em que foram utilizadas as variáveis constantes do modelo multivariado final. Dessa forma, utilizando o coeficiente de regressão β derivado de cada variável independente do modelo, um escore foi atribuído para cada variável, multiplicando-se o coeficiente β por 10, arredondando sempre que necessário. Em seguida, foi aplicada a curva ROC considerando o escore total para o diagnóstico de varizes esofágicas, sendo calculados valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa, de acordo com os respectivos pontos de corte. Seguiu-se a metodologia

utilizada por Coimbra et al. (2014). Por fim, ressalta-se que todas as decisões foram tomadas ao nível de 5% de significância (Valor de $p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Um total de 81 pacientes foram estudados, com uma mediana de idade de 57 (variando de 19 a 86 anos). A distribuição por sexo mostrou uma preponderância feminina na população de estudo (57 pacientes, 69,8%). Do total de pacientes, 63 (77,8%) apresentaram varizes esofágicas à endoscopia. Não se observou diferença entre os grupos com e sem varizes em relação à idade e sexo. Dentre os 63 que apresentaram varizes de esôfago, 23 (36,5%) foram de grosso calibre. A presença de ascite foi verificada em 3 pacientes (3,8%). Na tabela 1 estão as características demográficas da população do estudo.

Tabela 1. Características demográficas dos 81 pacientes com esquistossomose mansônica hepatoesplênica no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014.

Variável	Total N (%)
Faixa etária	
18 a 39	18 (22,2)
40 a 60	36 (44,5)
> 60	27 (33,3)
Gênero	
Masculino	24 (29,6%)
Feminino	57 (70,4%)
Procedência*	
Recife e RM	40 (50,0)
Zona da Mata	29 (36,3)
Agreste e Sertão	11 (13,7)
Outras	0 (0,0)
Naturalidade*	
Recife e RM	15 (18,8)
Zona da Mata	44 (55,0)
Agreste e Sertão	18 (22,5)
Outras	3 (3,7)
Escolaridade**	
Analfabeto	24 (30,4)
Fundamental	43 (54,4)
Ensino médio	10 (12,7)
Ensino superior	2 (2,5)

* Em um paciente não se obteve a procedência e a naturalidade
**Em dois pacientes não se obteve a escolaridade

Foi realizado uma análise univariada para identificar fatores explicativos para a presença de varizes esofágicas, categorizando as variáveis em “acima” e “abaixo” do normal. Foi calculado a OR e respectivos IC de 95%. Adotou-se o critério da OR>2,0. Baseado nesse critério, as variáveis que apresentaram uma associação significante com o diagnóstico de varizes esofágicas nesta análise univariada foram: diâmetro da veia esplênica, contagem de plaquetas, razão CP/DB, AST, APRI e INR (Tabela 2).

Tabela 2. Principais características ultrassonográficas e laboratoriais categorizadas em "acima" e "abaixo" do normal dos 81 pacientes com esquistossomose mansônica hepatoesplênica, de acordo com a presença ou ausência de varizes esofágicas, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014.

Variáveis	Varizes de Esôfago				Total		OR	IC 95%
	Sim		Não					
	N	%	N	%	N	%		
Bilirrubinas (BT)								
Acima do Normal (> 1,0)	24	39,3	7	41,2	31	39,7	0,93	0,27 - 3,17
Normal (até 1,0)	37	60,7	10	58,8	47	60,3	1,00	-
Albumina								
Normal (> 3,5)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-
Abaixo do Normal (< 3,5)	6	100,0	1	100,0	7	100,0	1,00	-
APRI								
Normal (< 1,5)	33	54,1	14	77,8	47	59,5	1,00	-
Acima do Normal (> 1,5)	28	45,9	4	22,2	32	40,5	2,97	0,88 - 10,06
Plaquetas								
Abaixo do Normal (< 150.000)	59	93,7	13	72,2	72	88,9	5,67	1,34 - 24,08
Normal (> 150.000)	4	6,3	5	27,8	9	11,1	1,00	-
INR								
Normal (< 1,30)	42	75,0	16	94,1	58	79,5	1,00	-
Acima do Normal (> 1,30)	14	25,0	1	5,9	15	20,5	5,33	0,65 - 43,94

Permaneceram no modelo multivariado as variáveis: AST, diâmetro da veia esplênica, contagem de plaquetas e INR.

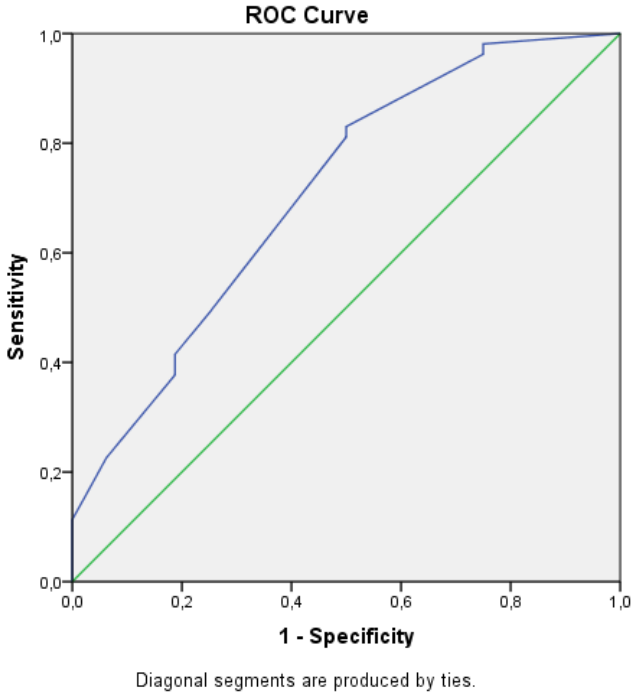
Decidiu-se propor a criação de um escore baseado nas variáveis que mostraram associação mais forte com varizes esofágicas para verificar em caráter exploratório o poder de discriminação. O escore foi obtido calculando-se o índice β das variáveis selecionadas (logaritmo do OR da variável), que foi multiplicado por dez para se obter uma pontuação de maior valor. Foram somados os pontos obtidos para cada paciente (Tabela 3).

Tabela 3. Proposta de pontuação para indivíduos com esquistossomose mansônica hepatoesplênica e suspeita de varizes esofágicas. Escore baseado nas variáveis AST, veia esplênica, plaquetas e INR, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014.

Variáveis	OR (IC 95%)	Valor de p	β	Escore
AST				
Normal (até 39)	1,0	-		0 pontos
Acima do Normal (>39)	2,46 (0,58 - 10,38)	0,221	0,90	9 pontos
Veia esplênica				
Normal (até 0,9cm)	1,0	-		0 pontos
Acima do Normal (> 0,9cm)	1,88 (0,52 - 6,81)	0,335	0,63	6 pontos
Plaquetas				
Normal (≥ 150.000)	1,0	-		0 pontos
Abaixo do Normal (< 150.000)	3,29 (0,54 - 20,06)	0,196	1,19	12 pontos
INR				
Normal (≤ 1,30)	1,0	-		0 pontos
Acima do Normal (> 1,30)	3,81 (0,44 - 33,11)	0,226	1,34	13 pontos

A avaliação do sistema de pontos criado para pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, através da curva ROC, indicou uma área sob a curva de 0,711 (95%-CI 0,562-0,860) (Figura 1).

Figura 1. Curva ROC do sistema de pontos para predição de varizes esofágicas em indivíduos com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014.



Fonte: Autora

Um diagnóstico otimizado com ponto de corte ≥ 12 pontos foi obtido, com os seguintes resultados: sensibilidade 83,02%, especificidade 50,00%, VPP 84,61% e VPN 47,06% (Tabela 4).

Tabela 4. Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa para sistema de pontos, segundo pontos de corte com melhor rendimento diagnóstico, em indivíduos com esquistossomose mansônica hepatoesplênica, para predição de varizes esofágicas, no estado de Pernambuco, Brasil, no período de 2012 a 2014.

Número de Pontos MedCalc	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo		Razão de Verossimilhança	
			Positivo	Negativo	Positiva	Negativa
≥ 0	100,00%	0,00%	76,81%	-	1,000	-
> 0	98,11%	25,00%	81,25%	79,97%	1,308	0,075
> 9	96,23%	25,00%	80,95%	66,69%	1,283	0,151
> 12	**83,02%**	**50,00%**	**84,61%**	**47,06%**	**1,660**	**0,340**
> 15	81,13%	50,00%	84,31%	44,44%	1,623	0,377
> 18	49,06%	75,00%	86,67%	30,77%	1,962	0,679
> 21	41,51%	81,25%	88,00%	29,55%	2,214	0,720
> 25	37,74%	81,25%	86,96%	28,26%	2,013	0,766
> 27	22,64%	93,75%	92,31%	26,79%	3,623	0,825
> 31	11,32%	100,00%	100,00%	25,40%	-	0,887
> 34	9,43%	100,00%	100,00%	25,00%	-	0,906
> 40	0,00%	100,00%	-	23,19%	-	1,000

DISCUSSÃO

Na forma hepatoesplênica da esquistossomose ocorre depósito periportal de colágeno, o que leva a uma progressiva obstrução do fluxo sanguíneo, hipertensão portal, varizes esofagogástricas, esplenomegalia e hiperesplenismo (ROSS et al., 2002). A complicação mais temida e potencialmente fatal é sangramento por ruptura das varizes esofagogástricas. Episódios repetidos de sangramento ou em forma de sangue oculto podem levar a severa anemia e hipoalbuminemia (GRYSEELS, 2012).

A endoscopia digestiva é o padrão-ouro para o diagnóstico e classificação das varizes esofágicas (FRANCHIS, 2005). De acordo com o Consenso de Baveno IV, todos os pacientes portadores de hipertensão portal devem ser submetidos à pesquisa de varizes esofagogástricas (FRANCHIS, 2005), porém este é um exame invasivo, de elevado custo e nem sempre disponível. A partir dos achados do exame endoscópico, no momento do diagnóstico, pode ser necessário outros exames. Por exemplo, se as varizes estiverem ausentes, o exame deve ser repetido a cada dois anos; se estiverem presentes e forem de fino calibre, anualmente (FRANCHIS, 2015).

Um outro inconveniente da endoscopia digestiva é uma sobrecarga crescente nos serviços que a realizam. Daí a necessidade em se buscar marcadores não endoscópicos de varizes esofágicas, principalmente por se tratar de uma doença endêmica, em uma região onde os recursos para tratamento de saúde são limitados.

A identificação de varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose apresenta relevância pelo fato de que a probabilidade estimada de sangramento por ruptura destas é de 43% nos que já sangraram e de 12% naqueles que nunca apresentaram hemorragia digestiva alta (DOMINGUES; COUTINHO, 1990).

A mediana de idade dos pacientes deste estudo está de acordo com estudos prévios realizados em população semelhante (SILVA; DOMINGUES, 2011; AGHA et al., 2011; SILVA; LEAL; DOMINGUES, 2013). A distribuição por sexo foi semelhante à dos estudos de Silva e Domingues (2011) e Silva, Leal e Domingues (2013), porém diferente do estudo de Agha et al. (2011), onde houve predomínio do sexo masculino. Em nossa população estudada observamos que, quanto ao local de nascimento dos pacientes, houve um predomínio de cidades localizadas na Zona da Mata do estado. Porém, quando se avalia a procedência, observa-se um predomínio da cidade do Recife e cidades da região metropolitana. Isso reflete uma expansão da doença para áreas urbanas e está em concordância com estudo de Silva, Leal e Domingues (2013). A taxa de analfabetismo na população de pacientes estudada foi de 30,4%, que é acima da taxa nacional (9%) e da taxa da região Nordeste (17,6%) (IBGE, 2010). Isso reflete as baixas condições sociais dessa população.

A prevalência de varizes esofágicas encontrada em nosso estudo foi semelhante à do estudo de Agha et al. (2011), porém, em relação às varizes de grosso calibre, houve uma maior frequência no estudo de Agha et al. (2011). A ocorrência de ascite em nossa casuística foi menor que a mostrada no estudo de Agha et al. (2011). Isso reflete talvez a presença de pacientes com doença muito avançada ou em processo de cirrotização na amostra. Outra explicação para essa diferença poderia ser o fato de que, no presente estudo, os pacientes eram ambulatoriais, enquanto que no outro estudo eram hospitalizados, situação na qual, geralmente, os indivíduos apresentam formas clínicas mais severas da doença.

Na busca em se identificar um método não invasivo para o diagnóstico de varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, foi criado um sistema de pontos semelhante ao utilizado por Coimbra et al. (2014). Ao

aplicarmos o referido sistema em indivíduos com a forma hepatoesplênica e suspeitos de apresentarem varizes esofágicas, selecionou-se como ponto de corte mais adequado aquele correspondente a ≥ 12 pontos. A sensibilidade do teste encontrada no presente estudo foi elevada (83,02%). Ela representa a proporção de indivíduos com varizes esofágicas quando o total de pontos for maior ou igual a 12. Isso é uma característica importante porque a maioria dos indivíduos com varizes seria identificada. Porém, há o inconveniente de apresentar falsos negativos em torno de 17%, ou seja, estes indivíduos seriam identificados como não tendo varizes. Quanto à especificidade (50,0%), esta representa a proporção de indivíduos sem varizes quando a pontuação for menor que 12. O ideal seria que o teste apresentasse uma especificidade mais elevada, pois assim raramente classificaria a presença de varizes esofágicas em um indivíduo que não as apresentasse. Seria desejável que um teste fosse, ao mesmo tempo, altamente sensível e altamente específico. Contudo, há um contrabalanço entre a sensibilidade e a especificidade. Como forma de expressar a relação entre a sensibilidade e especificidade do sistema de pontos foi construída uma curva ROC. Esta não mostrou um bom poder discriminatório entre quem tem e quem não tem varizes, uma vez que a curva se apresentou mais próxima à diagonal do que ao canto superior esquerdo. A diagonal mostra a relação entre as taxas de verdadeiro-positivos e falso-positivos que ocorreriam para um teste que não produzisse informação alguma. O poder discriminatório do teste, ou seja, a performance global, foi mensurado através do cálculo da área sob a curva ROC (0,711). Quanto maior for a área, tanto melhor será o teste. Para um teste diagnóstico ideal, com 100% de sensibilidade e 100% de especificidade, a área total seria igual a um, ou seja, a “curva” seria coincidente com o lado esquerdo e o topo do gráfico. E assim, o teste não possuiria erro.

No presente estudo, a diferença entre a área encontrada (0,711) e o numeral um foi de 0,289. Esta diferença representa o erro em não se identificar corretamente os pacientes com e sem varizes esofágicas. O VPP encontrado foi elevado (84,61%) e representa a probabilidade da presença de varizes esofágicas no paciente com pontuação ≥ 12. Porém o VPN apresentado foi baixo (47,06%). A interpretação de um teste diagnóstico positivo ou negativo varia com o contexto, de acordo com a prevalência da doença (varizes esofágicas). Para um mesmo teste, quanto maior a prevalência de varizes, maior o valor preditivo positivo e menor o valor preditivo negativo. A razão de verossimilhança para um determinado resultado de um teste

diagnóstico é definida como a probabilidade de tal resultado em pessoas com a doença dividido pela probabilidade do resultado em pessoas sem a doença. A razão de verossimilhança para o teste positivo é a razão entre a sensibilidade (proporção de verdadeiros positivos) e o complemento da especificidade (1 – especificidade). Representa a proporção de falsos positivos e mostrou que havia 1,660 vezes a mais de probabilidade de se encontrar varizes quando a pontuação fosse ≥ 12. A razão de verossimilhança negativa é a razão entre o complemento da sensibilidade (1 – sensibilidade), ou seja, a proporção de falsos negativos e a especificidade (proporção de verdadeiros negativos). No presente estudo, mostrou que era de 0,340 a probabilidade de se encontrar varizes em quem tem uma pontuação abaixo de 12. Estes resultados mostraram que estes valores de razão de verossimilhança positiva e negativa contribuem pouco para se firmar o diagnóstico através do sistema de pontos aqui proposto.

Concluindo, o sistema de pontos não se mostrou adequado para identificar os indivíduos com varizes esofágicas. Poderia identificar um elevado percentual daqueles que têm varizes e que poderiam ser submetidos à endoscopia digestiva, funcionando assim, como um teste de triagem. No entanto, deixar de diagnosticar indivíduos com varizes esofágicas (VPN baixo) poderia ter consequências sérias para esse grupo de pacientes.

Até o presente, desconhecemos outro estudo que tenha avaliado, de modo não invasivo, a presença de varizes esofágicas em indivíduos com a forma hepatoesplênica da esquistossomose através de um sistema de pontos. Isso impossibilita a comparação do presente estudo com outros.

Um outro teste não invasivo para diagnóstico de varizes esofágicas, em pacientes cirróticos, é a razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço. Foi proposto e validado por Giannini et al. (2003, 2005). Em 2011, Agha et al. estudaram, pela primeira vez, uma amostra de 43 pacientes da Arábia Saudita com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, utilizando a razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço. Dos parâmetros estudados, após análise de regressão logística multivariada, o único independentemente associado à presença de varizes esofágicas foi a razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço. Por outro lado, Lima et al. realizaram estudo semelhante em 81 pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose na região Nordeste do Brasil e não obtiveram os mesmos resultados.

O presente estudo apresenta como limitação o pequeno tamanho da amostra. Diante disso, faz-se importante replicar este estudo de validação fase III com um número maior de pacientes. Como força metodológica, vale salientar que se trata de um estudo prospectivo, com mascaramento adequado.

CONCLUSÃO

O sistema de pontos, aqui estudado, para predizer de modo não invasivo a presença de varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose, mostrou boa sensibilidade, porém um baixo VPN, isso torna o teste não adequado para o diagnóstico não invasivo das varizes na prática clínica, uma vez que mais da metade dos indivíduos com pontuação < 12 poderiam ter varizes e não serem identificadas. O teste mostrou-se promissor, no entanto, a amostra foi pequena. Consideramos que se faz necessário novos estudos com maior amostra para posterior validação a fim de estabelecer a eficácia do teste na EHE. Portanto, entendemos que esses pacientes devem ser submetidos ao exame endoscópico para verificar a presença de varizes esofágicas na ocasião do seu diagnóstico.

REFERÊNCIAS

AGHA, A. et al. Use of the Platelet count/Spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in patients with schistosomiasis. **The Saudi Journal Gastroenterology**, Saudi Arabia, v.17, n.5, p.307-311, 2011.

ARAÚJO, K.C.G.M. et al. Análise espacial dos focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose mansônica em Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil, no ano 2000. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n. 2, p.409-417, 2007.

ASFORA, J.; DOMINGUES, A.L.C.; COUTINHO, A.D. Clínica e bioquímica do sangue em esquistossomóticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v.35, n. 1, p.58-73, 1978.

BOSSUYT, P.M. et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD iniciative. **Annals of Internal Medicine**, United States, v. 138, n. 1, p.40-44, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2002.

CARTAXO, C.G.B. Estudo de Validação do Sistema de Pontos adotado no Brasil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em menores de 15 anos com baciloscopia e cultura negativas. [**Tese de Doutorado**]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2006.

COIMBRA, I. et al. Validating a scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonar tuberculosis in HIV-infected adults. **PLoS ONE**, United States, v. 9, n. 4, p. e95828, 2014.

DOMINGUES, A.L.C.; COUTINHO, A.D. Reduction of morbidity in hepatosplenic schistosomiasis mansoni after treatment with praziquantel: a long term study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Minas Gerais, v. 23, p.101-107, 1990.

DOMINGUES, A.L.C.; BARRETO, V.S.T. Esquistossomose hepática. In: Conferência de hepatologia. **Fundo Editorial Byk:** São Paulo, p.391-405, 2001.

DOMINGUES, A. L. C. Esquistossomose mansônica. In: Mattos, A.A.; Dantas-Corrêa, E. B editores. **Tratado de Hepatologia.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, p.301-315, 2010.

FERRAZ, A. A. B. et al. Esplenectomia com ligadura da veia gástrica esquerda e desvascularização da grande curvatura do estômago no tratamento da esquistossomose hepatoesplênica. É necessário a escleroterapia endoscópica pós-operatória? **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo. v.8, n.2, p.81-83, 2001.

FRANCHIS, R. Evolving consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.43, n. 3, p.167-176, 2005.

FRANCHIS, R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.53, n. 4, p.762-768, 2010.

FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.63, n. 3, p.743-752, 2015.

GIANNINI, E. et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. **GUT**, England, v. 52, n. 8, p.1200-1205, 2003.

GIANNINI, E. et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study based on follow up. **Digestive and Liver Disease**, Netherlands, v. 37, n. 10, p.779-785, 2005.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, United States, v. 26, n. 6, p.383-397, 2012.

IBGE. **Taxa de analfabetismo**. 2010. Disponível em: http://<www ibge.gov.br.> Acesso em 25 dez 2015.

JRSPH. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. **The Japanese Journal of Surgery,** Japan, v. 10, n. 1, p. 84-87, 1980.

KANAYA, A. M.; GLIDDEN, D. V.; CHAMBERS, H. F. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. **Chest**, United States, v. 120, n. 2, p. 349-355, 2001.

LACERDA, C.M. Esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda na esquistossomose mansônica. Efeito sobre a pressão das varizes de esôfago aferida por técnica não invasiva. [**Tese Professor Titular**]. Recife: Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, 1997.

LIMA, G. M. T. et al. Validação da razão contagem de plaquetas/diâmetro do baço para diagnóstico não invasive de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose. **In press**.

MARTINS, R. D. et al. Endoscopic, ultrasonographic, and US-Doppler parameters as indicators of variceal bleeding in patients with schistosomiasis. **Digestive Diseases Sciences**, United States, v.45, n.5, p.1013-1018, 2000.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde (Esquistossomose). **SANAR** (Programa de enfrentamento às doenças negligenciadas. 2ª ed., pág. 20, 2014.

RAIA, S.; MASSAROLLO, P.C.B.; MELLENDEZ, H.E. Tratamento cirúrgico da hipertensão portal na esquistossomose mansônica: Estado atual da questão. **Revista Médica de São Paulo**, São Paulo, v. 71, n. 7, p.108-113, 1992.

ROSS, A.G. et al. Shistosomiasis. **The New England Journal of Medicine**, United States, v.346, n.16, p. 1212-1220, 2002.

SACKETT, D.I.; HAYNES, R.B. The architecture of diagnostic research. **British Medical Journal**, England, v. 324, n. 7336, p.539-541, 2002.

SILVA, P.C.V.; DOMINGUES, A.L.C. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde,** Brasília, v.20, n.3, p.327-336, 2011.

SILVA, P.C.V.; LEAL, T.V.; DOMINGUES, A.L.C. Treatment and education reduce the severity of schistosomiasis periportal fibrosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Minas Gerais, v. 46, n. 4, p. 472-477, 2013.

SOLARI, I. et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, United States, v.12, n. 6, p. 619-624, 2008.

SOTO, A. et al. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. **The Brazilian Journal of Infectious Disease**, Brazil, v.12, n. 2, p.128-132, 2008.

ZOLI, M. et al. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. **Hepatology,** England, v.24, n.5, p.1047-1052, 1996.

WHO. World Health Organization 2000. Ultrasound in schistosomiasis**.** A pratical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis related morbidity. **Second international workshop**. October 22-26, 1996, Niamey, Niger. 45p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66535/1/TDR_STR_SCH_00.1.pdf Acesso em: 17.01.2016

WHO. World Health Organization. **Parasitic Disease Schistosomiasis**. 2014. Disponível em: http://www.who.int/schistosomiasis/en/2014. Acesso em 17.01.2016.

6 CONCLUSÕES

Com base nos dados do presente estudo, concluímos que a razão Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço não apresentou um bom poder de discriminação, embora tenha apresentado um desempenho promissor. Para o presente, consideramos importante novos estudos com uma amostra maior de modo a validar o referido teste.

O sistema de pontos, aqui estudado, para o diagnóstico não invasivo de varizes esofágicas em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose não apresentou um bom desempenho, porém mostrou-se promissor. Isso pode ter sido reflexo do pequeno tamanho da amostra, o que torna o teste não adequado para o uso na prática clínica, uma vez que mais da metade dos indivíduos com pontuação < 12 poderiam ter varizes e não serem identificadas. Consideramos que se faz necessário novos estudos com maior amostra para posterior validação a fim de estabelecer a eficácia do teste.

Como características da população estudada, chama a atenção o predomínio do sexo feminino e o elevado índice de analfabetismo, o qual supera o índice nacional e o da região Nordeste.

Observou-se a associação da presença de varizes esofágicas com contagem de plaquetas, padrão de fibrose periportal, diâmetro do baço, razão CP/DB, APRI e INR. Não houve associação com diâmetro da veia porta, diâmetro da veia esplênica, AST, ALT, GGT, FA, BT e albumina.

7 RECOMENDAÇÕES

Recomendamos que os achados do presente estudo sejam, posteriormente, reavaliados em um estudo com uma maior amostra e com intervalos de confiança mais estreitos.

Para o presente, recomendamos que a identificação de varizes esofágicas em indivíduos com a forma hepatoesplênica da esquistossomose deve continuar sendo feita através do padrão-ouro atual (endoscopia digestiva).

REFERÊNCIAS

ABU EL MAKAREM, M. A. et al. Platelet count/bipolar spleen diameter ratio for the prediction of esophageal varices: The special Egyptian situation. **Hepatitis Monthly**, Iran, v.11, n. 4, p. 278-284, 2011.

AGHA, A. et al. External validation of the platelet count/spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices in Hepatitis C virus-related cirrhosis. **American Journal of Digestive Diseases**, United States, v.54, n. 3, p.654-660, 2009.

AGHA, A. et al. Use of the Platelet count/Spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in patients with schistosomiasis. **The Saudi Journal Gastroenterology**, Índia, v.17, n.5, p.307-311, 2011.

ARAÚJO, K.C.G.M. et al. Análise espacial dos focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose mansônica em Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil, no ano 2000. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n. 2, p.409-417, 2007.

ASFORA, J.; DOMINGUES, A.L.C.; COUTINHO, A.D. Clínica e bioquímica do sangue em esquistossomóticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v.35, n. 1, p.58-73, 1978.

BAIG, W.W. et al. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: Is it feasible? **Canadian Journal Gastroenterology**, Canada, v. 22, n. 10, p. 825-828, 2008.

BEPPU, K. et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. **Gastrintestinal Endoscopy**, Japan, v.27, n.4, p.213-218, 1981.

BOSSUYT, P.M. et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. **Annals of Internal Medicine**, United States, v. 138, n. 1, p.40-44, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2002.

CARTAXO, C.G.B. Estudo de Validação do Sistema de Pontos adotado no Brasil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em menores de 15 anos com baciloscopia e cultura negativas. [**Tese de Doutorado**]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2006.

CERRI, G. G. Contribuição da ultrassonografia no diagnóstico da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. [**Tese Doutorado**]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1984.

CHAWLA, S. et al. Platelet count/spleen diameter ratio to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: a systematic review. **European Journal Gastroenterology Hepatology**, England, v.24, n. 4, p.431-436, 2012.

COIMBRA, I. et al. Validating a scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonar tuberculosis in HIV-infected adults. **PLoS ONE**, United States, v. 9, n. 4, p. e95828, 2014.

COUTINHO, A. D.; DOMINGUES, A. L. C. Esquistossomose mansoni. In: DANI, R.; CASTRO, L. P. editor. **Gastroenterologia Clínica**, 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1697-1728, 1993.

DESSEIN, A. J. et al. Severe hepatic fibrotic in Schistosoma mansoni infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon -ϒ receptor gene. **American Journal of Human Genetics,** United States, v. 65, n. 6, p. 709-721, 1999.

DOMINGUES, A.L.C.; COUTINHO, A.D. Reduction of morbidity in hepatosplenic schistosomiasis mansoni after treatment with praziquantel: a long-term study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Minas Gerais, v. 23, p.101-107, 1990.

DOMINGUES, A.L.C. et al. An ultrasonographic study of liver fibrosis in patients with Schistosoma mansoni in Northeast Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, United States, v.87, n.5, p.555-558, 1993.

DOMINGUES, A.L.C.; DOMINGUES, L.A.W. Forma intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. In: MALTA, J. **Esquistossomose mansônica.** Recife. Ed. Universitária da UFPE, p. 91-109, 1994.

DOMINGUES, A.L.C.; BARRETO, V.S.T. Esquistossomose hepática. In: Conferência de hepatologia. **Fundo Editorial Byk:** São Paulo, p.391-405, 2001.

DOMINGUES, A.L.C.; NOVAIS, S. Esquistossomose mansônica. In: FILGUEIRA, N.A. (Org.). **Condutas em Clínica Médica.** 3ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI, p. 662-663, 2004.

DOMINGUES, A.L.C. Esquistossomose mansônica. In: MATTOS, A.A.; DANTAS-CORRÊA, E. B. (Org.). **Tratado de Hepatologia.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, p.301-315, 2010.

EVANGELISTA-NETO, J. et al. Splenectomy and gastric vein ligature in hepatosplenic schistosomiasis: effects upon esophageal variceal pressure and endoscopic risk factors of esophageal variceal bleeding. **Arquivos Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 41-48, 2012.

FERRAZ, A.A.B. et al. Esplenectomia com ligadura da veia gástrica esquerda e desvascularização da grande curvatura do estômago no tratamento da esquistossomose hepatoesplênica. É necessário a escleroterapia endoscópica pós-operatória? **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo. v.8, n.2, p.81-83, 2001.

FRANCHIS, R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.53, n. 4, p.762-768, 2010.

GIANNINI, E. et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. **GUT**, England, v. 52, n. 8, p.1200-1205, 2003.

GIANNINI, E. et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study based on follow up. **Digestive and Liver Disease**, Netherlands, v. 37, n. 10, p.779-785, 2005.

GIANNINI, E. et al. Platelet count/Spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: Results of a multicenter, prospective, validation study. **American Journal Gastroenterology**, United States, v. 101, n.1 p.2511-2519, 2006.

GONZÁLEZ-OJEDA, A. et al. Platelet count/spleen diameter ratio to predict esophageal varices in Mexican patients with hepatic cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, United States, v. 20, n. 8, p. 2079-2084, 2014.

GUERRA, C. C. C. et al. Comportamento do hiperesplenismo após anastomose esplenorrenal seletiva. **Revista da Associação Médica Brasileira,** São Paulo, v.31, n. 1, p.65-70, 1985.

HOMEIDA, M. et al. Diagnosis of pathologically confirmed Symmers' periportal fibrosis by ultrasonography: A prospective blinded study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, United States, v.38, n. 1, p. 86-91, 1988.

JRSPH. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. **The Japanese Journal of Surgery,** Japan, v. 10, n. 1, p. 84-87, 1980.

KARDORFF, R. et al. *Schistosoma mansoni* related morbidity on Ukerewe Island, Tanzania: clinical, ultrasonographical and biochemical parameters. **Tropical Medicine and International Health**, England, v. 2, n. 3, p. 230-239, 1997.

KELLY, D.A.; SUMMERFIELD, J. F. Etiologia. In: MALTA, J. **Esquistossomose mansônica.** Recife: Ed. Universitária da UFPE, p. 25-40, 1994.

KOPKE-AGUIAR, L. A. et al. Serum hyaluronic acid as a comprehensive marker to assess severity of liver disease in schistosomiasis. **Acta Tropica,** Netherlands, v. 84, n. 8, p.117-126, 2002.

LACERDA, C.M. Esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda na esquistossomose mansônica. Efeito sobre a pressão das varizes de esôfago aferida por técnica não invasiva. [**Tese Professor Titular**]. Recife: Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, 1997.

LACERDA, C.M. et al. Splenectomy and ligation of the left gastric vein in schistosomiasis mansoni: the effect on esophageal variceal pressure measured by a non-invasive technique. **The Keio Journal of Medicine**, Japan, v.51, n. 2, p. 89-92, 2000.

LAMBERTUCCI, J. R.; SILVA, L. C. S.; ANTUNES, C. M. O índice da relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas e a contagem de plaquetas no sangue

são bons marcadores de fibrose na esquistossomose mansônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Minas Gerais, v. 40, n. 5, p.599, 2007.

LWAMBO, N.J.S. et al. Patterns of concurrent hookworm infection and schistosomiasis in Tanzania. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, United States, v.93, n.5, p. 497-502. 1999.

MACIEL, E.L.N. et al. Avaliação do sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose na infância preconizado pelo Ministério da Saúde, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 402-408, 2008.

MAIA, M.D. Hiperesplenismo na esquistossomose mansônica. O baço e as células sanguíneas antes e depois da esplenectomia. [**Dissertação**]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2002.

MAIA, M.D. et al. Evaluation of splenomegaly in the hepatosplenic form of mansoni schistosomiasis. **Acta Tropica,** Netherlands, v. 101, n. 1, p.183-186, 2007.

MALAGUEÑO, E.; SANTANA, J.F. Etiologia. In: MALTA, J. (Org.). **Esquistossomose mansônica.** Recife. Ed. Universitária da UFPE, p. 25-40, 1994.

MANGONI, M. et al. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive diagnosis of oesophageal varices: Is it useful in compensated cirrhosis? **Digestive and Liver Disease**, Netherlands, v. 44, n. 6, p.504-507, 2012.

MANSOUR, M.M. et al. Serum enzyme tests in hepatoesplenic schistosomiasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, United States, v.76, n. 1, p. 109-111. 1982.

MARTINS, R. D. et al. Endoscopic, ultrasonographic, and US-Doppler parameters as indicators of variceal bleeding in patients with schistosomiasis. **Digestive Diseases Sciences**, United States, v.45, n.5, p.1013-1018, 2000.

MUHAMMAD, S. K.; SHAIKH, M. A.; SHAIKH, B. A. Sensitivity, specificity and predictive values of noninvasive markers of esophageal varices in cirrhosis of liver. **Asian Journal Medical and Pharmaceutical Researches,** Iran, v.1, n.3, p.98-102, 2012.

PECK-RADOSAVLJEVIC, M. Thrombocytopenia in liver disease. **Canadian Journal of Gastroenterology**, Canadá, v.14, suppl D, p.60D-6D, 2000.

PEDROZO, C. et al. Clinical scoring system for pediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, France, v. 13, n. 3, p. 413-415, 2009.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde (Esquistossomose). **SANAR** (Programa de enfrentamento às doenças negligenciadas. 2ª ed. p. 20, 2014.

PRANKERD, T. A. J. The spleen and anemia. **British Medical Journal**, United States, v. 2, n. 5356, p. 517-524, 1963.

PRATA, A. R. Fatores determinantes das formas anatomoclínicas e evolução da doença. In: CASTRO, L.P.; ROCHA, P.R.S.; CUNHA, A.S. (Org.). **Tópicos em Gastroenterologia**, 2ª**.** ed. Rio de Janeiro: Medsi, p. 03-12, 1991.

RAIA, S.; MASSAROLLO, P.C.B.; MELLENDEZ, H.E. Tratamento cirúrgico da hipertensão portal na esquistossomose mansônica: Estado atual da questão. **Revista Médica de São Paulo**, São Paulo, v.71, n.7, p.108-113, 1992.

SACKETT, D.I.; HAYNES, R.B. The architecture of diagnostic research. **British Medical Journal**, England, v. 324, n. 7336, p.539-541, 2002.

SANT'ANNA, C.C. et al. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, France, v. 10, n. 4, p. 463-465, 2006.

SARANGAPANI, A. et al. Noninvasive prediction of large esophageal varices in chronic liver disease patients. **Saudi Journal of Gastroenterology,** India, v. 16, n, 1, p. 38-42, 2010.

SARIN, S.K.; KUMAR, A. Gastric varices: profile, classification, and management. **The American Journal of Gastroenterology**, United States, v.84, n.10, p.1244-1249, 1989.

SCHWARZENBERGER, E. et al. Utilization of platelet count spleen diameter ratio in predicting the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, United States, v.44, n. 2, p. 146-150, 2010.

SOLARI, I. et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, United States, v.12, n. 6, p. 619-624, 2008.

SOUZA, M. R. A.; TOLEDO, C. F.; BORGES, D. R. Thrombocytemia as a predictor of portal hypertension in schistosomiasis**. Digestive Diseases Sciences**, United States, v.45, n. 1, p. 1964-1970, 2000.

SOUZA, M. R. A. et al. Thrombopoietin serum levels do not correlate with thrombocytopenia in hepatic schistosomiasis. **Liver**, Denmark, v.22, n. 8, p.127-129, 2002.

STRAUSS, E. et al. Size of gastroesophageal varices: its behavior after the surgical treatment of portal hypertension. **Revista do Hospital das Clínicas**, São Paulo, v.54, n. 6, p.193-198, 1999.

WAI, C. T. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, England, v. 38, n.2, p. 518-526, 2003.

WALSH, K.; ALEXANDER, G. Alcoholic liver disease. **Postgraduate Medical Journal**, England, v. 76, n.895, p. 280-286, 2000.

WHO. World Health Organization 1991. Proposal for a pratical guide to the standardized use of ultrasound in the assessment of pathological changes. **Meeting on ultrasonography in schistosomiasis**. 1 a 4 oct 1990, Cairo, Egypt: TDR/SCH/Ultrason, 32p.

WHO. World Health Organization 2000. Ultrasound in schistosomiasis**.** A pratical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis related morbidity. **Second international workshop**. October 22-26, 1996, Niamey, Niger. 45p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66535/1/TDR_STR_SCH_00.1.pdf Acesso em: 17.01.2016

WHO. World Health Organization. **Parasitic Disease Schistosomiasis**. 2014. Disponível em: http://www.who.int/schistosomiasis/en/2014. Acesso em 17.01.2016.

YOSRY, A. et al. Non invasive prediction of varices in Egyptian cirrhotic patients. **The Medical Journal Cairo University**, Cairo, v.77, n.1, p.343-349, 2009.

ZAMBAM de MATTOS, A.; MATTOS, A. A. Platelet count/spleen diameter ratio as a predictor of oesophageal varices in cirrhotic patients. **Annals of Hepatology,** México, v. 9, n.3, p.302-304, 2010.

ZOLI, M. et al. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. **Hepatology,** England, v.24, n.5, p.1047-1052, 1996.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Em duas vias, firmado por cada participante-voluntário da pesquisa e pelo responsável).

Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

Eu, ...,
tendo sido convidado(a) a participar da pesquisa sobre plaquetas e diâmetro do baço na esquistossomose, recebi da Dr.ª Glaydes Mª Torres de Lima (CRM: 8300-PE), responsável por sua execução, as seguintes informações, que me fizeram entender sem dificuldade e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo se destina a uma pesquisa sobre contagem de plaquetas e aferição do diâmetro do baço através de ultrassonografia.

- Que a importância deste estudo é reduzir a necessidade de exames endoscópicos para o diagnóstico das varizes esofagianas/validação de um método não invasivo para prever a presença ou ausência de varizes do esôfago em pacientes com forma hepatoesplênica da esquistossomose.

- Que os resultados que se deseja alcançar são os seguintes: estabelecer critérios não invasivos para identificar a ocorrência de varizes do esôfago.

- Que esse estudo começará em 2012 e terminará em 2014.

- Que esse estudo será feito da seguinte maneira: será retirada uma amostra de sangue (cerca de 10ml = 1 colher de sopa) para exame com material descartável da mesma maneira como se colhe sangue, além de exame de ultrassonografia abdominal e endoscopia digestiva alta.

- Que eu contarei com a assistência das Drs.ª Ana Lucia Coutinho Domingues e Glaydes Mª Torres de Lima, sendo as responsáveis pela pesquisa. Fone: 2126.8534 e 2126.3857.

- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente, são: descrição detalhada, do ponto de vista ultrassonográfico, endoscópico e laboratorial da minha condição de portador da forma hepatoesplênica da esquistossomose.

- Que me serão fornecidos, sempre que eu desejar, esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

- Que poderei, a qualquer momento, recusar-me a continuar participando do estudo e, também, poderei retirar meu consentimento, sem que isso me traga qualquer prejuízo ou penalidade.

- Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

ENDEREÇO DO(A) PARTICIPANTE-VOLUNTÁRIO(A)

Domicílio…….....

Bloco……Complemento……..Bairro…….....

CEP …….-……
Cidade……Estado(UF)……FONE…….....

Endereço do(s) responsável (is) pela pesquisa:
Instituição: HOSPITAL DAS CLÍNICAS-UFPE
Endereço: AV. PROF. MORAES REGO S/N, CDU, BLOCO F, 4º ANDAR
Telefone para contato: 2126.8534 e 2126.3857

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE.

Centro de Ciências da Saúde, 3º Andar/UFPE-CDU-RECIFE-PE

Fone: 2126.8538

Recife, _____ de _____ 20XX

_____

Assinatura ou impressão datiloscópica do(a) voluntário(a) ou responsável legal (rubricar as demais páginas).

_____

Assinatura do responsável pelo estudo (rubricar as demais páginas).

_____

Assinatura da testemunha 1.

_____

Assinatura da testemunha 2.

APÊNDICE B – Ficha de Avaliação Clínica e Laboratorial

Data: _____

Nome: _____

Registro: _____

Idade: _____ Sexo: ____ Profissão: _____ Estado Civil: _____ DN: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Escolaridade: Analfabeto ____ 1ºgrau ____ 2ºgrau ____ 3ºgrau ____

Cor: Leucodermo _____ Faiodermo _____ Melanodermo _____

Antecedentes:

Banhos de rio: N___ S___. Último contato há ____anos; Até atualmente ____

Ttº prévio p/ esquis: S ___ N___; Quando: há _____ anos

HDA: N ___ S ___ Quantos episódios:____; Quando: há _____ anos

Hemotransfusão: N ___ S ___; Quantas: ____; Quando: há ____ meses

Passado de icterícia: N ___ S ____ Alcoolismo: N ___; S ___ Volume: _____
Medicações injetáveis: N ___; S ___ Drogas ilícitas VO: N ___ S ___ IV: N___ S___
Cirurgias para HP: N ___ S ___ Quando: _____; Ttº HP (Propranolol): N ___ S ___

Queixas cardiovasculares: _____ Queixas urinárias:_____

Antecedentes familiares: Casos de HDA N___ S___ Casos de esplenomegalia: N___ S___; Uso crônico de medicamentos: N ____; S____: Qual?_____

Doenças recentes (viroses): N ____; S ____ Qual? _____

Outras observações: _____

Exame Físico:

Peso: _____ Altura: _____ Anemia: _____ Edema: _____

Icterícia: _____ Estado nutricional: _____

Ascite: _____ Perímetro abdominal: _____

Ginecomastia: _____ Aranhas vasculares: _____

Eritema palmar: _____ Circulação colateral: _____

Fígado: _____ cm abaixo do RCD _____ cm abaixo do AX

Baço: _____ cm abaixo do RCE

ACV:_____

AR: _____

AD: _____

Exames Laboratoriais: Data ____/____/____

Hm: _____; Hb: _____; Ht: _____

Leucócitos: _____;

B/S: _____; E/B: _____; Lt/La: _____; M: _____;

Plaquetas: _____; TP/AE: _____; INR: _____

Glicemia: _____; Ureia: _____; Creatinina: _____;

ALT:_____ (VN: H até 41U/L e M até 33U/L); AST:_____ (VN: 15 a 37 U/L);

BT: _____ (VN: até 1,2 mg/dl); BD: _____ (VN: até 0,2 mg/dl); BI: _____mg/dl;

Fosfatase alcalina: _____ (VN: H 40 a 130U/L e M 35 a 104U/L);

GGT:_____ (VN: H até 60U/L e M até 40U/L);

PT: _____ Albumina: _____ γ-Globulina: _____

HBsAg: _____; Anti-HBc total: _____; Anti-HCV: _____

P. de fezes (Hoffman): _____; Anti-HIV: _____

APÊNDICE C – Ficha de Avaliação Ultrassonográfica

Nome: _____ Reg. : _____

Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Data: _____

Fibrose periportal: _____/ _____/ _____

Tamanho do fígado:

Lobo esquerdo: Longitudinal _____ Ântero-posterior _____

Lobo direito: LAA _____; LHC _____

Irregularidade da superfície hepática:

Ausente: _____ Leve: _____ Grosseira: _____ Lobulada: _____

Padrão:

A: ____ B: ____ C: ____ D: ____ E: ____ F: ____

Diâmetro da veia porta: _____

Diâmetro da veia esplênica: _____

Vasos colaterais:

Ausentes: _____ Presentes: _____

V. gástrica esquerda: _____

V. gástrica curta: _____

V. umbilical: _____

V. esplenorrenal: _____

Baço (medidas):

Longitudinal: _____

Transversal: _____

Abaixo do RCE: _____

Ascite:

Presente: _____ Ausente: _____

Vesícula biliar:

Paredes espessadas: N ____ S ____

Cálculos: N ____ S ____

Outros: _____

APÊNDICE D – Ficha de Avaliação Endoscópica

Nome: _____

Idade: _____ Data: _____ Registro: _____

Esôfago

- Varizes:

Calibre: F0 ____ F1 ____ F2 ____ F3____ Cor: Azul ____ Branca ____

Localização: 1/3inf. ____ 1/3médio ____ 1/3sup ____

Ausência de varizes (F0), varizes pequenas e retas (F1), varizes médias, tortuosas, ocupando menos de 1/3 do lúmen esofágico (F2) e varizes tortuosas de grosso calibre, ocupando mais de 1/3 do lúmen esofágico (F3).

Sinais de “cor vermelha”:

Ausente: _____

“Vergão vermelho”: _____

Mancha “cor de cereja”: _____

Mancha hematocística: _____

Rubor difuso: _____

Vergão vermelho = vênulas dilatadas de orientação longitudinal, marcas de açoite;

Cor cereja = manchas avermelhadas, arredondadas, geralmente múltiplas;

Mancha hematocística = maiores, geralmente únicas e localizadas em F3, bolha de sangue;

Rubor difuso = áreas difusamente avermelhadas em determinado ponto da variz, sem depressões ou elevações.

Estômago

- Gastropatia Congestiva Portal

Leve: aparência em “mosaico” ou “pele de cobra” _____

Presença de enantema nas pregas gástricas: _____

Hiperemia difusa: _____

Severa:

Sangramento difuso: _____ Ausente: _____

Sufusões hemorrágica:s: _____

- Varizes gástricas

Tipo 1 _____ (extensão inferior das varizes esofágicas)

Tipo 2 _____ (localizadas no fórnix) e ____ F1 ____ F2 ____ F3 ____ Ausente_____

- Outros diagnósticos:

_____

APÊNDICE E – Versão do Artigo 1 em Inglês

Validating the platelet count/spleen diameter ratio for a noninvasive diagnosis of esophageal varices in patients with schistosomiasis.

INTRODUCTION

Schistosomiasis is endemic in 78 countries, affecting almost 240 million people worldwide, and more than 700 million live in endemic areas at risk of infection (WHO, 2014).

In Latin America, Brazil is the most affected country, where the Northeast is the main endemic region, particularly the states of Pernambuco, Alagoas and Sergipe. In these states, many municipalities have a prevalence of over 60% of the population, in some areas reaching 80%. In addition to this high prevalence, there are also areas with numerous cases of the severe forms of this disease (Araújo et al., 2007).

Among the manifestations of hepatosplenic schistosomiasis (HSS), the most common are secondary to portal hypertension, such as bleeding due to ruptured esophageal varices (GUERRA et al., 1985). Esophageal varices are fragile, dilated, tortuous vessels that connect the portal venous circulation to the systemic and are located in the submucosal layer in the lower third of the esophagus (MUHAMMAD, 2012). Often, the first clinical manifestation of portal hypertension (PH) may be an episode of gastrointestinal bleeding, hematemesis or melena secondary to ruptured esophageal varices. Death, secondary to bleeding episodes, may occur in 11% to 24% of cases (DOMINGUES, 2010). As a result, the Baveno V Consensus recommends that all patients with PH should be evaluated to identify the presence of esophageal varices (Franchis, 2010). Thus, from this point, specific action should be established according to the result of the initial endoscopy, in order to prevent bleeding. It is estimated that the probability of variceal bleeding is 43% in patients who have previously presented with bleeding, and 12% in those who had never presented with gastrointestinal bleeding (DOMINGUES; COUTINHO, 1990).

Upper gastrointestinal endoscopy emerges as the main method for diagnosing esophagogastric varices since, in addition to detecting varices and their location in the

esophagus and/or gastric fundus, it also determines the size and the presence or absence of red marks, classified by the Japanese Research Society for Portal Hypertension as indicators for a higher risk of bleeding (JRSPH, 1980). Digestive endoscopy is not always available in endemic regions, thus making it difficult to identify which patients with hepatosplenomegaly present a higher risk of gastrointestinal bleeding, and thus, a greater need to undergo this examination. As a consequence, there has been growing interest in identifying noninvasive methods that are able to diagnose esophageal varices.

One such method, the platelet count/spleen longitudinal diameter (PC/SD) ratio, was proposed and validated by Giannini et al. (2003, 2005) in cirrhotic patients, and uses two tests that constitute part of the routine care of these patients. The abovementioned test relates thrombocytopenia to splenomegaly so as to introduce a variable that takes into account the reduced platelet count that is most likely attributed to the hypersplenism caused by portal hypertension (PECK-RADOSAVLJEVIC, 2000).

The aim of this study was to determine the validity of the platelet count/spleen longitudinal diameter ratio in predicting the presence or absence of esophageal varices in patients with hepatosplenic schistosomiasis.

METHODOLOGY

Casuistry

This prospective study included 81 individuals who presented with evidence of schistosomiasis infection based on: clinical epidemiology, a history of contact with water in endemic areas, positive parasitological tests or a history of previous treatment for schistosomiasis, periportal liver fibrosis and splenomegaly confirmed by abdominal ultrasound, aged 18 years and over, and have consecutively attended the specialized outpatient clinic at the Hospital das Clinicas, UFPE, in the Northeast region of Brazil, during the period 2012/2014. Patients were excluded from the study if they had been splenectomized, had undergone previous endoscopic treatment for esophageal varices, suffered from alcohol abuse, virus hepatitis B and C, other liver diseases, liver cirrhosis and/or a history of systemic diseases that could alter the liver function or platelet count. We also excluded patients who: were HIV positive, taking thrombocytopenic drugs or reported any blood transfusions during the previous 90 days. This study was approved by the Committee for Ethics and Research at the Health

Sciences Center at the Universidade Federal de Pernambuco – UFPE (CAAE: 01279412.9.0000.5208/ No: 52201), and all patients were informed of the steps involved in the study and all signed the consent forms.

Method

Patients underwent clinical, laboratory, endoscopic and imaging (ultrasound) assessment. The endoscopic examination was chosen as gold standard for diagnosing esophageal varices. All the endoscopic examinations were performed at the same endoscopy unit by two endoscopists with more than 20 years of experience, using the same classification criteria for esophageal varices, i.e. absence of varices (F0), small straight varices (F1), medium tortuous varices occupying less than one-third of the esophageal lumen (F2), and large varices occupying more than one-third of the esophageal lumen (F3). Abdominal ultrasounds were performed to confirm diagnosis of the hepatosplenic form of schistosomiasis, in order to rule out other liver diseases, as well as to assess the spleen size (in mm), the diameters of the portal and splenic veins, the presence of collateral vessels and ascites, and standard hepatic fibrosis. All ultrasound examinations were performed by a single sonographer with over 20 years of experience in schistosomiasis, for which the Niamey classification was used (WHO, 2000). Examiners who performed the gold standard (digestive endoscopy) and the proposed PC/SD ratio tests fulfilled the appropriate masking for phase III of the validation studies. The platelet count/spleen longitudinal diameter of all patients was calculated.

Statistical Analysis

The collected data were double entered and compared through Data Compare (EpiInfo). Quantitative values are shown as median and variations, and the qualitative values as absolute values and percentages. The Mann-Whitney test was used to compare the groups with regard to the quantitative variables. The qualitative variables were compared using the Chi-square test for homogeneity. A univariate analysis was performed with age, gender, spleen diameter, standard periportal fibrosis (PPF), platelets and the PC/SD ratio. The ROC curve was applied to calculate and compare the accuracy of the PC/SD ratio, in order to identify the best cutoff point of sensitivity and specificity in discriminating esophageal varices. For all analyzes, decisions were taken at a 5% significance level ($p\text{-value} \leq 0.05$).

RESULTS

A total of 81 patients with a median age of 57 (ranging from 19 to 86 years) were studied. Distribution by sex demonstrated a female preponderance in the study population (57 patients, 69.8%). From the total number of patients, 63 (77.8%) endoscopically presented with esophageal varices, which in 23 (36.5%) patients were classified as large. The presence of ascites was observed in 3 patients (3.8%).

The clinical, laboratory and ultrasound data, subdivided according to the presence of esophageal varices are presented in Table 1. No significant difference was observed between the groups with and without varices with regard to age and sex. The median platelet count (64,000/µL vs. 129,500/µL, P=0.002) and the PC/SD ratio (414.46 vs. 878.16, P = 0.003) were significantly lower in patients with varices. The longitudinal diameter of the spleen observed in patients with varices compared to those without was (153,9mm vs. 147,1mm P = 0.026).

The ROC curve was used in order to assess the value of the cutoff point for the PC/SD ratio, in order to estimate the highest sensitivity and specificity for diagnosing esophageal varices (Figure 1).

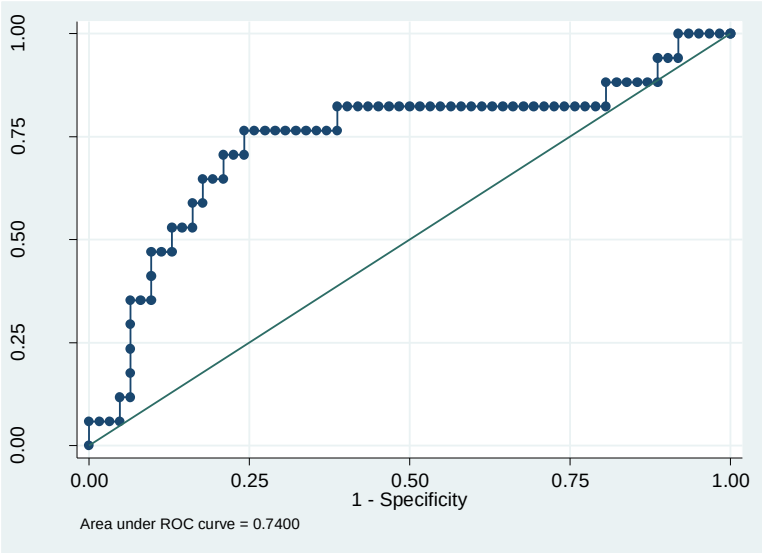
It was found that the PC/SD ratio below 683.9 presented a sensitivity of 75.8% (95% CI: 64.8 to 86.8) a specificity of 76.5% (95% CI: 56, 3-96.6), a positive predictive value of 92.2% (95% CI: 84.8 to 99.5) and a negative predictive value of 46.5% (28 to 64.9). The positive likelihood ratio (LR +) was 3.222 (95% CI: 1.352 to 7.678) and the negative likelihood was 0.316 (0.186 to 0.529). The accuracy of the PC/SD ratio in identifying esophageal varices evaluated by the C statistic (area under the curve) was equal to 0.74 (95% CI: 0.622 to 0.827).

Table 1. The main demographic, ultrasound and laboratory characteristics of the 81 patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni, with and without esophageal varices in the state of Pernambuco, Brazil, during the period 2012 to 2014.

Variable	Esophageal Varices*		Total	p-value**
	Yes	No		
Age	57 (21-86)	55 (19-76)	57 (19-86)	0.864
Sex (F) (N/%)	44 (69.8%)	13(72.2%)	57 (69.8%)	0.845
Diameter of the spleen	153.9 (115.7 – 271.6)	147.1 (122.4 – 180.4)	150.6 (115.7 – 271.6)	**0.026**
Diameter of the PV	125.0 (74.0 – 198.0)	120.0 (80.0 – 139.0)	124.0 (74.0 – 198.0)	0.141
Diameter of the SV	102.0 (60.0 – 230.0)	90.0 (69.0 – 135.0)	98.0 (60.0 – 230.0)	0.253
Standard of PPF (N/%)				
D	17 (27.4%)	10 (58.8%)	27 (34.3%)	
E	38 (61.3%)	7 (41.2%)	45 (57.0%)	**0.035**
F	7 (11.3%)	0 (0.0%)	7 (8.9%)	
Platelets	64.000 (25.000 – 180.000)	129.500 (29.000 – 289.000)	73.500 (25.000 – 289.000)	**0.002**
PC/SD Ratio	414.46 (110.46 – 1.418.44)	878.16 (187.58 – 1.609.48)	452.82 (110.46 – 1.609.48)	**0.003**
AST	34.30 (15.40 – 85.50)	29.25 (17.70 – 52.70)	31.55 (15.40 – 85.50)	0.083
ALT	25.00 (10.00 – 66.50)	22.00 (13.00 – 51.00)	24.30 (10.0 – 66.5)	0.315
APRI	1.26 (0.46 – 3.74)	0.51 (0.23 – 3.03)	1.16 (0.23 – 3.74)	**0.001**
GGT	53.00 (13.00 – 419.00)	46.50 (13.00 – 257.00)	47.00 (13.00 – 419.00)	0.614
Alkaline phosphatase	102.50 (38.00 – 545.00)	96.00 (55.00 – 316.00)	101.00 (38.00 – 545.00)	0.399
Bilirubin	1.0 (0.3 – 5.6)	1.0 (0.5 – 2.4)	1.0 (0.3 – 5.6)	0.556
Albumin	4.1 (3.0 – 5.3)	4.2 (3.4 – 4.8)	4.1 (3.0 – 5.3)	0.324
INR	1.24 (0.97 – 1.53)	1.09 (1.03 – 1.57)	1.20 (0.97 – 1.57)	**0.004**

*Results presented as a median form (variation); **The Mann-Whitney test
PV (portal vein); SV (splenic vein); PPF (periportal fibrosis); PC/SD (platelet count/spleen longitudinal diameter); AST (aspartate aminotransferase); ALT (alanine aminotransferase); APRI (aspartate aminotransferase-to-platelets ratio index); GGT (gamma glutamyltransferase); INR (international normalized ratio)

Figure 1. The ROC curve of the PC/SD ratio for identifying the presence of esophageal varices in individuals with hepatosplenic form of schistosomiasis in the state of Pernambuco, Brazil during the period 2012 to 2014.



Source: Author

DISCUSSION

Periportal collagen deposits occur in the hepatosplenic form of schistosomiasis, which leads to a progressive obstruction of the blood flow, portal hypertension, esophagogastric varices, splenomegaly and hypersplenism (ROSS et al, 2002). The worst and potentially fatal complication is bleeding, due to ruptured esophagogastric varices. Repeated episodes of bleeding or occult bleeding may lead to severe anemia and hypoalbuminemia (GRYSEELS, 2012).

Gastrointestinal endoscopy is the gold standard for diagnosing and classifying esophageal varices (FRANCHIS, 2005). The Baveno IV Consensus recommends that all patients with portal hypertension should be investigated for esophagogastric varices (FRANCHIS, 2005); however this is an invasive, expensive examination, which is not always available. According to endoscopy findings, at the moment of diagnosis, other tests may be necessary. For example, in the absence of varices, the test should be repeated every two years; whereas if they are present and small, the test should be repeated annually (FRANCHIS, 2015).

Identifying esophageal varices in patients with the hepatosplenic form of schistosomiasis is relevant due to the fact that the estimated probability of bleeding resulting from rupture is 43% in those who have already suffered bleeding, and 12% in those who have never experienced upper gastrointestinal bleeding (DOMINGUES & COUTINHO, 1990).

In the search to identify a test for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in patients with hepatosplenic schistosomiasis, a prospective study was conducted with the platelet count/spleen longitudinal diameter ratio. This was the second study to have included patients suffering with portal hypertension schistosomiasis, and the first to be conducted outside the group that proposed such a test. The first study of the PC/SD ratio with schistosomiasis patients was published in Saudi Arabia by Agha et al. in 2011 with 43 patients. The results of this study demonstrated that for a PC/SD ≤ 886, sensitivity was 100%, specificity 92%, a positive likelihood ratio of 12.0 and a negative likelihood ratio of 0.01

The PC/SD was considered the best non-invasive predictor of esophageal varices, through studies in patients with cirrhotic portal hypertension (FRANCHIS, 2007). This test uses two parameters that make part of the routine care of such patients. Because it is a simple, reproducible, inexpensive test, it is of particular interest since the disease often occurs in regions that experience limitations in healthcare funding. The test would help identify which patients should undergo endoscopy in order to investigate gastroesophageal varices.

The median age of patients in this study is in agreement with previous studies on a similar population (SILVA & DOMINGUES, 2011; AGHA et al., 2011; SILVA, LEAL, DOMINGUES, 2013). Gender distribution was similar to the studies by Silva and Domingues (2011) and Silva et al. (2013), but different from that of Agha et al. (2011), where there was a predominance of males. The prevalence of esophageal varices encountered in our study was similar to that of Agha et al. (2011), although they encountered a higher incidence of large varices. The occurrence of ascites in our study was lower than that demonstrated by Agha et al. (2011), perhaps reflecting the presence of patients in the sample with very advanced levels of the disease or a cirrhotic process. One other explanation could be the fact that in the present study the patients were outpatients, while in the other they were in-patients, where individuals often present more severe clinical forms of the disease.

In the univariate analysis, we found that the median platelet count (64,000 / µL vs. 129,500 / µL, P = 0.002) and the PC/SD ratio (414.46 vs. 878.16, P = 0.003) were significantly lower in patients with esophageal varices. However, the diameter of the spleen (153,90mm vs. 147,10mm, P = 0.026) was significantly higher amongst patients with varices. These results are in agreement with the results encountered by Agha et al. (2011).

In the present study, in patients with schistosomiasis, although it was discovered that the PC/SD ratio was associated with the presence of esophageal varices in the univariate analysis, when using the ROC curve it was found that below the cutoff point of 683.9, there was a sensitivity of 75.8% and specificity was 76.5%. The positive predictive value was 92.2%, and the negative predictive value was 46.5%, i.e., it expressed the probability of a patient with a negative test (above cutoff) not presenting with esophageal varices. It is worth noting that in

order for a noninvasive test to be considered useful, it would be mandatory for the test to present a high negative predictive value, otherwise, it could identify patients with portal hypertension as not having esophageal varices, thus putting them at risk. The predictive value is determined by the prevalence of the disease in the population tested. For the same test, a higher prevalence of the disease would signify a higher positive predictive value and a lower negative predictive value. The positive likelihood ratio (LR +) was equal to 3.222 (95% CI: 1.352 to 7.678), and expresses the degree of likelihood in finding a positive outcome (cutoff point below 683.9) in individuals with esophageal varices when compared to individuals who do not. The negative likelihood ratio (LR -) was equal to 0.316 (95% CI: 0.186 to 0.529), and expresses the degree of likelihood in finding a negative result (cutoff point above 683.9) in patients with varices when compared with those who do not. The accuracy of the PC/SD ratio in identifying esophageal varices evaluated by the C statistic (area under the curve) was 0.74. While the results encountered were good, they were nonetheless lower than those described in the study by Agha et al. (2011). As mentioned above, this difference may be related to the fact that the degree of severity was higher in the studied patients by Agha et al. (2011).

The cutoff point that best discriminated the presence of esophageal varices assessed using the area under the ROC curve was 683.9. This cutoff point presented good sensitivity for ruling out the presence of esophageal varices.

Based on the results of this prospective study, it was demonstrated that the PC/SD ratio is a non-invasive test with a good accuracy for diagnosing esophageal varices in patients with portal hypertension schistosomiasis. However, the low negative predictive value encountered is a limiting factor for its use in clinical practice. However, while the test has shown to be promising, our sample size was small. It will be necessary to conduct further validation studies in order to establish the efficacy of the test in schistosomiasis portal hypertension.

REFERENCES

AGHA, A. et al. Use of the Platelet count/Spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in patients with schistosomiasis. **The Saudi Journal Gastroenterology**, Índia, v.17, n.5, p.307-311, 2011.

ARAÚJO, K.C.G.M. et al. Análise espacial dos focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose mansônica em Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil, no ano 2000. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n. 2, p.409-417, 2007.

DOMINGUES, A.L.C.; COUTINHO, A.D. Reduction of morbidity in hepatosplenic schistosomiasis mansoni after treatment with praziquantel: a long term study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Minas Gerais, v. 23, p.101-107, 1990.

DOMINGUES, A.L.C. Esquistossomose mansônica. In: MATTOS, A.A.; DANTAS-CORRÊA, E. B. (Org.). **Tratado de Hepatologia.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, p.301-315, 2010.

FRANCHIS, R. Evolving consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.43, n. 3, p.167-176, 2005.

FRANCHIS, R.; DELL'ERA, A. Diagnosis and therapy of esophageal vascular disorders. **Current Opinion in Gastroenterology**, United States, v. 23, n. 4, p. 422-427, 2007.

FRANCHIS, R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.53, n. 4, p.762-768, 2010.

FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.63, n. 3, p.743-752, 2015.

GIANNINI, E. et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. **GUT**, England, v. 52, n. 8, p.1200-1205, 2003.
GIANNINI, E. et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study

based on follow up. **Digestive and Liver Disease**, Netherlands, v. 37, n. 10, p.779-785, 2005.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, United States, v. 26, n. 6, p.383-397, 2012.

GUERRA, C. C. C. et al. Comportamento do hiperesplenismo após anastomose esplenorrenal seletiva. **Revista da Associação Médica Brasileira,** São Paulo, v.31, n. 1, p.65-70, 1985.

JRSPH. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. **The Japanese Journal of Surgery,** Japan, v. 10, n. 1, p. 84-87, 1980.

MUHAMMAD, S. K.; SHAIKH, M. A.; SHAIKH, B. A. Sensitivity, specificity and predictive values of noninvasive markers of esophageal varices in cirrhosis of liver. **Asian Journal Medical and Pharmaceutical Researches,** Iran, v.1, n.3, p.98-102, 2012.

PECK-RADOSAVLJEVIC, M. Thrombocytopenia in liver disease. **Canadian Journal of Gastroenterology**, Canadá, v.14, suppl D, p.60D-6D, 2000.

ROSS, A.G. et al. Shistosomiasis. **The New England Journal of Medicine**, United States, v.346, n.16, p. 1212-1220, 2002.

SILVA, P.C.V.; DOMINGUES, A.L.C. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde,** Brasília, v.20, n.3, p.327-336, 2011.

SILVA, P.C.V.; LEAL, T.V.; DOMINGUES, A.L.C. Treatment and education reduce the severity of schistosomiasis periportal fibrosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Minas Gerais, v. 46, n. 4, p. 472-477, 2013.

WHO. World Health Organization 2000. Ultrasound in schistosomiasis**.** A pratical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis related morbidity. **Second international workshop**. October 22-26, 1996, Niamey, Niger. 45p. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66535/1/TDR_STR_SCH_00.1.pdf Accessed on: 17.01.2016

WHO. World Health Organization. **Parasitic Disease Schistosomiasis**. 2014. Available at: http://www.who.int/schistosomiasis/en/2014. Accessed on: 17.01.2016.

APÊNDICE F – Versão do Artigo 2 em Inglês

Validating a point system for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in patients with schistosomiasis

INTRODUCTION

Schistosomiasis is endemic throughout 78 countries and affects almost 240 million people worldwide, and more than 700 million live in endemic areas at risk of infection (WHO, 2014).

The Northeast of Brazil is the main endemic region of the country, particularly the states of Pernambuco, Alagoas and Sergipe, in which several municipalities demonstrate a prevalence of over 60% of the population, with some reaching up to 80%. In addition to this high prevalence, certain areas also present frequent cases of severe forms of the disease (ARAÚJO et al., 2007). Pernambuco is considered one of the federal states in Brazil with the highest degree of endemicity for schistosomiasis and presents a historical mortality rate around five times higher than the national rate. In 2010, 358 deaths were registered, mostly within municipalities situated in the Atlantic Forest region, the coastal region and part of the *Agreste* region (PERNAMBUCO, 2014).

Around 5 to 10% of infected individuals who acquire higher parasite loads or are exposed to successive reinfections due to protective immunity deficiency, progress to the more advanced, symptomatic stages of the disease, the hepatosplenic form (HSS) (ASFORA et al., 1978; DOMINGUES; BARRETO, 2001).

Besides causing the formation of esophagogastric varices, portal hypertension also causes portal hypertensive gastropathy (PHG). The rupture of esophageal varices is highlighted as the main cause of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) and occurs in 12% to 20% of patients with hepatosplenic schistosomiasis, generally those with a portal pressure that exceeds 20 mmHg (RAIA et al., 1992; ZOLI et al., 1996; LACERDA, 1997; MARTINS et al., 2000; FERRAZ et al., 2001). Often, the first clinical signs of portal hypertension (PH) may be an episode of gastrointestinal bleeding, hematemesis or melena, due to rupture. Death due to bleeding episodes may occur in 11% to 24% of cases, depending on the age of the patient, the intensity of bleeding, and the number of previous episodes (DOMINGUES, 2010). Because of this, the

Baveno V Consensus recommends that all patients with PH should be assessed for the presence of esophageal varices (FRANCHIS, 2010).

Upper gastrointestinal (UGI) endoscopy emerges as the main method for diagnosing esophageal varices since, in addition to detecting varices and their location in the esophagus and/or gastric fundus, it also determines the size and the presence or absence of red marks, classified by the Japanese Research Society for Portal Hypertension as indicators for a higher risk of bleeding (JRSPH, 1980). Digestive endoscopy is not always available in endemic regions, thus making it difficult to identify which patients with hepatosplenomegaly present a higher risk of gastrointestinal bleeding, and thus a greater need to undergo this examination.

Due to the limitations of endoscopy, the development and validation of new non-invasive methods to assess the presence of esophageal varices have become of great interest.

Until the present moment, a point system to optimize the noninvasive diagnosis of esophageal varices has never been described in the literature. Point systems are an alternative diagnostic instrument in which numerical values are assigned to system variables. The proposal is to quantify the probability of a particular event based on previously identified criteria (SOLARI et al., 2008). The final diagnosis is established according to the cut-off point (value) used. One of the advantages of this instrument is the uniformity it achieves of diagnostic criteria (CARTAXO, 2006). Point systems have been used for the diagnosis of tuberculosis in suspected cases with a negative sputum smear. Even in Brazil, the Ministry of Health has now adopted a point system for diagnosing tuberculosis in children and adolescents with negative sputum smears (BRAZIL, 2002).

The aim of the present study was to determine the validity of a point system using liver disease markers for predicting the presence of esophageal varices in patients with hepatosplenic schistosomiasis.

METHOD

Ethical considerations

This study was approved by the Committee for Ethics and Research at the Health Sciences Center at the Universidade Federal de Pernambuco – UFPE (CAAE: 01279412.9.0000.5208/ No: 52201), and all patients were informed of the steps involved in the study and all signed the consent forms.

Study design

This was a blind (masked) observational study suitable for a phase III validation study, of a point system adapted for the diagnosis of esophageal varices. This test aimed to distinguish patients with and without esophageal varices from amongst those with the suspected presence of varices, according to the model *The architecture of diagnostic research, British Medical Journal* (SACKETT; HAYNES, 2002). The aim of the study was to assess whether the point system was able to distinguish from amongst the suspects those with and without the target condition (esophageal varices). Phase III studies differ from phase I and II studies since, in the latter, the comparison is made between a group of patients with an established diagnosis and normal subjects (SACKETT; HAYNES, 2002; BOSSUYT, 2003).

The point system was created through the variables that demonstrated the greatest association with the presence of esophageal varices, and was calculated based on the β coefficients of the final multivariate model, following the example of other authors (KANAYA, 2001; SOLARI, 2008; SOTO, 2008; COIMBRA, 2014). In the logistic model, these coefficients were obtained using the method of maximum likelihood and represented a change in the log odds that resulted from a one unit change in one variable when all the others were fixed. The regression coefficient β derived from each independent variable of the model was multiplied by ten, rounding off whenever necessary. The total score for each patient was calculated by computing the point calculated for the categories of exposure and zero for the categories of reference, in each of the variables in the model. The accuracy parameters were then calculated.

Study population

The study population was composed of individuals with evidence of schistosomiasis infection based on: clinical epidemiology, a history of contact with water in endemic areas, a positive parasitological test or a history of previous treatment for schistosomiasis, as well as the presence of periportal hepatic fibrosis and splenomegaly, confirmed by abdominal ultrasound. Subjects were aged 18 years and over, were non-splenectomised and had consecutively attended the specialized outpatient clinic at the Hospital das Clínicas, UFPE, during the 2012/2014 period.

Defining and categorizing the variables

The sample was characterized using universal variables and variables related to schistosomiasis. The universal variables were those related to the characteristics of patients included in the study. In this case they were divided into biological variables (AST, ALT, GGT, alkaline phosphatase, total bilirubin, albumin and INR), and sociodemographic variables (gender, age, place of residence, place of birth and schooling). Variables related to schistosomiasis were those concerning procedures performed to characterize the hepatosplenic form of schistosomiasis (ultrasound), to diagnose the presence or absence of esophageal varices (upper digestive endoscopy) and to undertake the platelet count (CBC). These were: diameter of the spleen, pattern of liver fibrosis, diameter of portal vein, diameter of splenic vein, oesophageal varices, platelet count and PC/SD ratio.

The gold standard chosen was upper gastrointestinal endoscopy, which is currently used worldwide as the best method for diagnosing esophageal varices.

Data collection

We recruited patients with HSS who attended the Schistosomiasis Clinic at the Hospital das Clínicas, UFPE. Initial screening was conducted to select those who met the inclusion criteria of the study. Blood samples were taken for a CBC, levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, gamma glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase, albumin and INR (International Normalized Ratio). An abdominal ultrasound was also performed, using Siemens Acuson S2000® equipment with a 3.5 mHz convex transducer to evaluate the spleen according to the Niamey classification (WHO, 2000). All ultrasound examinations were performed by a single medical sonographer, with over twenty years of experience. The UGI endoscopies were performed by two medical endoscopists, both with over 20 years of experience, using the same classification criteria for esophageal varices: absence of varices (F0), small straight varices (F1), medium tortuous varices occupying less than 1/3 of the esophageal lumen (F2) and large varices occupying more than 1/3 of the esophageal lumen (F3) (JRSPH, 1980). For statistical analysis, large varices were considered as those classified as F2 and F3.

Statistical analysis

A univariate analysis was performed to investigate which of the main ultrasound and laboratory characteristics could be considered factors associated with esophageal varices, subdividing the variables into the categories "above normal" and "below normal", for which "normal" was determined as the standard established in the literature. The magnitude of the association with the presence or absence of esophageal varices was measured by the odds ratio (OR) and their statistical significance was tested with a confidence interval of 95%.

A multivariate logistic regression model was constructed from the univariate analysis considering the categorized variables “above” and “below” normal. Due to the small sample size, a statistical significance was not considered as a criterion for maintaining the variables in the model. The variables with an odds value greater than or equal to 2 (two) remained in the final model. Following this, a point system was created where the constant variables in the final multivariate model were used. Thus, using the regression coefficient β derived from each independent variable in the model, a score was assigned to each variable by multiplying the coefficient β by 10, rounding off where necessary. The ROC curve was then applied considering the total score for the diagnosis of esophageal varices, for which sensitivity, specificity, the positive and negative predictive values, and the positive and negative likelihood ratios were calculated according to their cut-off points. The methodology used by Coimbra et al. (2014) was then applied. Finally, all decisions were taken at a 5% significance level (p-value ≤ 0.05).

RESULTS

A total of 81 patients were studied, with a median age of 57 years (ranging from 19-86 years). The distribution by sex demonstrated a female preponderance in the study population (57 patients, 69.8%). From within the total number of patients, 63 patients (77.8%) presented with esophageal varices at endoscopy. No difference was observed between the groups with and without varices regarding age and sex. From amongst the 63 who presented with esophageal varices, 23 (36.5%) were classified as large. The presence of ascites was observed in 3 patients (3.8%). Table 1 presents the demographic characteristics of the study population.

Table 1. Demographic characteristics of the 81 patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni in the state of Pernambuco, Brazil, during the period 2012 to 2014.

Variable	Total N (%)
Age range	
18 to 39	18 (22.2)
40 to 60	36 (44.5)
> 60	27 (33.3)
Sex	
Male	24 (29.6%)
Female	57 (70.4%)
Place of residence*	
Recife and MR	40 (50.0)
Atlantic Forest Region	29 (36.3)
Agreste and Hinterland	11 (13.7)
Others	0 (0.0)
Place of birth*	
Recife and MR	15 (18.8)
Atlantic Forest Region	44 (55.0)
Agreste and Hinterland	18 (22.5)
Others	3 (3.7)
Schooling**	
Illiterate	24 (30.4)
Basic	43 (54.4)
Secondary	10 (12.7)
Higher education	2 (2.5)

* One patient did not provide information on place of residence and place of birth
**Two patients did not provide information on schooling

A univariate analysis was performed to identify factors that accounted for the presence of esophageal varices, categorizing the variables "above" and "below" normal. The OR and the respective CI of 95% were calculated. The criteria adopted for the OR was > 2.0. Based on this criterion, the variables that presented a significant association with the diagnosis of esophageal varices in this univariate analysis were: splenic vein diameter, platelet count, the PC/SD ratio, AST, APRI and INR (Table 2).

Table 2. Main ultrasound and laboratory characteristics categorized as “above” and “below” normal of the 81 patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni, according to the presence and absence of esophageal varices, in the state of Pernambuco, Brazil, in the period 2012 - 2014.

Variables	Esophageal Varices				Total		OR	CI 95%
	Yes		No					
	N	%	N	%	N	%		
Bilirubin (BT)								
Above Normal (> 1.0)	24	39.3	7	41.2	31	39.7	0.93	0.27 - 3.17
Normal (up to 1.0)	37	60.7	10	58.8	47	60.3	1.00	-
Albumin								
Normal (> 3.5)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
Under Normal (< 3.5)	6	100.0	1	100.0	7	100.0	1.00	-
APRI								
Normal (< 1.5)	33	54.1	14	77.8	47	59.5	1.00	-
Above Normal (> 1.5)	28	45.9	4	22.2	32	40.5	2.97	0.88 - 10.06
Platelets								
Under Normal (< 150,000)	59	93.7	13	72.2	72	88.9	5.67	1.34 - 24.08
Normal (> 150,000)	4	6.3	5	27.8	9	11.1	1.00	-
INR								
Normal (< 1.30)	42	75.0	16	94.1	58	79.5	1.00	-
Above Normal (> 1.30)	14	25.0	1	5.9	15	20.5	5.33	0.65 - 43.94

The variables that remained in the multivariate model were: AST, splenic vein diameter, platelet count and INR.

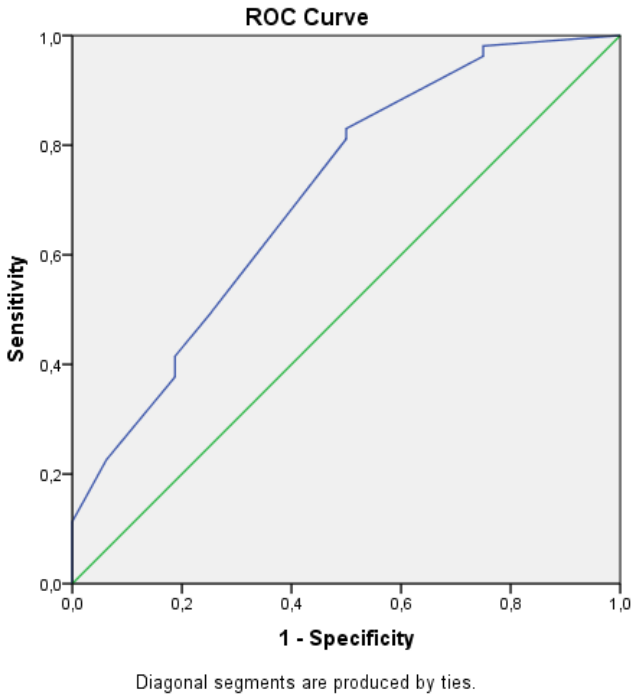
It was decided to propose the creation of a score based on the variables that presented the strongest association with esophageal varices, to undertake an exploratory measure of the power of discrimination. The score was obtained by calculating the β ratio of the selected variables (the OR logarithm of the variable), which was multiplied by ten to obtain a higher score. The points obtained by each patient were then added together (Table 3).

Table 3. Points proposal for individuals with hepatosplenic schistosomiasis mansoni and suspected esophageal varices. Score based on the variables of AST, splenic vein, platelets and INR, in the state of Pernambuco, Brazil, during the period 2012-2014

Variables	OR (CI 95%)	p-value	β	Score
AST				
Normal (up to 39)	1.0	-		0 points
Above Normal (>39)	2.46 (0.58 - 10.38)	0.221	0.90	9 points
Splenic vein				
Normal (up to 0.9cm)	1.0	-		0 points
Above Normal (> 09cm)	1.88 (0.52 - 6.81)	0.335	0.63	6 points
Platelets				
Normal (≥ 150,000)	1.0	-		0 points
Under Normal (< 150,000)	3.29 (0.54 - 20.06)	0.196	1.19	12 points
INR				
Normal (≤ 1.30)	1.0	-		0 points
Above Normal (> 1.30)	3.81 (0.44 - 33.11)	0.226	1.34	13 points

Evaluation of the point system created for patients with the hepatosplenic form of schistosomiasis through the ROC curve, indicated an area under the curve of 0.711 (95% -CI 0.562 to 0.860) (Figure 1).

Figure 1. The ROC curve for the point system to identify esophageal varices in individuals with the hepatosplenic form of schistosomiasis, in the state of Pernambuco, Brazil, during the period 2012-2014.



Source: Author

An optimized diagnosis with a cut-off point ≥ 12 points was obtained, with the following results: 83.02% sensitivity, 50.00% specificity, 84.61% PPV and 47.06% NPV (Table 4).

Table 4. Sensitivity and specificity values, positive and negative predictive values and positive and negative likelihood ratios for the point system, according to the cut-off points with the best diagnostic yield in patients with hepatosplenic schistosomiasis, for identifying esophageal varices, in the state of Pernambuco, Brazil, during the period 2012-2014.

Number of MedCalc points	Sensitivity	Specificity	Predictive Value		Likelihood ratio	
			Positive	Negative	Positive	Negative
≥ 0	100.00%	0.00%	76.81%	-	1.000	-
> 0	98.11%	25.00%	81.25%	79.97%	1.308	0.075
> 9	96.23%	25.00%	80.95%	66.69%	1.283	0.151
> 12	**83.02%**	**50.00%**	**84.61%**	**47.06%**	**1.660**	**0.340**
> 15	81.13%	50.00%	84.31%	44.44%	1.623	0.377
> 18	49.06%	75.00%	86.67%	30.77%	1.962	0.679
> 21	41.51%	81.25%	88.00%	29.55%	2.214	0.720
> 25	37.74%	81.25%	86.96%	28.26%	2.013	0.766
> 27	22.64%	93.75%	92.31%	26.79%	3.623	0.825
> 31	11.32%	100.00%	100.00%	25.40%	-	0.887
> 34	9.43%	100.00%	100.00%	25.00%	-	0.906
> 40	0.00%	100.00%	-	23.19%	-	1.000

DISCUSSION

Periportal collagen deposition occurs in the hepatosplenic form of schistosomiasis, which lead to a progressive obstruction of the blood flow, portal hypertension, esophagogastric varices, splenomegaly and hypersplenism (ROSS et al, 2002). The most serious and potentially fatal complication is bleeding, due to ruptured esophagogastric varices. Repeated episodes of bleeding or occult bleeding may lead to severe anemia and hypoalbuminemia (GRYSEELS, 2012).

Gastrointestinal endoscopy is the gold standard for diagnosing and classifying esophageal varices (FRANCHIS, 2005), and according to the Baveno IV Consensus, all patients with portal hypertension should be investigated for esophagogastric varices (FRANCHIS, 2005). However, this is an invasive, expensive examination, which is not always easily available. From endoscopic findings, at the moment of diagnosis, other tests may be necessary. For example, if varices are not encountered, the test should be repeated every two years; whereas if they are present and small, the test should be repeated annually (FRANCHIS, 2015).

One further disadvantage of endoscopy is the growing burden placed on the services that perform it. Hence, there is a necessity to seek non-endoscopic markers

of esophageal varices, mainly because it is an endemic disease in a region with limited resources for healthcare.

Identifying esophageal varices in patients with the hepatosplenic form of schistosomiasis is relevant due to the fact that the estimated probability of bleeding due to rupture is 43% in those who have already suffered bleeding and 12% in those who have never experienced upper gastrointestinal bleeding (DOMINGUES; COUTINHO, 1990).

The median age of patients in this study is in agreement with previous studies on a similar population (SILVA; DOMINGUES, 2011; AGHA et al., 2011; SILVA; LEAL and DOMINGUES, 2013). The gender distribution was similar to studies by Silva and Domingues (2011) and Silva, Leal and Domingues (2013), but different from that of AGHA et al. (2011), in which there was a predominance of males. In our studied population we observed that, there was a predominance of patients born in towns located in the Atlantic Forest Region of the state. However, when evaluating place of residence, it was found that they lived predominantly in the city of Recife and within the Metropolitan Region. This reflects the manner in which the disease has spread into urban areas, as in accordance with the study by Silva, Leal and Domingues (2013). The illiteracy rate in the population of patients studied was 30.4%, which is well above the national average (9%) as well as that of the North-eastern region (17.6%) (IBGE, 2010). This would reflect the low social conditions of this population.

The prevalence of esophageal varices encountered in our study was similar to that of Agha et al. (2011), although a higher incidence of large varices was encountered by Agha et al. (2011). The occurrence of ascites in our study was lower than that demonstrated by Agha et al. (2011), perhaps reflecting the presence of patients in the sample with very advanced levels of the disease or a cirrhotic process. One other explanation could be the fact that in the present study the patients were outpatients, while in the other they were in-patients, where individuals often present more severe clinical forms of the disease.

In the search to identify a non-invasive method to enable the diagnosis of esophageal varices in patients with the hepatosplenic form of schistosomiasis a point system was created, similar to that used by Coimbra et al (2014). When applying the abovementioned system to individuals with hepatosplenic schistosomiasis with

suspected esophageal varices, the most appropriate cut-off point selected was ≥ 12 points. The sensitivity of the test encountered in the present study was high (83.02%). This represents a proportion of individuals with esophageal varices when the total of points was equal to or greater than 12. This is an important characteristic since most of the individuals with varices would be identified. However, one inconvenient factor is that they presented false negative values of around 17%, which signifies that these individuals would be identified as not presenting with varices. A specificity of 50.0% represents a proportion of individuals without varices when the score is less than 12. It would be better if the test presented a higher specificity, since it would rarely classify the presence of esophageal varices in an individual who did not present them. It would be more desirable if the test was both highly sensitive and highly specific, since there would then be a counterbalance between sensitivity and specificity. The ROC curve was constructed as a form of expressing the relationship between the sensitivity and specificity of the point system. This did not however demonstrate good discriminating power between those with and those without varices, since the curve was presented closer to the diagonal than to the upper left corner. The diagonal demonstrates a relationship between the true-positive and false-positive values that occurred for a test that did not produce any information whatsoever. The discriminating power of the test, i.e. the overall performance, was measured by calculating the area under the ROC curve (0.711), for which a larger area, would denote a better test. For an ideal diagnostic test, with 100% sensitivity and 100% specificity, the total area would be equal to one, i.e. the “curve” would coincide with the top left side of the graph. Hence, the test would contain no error.

In the present study, the difference between the encountered area (0.711) and number one was 0.289, which represents the error by the incorrect identification of patients with and without esophageal varices. The PPV encountered was high (84.61%) and represents the probability of esophageal varices in a patient with a score of ≥ 12. However, the NPV was low (47.06%). The interpretation of a positive or negative diagnostic test would vary with the context, according to the prevalence of the disease (esophageal varices). For the same test, with a higher prevalence of varices, the positive predictive value would be the higher and the negative predictive value would be lower.

The likelihood ratio for a determined result of a diagnostic test is defined as the probability of a certain outcome in people with the disease divided by the probability of the outcome in people without the disease. The likelihood ratio for a positive test is the ratio between the sensitivity (true positive rate) and the complement of specificity (1 - specificity). This represented the proportion of false positives and demonstrated that it was 1,660 times more likely to find varices when the score was ≥ 12. The negative likelihood ratio is the ratio of the complement of sensitivity (1 - sensitivity), or namely the proportion of false negatives and specificity (the proportion of true negatives). The present study demonstrated that the probability of identifying varices in those with a score below 12 was 0.340. These results indicate that the positive and negative likelihood ratio scores contributed little to confirming the diagnosis through the point system proposed herein.

In conclusion, the point system proved inadequate for identifying patients with esophageal varices. It would be possible to identify a high percentage of patients with varices and who should be submitted to endoscopy, thus functioning as a screening test. However, failure to diagnose patients with esophageal varices (low NPV) could have serious consequences for this group of patients.

To date, we are unaware of any other study that has conducted a noninvasive evaluation for the presence of esophageal varices in patients with the hepatosplenic form of schistosomiasis through a point system, thus making any comparison with the present study impossible.

One other non-invasive test for the diagnosis of esophageal varices in cirrhotic patients is the platelet count/spleen diameter ratio, which was proposed and validated by Giannini et al. (2003, 2005). In 2011, for the first time, Agha et al. studied a sample of 43 patients in Saudi Arabia with the hepatosplenic form of schistosomiasis, using the platelet count/spleen longitudinal diameter ratio. Of the parameters studied, after the multivariate logistic regression analysis, the only independent association with the presence of esophageal varices was the platelet count/spleen diameter ratio. On the other hand, Lima et al. (in progress) have conducted a similar study on 81 patients with the hepatosplenic form of schistosomiasis in the Northeast of Brazil and have not obtained the same results.

One limitation of this study was the small sample size. Therefore, it is important to replicate this phase III validation study with a larger number of patients. As a

methodological strength, it is worth noting that it is a prospective study, with appropriate masking.

CONCLUSION

While the point system herein studied for the noninvasive identification of the presence of esophageal varices in patients with hepatosplenic schistosomiasis, demonstrated good sensitivity, it also revealed a low NPV, which makes it an inadequate test for the noninvasive diagnosis of varices in clinical practice, since over half the individuals with a score < 12 could have presented with varices, which were not identified. While the test proved to be promising, the sample size was small. We consider that it is necessary to conduct further validation studies with larger samples in order to establish the effectiveness of the test in HSS. We therefore understand that these patients should undergo endoscopy to verify the presence of esophageal varices at the time of their diagnosis.

REFERENCES

AGHA, A. et al. Use of the Platelet count/Spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in patients with schistosomiasis. **The Saudi Journal Gastroenterology**, Saudi Arabia, v.17, n.5, p.307-311, 2011.

ARAÚJO, K.C.G.M. et al. Análise espacial dos focos de *Biomphalaria glabrata* e de casos humanos de esquistossomose mansônica em Porto de Galinhas, Pernambuco, Brasil, no ano 2000. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n. 2, p.409-417, 2007.

ASFORA, J.; DOMINGUES, A.L.C.; COUTINHO, A.D. Clínica e bioquímica do sangue em esquistossomóticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v.35, n. 1, p.58-73, 1978.

BOSSUYT, P.M. et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD iniciative. **Annals of Internal Medicine**, United States, v. 138, n. 1, p.40-44, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2002.

CARTAXO, C.G.B. Estudo de Validação do Sistema de Pontos adotado no Brasil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em menores de 15 anos com baciloscopia e cultura negativas. [**Tese de Doutorado**]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2006.

COIMBRA, I. et al. Validating a scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonar tuberculosis in HIV-infected adults. **PLoS ONE**, United States, v. 9, n. 4, p. e95828, 2014.

DOMINGUES, A.L.C.; COUTINHO, A.D. Reduction of morbidity in hepatosplenic schistosomiasis mansoni after treatment with praziquantel: a long term study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Minas Gerais, v. 23, p.101-107, 1990.

DOMINGUES, A.L.C.; BARRETO, V.S.T. Esquistossomose hepática. In: Conferência de hepatologia. **Fundo Editorial Byk:** São Paulo, p.391-405, 2001.

DOMINGUES, A. L. C. Esquistossomose mansônica. In: Mattos, A.A.; Dantas-Corrêa, E. B editores. **Tratado de Hepatologia.** 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, p.301-315, 2010.

FERRAZ, A. A. B. et al. Esplenectomia com ligadura da veia gástrica esquerda e desvascularização da grande curvatura do estômago no tratamento da esquistossomose hepatoesplênica. É necessário a escleroterapia endoscópica pós-operatória? **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo. v.8, n.2, p.81-83, 2001.

FRANCHIS, R. Evolving consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.43, n. 3, p.167-176, 2005.

FRANCHIS, R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.53, n. 4, p.762-768, 2010.

FRANCHIS, R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of Hepatology**, Netherlands, v.63, n. 3, p.743-752, 2015.

GIANNINI, E. et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. **GUT**, England, v. 52, n. 8, p.1200-1205, 2003.

GIANNINI, E. et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study based on follow up. **Digestive and Liver Disease**, Netherlands, v. 37, n. 10, p.779-785, 2005.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, United States, v. 26, n. 6, p.383-397, 2012.

IBGE. **Taxa de analfabetismo**. 2010. Disponível em: http://<www ibge.gov.br.> Acesso em 25 dez 2015.

JRSPH. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. **The Japanese Journal of Surgery,** Japan, v. 10, n. 1, p. 84-87, 1980.

KANAYA, A. M.; GLIDDEN, D. V.; CHAMBERS, H. F. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. **Chest**, United States, v. 120, n. 2, p. 349-355, 2001.

LACERDA, C.M. Esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda na esquistossomose mansônica. Efeito sobre a pressão das varizes de esôfago aferida por técnica não invasiva. [**Tese Professor Titular**]. Recife: Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, 1997.

LIMA, G. M. T. et al. Validação da razão contagem de plaquetas/diâmetro do baço para diagnóstico não invasive de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose. **In press**.

MARTINS, R. D. et al. Endoscopic, ultrasonographic, and US-Doppler parameters as indicators of variceal bleeding in patients with schistosomiasis. **Digestive Diseases Sciences**, United States, v.45, n.5, p.1013-1018, 2000.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde (Esquistossomose). **SANAR** (Programa de enfrentamento às doenças negligenciadas. 2ª ed., pág. 20, 2014.

RAIA, S.; MASSAROLLO, P.C.B.; MELLENDEZ, H.E. Tratamento cirúrgico da hipertensão portal na esquistossomose mansônica: Estado atual da questão. **Revista Médica de São Paulo**, São Paulo, v. 71, n. 7, p.108-113, 1992.

ROSS, A.G. et al. Shistosomiasis. **The New England Journal of Medicine**, United States, v.346, n.16, p. 1212-1220, 2002.

SACKETT, D.I.; HAYNES, R.B. The architecture of diagnostic research. **British Medical Journal**, England, v. 324, n. 7336, p.539-541, 2002.

SILVA, P.C.V.; DOMINGUES, A.L.C. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde,** Brasília, v.20, n.3, p.327-336, 2011.

SILVA, P.C.V.; LEAL, T.V.; DOMINGUES, A.L.C. Treatment and education reduce the severity of schistosomiasis periportal fibrosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** Minas Gerais, v. 46, n. 4, p. 472-477, 2013.

SOLARI, I. et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, United States, v.12, n. 6, p. 619-624, 2008.

SOTO, A. et al. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. **The Brazilian Journal of Infectious Disease**, Brazil, v.12, n. 2, p.128-132, 2008.

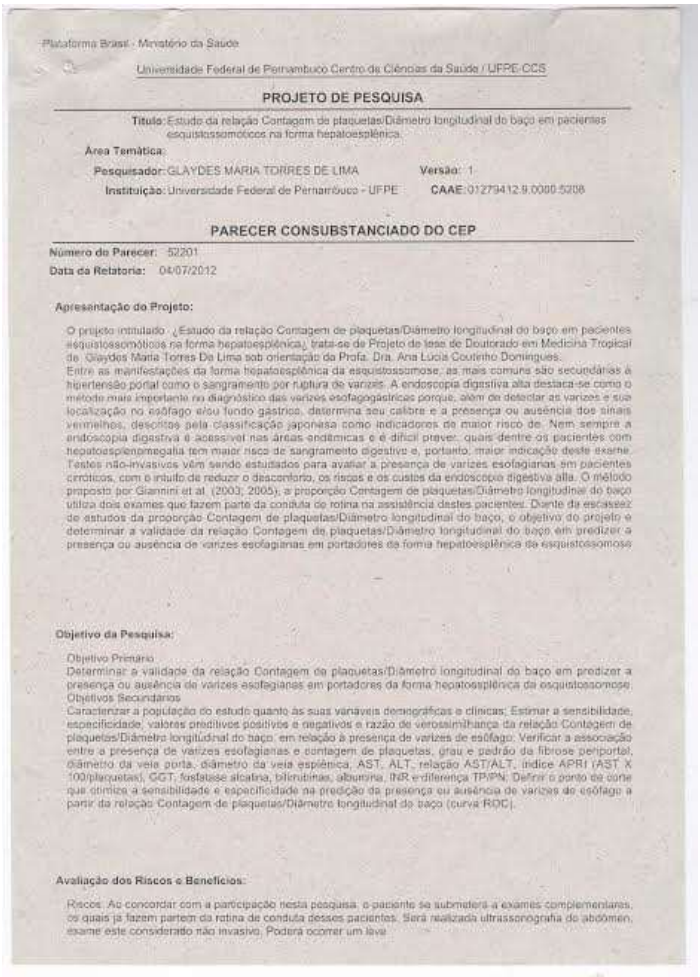
ZOLI, M. et al. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. **Hepatology,** England, v.24, n.5, p.1047-1052, 1996.

WHO. World Health Organization 2000. Ultrasound in schistosomiasis**.** A pratical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis related morbidity. **Second international workshop**. October 22-26, 1996, Niamey, Niger. 45p. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66535/1/TDR_STR_SCH_00.1.pdf Accessed on: 17.01.2016

WHO. World Health Organization. **Parasitic Disease Schistosomiasis**. 2014. Available at: http://www.who.int/schistosomiasis/en/2014. Accessed on: 17.01.2016.

ANEXO

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciências da Saúde / UFPE-CCS

PROJETO DE PESQUISA

Título: Estudo da relação Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço em pacientes esquistossomóticos na forma hepatoesplênica.

Área Temática:

Pesquisador: GLAYDES MARIA TORRES DE LIMA **Versão:** 1

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE **CAAE:** 01279412.9.0000.5208

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 52201

Data da Relatoria: 04/07/2012

Apresentação do Projeto:

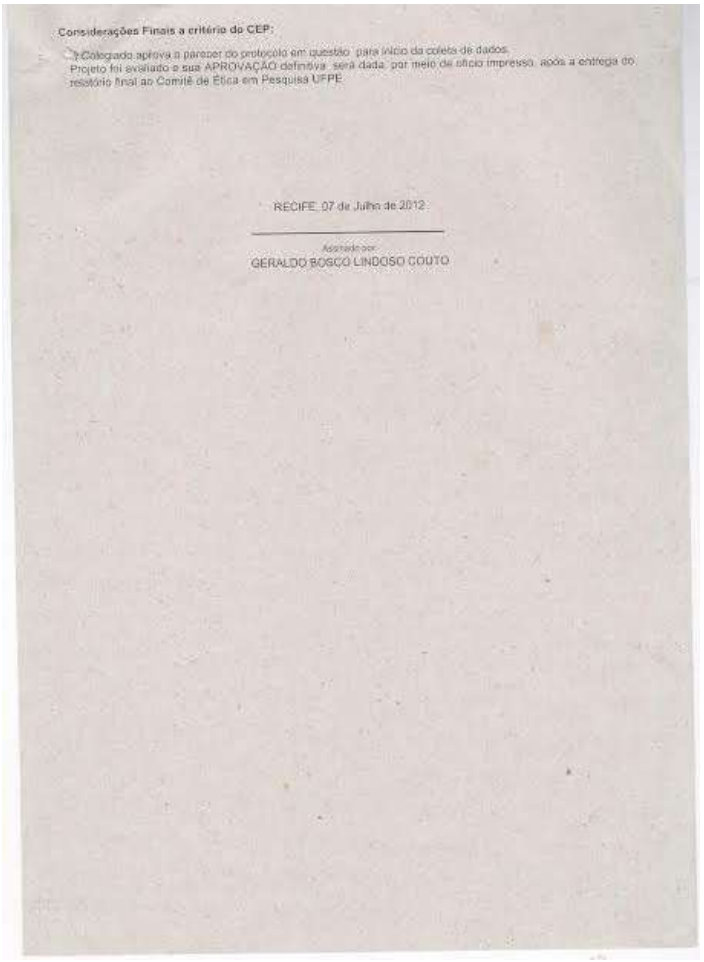
O projeto intitulado ¿Estudo da relação Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço em pacientes esquistossomóticos na forma hepatoesplênica¿, trata-se de Projeto de tese de Doutorado em Medicina Tropical de Glaydes Maria Torres De Lima sob orientação da Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues.
Entre as manifestações da forma hepatoesplênica da esquistossomose, as mais comuns são secundárias à hipertensão portal como o sangramento por ruptura de varizes. A endoscopia digestiva alta destaca-se como o método mais importante no diagnóstico das varizes esofagogástricas porque, além de detectar as varizes e sua localização no esôfago e/ou fundo gástrico, determina seu calibre e a presença ou ausência dos sinais vermelhos, descritas pela classificação japonesa como indicadores de maior risco de. Nem sempre a endoscopia digestiva é acessível nas áreas endêmicas e é difícil prever, quais dentre os pacientes com hepatosplenomegalia tem maior risco de sangramento digestivo e, portanto, maior indicação deste exame. Testes não-invasivos vêm sendo estudados para avaliar a presença de varizes esofagianas em pacientes cirróticos, com o intuito de reduzir o desconforto, os riscos e os custos da endoscopia digestiva alta. O método proposto por Giannini et al. (2003; 2005), a proporção Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço utiliza dois exames que fazem parte da conduta de rotina na assistência destes pacientes. Diante da escassez de estudos da proporção Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço, o objetivo do projeto é determinar a validade da relação Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço em predizer a presença ou ausência de varizes esofagianas em portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário
Determinar a validade da relação Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço em predizer a presença ou ausência de varizes esofagianas em portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose.
Objetivos Secundários
Caracterizar a população do estudo quanto às suas variáveis demográficas e clínicas; Estimar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e razão de verossimilhança da relação Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço, em relação à presença de varizes de esôfago; Verificar a associação entre a presença de varizes esofagianas e contagem de plaquetas, grau e padrão da fibrose periportal, diâmetro da veia porta, diâmetro da veia esplênica, AST, ALT, relação AST/ALT, índice APRI (AST X 100/plaquetas), GGT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, albumina, INR e diferença TP/PN; Definir o ponto de corte que otimiza a sensibilidade e especificidade na predição da presença ou ausência de varizes de esôfago a partir da relação Contagem de plaquetas/Diâmetro longitudinal do baço (curva ROC).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Ao concordar com a participação nesta pesquisa, o paciente se submeterá a exames complementares, os quais já fazem parteo da rotina de conduta desses pacientes. Será realizada ultrassonografia do abdômen, exame este considerado não invasivo. Poderá ocorrer um leve



Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão para início da coleta de dados.
Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada por meio de ofício impresso, após a entrega do relatório final ao Comitê de Ética em Pesquisa UFPE.

RECIFE, 07 de Julho de 2012

Assinado por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO