



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

CAROLINE LOUISE DINIZ PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ HEPÁTICA E ESPLÊNICA POR ELASTOGRAFIA EM
PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA**

Recife
2020

CAROLINE LOUISE DINIZ PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ HEPÁTICA E ESPLÊNICA POR ELASTOGRAFIA EM
PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Área de Concentração: Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto.

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Recife

2020

Catálogo na fonte:
bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

P436a Pereira, Caroline Louise Diniz

Avaliação da rigidez hepática e esplênica por elastografia em
pacientes com esquistossomose mansônica / Caroline Louise Diniz
Pereira. – 2020.

100 f.; il.

Orientador: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.

Centro de Ciências Médicas - CCM. Programa de pós-graduação em
Medicina Tropical. Recife, 2020.

616.988 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2020 - 110)

CAROLINE LOUISE DINIZ PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ HEPÁTICA E ESPLÊNICA POR ELASTOGRAFIA EM
PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Aprovada em: 19/02/2020.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Norma Arteiro Filgueira (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Paula Carolina Valença Silva (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dedico este trabalho a minha amada irmã Évelyn Louise Diniz Pereira (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus orientadores Dr. Edmundo Lopes e Dra. Ana Lúcia os quais contribuíram efetivamente para a criação desta dissertação e para o meu pensamento crítico científico ao longo desta jornada, pelas respectivas disponibilidades e interesse em me ensinar e apoiar nessa construção. E ainda por fazerem a diferença na vida de cada paciente.

A minha família e em especial à Minha mãe Carmen, meu pai Ercelino, minha avó Maria e minha tia Marlene, por sua compreensão e apoio incondicional em cada escolha minha e pelos ensinamentos diários que recebo desde sempre, sem o apoio deles absolutamente nada seria possível e, em especial, a minha irmã a qual recordo com muito carinho cada sorriso e momento que passamos juntas. Essa conquista será nossa.

Aos meus grandes amigos, em especial meu namorado Alexandre de Oliveira, os quais torcem por mim e me acompanham nessa longa jornada de estudos. Longe ou perto, a caminhada com vocês se torna extremamente mais leve.

À Milena Lima pelo apoio e trabalho diário nessa jornada de pós graduação.

Aos professores que tive a oportunidade de conhecer desde os primórdios tempos, culminando com os do Curso de Mestrado.

Aos funcionários do ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas, os quais me acolheram e permitiram a construção deste trabalho.

Ao CNPq pelo fomento financeiro.

A todos que colaboraram diretamente e indiretamente para a realização e conclusão deste trabalho, principalmente os pacientes que na sua humildade foram o ponto mais importante, meus sinceros agradecimentos.

Como um país vivo, os fatores que regem a relação entre as espécies e o meio ambiente também comandam a relação entre as pessoas e as nações. Assim, além da pressão e da espoliação externa que padecemos, internamente vivenciamos um aviltamento da relação humana. (Neves, 2016, p.8).

RESUMO

Grande parte dos pacientes com *Schistosoma mansoni* é assintomática, mas cerca de 7 a 10% evoluem para a forma grave com sinais de fibrose periportal e hipertensão portal. Nestes pacientes, a avaliação da morbidade da doença, refletida pelo padrão da fibrose periportal, calibre das veias porta e esplênica, e tamanho do baço, é fundamental, sendo habitualmente realizada pela ultrassonografia. No entanto, a ultrassonografia constitui técnica operador-dependente, propiciando o desenvolvimento da elastografia por sua praticidade e objetividade na mensuração da elasticidade/fibrose dos tecidos. Objetivou-se avaliar a rigidez do fígado e do baço através da elastografia por ondas de cisalhamento pontual (pSWE) em pacientes com esquistossomose mansônica, tendo como padrão os parâmetros da ultrassonografia. Foram incluídos pacientes adultos, com diagnóstico clínico-epidemiológico de esquistossomose, confirmado pela presença de Fibrose periportal na ultrassonografia. Através da ultrassonografia (Siemens Acuson S2000) foram avaliados o padrão da Fibrose periportal (classificação de Niamey), os calibres das veias porta e esplênica, e o tamanho do baço. Em seguida foram realizadas as pSWE do fígado e do baço com o mesmo equipamento. Entre dezembro/18 e novembro/19, foram avaliados 74 pacientes, sendo 54% homens, com média de idade de 53,4 anos. Conforme a progressão do padrão da Fibrose periportal (Niamey), observou-se aumento significativo dos valores: da elastografia esplênica, do comprimento longitudinal do baço e do calibre da veia esplênica. Foram observadas correlações entre a elastografia esplênica e o comprimento longitudinal ($r = 0,428$; $p < 0,001$) e transversal ($r = 0,283$; $p < 0,018$) do baço; e os calibres da veia porta ($r = 0,247$; $p = 0,040$) e da veia esplênica ($r = 0,476$; $p < 0,001$). Estes dados não foram observados com a elastografia hepática e nem se encontrou correlação entre as elastografias hepática e esplênica ($r = 0,149$; $p = 0,222$). Em conclusão, neste estudo, a elastografia esplênica revelou grande potencial no diagnóstico da rigidez esplênica e hepática na esquistossomose mansônica, correlacionando-se aos parâmetros utilizados no USG.

Palavras-chave: Elastografia. Esquistossomose. Ultrassonografia. Fibrose. Hipertensão.

ABSTRACT

Most patients with *Schistosoma mansoni* are asymptomatic, but about 7 to 10% progress to a more severe form with signs of periportal fibrosis (PPF) and portal hypertension. In these patients, it is fundamental the evaluation of the disease morbidity, reflected by the standard of the PPF, the caliber of the portal and splenic veins and the size of the spleen, usually analyzed by ultrasound (US). However, US constitutes operator-dependent technique, enabling the development of elastography due to its practicality and objectivity in measuring tissue elasticity/fibrosis. The objective of this study was to evaluate the stiffness of liver and spleen in schistosomiasis mansoni by Point shear wave elastography, using USG parameters as standard. There were included adult patients with a clinical-epidemiological diagnosis of schistosomiasis, confirmed by the presence of PPF in the US. Through the US (Siemens Acuson S2000), the PPF standard (Niamey classification), the caliber of the portal and splenic veins, and the size of the spleen were evaluated. Then, liver and spleen elastographies were performed with the same equipment. Between December/2018 and November/2019, 74 patients were evaluated, 54% were men, with a mean age of 53.4 years. As the PPF (Niamey) pattern progressed, there was a significant increase in the values: splenic elastography, spleen longitudinal length and splenic vein caliber. Correlations between splenic elastography and longitudinal ($r = 0.428$; $p < 0.001$) and transverse ($r = 0.283$; $p = 0.018$) length of the spleen; and the portal vein caliber ($r = 0.247$; $p = 0.040$) and the splenic vein ($r = 0.476$; $p < 0.001$) were observed. These data were not observed with hepatic elastography and there was no correlation between hepatic and splenic elastography ($r = 0.149$; $p = 0.222$). In conclusion, in this study, splenic elastography revealed great potential in the diagnosis of splenic and hepatic stiffness in schistosomiasis mansoni, correlating with the parameters used in the USG.

Keywords: Elasticity Imaging Techniques. Schistosomiasis. Ultrasonography. Fibrosis. Hypertension.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1–	Distribuição geográfica das espécies de <i>Schistosomas</i> pelo mundo .	20
Figura 1 –	Modelo epidemiológico esquemático dos diferentes níveis de causalidades envolvidos na produção e reprodução da esquistossomose	21
Figura 2 –	Classificação ultrassonográfica de Niamey, segundo OMS	24
Quadro 2 –	Variantes clínico-evolutivas da forma hepatoesplênica	25
Quadro 3 –	Diagnóstico diferencial da esquistossomose mansônica.....	30
Figura 3 –	Equipamento de ultrassonografia S2000 Siemens®	32
Figura 4 –	Princípio físico de emissão de ondas/impulsos acústicos da elastografia	32
Gráfico 1 –	Mediana da velocidade da onda acústica (m/s) emitida pela elastografia no baço de acordo o padrão da FPP pela classificação de Niamey em 69 pacientes com esquistossomose mansônica, Pernambuco, Brasil, 2020	51
Gráfico 2 –	Curva de correlação entre a velocidade da onda acústica (m/s) emitida pela elastografia do fígado e a elastografia do baço em 69 pacientes com Esquistossomose mansônica, Pernambuco, Brasil, 2020	52
Gráfico 3 –	Curva de correlação entre a velocidade da onda acústica (m/s) emitida pela elastografia do baço e o calibre da veia esplênica (cm) em 66 pacientes com Esquistossomose mansônica, Pernambuco, Brasil, 2020	53

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características demográficas, clínicas, e parâmetros da elastografia hepática e esplênica de 74 pacientes com esquistossomose mansônica, Recife, 202047
- Tabela 2 – Características, clínicas, laboratoriais e parâmetros da elastografia esplênica e hepática de 74 pacientes com esquistossomose mansônica de acordo com o padrão de FPP utilizando a classificação de Niamey, Recife, 202048
- Tabela 3 – Parâmetros das elastografias (pSWE) hepática e esplênica e parâmetros ultrassonográficos de pacientes com esquistossomose, de acordo com o padrão de fibrose periportal, dividindo-se os pacientes em dois grupos conforme a classificação de Niamey, Pernambuco, Brasil, 202049

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de ética em pesquisa
DP	Desvio padrão
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EDA	Endoscopia digestiva alta
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EH	Esquistossomose hepática
EHE	Esquistossomose hepatoesplênica
EHI	Esquistossomose hepatointestinal
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
ET	Elastografia transitória
FA	Fosfatase alcalina
FPP	Fibrose periportal
GGT	Gama glutamiltransferase
HC	Hospital das Clínicas
HCV	Vírus da hepatite C
HDA	Hemorragia digestiva alta
HTX	<i>Helmintex</i>
Hz	Hertz
IQR	Amplitude interquartil
KG	Quilograma
KPA	Kilopascal
LSN	Limite superior de normalidade
mg	Miligrama
MRE	Mielorradiculopatia esquistossomótica
mL	Mililitro

m/s	Metro / segundo
NAP	Núcleo de apoio à pesquisa
OMS	Organização Mundial de Saúde
p	Coeficiente de correlação de Spearman
PE	Pernambuco
pSWE	<i>Point shear wave elastography</i>
r	Coeficiente de correlação de Pearson
SWE	<i>Shear wave elastography</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TH1	Célula T helper 1
TH2	Célula T helper 2
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
u/L	Unidade por Litro
US	<i>Ultrasound</i>
USG	Ultrassonografia
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	INFECÇÃO POR SCHISTOSOMA.....	19
2.2	CONTEXTO HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA.....	20
2.3	PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	22
2.3.1	Esquistossomose Aguda	22
2.3.2	Esquistossomose Crônica	23
2.4	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	26
2.4.1	Métodos Diretos	27
2.4.2	Métodos Indiretos	28
2.4.3	Diagnóstico diferencial	29
2.4.4	Elastografia	30
2.5	TRATAMENTO.....	34
3	OBJETIVOS	36
3.1	GERAL	36
3.2	ESPECÍFICOS	36
4	METODOLOGIA	37
4.1	DESENHO DO ESTUDO	37
4.2	LOCAL DO ESTUDO	37
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	37
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	37
4.5	DEFINIÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA	38
4.6	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS	38
4.7	ANÁLISE DE DADOS.....	40
4.8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	41
5	RESULTADOS	42
5.1	ARTIGO	42
6	CONCLUSÕES	61
	REFERÊNCIAS	62
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO	67

APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	70
ANEXO A – ARTICLE SEND TO JOURNAL.....	73
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP CCS/UFPE.....	92
ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP NAP/HC.....	97

1 INTRODUÇÃO

Diferentes fatores constituem a complexa rede de causalidades envolvidas na perpetuação e disseminação da esquistossomose em áreas endêmicas: Precárias condições socioeconômicas, questões socioculturais, conjuntura bioecológica, inacessibilidade ou dificuldade de acesso aos serviços de saúde, falta de educação em saúde, urbanização precarizada, falta ou precário saneamento básico e a disseminação desenfreada dos hospedeiros intermediários em coleções hídricas. (SILVA¹ et al., 2011).

Além disso, existem ainda: limitações da difusão do tratamento individual e em massa; falta de campanhas públicas efetivas objetivando abordagens preventivas associadas à curativa nas organizações dos serviços (principalmente os públicos); e a inexistência de uma vacina capaz de prevenir a doença (BRASIL, 2014 ; NEVES, 2016 ; BARRETO, 2018).

A infecção pelo *Schistosoma* provoca uma doença que cursa entre caráter agudo e crônico e ainda permanece vigente no mundo. Acomete 78 países e cerca de 215 milhões de pessoas em todo o mundo e, no Brasil, mais de 20 milhões de pessoas vivem sob risco de adquiri-la (SILVA et al., 2015; WHO, 2018; NASCIMENTO, 2017). Nas Américas, as regiões de destaque são: Caribe, Venezuela e Brasil (BRASIL, 2014).

Dentre as espécies existentes, no Brasil, é provocada pelo *Shistosoma mansoni* e o estado de Pernambuco é considerado endêmico, onde está presente em 103 dos 185 municípios e em praticamente 80% de todo litoral urbano (DOMINGUES et al., 2011; SANAR, 2017; CASAVECHIA et al., 2018). Cerca de 40% dos casos de óbitos atribuídos à esquistossomose no país são oriundos do estado de Pernambuco (BARRETO, 2018; CASAVECHIA et al., 2018).

Uma vez infectados, a maior parte dos indivíduos não têm sintomas ou têm pouca sintomatologia, contudo em torno de 7 a 10% dos infectados evoluem para as formas mais graves da doença (LEITE et al., 2013). Os ovos produzem granulomas e nódulos cicatriciais nos órgãos em que se depositam, geralmente nas paredes do intestino, baço ou fígado, podendo originar formas ectópicas em qualquer tecido do organismo humano (DOMINGUES et al., 2011; NEVES, 2016).

A forma hepatointestinal (EHI) é uma das principais e mais encontradas, contudo é na forma hepática (EH), que a deposição dos ovos do parasita nos ramos terminais da veia porta provoca granulomas e propicia fibrose em torno do ramo portal, a fibrose periportal (FPP) ou fibrose de Symmers. Com a progressão da FPP ocasionando obstrução portal, desenvolve-se a forma hepatoesplênica (EHE), podendo promover esplenomegalia, hipertensão portal (pré-sinusoidal) e formação de circulação colateral (COUTINHO, 1968). Entre as colaterais podem surgir as varizes esofágicas, as quais podem romper e culminar em hemorragia digestiva (SOUZA et al., 2011).

A esquistossomose está presente em 19 dos 27 estados do Brasil, principalmente nos estados da região nordeste e sudeste do país. Nestas regiões ainda se encontram formas mais graves com sangramentos digestivos e óbitos (RAMOS, 2018). Além disso, a esplenomegalia (primária) provocada pela hiperplasia do sistema reticulo-endotelial para a produção de anticorpos contra os vermes adultos e os ovos, proporciona o aumento do fluxo na veia esplênica e conseqüentemente na veia porta, promovendo aumento da pressão portal (MARTINS, 2010).

A rigidez e o tamanho do baço, portanto, estão diretamente relacionados à hipertensão portal, na medida em que a veia esplênica é tributária da veia porta e reflete a pressão à jusante e o hiperfluxo à montante. Contribuindo também para este aumento da pressão a fibrose em torno dos ramos intra-hepáticos da veia porta, fibrose periportal, provocada por uma reação imune aos ovos que chegam no fígado (COUTINHO, 1968; MARTINS, 2010; BRASIL 2014).

A avaliação da hipertensão portal, através da mensuração do padrão da FPP, dos calibres das veias porta e esplênica e do tamanho do baço é realizada através da ultrassonografia (USG) de abdome. Contudo, para se avaliar estes parâmetros, sobremaneira a intensidade do padrão da FPP, se faz necessário um examinador muito experiente, muitas vezes não disponível na zona endêmica (PINTO-SILVA et al., 2010; RICHTER et al., 2016; BARRETO, 2018), configurando uma técnica examinador-dependente.

Recentemente, pela necessidade de avaliação da fibrose hepática nas doenças hepáticas crônicas, em especial, as hepatites crônicas, para indicar o tratamento e evitar a realização de biopsias hepáticas de repetição, outras técnicas de imagem

ganharam espaço na literatura. Foram as técnicas de elastografia que medem a rigidez do tecido pela medida da velocidade de propagação de uma onda acústica ou mecânica que foi induzida a se propagar pelo fígado. A velocidade de propagação é maior quanto mais rígido ou fibrótico for o tecido. Inicialmente surgiu a Elastografia transitória (TE), que é o método de elastografia mais validado, por ter sido o primeiro, mas não é uma técnica de imagem, não se tendo uma avaliação do parênquima hepático, e do local exato onde a medida está sendo realizada. Posteriormente surgiram as técnicas que podem ser acopladas aos aparelhos de ultrassonografia, elastografia por shear wave que inclui diferentes aparelhos, o de Acoustic radiation force impulse (ARFI), Point shear wave elastography (pSWE), e o Shear wave elasticity imaging (SWEI) (BAMBER et al., 2013).

A elastografia pSWE surgiu em 2009. Na última década, a medida da elasticidade dos tecidos emergiu como complementar às imagens de ultrassonografia no estudo das doenças crônicas e fibrosantes do fígado (VEIGA et al., 2017). Trata-se de um software acoplado ao equipamento de USG Acuson S2000 / Siemens®, que detecta a velocidade de propagação da onda de cisalhamento no tecido, quando um impulso de alta intensidade é introduzido. O impulso atravessa o tecido e retorna emitindo informação da velocidade da onda em metros por segundo, correlacionando diretamente com a elasticidade do órgão (BAMBER et al., 2013; BOTA et al., 2010, 2013; ELHOSARY et al., 2016; LI et al., 2014; SANTOS et al., 2018).

A utilização da elastografia na Hepatologia já se faz presente em *Guidelines* relacionados à mensuração da fibrose, diagnóstico de cirroses e suas complicações, como hipertensão portal e carcinoma hepatocelular (BOTA, 2010; RICHTER et al., 2016).

Na esquistossomose, estudos foram realizados com Elastografia para avaliação da fibrose hepática, os quais se mostraram viáveis e reprodutíveis (SANTOS et al., 2018; RAMOS, 2018). Os estudos com elastografia esplênica foram com pequeno número de pacientes e não conclusivos (NASCIMENTO et al., 2018; RAMOS, 2018). Ainda não se dispõe de estudos avaliando no mesmo paciente correlação entre o padrão da FPP, avaliado pelo USG, e a elastografia do fígado e do baço.

Em virtude do pequeno número de estudos, e de estudos não conclusivos, este estudo objetiva avaliar a correlação entre o padrão de FPP, aferido pela USG, e a elasticidade do fígado e do baço em pacientes com esquistossomose mansônica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INFECÇÃO POR SCHISTOSOMA

A esquistossomose é uma doença negligenciada infecto-parasitária produzida por platelminto trematódeos digenéticos, do gênero *Schistosoma* o qual uma vez estabelecida, habita preferencialmente os vasos sanguíneos do sistema porta hepático e intestinal do hospedeiro definitivo, o homem ou qualquer vertebrado susceptível. Seu ciclo evolutivo passa necessariamente por hospedeiros intermediários que são os caramujos de água doce (BRASIL, 2014).

Atualmente, são reconhecidos em torno de 20 espécies de esquistossomos e seis delas parasitam o homem: *S.mekongi*, *S intercalatum* (ou sinonimicamente *S. guineenses*), *S. malayensis*, *S. mansoni.*, *S. haematobium* e *S. japonicum*. Todas estas espécies, exceto a *S. haematobium* possuem como habitat os vasos do sistema porta com seus ovos sendo eliminados através das fezes. O *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. japonicum* são espécies que mais se adaptaram ao parasitismo humano e de alguns outros animais (NEVES, 2016). O *S. haematobium* infecta principalmente o sistema urinário e elimina seus ovos através da urina. Nas Américas do Sul e Central, apenas a espécie *S. mansoni* faz-se presente, onde historicamente teve o tráfico de escravos originários da costa ocidental da África, que ingressaram no país principalmente pelos portos de Recife e Salvador para trabalharem nas lavouras de cana-de-açúcar como o principal fator responsável na introdução da doença no Brasil (BRASIL, 2014).

No Brasil, o agente causador da esquistossomose humana é o *S. mansoni*. A manutenção de seu ciclo biológico exige as formas de: verme adulto-macho e fêmea, ovo, miracídio, esporocisto, cercária e esquistossômulo. Uma fêmea de *S. mansoni* produz cerca de 300 ovos diariamente, dos quais cerca da metade é eliminada nas fezes (BRASIL, 2014; NEVES, 2016; WHO,2018).

2.2 CONTEXTO HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

As primeiras observações sobre o agente etiológico da esquistossomose no mundo foram feitas em 1851, no Egito, pelo patologista alemão Theodor Bilharz ao necropsiar um jovem, encontrou na veia porta um helminto ‘branco e longo’, o qual registrou através de cartas ao seu mestre von Siebold (DOMINGUES, 2008 ; CARVALHO, 2008).

No Brasil, a história da esquistossomose é referenciada partindo-se de uma carta de *Griesinger* o qual integrava a equipe de Bilharz no Egito, à Otto Wucherer em 1866 onde sugeriu-lhe verificar se as urinas de pacientes que relatavam hematúria continham ovos de *Schistosoma haematobium* (CARVALHO, 2008; BRASIL, 2014). Dos pontos de origem, as esquistossomoses *mansoni*, *haematobium* e *japonica* foram dispersadas para outros continentes, conforme Quadro 1, (BRASIL, 2014 ; NEVES, 2016).

Quadro 1 – Distribuição geográfica das espécies de *Schistosomas* pelo mundo.

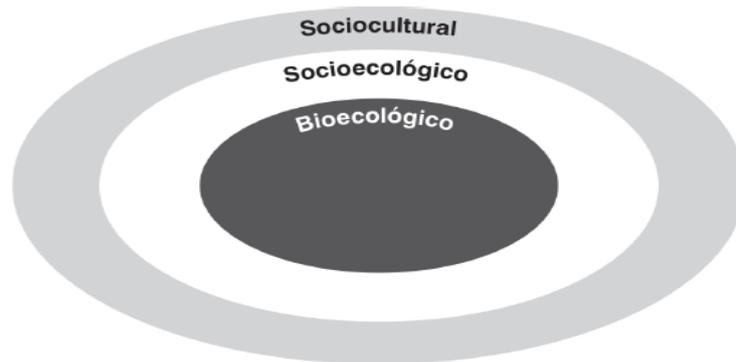
	<u>Espécies</u>	<u>Distribuição geográfica</u>
Esquistossomose intestinal	<i>Schistosoma mansoni</i>	África, Oriente Médio, Caribe, Brasil, Venezuela e Suriname
	<i>Schistosoma japonicum</i>	China, Indonésia, Filipinas
	<i>Schistosoma mekongi</i>	Vários distritos do Camboja e da República Democrática Popular do Laos
	<i>Schistosoma guineensis</i> e <i>S. intercalatum</i> relacionados	Áreas de floresta tropical da África Central
Esquistossomose urogenital	<i>Schistosoma haematobium</i>	África, Oriente Médio, Córsega (França)

Fonte: WHO (2018), adaptado.

A esquistossomose mansônica permanece acometendo pessoas em escala global (VITORINO. et al., 2012 ; NEVES, 2016). No território brasileiro, o clima tropical propicia as condições necessárias para a transmissão da doença e somado a isto, condições socioeconômicas precárias permitem a manutenção da endemia em muitos estados. O modelo epidemiológico da infecção pode ser representado pela conjunção

e intersecção dos diferentes níveis de causalidade que determinam sua ocorrência, conforme a Figura 1 (CARVALHO et al., 2008 ; NEVES, 2016).

Figura 1 – Modelo epidemiológico esquemático dos diferentes níveis de causalidades envolvidos na produção e reprodução da esquistossomose



Fonte: CARVALHO, et al. (2008) adaptado.

Entre as parasitoses que afetam o homem, a esquistossomose é uma das mais disseminadas no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ocupa o segundo lugar logo depois da malária, pela sua importância e repercussão socioeconômica. É uma das doenças de maior prevalência entre aquelas veiculadas pela água. Em alguns países em desenvolvimento representa um dos principais riscos à saúde das populações rurais e das periferias das cidades (BRASIL, 2014). Nas Américas encontram-se áreas endêmicas no Brasil, Suriname, Venezuela e Ilhas do Caribe. Ainda de acordo com a OMS, esta infecção já foi relatada em 78 países, havendo em 2017 pelo menos 215 milhões de pessoas no mundo com a necessidade de tratamento preventivo e, no Brasil em 2016, o número de pessoas que necessitam de intervenção terapêutica preventiva ultrapassou o número de 1,5 milhões (WHO, 2018 ; BARRETO, 2018).

No Brasil, estima-se que existam 3 a 4 milhões de infectados com mais de 20 milhões em risco (NASCIMENTO, 2017) sendo a maioria destes em populações de baixa renda (SILVA et al., 2015). É endêmica e representa importante problema de saúde pública, principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste (NEVES, 2016).

O estado de Pernambuco ocupa o primeiro lugar em prevalência de esquistossomose na Região Nordeste e possui em torno de 15% da população

infectada, sendo considerada uma das principais causas de mortalidade dentre as doenças transmissíveis por parasito. Nos últimos anos, houve aumento considerável dos casos diagnosticados, atingindo em torno de 17 mil no Estado (BARRETO, 2018). Cerca de 40% dos casos de óbitos atribuídos à esquistossomose no país são oriundos de Pernambuco, local onde possui o maior número de óbitos pela doença no país (SANAR, 2017; BARRETO, 2018). Em 2013, foram registrados 141 óbitos, a maioria oriunda de municípios prioritários de políticas de controle da infecção, ocorrendo em 103 municípios os quais estão situados entre litoral, zona da mata e parte do agreste do estado (DOMINGUES et al., 2011 ; PERNAMBUCO, 2017; BARRETO, 2018).

2.3 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

2.3.1 Esquistossomose Aguda

Após ocorrer o contato com coleções hídricas de água doce geralmente com pouca ou nenhuma correnteza e que estejam contaminadas por cercárias, estas penetram na pele podendo causar (em cerca de 16 a 24 horas) o aparecimento de micropápulas eritematosas (causadas por dilatação de arteríolas e capilares) e pruriginosas (causado por uma reação de hipersensibilidade) caracterizando a dermatite cercariana (VITORINO. et al., 2012 ; BRASIL, 2014). Contudo, a penetração pode ser assintomática inclusive dependendo se a infecção acontece em indivíduos expostos ao contágio desde muito novos ou se ocorre naqueles que não vivem em contato permanente com os focos de infecção. Após penetração, as cercárias perdem a cauda e se transformam nas formas imaturas do parasito (esquistossômulos) e sua posterior liberação para a corrente sanguínea. Esta fase pode variar entre 30 e 60 dias. Após esse tempo de estabelecimento da infecção, pode desenvolver os sintomas da fase aguda também chamada de Febre de Katayama que se caracteriza com episódios de dores musculares, mal-estar, tosse seca, prostração, urticária, diarreia, febre, dentre outros sintomas também inespecíficos que podem surgir ou não de acordo com cada resposta imune do hospedeiro definitivo e a virulência da infecção (BRASIL, 2014 ; NASCIMENTO, 2017). A fase aguda é caracterizada inicialmente pela resposta imune Th1. Nesta fase, leucocitose com hipereosinofilia, bem como discreta elevação de aminotransferases e de bilirrubinas, podem ser observadas na avaliação laboratorial.

Após 50 dias, com o início da oviposição, há o predomínio da resposta imune Th2 (NASCIMENTO, 2017).

2.3.2 Esquistossomose Crônica

Pode desenvolver-se de maneira polimórfica. Compreende as formas digestivas, os distúrbios vasculares pulmonares, as formas pseudoneoplásicas, a nefropatia esquistossomótica e as lesões ectópicas, as quais podem ser desenvolvidas em qualquer tecido do corpo humano (CARVALHO, 2008; BRASIL, 2014; RAMOS, 2018)

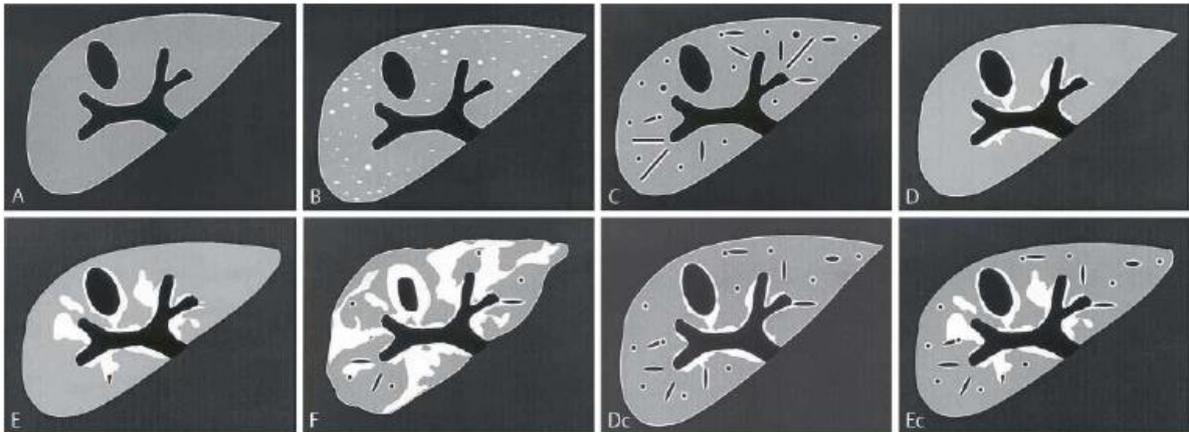
Forma hepatointestinal: Considerada a forma habitual e a mais encontrada em áreas endêmicas. Sua apresentação clínica é por muitas vezes ausente, e o seu diagnóstico ocorre geralmente de forma acidental, quando no exame copróscopico de rotina nos serviços de saúde há a presença de ovos ou ainda através de achados na ultrassonografia de abdome onde pode ser possível encontrar presença de tecido fibrótico nos espaços intra-hepáticos caracterizando uma fibrose inicial. Quando presente, a sintomatologia é bastante inespecífica, tais como náuseas, vômitos, flatulência vinculada à dor abdominal podendo haver episódios diarreicos e/ou disentéricos ou ainda constipação intestinal crônica (SOUZA et al., 2011; BRASIL, 2014; NASCIMENTO, 2017)

Forma hepática: representa a fase intermediária na evolução da doença à forma mais complicada e grave, a hepatoesplênica. Sua apresentação clínica é muito variada, podendo apresentar desde sintomas em comum à forma hepatointestinal, quanto adicionalmente perda de peso repentina, hepatomegalia com fígado endurecido e palpável com hipertrofia do lobo esquerdo (características indicativas de fibrose periportal). Contudo, tanto no intestino como no fígado pode haver lesões mais avançadas mesmo em portadores destas forma de acometimento (SOUZA et al., 2011; BRASIL, 2014; BARRETO, 2018).

Forma hepatoesplênica: Com a progressão da FPP, ocasionada pela obstrução portal, desenvolve-se a forma hepatoesplênica (EHE). Esta forma representa o modelo da esquistossomose hepática mais avançada, tendo como características principais o acúmulo de ovos de *S. mansoni* nas veias mesentéricas e, posteriormente, nas vênulas portais, onde desencadeiam uma inflamação granulomatosa e posterior fibrose, a fibrose periportal (fibrose de *Symmers*), que pode

ser diagnosticada através da USG com a classificação de Niamey (Figura 2); (DOMINGUES, 2008; SOUZA et al., 2011; BARRETO, 2018).

Figura 2 – Classificação ultrassonográfica de Niamey, segundo OMS.



Fonte: Richter et al. (2016), adaptado.

Legenda: (A) Fígado normal; (B): “céu estrelado” (não específico); (C): “caules tubulares” ecogênicos periféricos; (D): espessamento da parede do portal; (E): espessamento da parede portal central com “manchas” ecogênicas projetando-se no parênquima; (F): anormalidades ecogênicas que vão desde o hilo portal até a cápsula de Glisson; (Dc): Anormalidades periportais centrais e periféricas combinadas D + C; (Ec): anormalidades combinadas periportais centrais e periféricas combinadas E + C.

Alguns fatores são apontados na literatura como corresponsáveis para a evolução da forma intestinal ou hepatointestinal para a forma hepatoesplênica: Etnia (os negros apresentam maior resistência a desenvolver esta forma); múltiplas e sucessivas infecções; carga parasitária; estado nutricional do infectado; comorbidades; uso crônico de álcool e outras drogas; estado e resposta imunológica do hospedeiro, uso de terapêutica específica entre outros (VITORINO. et al., 2012 ; NASCIMENTO, 2017).

Esta forma de acometimento pode ser subdividida em compensada e descompensada. Na forma compensada além dos sintomas em comum encontrados na forma hepática e hepatointestinal, há a presença de hipertensão portal (pré-sinusoidal) e a esplenomegalia, podendo estar correlacionadas com fenômenos

hemorrágicos – epistaxes, petéquias, hematêmese e melena, sendo estes, às vezes, os primeiros relatos do paciente ao tocante da doença. As variantes clínico-evolutivas estão designadas no quadro 2. Esta é a forma mais encontrada nos serviços especializados de Esquistossomose, uma vez que o paciente percebe a necessidade de um atendimento médico queixando-se de algum dos sintomas descritos (BRASIL, 2014).

Quadro 2 – Variantes clínico-evolutivas da forma hepatoesplênica

Forma hepatoesplênica compensada	Sem hipertensão portal (geralmente em crianças)
	Com hipertensão portal
	– sem hemorragia digestiva – com hemorragia digestiva
Forma hepatoesplênica descompensada	Com hipoevolutismo
	Com ascite
	Com icterícia Com encefalopatia
Forma hepatoesplênica complicada	Com outras formas clínicas da doença
	– com formas vasculopulmonares
	– com glomerulopatia
	Com outras hepatopatias
	– com hepatite crônica ativa
	– com cirrose
– com trombose portal	
Forma hepatoesplênica complicada	Com outras doenças
	– com infecções por enterobactérias

Fonte: Ministério da Saúde (2014).

Na forma descompensada pode haver a presença, além de hepatoesplenomegalia, ascite volumosa causada pelo acúmulo de líquido no interior do abdome, icterícia, anorexia, alteração significativa em exames laboratoriais como enzimas hepáticas e plaquetas, formação de circulação colateral e varizes esofágicas as quais são responsáveis por episódios de hemorragia digestiva alta (HDA), o que pode levar o paciente a óbito (SOUZA et al., 2011; BRASIL, 2014; RAMOS, 2018).

Distúrbios vasculares pulmonares: Esta forma clínica apresenta-se, no geral, concomitantemente com a forma hepatoesplênica, podendo raramente apresentar-se com a forma hepatointestinal. É caracterizada por dispneia de esforço, palpitações, tosse seca e dor torácica constritiva. Astenia ou fadiga extrema, emagrecimento rápido, anorexia e sinais de insuficiência cardíaca, podem ser igualmente observados.

No geral, os pacientes com comprometimento pulmonar fazem uso de medicação específica para hipertensão pulmonar ocasionado pelo *Schistosoma* (SOUZA et al., 2011; BRASIL, 2014; SANAR, 2017) .

Formas ectópicas São consideradas como aquelas nas quais a presença do parasita (em qualquer uma de suas formas de evolução) é localizada fora do sistema porto cava, o habitat natural do helminto.

A neuroesquistossomose – mielorradiculopatia esquistossomótica (MRE) – é a forma ectópica da esquistossomose mais frequente e mais grave. Acredita-se na existência de três mecanismos pelos quais, os ovos do *S. mansoni* possam localizar-se no sistema nervoso central: (1) embolização dos mesmos através da rede arterial, como consequência da presença de anastomoses arteriovenosas prévias; (2) migração de ovos através de anastomoses entre os sistemas venosos portal e o Plexo de Batson; (3) oviposição *in situ*, após migração anômala dos helmintos. O quadro clínico mais frequente é através da manifestação de uma tríade composta de dor lombar, alteração da força e/ou sensibilidade dos membros inferiores e distúrbios urinários. As manifestações clínicas nos pacientes são pobres, mas casos de epilepsia, acidente vascular cerebral e tumores cerebrais já foram descritos na literatura (SOUZA, et al., 2011; BRASIL, 2014).

Outros exemplos de ectopia na esquistossomose mansônica incluem a apendicular, vesicular, pancreática, peritoneal, geniturinária, miocárdio, cutânea, esofágica, gástrica, tireoidiana e suprarrenal (SOUZA, et al., 2011; BRASIL, 2014; SANAR, 2017).

2.4 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Os métodos diagnósticos se dividem em diretos, os que detectam o parasito ou suas partes, como ovos, substâncias antigênicas ou fragmentos moleculares, e indiretos, que identificam evidências indiretas da presença do parasito e dependem de marcadores clínicos, bioquímicos, imunológicos ou de imagem associados à infecção (CARVALHO, 2008 ; VITORINO. et al., 2012 ; NEVES, 2016).

2.4.1 Métodos Diretos

Os métodos considerados diretos incluem métodos parasitológicos ou coproscópicos, biópsia retal e hepática do paciente infectado e Biologia Molecular.

- Parasitológico: Kato-Katz é o método quantitativo que permite avaliar o número de ovos por grama de fezes estimando assim a carga parasitária de um grupo populacional, obtendo indicadores epidemiológicos utilizados em programas de controle. O Hoffman, método qualitativo com sensibilidade entre 75-80% e ainda a técnica do Formol-Éter (BRASIL, 2014; VITORINO et al, 2012). Há um novo método de isolamento de ovos de *S. mansoni* nas fezes pela interação com microesferas, Helmintex (HTX), mais sensível que o Kato-Katz, porém com tecnologia mais cara e trabalhosa para ser realizada em campo (FAVERO et al., 2017) .
- Biópsia retal: É a menos utilizada, consistindo na retirada de fragmentos da mucosa retal, entretanto o resultado negativo não exclui o diagnóstico. A dependência de profissionais treinados e o desconforto para o paciente limitam este método (BRASIL, 2014).
- Biópsia hepática: São retirados fragmentos do fígado, o qual pode ser obtido cirurgicamente ou mediante punção, guiada por ultrassonografia. O diagnóstico definitivo é feito pelo achado de ovos ou de granulomas periovulares no material examinado. Era bastante utilizado também para mensurar graus de fibrose hepática, sendo atualmente uma técnica pouco utilizada uma vez que há riscos ao paciente e custos elevados (CARVALHO, 2008 ; BRASIL, 2014).
- Biologia Molecular: Reação em cadeia da polimerase (PCR) em amostras biológicas, podendo ser realizado em fezes, urina, sangue, porém existem limitações de aparatos para realização da técnica, pois ainda é uma metodologia considerada cara devido ao uso de enzimas, contudo alguns grupos de estudos científicos trazem boas prospecções para o barateamento e usabilidade desta técnica em rotina laboratorial (CARVALHO, 2008; BRASIL, 2014)

2.4.2 Métodos Indiretos

Os métodos indiretos incluem os diagnósticos através de testes imunológicos, bioquímicos e exames de imagem.

- **Reação Intradérmica:** Baseia-se na reação de hipersensibilidade imediata do tipo I ou anafilática, torna-se positiva com quatro a oito semanas após a infecção. A leitura do teste é feita 15 minutos após a inoculação do antígeno. O teste é positivo se ocorrer pápula de diâmetro superior a 1 cm. Reações cruzadas podem ocorrer em pacientes infectados por outros trematódeos e em portadores de dermatites. A reação positiva não informa sobre a atividade da doença, pois os indivíduos curados mantêm a reação positiva por tempo indefinido (BRASIL, 2014 ; NEVES, 2016).
- *Enzyme linked immunosorbent assay (Elisa):* Atualmente a técnica imunológica mais utilizada, tem seu princípio através de enzimas ligadas a antígenos ou anticorpos para detecção de anticorpos ou antígenos, respectivamente em diferentes tipos de amostras. Pode ocorrer reações cruzadas, principalmente observadas com o uso de antígenos brutos, que contêm frações antigênicas compartilhadas com diversos outros microrganismos (BRASIL, 2014 ; CAVALCANTI et al., 2015).
- **Endoscopia digestiva alta:** Utilizada no diagnóstico e tratamento das varizes esofágicas resultantes da hipertensão portal na esquistossomose hepatoesplênica, as quais podem se romper e causar hemorragia digestiva alta (BRASIL, 2014). Permite a realização da escleroterapia e ligaduras elásticas e também é utilizada para diagnóstico diferencial entre os sangramentos de origem varicoso e os provocados por outras causas. Porém é uma técnica que por ser de natureza invasiva, pode trazer riscos ao paciente (DIAS, 2008). Não faz o diagnóstico da doença mas da hipertensão portal, consequência da doença na forma grave.

- Ultrassonografia do abdome superior: tornou-se a ferramenta diagnóstica útil e habitual para diagnosticar e quantificar a fibrose periportal. O aspecto do fígado nas formas graves mostra-se característico da fibrose de *Symmers*, apresentando maior sensibilidade do que uma biopsia hepática. No entanto, este método não está prontamente disponível em todas as áreas endêmicas porque requer tanto equipamentos quanto examinadores qualificados para a doença (DOMINGUES, 2008 ; SILVA² et al., 2011; DOMINGUES et al., 2011; BRASIL, 2014 ; RICHTER et al., 2016).
- Marcadores laboratoriais: A análise da atividade das enzimas hepáticas Fosfatase alcalina (FA) Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST) e Gama glutamil transferase (GGT) é frequentemente utilizada na avaliação e monitoramento de pacientes com doenças e comprometimento hepático, e adicionalmente aos marcadores bioquímicos, tem-se as plaquetas e eosinófilos. As plaquetas uma vez que pacientes com a forma hepática e hepatoesplênica tendem a apresentar plaquetopenia e, eosinófilos onde na fase aguda da infecção ocorre um aumento neste número, gerando eosinofilia (BRASIL, 2014).

2.4.3 Diagnóstico diferencial

A Esquistossomose é semelhante a outras inúmeras patologias, portanto torna-se imprescindível que seja realizado o diagnóstico diferencial para cada fase evolutiva da infecção, conforme Quadro 3.

Quadro 3 – Diagnóstico diferencial da esquistossomose mansônica

Dermatite Cercariana

- Síndromes exantemáticas (sarampo, rubéola; escarlatina);
- Dermatites causadas por cercárias de outros esquistossomos não patogênicos ao homem;
- Dermatites causadas por larvas de outros helmintos;
- Dermatite causada por substâncias químicas.

Esquistossomose Aguda (febre de Takayama)

- Malária;
- Febre tifoide;
- Hepatite viral anictérica (A e B);
- Estrongiloidíase;
- Amebíase;
- Mononucleose;
- Tuberculose miliar;
- Ancilostomose aguda;
- Brucelose;
- Doença de Chagas aguda.

Esquistossomose Crônica

- Amebíase;
- Estrongiloidíase;
- Giardíase;
- Outras parasitoses;
- Linfoma;
- Afecções que cursam com o aumento volumétrico do fígado e do baço (hepatoma, calazar, leucemia, salmonelose prolongada, esplenomegalia tropical, e cirrose).

Fonte: VITORINO. et al. (2012) adaptado.

2.4.4 Elastografia

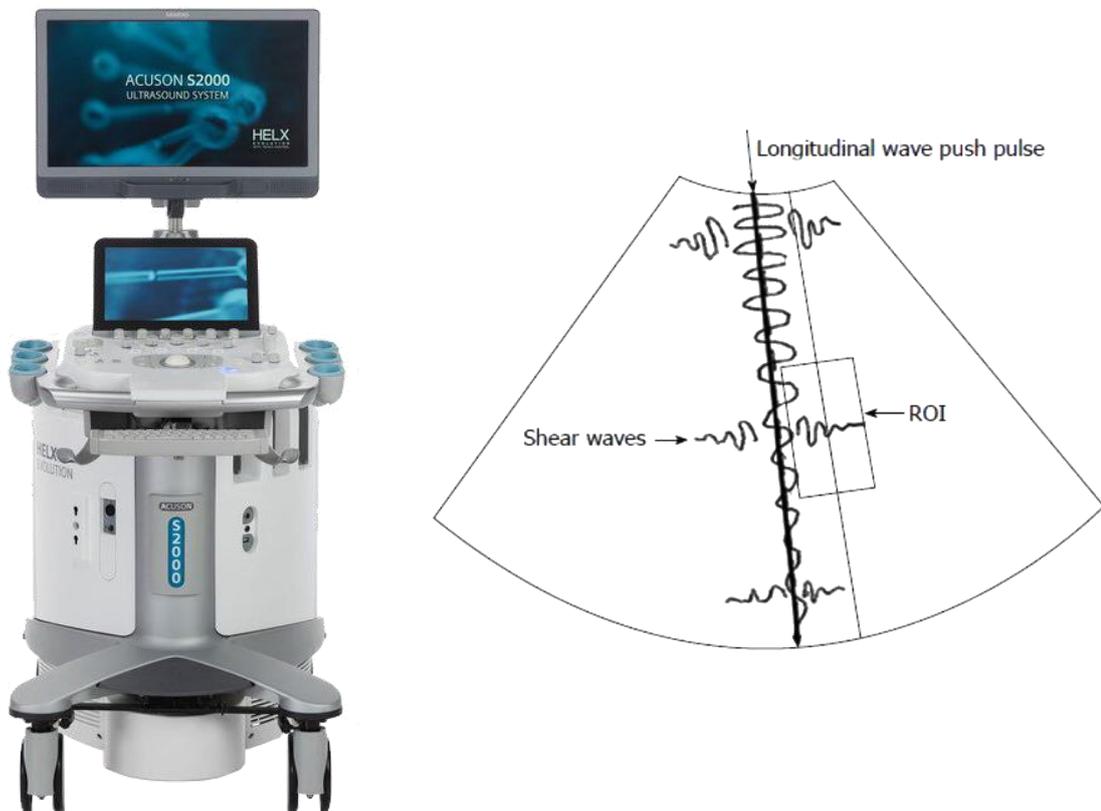
Trata-se de uma técnica física não invasiva, onde possui como princípio básico a análise de um tecido ou órgão afim de se obter informações sobre as propriedades elásticas destes, possibilitando uma avaliação eficiente, rápida e objetiva frente à biópsia, por exemplo. As ondas emitidas possuem uma velocidade de propagação das ondas, e estas se correlacionam com a elasticidade do tecido / órgão analisado.

Os métodos de elastografia habitualmente utilizados hoje para avaliação hepática em patologias associadas são: Elastografia transitória (ET) / FibroScan®, ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) ou pSWE (*Point shear wave*), SWEI (*Shear wave elasticity imaging*).

- Elastografia transitória por Fibroscan®: Baseia-se na medida sonográfica em Kilopascal (kPa) da velocidade de propagação de uma onda elástica induzida pelo próprio dispositivo (BONNARD et al., 2010 ; VERMEHREN et al., 2012; HELMY et al., 2016). Tem sido usada, principalmente, para avaliar a fibrose hepática em hepatites virais. O dispositivo é baseado na elastografia transitória unidimensional, técnica que utiliza ondas elásticas (50Hz) e ultrassons de baixa frequência. O aparelho é composto por uma sonda, um sistema de ultrassonografia acoplado e uma central eletrônica de processamento de dados. A sonda produz vibrações de leve amplitude e baixa frequência que são transmitidas pelo transdutor ao tecido hepático, através do qual elas se propagam. Ao mesmo tempo, o sistema de ultrassonografia emite pulsos que permitem acompanhar e medir a velocidade de propagação das ondas no interior do parênquima. A velocidade de propagação da onda da ultrassonografia está diretamente relacionada à elasticidade, ou seja, quanto mais endurecido o tecido, mais rápida é a propagação das vibrações. Logo, quanto maior o resultado em kilopascals (kPa), maior o grau de fibrose do parênquima hepático (CARDOSO et al., 2012). Porém existem algumas limitações como não detectar patologias hepáticas associadas, não fazer elastografia no resto corpo, não faz USG geral e Doppler (BONNARD et al., 2010). Além disso, o uso de TE pode ser limitado em pacientes obesos e na presença de ascite (VERMEHREN et al., 2012).
- A elastografia pSWE (*Point shear wave*) / ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*) : Surgiu em 2009 (FIERBINTEANU-BRATICCEVICI et al., 2009). Na última década, a medida da elasticidade dos tecidos emergiu como complementar às imagens de ultrassonografia no estudo de várias doenças, principalmente as do fígado (VEIGA et al., 2017). Trata-se de um software acoplado a equipamento de ultrassonografia S2000 Acuson Siemens®, como demonstrado da Figura 3, onde permite quantificar as propriedades mecânicas

de um tecido/órgão sem haver compressão manual, apenas através da emissão de ondas/impulsos acústicos de cisalhamento os quais se propagarão perpendicularmente ao transdutor convencional (o mesmo utilizado para o exame de USG) e emitirão um valor em metro / segundo (m/s) que é a velocidade da onda emitida, a fim de mensurar a rigidez do tecido ou órgão analisado.

Figura 3 – Equipamento de ultrassonografia S2000 Siemens®. Figura 4 – Princípio físico de emissão de ondas/impulsos acústicos da elastografia.



Fonte: Ministério da Saúde – Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – CONITEC (2015).

Para a realização do exame no fígado por exemplo, os pacientes são colocados em decúbito dorsal, com o braço direito com afastamento máximo do corpo para aumentar o espaço intercostal e melhorar a janela acústica. O transdutor é colocado paralelo ao espaço intercostal. A região de interesse está posicionada no interior do parênquima hepático sob controle visual pelo modo-B bidimensional. Quando o modo elastografia pSWE é ativado, a medição em

metro por segundo (m/s) é apresentada na tela depois de alguns segundos. Na prática, são necessárias de 10 a 12 medições do lobo direito, no espaço intercostal com o paciente segurando a respiração suavemente (BAMBER et al., 2013 ; BOTA et al., 2010,2013 ; ELHOSARY et al.;2016; LI et al.; 2014 ; SANTOS et al., 2018). A elastografia pSWE, por estar acoplada ao equipamento convencional de USG, apresenta alguns diferenciais em relação à elastografia transitória, pois permite a visualização morfológica do fígado através do modo B; definição do local a ser realizada a medição, evitando vasos ou outras estruturas que podem prejudicar o procedimento; a região analisada é apresentada com imagens em tons de cinza ou coloridas em escala de cores (dependendo do modo ativado ou versão do software), distinguindo as áreas mais enrijecidas das mais preservadas; permite a realização da elastografia associada a um exame de ultrassonografia de rotina ou mesmo Doppler; e permite a utilização do equipamento, que é uma estação multidisciplinar, para exames de outras especialidades. Conforme o modelo do equipamento, há possibilidade de se implementar a ferramenta de elastografia através de uma atualização de software e hardware (conforme o caso) em equipamentos já em uso sem necessidade de substituição deste. (BRASIL, 2015).

- Elastografia SWEI (*Shear wave elasticity imaging*): Trata-se de novos aparelhos que surgiram após o pSWE em duas dimensões, que tem os mesmos princípios de energia acústica gerando ondas de cisalhamento. Têm a vantagem de adquirir as medidas em tempo real não sendo necessário realizar as 10-12 medições individualmente, sendo possível realizar uma única vez e de forma dinâmica, o que reduz assim a variabilidade da amostra na escolha da região de interesse. É necessário ainda de mais estudos para uma melhor validação em relação as outras técnicas. O resultado é dado tanto em kPa como em m/s.

SANTOS et al. (2018), verificaram em pacientes com esquistossomose que a elastografia SWE do fígado foi capaz de diferenciar FPP significativa de uma FPP leve, e obtiveram um melhor desempenho para prever FPP significativo. Sendo portanto uma ferramenta potencial para avaliação não invasiva da gravidade da fibrose em pacientes com esquistossomose mansônica. GIUFFRÈ et al. (2019)

também realizaram um estudo com a mesma técnica de elastografia SWE, na cirrose hepática, e conseguiram estratificar pacientes de baixo e alto grau para a presença de varizes esofágicas resultando em uma taxa de 36% de pacientes cirróticos que poderiam com segurança não ter se submetido à técnica da endoscopia se tivessem considerado a elastografia.

VEIGA et al. (2017), analisaram a rigidez hepática e esplênica através da elastografia por Fibroscan® em indivíduos normais, pacientes cirróticos e com a forma hepatoesplênica da esquistossomose e concluíram que a rigidez hepática foi maior na cirrose do que na EHE e a rigidez esplênica não diferiu entre cirrose e EHE. A tecnologia demonstrou ser uma ferramenta útil para avaliar a hipertensão portal relacionada à cirrose e a EHE e que a rigidez elevada do baço é um potencial marcador substituto da hipertensão portal nessas populações.

ELYAMANY et al. (2013), avaliaram o uso da elastografia por ARFI do fígado e do baço como um preditor não invasivo de varizes esofágicas em pacientes com cirrose hepática relacionada ao vírus da hepatite C (HCV) e verificaram que a elastografia por ARFI do fígado e do baço pode ser uma ferramenta não-invasiva para predição de varizes esofágicas na cirrose hepática relacionada ao vírus da hepatite C.

2.5 TRATAMENTO

A importância do tratamento da esquistossomose mansoni consiste em curar a doença, reduzir ou diminuir a carga parasitária no hospedeiro, impedir a evolução para as formas mais graves, e também minimizar a produção e a eliminação dos ovos do helminto como uma forma de prevenção primária da transmissão da doença (SILVA¹ et al., 2011 ; VITORINO. et al., 2012 ; BARRETO et al., 2017). Em pacientes que apresentem a fase aguda, o tratamento deve ser feito com corticoide em dose imunossupressora (1 mg/kg/dia) e 24 a 48 horas depois associado ao praziquantel na dose de 50 mg/kg para adultos e 60 mg/kg para crianças (CARVALHO, 2008; VITORINO. et al., 2012; BRASIL, 2014)

Deve-se realizar a repetição do tratamento com Praziquantel, seis meses após o primeiro tratamento, por ser esta droga menos ativa nos vermes jovens (BRASIL, 2014).

A regressão da fibrose periportal após tratamento e/ou interrupção da exposição não ocorre em todos os casos com a mesma intensidade. Existem diferentes quadros, desde regressão espontânea, sem tratamento, até persistência da fibrose anos após o tratamento, mesmo sem reinfecções. A involução da doença depende de vários fatores, tais quais padrão genético do indivíduo, idade, carga parasitária inicial, tempo de exposição e intensidade da fibrose. (DOMINGUES, 2008).

A Organização Mundial de Saúde tem como estratégia para controle de novos infectados ou de reinfecção, a quimioterapia preventiva que visa o controle da morbidade. O tratamento em massa é feito através do uso do Praziquantel e é direcionado a grupos de alto risco (BRASIL, 2014 ; NEVES, 2016 ; WHO, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Utilizar a pSWE para avaliar a rigidez hepática e esplênica em pacientes com esquistossomose mansônica.

3.2 ESPECÍFICOS

- Correlacionar o tamanho do baço com a elastografia esplênica e com o padrão de fibrose hepática de acordo com a classificação de Niamey;
- Correlacionar a elastografia hepática com a esplênica;
- Comparar a elastografia esplênica e a hepática de pacientes com o antecedente de hemorragia digestiva alta (HDA).

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo analítico do tipo transversal, prospectivo, para avaliar a rigidez hepática e esplênica através da pSWE em pacientes com esquistossomose mansônica.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O recrutamento dos pacientes, realização dos exames de USG e elastografia do baço e do fígado foram realizados no serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) localizado na Cidade Universitária, Recife.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população alvo deste estudo foi composta por pacientes com infecção por *Schistosoma mansoni*, recrutados de acordo com marcação prévia da USG no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do HC/UFPE.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica, de ambos os sexos, com idade igual ou maior que 18 anos, atendidos no ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE).
- O diagnóstico de esquistossomose foi estabelecido pela presença de FPP associado a história de contato com águas contaminadas.

Critérios de exclusão:

- Pacientes esplenectomizados.
- Pacientes com diagnóstico de hepatites virais ou outras doenças hepáticas, como esteatose, cirrose ou câncer de fígado.
- Pacientes que possuam medidas da amplitude interquartil (IQR) superiores a 30% do valor da mediana obtida na elastografia hepática e/ou esplênica e taxa de sucesso das medidas obtidas de pelo menos 60%.
- Trombose de veia porta.

4.5 DEFINIÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Para o cálculo do tamanho da amostra neste estudo, utilizou-se a fórmula:

$$\text{Tamanho da amostra} = \frac{\frac{z^2 \times \rho(1-\rho)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times \rho(1-\rho)}{e^2 N}\right)}$$

Onde, N = tamanho da população; e = margem de erro; z = escore z. Foi considerado: N = 500 (Número de pacientes encaminhados anualmente para realização do exame de USG); Nível de confiança = 90%; Margem de erro = 10%, onde obteve-se um tamanho de amostra de 81 pacientes.

4.6 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS E COLETA DE DADOS

Variável dependente

Variável	Definição	Categorização
Rigidez do Baço e Fígado	Refere-se à rigidez do órgão obtida através da medição pela técnica da elastografia	Variável numérica contínua: velocidade da onda acústica em (m/s)

Variáveis independentes

Variável	Definição	Categorização
Sexo	Refere-se ao sexo do Paciente	Variável categórica dicotômica: Masculino Feminino.
Idade	Intervalo de tempo entre a data do nascimento e data de realização da coleta sanguínea (em anos).	Variável numérica discreta.
Classificação de Niamey	Estratificação da fibrose periportal através da avaliação na USG	Variável categórica ordinal: C → Fibrose Periférica D → Fibrose Central E/E+F/F → Avançada / muito avançada.
Diâmetro do Baço	Medidas em centímetros do órgão do baço nas posições longitudinais e transversais	Variável numérica contínua: Medida expressa em cm do corte longitudinal e transversal do órgão do baço.
Calibres de veia porta e veia esplênica	Tamanho em centímetros dos calibres da veia porta e veia esplênica obtida por USG	Variável numérica contínua: Medida expressa em cm do diâmetro da veia porta e da veia esplênica.
Forma clínica	Forma Clínica de acometimento da Esquistossomose; Hepatointestinal; Hepática ou Hepatoesplênica	Variável categórica ordinal: Hepatointestinal (EHI); Hepática (EH) ou Hepatoesplênica (EHE).
Antecedente de HDA	Hemorragia Digestiva Alta, ocasionada por rompimento de varizes esofágicas.	Variável categórica nominal: Sim = vomitou sangue / Não = não vomitou sangue

A coleta de dados se iniciou com a análise prévia dos prontuários (história clínica e laboratorial) dos pacientes, a fim de observar os que contemplariam os critérios de inclusão e exclusão e posteriormente convite aos selecionados. Posteriormente, assinatura do Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (Apêndice A), obedecendo a própria demanda de marcações efetuadas para a USG

de abdome superior do ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas / UFPE.

No ato da marcação da USG, o paciente recebeu orientações relativas a realização do exame, como estar em jejum de no mínimo 8 horas e fazer o uso da medicação simeticona 75mg/mL (120 gotas divididas em duas doses ou 4 comprimidos também divididos em duas doses) no dia anterior à realização da US.

O exame contemplou informações como: Classificação de Niamey (padrão da Fibrose periportal), tamanho de Baço, fígado, calibre das veias porta e esplênica, ausência ou presença de circulação colateral. Após a realização do exame de USG, o paciente foi orientado sobre o preparo (iguais orientações do preparo para a USG) para o exame da pSWE do fígado e do baço.

O exame de elastografia foi realizado, seguindo as recomendações do fabricante (aparelho *Siemens® Acuson S2000* associado ao VTT - *virtual touch tissue*), com os pacientes em decúbito dorsal para a avaliação hepática, com o braço direito com afastamento máximo do corpo para aumentar o espaço intercostal e melhorar a janela acústica. O transdutor foi colocado paralelo ao espaço intercostal, 2 cm abaixo da capsula do fígado. Foram realizadas de 10 a 12 medições do lobo direito, e iguais medidas no baço, no entanto com o braço esquerdo em afastamento máximo. As medições (m/s) foram apresentadas na tela depois de alguns segundos, adicionalmente com a mediana das medições e a amplitude interquartil (IQR / *interquartile range*).

Foi aplicado ainda um questionário o qual considerou informações epidemiológicas e sociais como: naturalidade, etnia, idade, histórico de contato ou banho de rio, local de moradia entre outros (Anexo B).

4.7 ANÁLISE DE DADOS

A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS Statistics, versão 25 para Windows (IBM Corporation, Amonk, NY, EUA). A normalidade da distribuição dos dados foi verificada através do teste de D'Agostino-Pearson e a análise descritiva de frequência, média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil das variáveis foi realizada.

Para a análise de frequência entre os grupos utilizou-se o teste do qui-quadrado. A comparação entre as médias das variáveis com distribuição normal foi realizada através do teste *t* não pareado, e a comparação entre as medianas das variáveis não paramétricas, através do teste de *Mann-Whitney*.

Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (*r*) para avaliar o grau de correlação linear entre as variáveis quantitativas: mediana da velocidade da onda de cisalhamento do baço, do fígado e medidas da veia porta, veia esplênica e baço longitudinal.

Os resultados dos testes de avaliação das enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina) foram comparados utilizando-se o limite superior da normalidade – LSN (atividade enzimática em U/L dividida pelo valor de referência correspondente), de acordo com os valores de referência do fabricante:

Valores de referência	Homens	Mulheres
ALT (U/L)	< 41	< 31
AST (U/L)	< 38	< 32
GGT (U/L)	< 50	< 32
Fosfatase alcalina (U/L)	<300	

4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (CCS - UFPE) e pelo Núcleo de apoio à pesquisa do Hospital das Clínicas de Pernambuco (NAP/HC - EBSEH), respectivamente sob os protocolos de número CAAE: 97224718.3.0000.5208 (CCS – UFPE; ANEXO A) e 97224718.3.3001.8807 (NAP/HC – EBSEH; ANEXO B). A proposta da pesquisa foi apresentada aos participantes do estudo de forma clara e simples. Participaram do estudo aqueles que confirmaram a sua participação espontânea através da leitura ou audição, concordância e assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO: AVALIAÇÃO DA MORDIDADE NA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA ATRAVÉS DAS ELASTOGRAFIAS HEPÁTICA E ESPLÊNICA.

RESUMO:

Grande parte dos pacientes com *Schistosoma mansoni* é assintomática, mas cerca de 7 a 10% evolui para a forma grave com sinais de fibrose periportal (FPP) e hipertensão portal. Nesses pacientes, a avaliação da morbidade da doença, refletida pelo padrão da FPP, calibre das veias porta e esplênica, e tamanho do baço, é fundamental, sendo habitualmente analisada pela ultrassonografia (USG). No entanto, o USG constitui técnica operador-dependente, favorecendo o desenvolvimento da elastografia por sua praticidade e objetividade na mensuração da elasticidade/fibrose dos tecidos. Objetivou-se avaliar a morbidade da esquistossomose mansônica, através das elastografias de ondas de cisalhamento pontual (pSWE) do fígado e do baço, tendo como padrão os parâmetros do USG. Foram incluídos pacientes adultos, com diagnóstico clínico-epidemiológico de esquistossomose, confirmado pela presença de FPP no USG (Siemens Acuson S2000). Foram avaliados o padrão da FPP (classificação de Niamey), os calibres das veias porta e esplênica, e o tamanho do baço. Em seguida, foram realizadas pSWE do fígado e do baço com o mesmo equipamento. Entre dez/18 e nov/19, foram avaliados 74 pacientes, sendo 54% homens, com média de idade de 53,4 anos. Conforme a progressão do padrão da FPP (Niamey), observou-se aumento significativo dos valores: da elastografia esplênica, do comprimento longitudinal do baço e do calibre da veia esplênica. Foram observadas correlações entre a elastografia esplênica e o comprimento longitudinal ($r = 0,428$; $p < 0,001$) e transversal ($r = 0,283$; $p < 0,018$) do baço; e o calibre veia porta ($r = 0,247$; $p = 0,040$) e da veia esplênica ($r = 0,476$; $p < 0,001$). Estas correlações não foram observados com a elastografia hepática e nem entre as elastografias hepática e esplênica. Em conclusão, neste estudo, a elastografia esplênica revelou grande potencial no diagnóstico da morbidade na esquistossomose mansônica, correlacionando-se aos parâmetros utilizados no USG.

Palavras-chave: Elastografia; esquistossomose; ultrassonografia; fibrose; hipertensão portal.

1. INTRODUÇÃO:

Em alguns países em desenvolvimento, a esquistossomose representa um dos principais riscos à saúde das populações rurais e das periferias das cidades (GOMES et al., 2016). A maioria dos pacientes com infecção pelo *Schistosoma mansoni* é assintomática, contudo, em torno de 7 a 10% evoluem para as formas mais graves da doença (BRASIL, 2014). Os ovos produzem granulomas e nódulos cicatriciais nos órgãos em que se depositam, sobretudo nas paredes do intestino e do fígado. (DOMINGUES et al., 2011).

Com o advento da ultrassonografia (USG), a forma hepática (EH) tornou-se cada vez mais diagnosticada nas áreas endêmicas (BARRETO et al., 2017). Nesta forma, ocorre a deposição de ovos do parasita nos ramos terminais da veia porta, o que provoca a formação de granulomas e propicia a fibrose em torno do ramo portal, designada como fibrose periportal (FPP) ou fibrose de Symmers (VITORINO et al., 2012 ; PEREIRA et al., 2016)

A forma hepática pode progredir para a mais grave, a hepatoesplênica, quer pelo aumento de ovos circulantes por reinfecções, quer pela resposta imunológica exacerbada do hospedeiro (BARBOSA et al., 2016). A presença dos vermes adultos nos vasos mesentérico/portais e a circulação dos seus ovos promovem estímulo imunológico suficiente para induzir esplenomegalia (primária) pela hiperplasia do sistema retículo-endotelial (CARVALHO et al., 2018). Tanto o processo obstrutivo decorrente da impactação dos ovos nos ramos terminais da veia porta intra-hepáticos como o hiperfluxo proveniente da esplenomegalia provocam hipertensão portal do tipo pré-sinusoidal e a abertura de circulação colateral (COUTINHO, 1968). Entre os vasos colaterais, podem surgir as varizes esofágicas, as quais podem romper e culminar em hemorragia digestiva (SOUZA et al., 2011; SANTOS et al., 2018; SAYASONE et al., 2019).

Para avaliação destes parâmetros, sobremaneira a intensidade do padrão da FPP, o tamanho do baço e o calibre das veias porta e esplênica, o USG do abdome é a técnica habitualmente utilizada (DOMINGUES, 2008). Contudo, o USG requer examinador experiente, muitas vezes não disponível nas regiões mais remotas e endêmicas para esquistossomose Além disto, o USG é um exame operador-dependente. (PINTO-SILVA et al., 2010; RICHTER et al., 2016; BARRETO et al.,

2017) Frente a estas dificuldades do USG, outras técnicas de imagem vêm ganhando espaço na literatura por uma rápida, simples, eficaz e objetiva interpretação.

A elastografia *point shear wave* (pSWE) é composta por softwares e hardwares inseridos no USG convencional, que emite um pulso acústico de alta intensidade com a capacidade de penetrar e deformar o tecido gerando uma onda de cisalhamento com propagação para o tecido adjacente. Em seguida um novo pulso ultrassônico, mede a velocidade de propagação dessa onda, em metros por segundo (m/s), através do efeito doppler (DIETRICH et al., 2017). A tecnologia já está presente em *guidelines* principalmente na análise da fibrose hepática em hepatites virais crônicas pelos vírus B e C (BAMBER et al., 2013; DIETRICH et al., 2017).

No entanto, na esquistossomose mansoni estudos avaliando as relações entre as pSWE do fígado e do baço e o padrão da FPP obtido pelo USG ainda não foram descritos. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a gravidade dos pacientes com esquistossomose mansônica, através das pSWE do fígado e do baço, tendo como padrão os parâmetros avaliados pelo USG, inclusive o padrão da FPP de acordo com a classificação de Niamey.

2. MATERIAIS E MÉTODO: Trata-se de estudo analítico do tipo transversal, prospectivo, realizado em pacientes adultos com esquistossomose mansônica, para avaliar a morbidade da doença através da elastografia.

2.1 PACIENTES: A seleção dos pacientes foi realizada no ambulatório de Esquistossomose do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), em Recife, no período de dezembro de 2018 a novembro de 2019. Após análise do prontuário de cada paciente com a verificação dos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, o paciente foi selecionado. O estudo foi explicado ao participante de acordo com a Declaração de Helsinque, aderindo às diretrizes de boas práticas em estudos com seres humanos. Após a leitura ou escuta do termo de consentimento livre e esclarecido com todas as informações sobre o estudo expostas de forma clara e em linguagem acessível, todos os pacientes concordaram em participar voluntariamente e assinaram o termo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Pernambuco (CCS-UFPE), Recife, Brasil (Aprovação nº 3.071.604 / 2018).

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO: Os critérios de inclusão foram: Pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica, de ambos os sexos, com idade igual ou maior que 18 anos. O diagnóstico de esquistossomose mansônica foi baseado na história clínica de contato com fontes de água em áreas endêmicas, relatos de tratamento prévio com praziquantel, juntamente com os achados no USG de FPP. Os critérios de exclusão foram: pacientes esplenectomizados ou com doença hepática gordurosa, cirrose, carcinoma hepatocelular, pacientes com marcadores dos vírus das hepatites B ou C ou outras doenças hepáticas, histórico de agressão hepática induzida por drogas ou de abuso de álcool. Após a realização das elastografias, foram excluídos pacientes com medidas da amplitude interquartil (IQR) superiores a 30% do valor da mediana obtida e pacientes que apresentassem FPP muito leve (padrões do tipo A ou B) ou nenhuma FPP.

2.3 PROCEDIMENTOS: Todos os pacientes incluídos realizaram USG de abdome, após jejum noturno de cerca de 8 horas, sendo examinados pelo mesmo operador experiente (ALCD). Durante o USG, foi avaliado o padrão da FPP, aplicando-se a classificação de Niamey, que permite estratificar o padrão de FPP de acordo com a localização no parênquima hepático: padrão C (fibrose periférica), D (central), E (avançado) e F (muito avançado). Utilizou-se o equipamento de USG Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, EUA) com um transdutor de 6 MHz para o USG e para a elastography. Após o USG, os pacientes foram submetidos à elastografia hepática e esplênica. O paciente foi deitado em decúbito dorsal para realizar o exame de USG e as elastografias hepática em lobo direito do fígado e esplênica. Em todos os exames, o transdutor foi direcionado entre o espaço intercostal. As medidas foram então realizadas através da Quantificação por Toque Virtual (VTQ). A região de interesse (ROI) foi posicionada no parênquima esplênico, em terço médio, próximo ao hilo. Para cada paciente, 10 a 12 medidas válidas de velocidade de onda de cisalhamento (SWS) foram realizadas, e os resultados foram expressos como o valor mediano do total de medidas (m/s). Resultados confiáveis

foram definidos como aqueles com intervalo interquartil (IQR) inferior a 30% do valor mediano e taxa de sucesso de pelo menos 60%.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA: A análise estatística foi realizada com o software SPSS Statistics, versão 25 para Windows (IBM Corporation, Amonk, NY, EUA). Verificou-se a normalidade da distribuição dos dados através do teste de D'Agostino-Pearson e a análise descritiva de frequência, média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil das variáveis foi realizada. Para a análise de frequência entre os grupos utilizou-se o teste do qui-quadrado. A comparação entre as médias das variáveis com distribuição normal foi realizada através do teste *t* não pareado, para análise de distribuição das variáveis não paramétricas o teste de normalidade de Shapiro-Wilk < 0,05 e a comparação entre as medianas das variáveis não paramétricas, através do teste de *Mann-Whitney*. Para análise das correlações foi utilizado o teste de Pearson. Além disso, após a construção de uma curva ROC (receiver operating characteristic curve) e da avaliação da área sob a curva (AUC), foram selecionados os pontos de corte mais adequados para prever FPP significativa. O desempenho da elastografia foi avaliado utilizando-se os valores de sensibilidade, especificidade, e razão de verossimilhança positiva (LR+) e negativa (LR-).

3. RESULTADOS:

Foram incluídos 80 pacientes, mas 6 pacientes foram excluídos por terem faixa interquartil acima de 30% da elasticidade mediana (taxa de insucesso do método), sendo 5 na elastografia do fígado e 1 na elastografia do baço. Entre os 74 incluídos, 40 eram homens (54,1%), com média de idades de 53,4 anos. De acordo com a classificação de Niamy, 18 pacientes (24,32%) apresentaram fibrose periférica (padrão C), 14 (18,91%) fibrose central (padrão D) e 42 (56,74%) fibrose avançada ou muito avançada (padrão E e F, respectivamente).

Não foi possível aferir o calibre da veia porta em 5 pacientes em virtude de trombose com recanalização, sendo estes excluídos das análises do calibre da veia porta e esplênica, da elastografia esplênica e tamanho do baço. Em 3 pacientes o calibre da veia esplênica não foi aferido ou anotado no protocolo do estudo, sendo estes excluídos das análises da veia esplênica.

Na Tabela 1, estão descritos as características demográficas, clínicas, os parâmetros do USG e das elastografias dos 74 pacientes com FPP.

Tabela 1 – Características clínicas, parâmetros ultrassonográficos e das elastografias (pSWE) hepática e esplênica de 74 pacientes com esquistossomose mansônica, Pernambuco, Brasil, 2020.

Características	Total (n = 74)	
Sexo (n,%)		
Masculino	40	(54,1)
Feminino	34	(45,9)
Idade (anos)*	53,4	±14,0
HDA (n,%)	21	(28,4)
Forma clínica		
EHI	13	(17,6)
Hepática	8	(10,8)
EHE	53	(71,6)
Padrão Niamey da FPP		
C	18	(24,3)
D	14	(18,9)
E+F	42	(56,8)
pSWE Hepática		
Mediana (m/s)	1,43	(1,17-1,78)
IQR	0,19	(0,12-0,29)
pSWE Esplênica		
Mediana (m/s)	3,27	(2,79-3,61)
IQR	0,38	(0,24-0,52)
Diâmetro Baço longitudinal* (cm)	13,90	± 4,04
Diâmetro Baço transverso* (cm)	5,09	± 1,81

*Valores em média ± DP, os demais valores estão em mediana (P₂₅-P₇₅).

Na Tabela 2, estão descritos os parâmetros ultrassonográficos e das pSWE hepática e esplênica de acordo o padrão de Fibrose Periportal na classificação de Niamey, obtido através do USG.

Tabela 2 – Parâmetros das elastografias (pSWE) hepática e esplênica e parâmetros ultrassonográficos de pacientes com esquistossomose, de acordo com o padrão de fibrose periportal, utilizando a classificação de Niamey, Pernambuco, Brasil, 2020.

Características	Padrão de Fibrose Periportal (Niamey)			p1	p2	p3
	C (n = 18)	D (n = 14)	E + F (n = 42)			
pSWE Hepática (N=74)						
Mediana (m/s)	1,29 (0,98-1,61)	1,26 (1,05-1,79)	1,53 (1,24-1,87)	0,834 ^b	0,064 ^b	0,100 ^b
IQR	0,14 (0,08-0,26)	0,18 (0,09-0,30)	0,21 (0,15-0,31)	0,493 ^b	0,055^b	0,329 ^b
pSWE Esplênica (N = 69)						
Mediana (m/s)	2,97 (2,33-3,36)	3,20 (2,57-3,36)	3,54 (3,08-3,87)	0,535 ^b	0,003^b	0,007^b
IQR	0,27 (0,16-0,47)	0,42 (0,28-0,48)	0,42 (0,27-0,54)	0,173 ^b	0,055 ^b	0,854 ^b
Diâmetro Baço longitudinal*(N = 69)	10,15 ±3,69	13,35 ±3,66	15,66 ±3,06	0,023^a	<0,001^a	0,030^a
Diâmetro Baço transverso*(N = 69)	3,84 ±1,37	4,67 ±1,17	5,74 ±1,84	0,090 ^a	<0,001^a	0,055^a
Calibre da Veia porta* (N = 69)	0,98 ±0,18	1,12 ±0,22	1,23 ±0,25	0,062 ^a	<0,001 ^a	0,162 ^a
Calibre da Veia esplênica (N = 66)	0,51 (0,45-0,67)	0,67 (0,56-0,79)	0,94 (0,74-1,20)	0,029^b	<0,001^b	0,001^b

*Valores em média ± DP, os demais valores estão em mediana (P₂₅-P₇₅), com teste de normalidade de Shapiro-Wilk <0,05 indicando distribuição não paramétrica das variáveis.

^aTeste t não pareado; ^bTeste de Mann-Whitney; ¹p valor dos testes comparando padrão C x D; ²padrão C x E+F; ³padrão D x E+F. Diâmetro esplênico e Calibre de veias: cm

Na Tabela 3, estão descritos os parâmetros ultrassonográficos e das pSWE hepática e esplênica de acordo o padrão da classificação de Niamey C e D+E+F, obtido através do USG.

Tabela 3 – Parâmetros das elastografias (pSWE) hepática e esplênica e parâmetros ultrassonográficos de pacientes com esquistossomose, de acordo com o padrão de fibrose periportal, dividindo-se os pacientes em dois grupos conforme a classificação de Niamey, Pernambuco, Brasil, 2020.

Características	Padrão de Fibrose Periportal (Niamey)				p1
	C		D-E+F		
pSWE Hepática (N=74)					
Mediana (m/s)	1,30	(0,99-1,59)	1,44	(1,19-1,85)	0,149 ^b
IQR	0,14	(0,08-0,26)	0,21	(0,15-0,31)	0,056 ^b
pSWE Esplênica (N = 69)					
Mediana (m/s)	2,97	(2,33-3,36)	3,37	(2,94-3,69)	0,011^b
IQR	0,27	(0,16-0,47)	0,42	(0,27-0,54)	0,050 ^b
Diâmetro Baço longitudinal*(N = 69)	10,15	±3,69	15,07	±3,34	0,023^a
Diâmetro Baço transverso*(N = 69)	3,84	±1,37	5,47	±1,75	<0,001^a
Calibre da Veia porta* (N = 69)	0,98	±0,18	1,20	±0,24	0,001^a
Calibre da Veia esplênica (N = 66)	0,51	(0,45-0,67)	0,82	(0,67-1,11)	0,001^b

*Valores em média ± DP, os demais valores estão em mediana (P₂₅-P₇₅), com teste de normalidade de Shapiro-Wilk <0,05 indicando distribuição não paramétrica das variáveis.

^aTeste t não pareado; ^bTeste de Mann-Whitney

Avaliando-se as correlações entre a elastografia hepática e o comprimento longitudinal do baço (r = 0,008; p = 0,948) e transversal (r = 0,063; p = 0,608); e o calibre da veia porta (r = -0,147; p = 0,228) e o calibre da veia esplênica (r = - 0,064; p = 0,594), não foram observados resultados significantes.

Porém, avaliando-se as correlações entre a elastografia esplênica e o comprimento longitudinal (r = 0,428; p < 0,001) e transversal (r = 0,283; p = 0,018) do baço; e o calibre da veia porta (r = 0,247; p = 0,040) e o calibre da veia esplênica (r = 0,476; p < 0,001), foram observados resultados significantes.

Em virtude da redução do número de pacientes em cada subgrupo, após a realização do USG, e pela maior gravidade da FPP a partir do padrão D, optou-se por dividir os pacientes em apenas dois subgrupos: C e D/E/F para se buscar um ponto-de corte da velocidade da onda acústica.

Através da elastografia hepática, não foram observadas diferenças das medianas da velocidade da onda acústica entre os pacientes com FPP leve (1,30 m/s; IQR: 0,08 – 0,26) e com FPP significativa (1,44 m/s; IQR: 0,15 – 0,31), sendo o $p = 0,149$. Já com a elastografia do baço, foram observadas diferenças entre as medianas da velocidade dos pacientes com FPP leve (2,97 m/s; IQR: 0,16 – 0,47) daqueles com FPP significativa (3,37 m/s; IQR: 0,27 – 0,54) com $p = 0,011$.

O melhor ponto-de-corte na elastografia hepática para excluir FPP significativa foi igual ou menor que 1,02 m/s, com AUC de 0,620 e sensibilidade, razão de verossimilhança positiva e acurácia de: 89,3%, 1,34 e 75,7%, respectivamente. Enquanto que para confirmar a FPP significativa, o melhor ponto-de-corte foi acima de 1,67 m/s, com AUC de 0,620 e especificidade, razão de verossimilhança positiva e acurácia de: 83,3%, 1,93 e 44,6%, respectivamente.

Aplicando-se os pontos-de-corte encontrados na curva ROC da elastografia hepática, verifica-se que 12 dos 74 pacientes (16,2%) apresentavam velocidade igual ou abaixo do ponto-de-corte (1,02 m/s), e destes, 4 (33,3%) apresentavam FPP leve. Entre os 21 pacientes que apresentavam velocidade da onda acústica maior do que o ponto-de corte (1,67 m/s), 18 pacientes (85,7%) apresentavam FPP significativa, padrão D/E/F na classificação de Niamey. Entre os 41 pacientes que apresentavam velocidade da onda acústica acima do ponto-de-corte inferior e abaixo ou igual ao ponto-de-corte superior, ou seja, na zona indeterminada, 11 pacientes (26,8%) apresentavam FPP leve e 30 pacientes (73,2%) apresentavam FPP significativa.

O melhor ponto-de-corte na elastografia esplênica para excluir FPP significativa foi igual ou menor que 2,73 m/s, com AUC de 0,703 e sensibilidade, razão de verossimilhança positiva e acurácia de 82,4%, 1,48 e 72,5%, respectivamente. Enquanto que para confirmar FPP significativa, o melhor ponto-de-corte foi acima de 3,37 m/s com AUC de 0,703 e especificidade, razão de verossimilhança positiva e acurácia de 83,3%, 2,94 e 58,0%, respectivamente.

Aplicando-se os pontos-de-corte encontrados na curva ROC da elastografia esplênica, verifica-se que 17 dos 69 pacientes (24,6%) apresentavam velocidade igual ou abaixo do ponto-de-corte (2,73 m/s), e destes, 8 (47,0%) apresentavam FPP leve. Entre os 28 pacientes que apresentavam velocidade da onda acústica maior do que o ponto-de corte (3,37 m/s), 25 pacientes (89,2%) apresentavam FPP significativa, padrão D/E/F na classificação de Niamey. Entre os 24 pacientes que apresentavam velocidade da onda acústica acima do ponto-de-corte inferior e abaixo ou igual ao ponto-de-corte superior, ou seja, na zona indeterminada, 7 pacientes (29,2%) apresentavam FPP leve e 17 pacientes (70,8%) apresentavam FPP significativa.

No Gráfico 1, observam-se as medianas da velocidade da onda acústica (m/s) emitida pela elastografia no baço de acordo o padrão da FPP pela classificação de Niamey em 69 pacientes com esquistossomose mansônica.

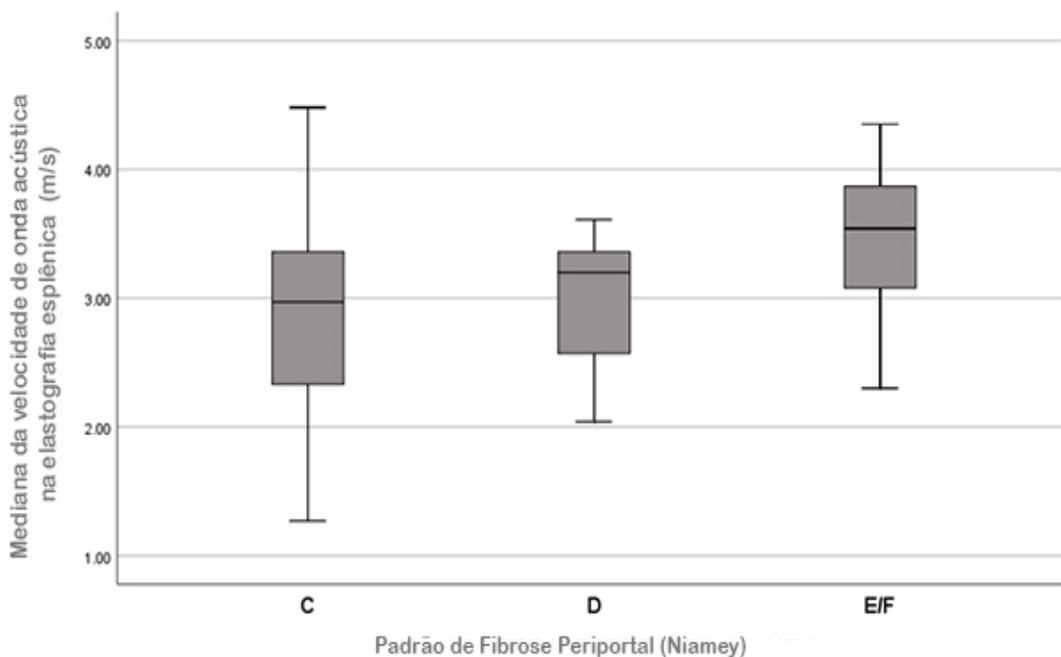


Gráfico 1 – Mediana da velocidade da onda acústica (m/s) emitida pela elastografia no baço de acordo o padrão da FPP pela classificação de Niamey em 69 pacientes com esquistossomose mansônica, Pernambuco, Brasil, 2020.

No Gráfico 2, observa-se a curva de correlação ($r = 0,149$; $p = 0,222$) entre a velocidade da onda acústica (m/s) emitida pela elastografia no fígado e no baço em 69 pacientes com esquistossomose mansônica, onde não houve correlação:

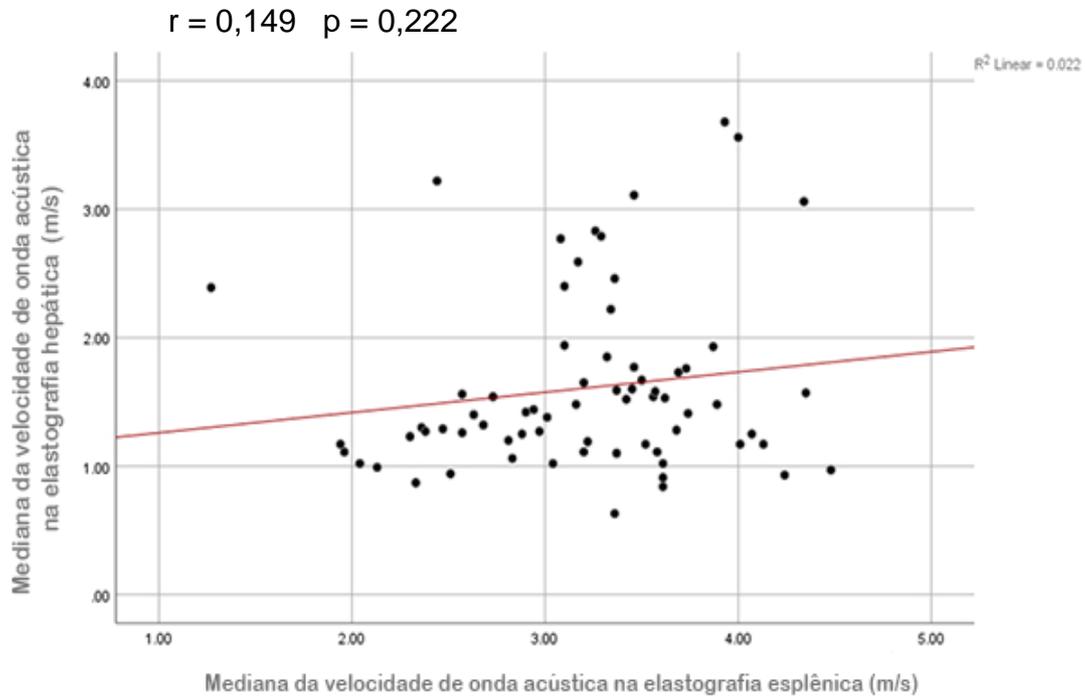


Gráfico 2 - Curva de correlação entre a velocidade da onda acústica (m/s) emitida pela elastografia do fígado e a elastografia do baço em 69 pacientes com Esquistossomose mansônica, Pernambuco, Brasil, 2020.

No Gráfico 3, observa-se a curva de correlação ($r = 0,476$; $p < 0,001$) entre a velocidade da onda acústica (m/s) emitida pela elastografia no baço e o calibre da veia esplênica em 66 pacientes com esquistossomose mansônica.

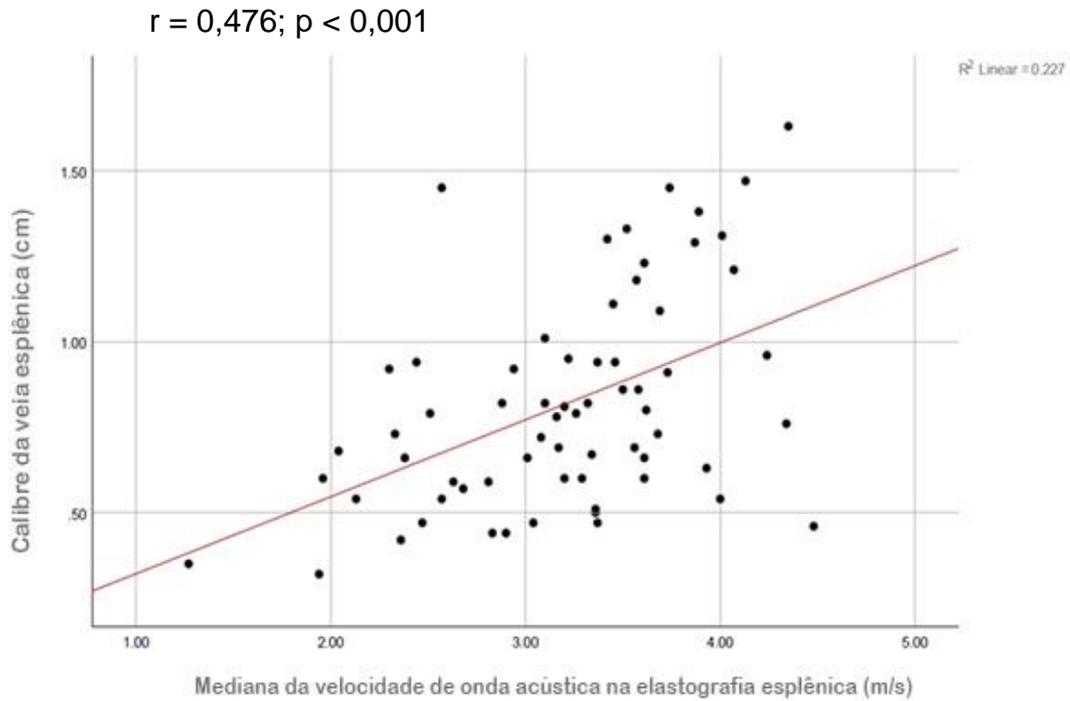


Gráfico 3 – Curva de correlação entre a velocidade da onda acústica (m/s) emitida pela elastografia do baço e o calibre da veia esplênica (cm) em 66 pacientes com Esquistossomose mansônica, Pernambuco, Brasil, 2020.

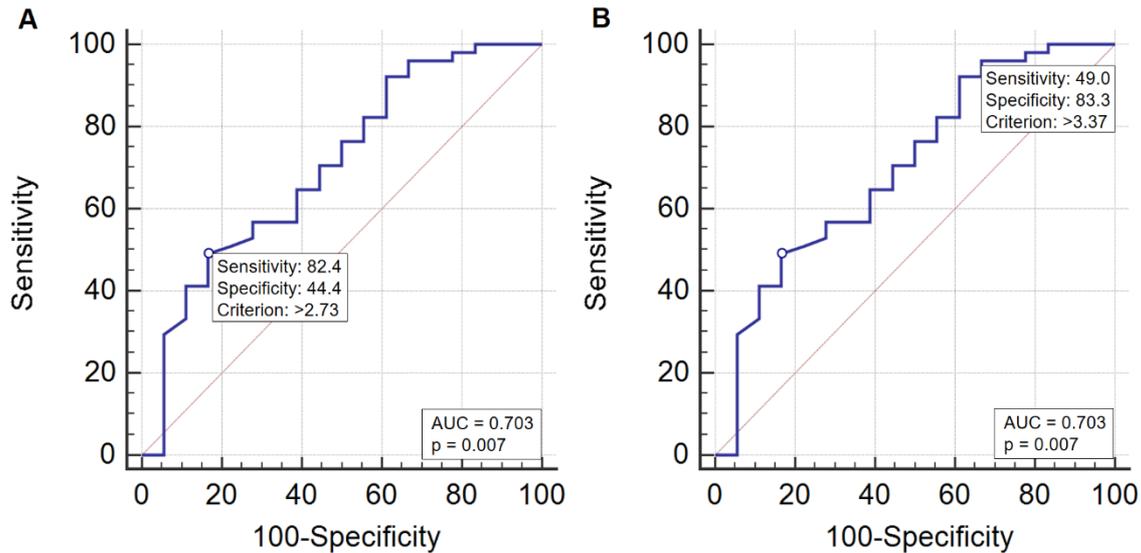


Figura 1 – Curva ROC da velocidade da onda acústica na elastografia esplênica de 69 pacientes com Esquistossomose mansônica, Pernambuco, Brasil, 2020.

A) Ponto-de-corte > 2,73

B) Ponto-de-corte > 3,37

4 DISCUSSÃO:

Nos últimos anos, a elastografia hepática vem despontando como método de escolha na avaliação da fibrose nas doenças hepáticas crônicas, sobretudo na hepatite crônica pelo vírus C (BAMBER et al., 2013; DIETRICH et al., 2017). Mais recentemente, surgiram estudos descrevendo o emprego da elastografia do baço na avaliação da morbidade e da hipertensão portal em pacientes com cirrose associadas aos vírus das hepatites (SAFFIOTI et al., 2019; BATUR et al., 2019).

Contudo, até o momento, foram publicados apenas dois estudos, que, avaliaram a FPP da esquistossomose mansônica através da elastografia hepática, tendo a classificação de Niamey como padrão-ouro. No primeiro, publicado em 2017, Veiga et al avaliaram 30 pacientes com hepatite C, 30 com a forma hepatoesplênica da esquistossomose e 17 controles, sendo que entre os esquistossomóticos, 7 apresentavam padrão B, 8 padrão C e 14 padrão D. Estes autores não encontraram associação entre os valores da elastografia transitória do fígado e o padrão de FPP. Talvez, o número de pacientes não tenha sido suficiente para mostrar diferenças na elastografia hepática entre os padrões de FPP na classificação de Niamey (VEIGA et al, 2017). Além disso, vale salientar que os valores da elastografia do fígado dos esquistossomóticos podem ter sido inferiores aos dos cirróticos porque não foram

incluídos pacientes com FPP mais avançada, com padrões E e F na classificação de Niamey (VEIGA et al, 2017).

Em 2018, um estudo avaliou a FPP através da elastografia hepática e envolveu 358 pacientes esquistossomóticos, revelando que a elastografia do fígado poderia ser útil no diagnóstico das formas avançadas da esquistossomose mansônica (SANTOS et al., 2018). Não foram encontradas diferenças significantes entre os valores da elastografia pSWE de acordo com o padrão de FPP. Mas, se observou que a elastografia hepática foi capaz de diferenciar a FPP leve da FPP significante com boa acurácia, indicando que o valor abaixo do cutoff 1,11 m/s afastaria FPP significante e que o valor acima do cutoff 1,39 m/s confirmaria a presença de FPP significante (padrões D/E/F), com AUC = 0,719 e $p < 0,001$.

No presente estudo, entretanto, não foram observadas diferenças entre a velocidade da onda de cisalhamento na elastografia do fígado conforme os padrões da classificação de Niamey (Tabela 2), nem mesmo quando dividimos os pacientes em dois grupos (Tabela 3). A ausência de diferenças, certamente, foi decorrente da menor quantidade de pacientes em relação ao estudo publicado em 2018, envolvendo 358 pacientes. Quando se construiu a curva ROC, com os dados da elastografia hepática, a AUC neste estudo foi inferior do que o estudo de SANTOS et al. (2018).

O estudo de FERRAIOLI et al., em 2014, pode identificar, através da pSWE do baço, que os valores da onda de cisalhamento em indivíduos saudáveis variaram entre 2,38 m/s e 2,49 m/s, enquanto que no estudo atual foram encontrados valores entre 2,79 m/s e 3,61 m/s em pacientes com esquistossomose mansônica.

Há alguns anos, estudos sobre a elastografia do parênquima do baço vêm sendo publicados, sobretudo na avaliação da hipertensão portal e suas consequências. Estudos prospectivos e bem desenhados com elastografia transitória do baço foram capazes de prever a presença de varizes esofágicas em pacientes com cirrose relacionada ao vírus da hepatite C (STEFANESCU et al., 2011; COLECCHIA et al., 2012). Adicionalmente, TAKUMA et al., 2017, avaliaram a rigidez do baço em pacientes com cirrose hepática sem causa definida, através da pSWE, para prever a mortalidade e descompensação da doença hepática. Observaram que a elastografia esplênica foi capaz de prever a morte em torno de 76% dos pacientes e em 70% a descompensação hepática.

No presente estudo foi possível verificar que os valores da elastografia esplênica mostraram-se melhores do que os da elastografia hepática na avaliação da FPP, tendo a classificação de Niamey pela USG, como padrão. Entretanto, não foi possível separar o padrão C do padrão D, mas a elastografia esplênica conseguiu separar o padrão C do E/F e o padrão D do padrão E/F. Talvez, o número de pacientes com padrão C ou D tenha sido pequeno para revelar maiores diferenças. Todavia, foi possível separar claramente os pacientes com FPP leve (padrão C) daqueles com FPP avançada (padrões D/E/F), através da elastografia esplênica.

Através da curva ROC com os pontos de corte inferior e superior da velocidade da onda encontrados com a elastografia do baço, (2,73 m/s e 3,37 m/s), verificou-se uma boa performance do método com uma AUC de 0,703 e que cerca de 90% dos pacientes com FPP significativa estariam corretamente classificados, tendo a classificação de Niamey como padrão.

Na prática clínica, todavia, estes resultados obtidos são bem relevantes na medida em que permite identificar os pacientes com FPP mais avançada (padrões D/E/F) para um acompanhamento mais próximo em hospitais de referência. Diferentemente, no estudo de Veiga et al. 2017, não se conseguiu separar os padrões de FPP, nem pela elastografia hepática nem pela esplênica.

Adicionalmente, como no presente estudo, Veiga et al. 2017, também observaram associação entre valores mais altos na elastografia esplênica em associação com o aumento dos calibres da veia porta e da veia esplênica, assim como com o aumento do tamanho do baço. De fato, recente estudo verificou que os pacientes com esplenomegalia apresentaram velocidade da onda de cisalhamento na elastografia esplênica mais elevada do que aqueles sem esplenomegalia, sugerindo relação direta entre o tamanho e a rigidez do parênquima do baço (CHO et al. 2018). Cabe lembrar que, como na esquistossomose ocorre uma esplenomegalia gigante (primária) em virtude da hiperplasia do sistema reticulo-endotelial, se observa aumento do fluxo sanguíneo na veia esplênica e conseqüentemente aumento da pressão portal, além do processo obstrutivo decorrente dos granulomas intra-hepáticos (DE CARVALHO et al., 2016). Por conta do aumento da resistência ao fluxo sanguíneo na veia esplênica e aumento da pressão portal, foram excluídos os 5

pacientes com trombose da veia porta das análises dos parâmetros à montante da trombose.

Teoricamente, a fisiopatologia da hipertensão portal na esquistossomose deve promover mais alterações da rigidez do parênquima esplênico do que a que se observa na cirrose, na medida em que na cirrotização o baço sofre um processo de congestão passiva (sem hiperplasia). Em princípio, a elastografia do baço deve ter maior acurácia do que a hepática na avaliação da morbidade da doença hepática em pacientes com esquistossomose mansônica, como também tem sido descrito na cirrose.

Alguns estudos vêm descrevendo menores taxas de sucesso da aferição da elastografia do baço em relação à do fígado, sobretudo nos pacientes que não apresentam esplenomegalias (JANSEN et al., 2017; GRGUREVIC et al., 2015). Porém, outros autores descrevem taxas semelhantes de sucesso nas aferições das elastografias tanto do fígado como do baço {Formatting Citation}. No presente estudo, não nos deparamos com grandes taxas de insucesso nas aferições das elastografias hepáticas ou esplênicas, certamente porque na esquistossomose se observam grandes esplenomegalias.

Uma das limitações do presente estudo pode ter sido o pequeno número de pacientes com FPP mais leve (padrão C), o que pode ter propiciado uma desproporção nas análises estatísticas. Certamente, este fato é decorrente do presente estudo ter sido realizado em hospital de referência para tratamento dos pacientes mais graves e com maior morbidade da doença.

Enfim, neste estudo, os achados da elastografia esplênica em pacientes com esquistossomose mansônica apresentaram melhor associação com os padrões de FPP e com os parâmetros da USG indicativos de hipertensão portal do que os da elastografia hepática. Da mesma forma, VEIGA et al., (2017) avaliaram por elastografia transitória a rigidez do baço e do fígado e encontraram que a rigidez esplênica foi mais associada com parâmetros do USG. Em adição, VERMEHREN et al. (2012) compararam as técnicas de elastografia hepática e esplênica por ARFI (*Acoustic Radiation Force Image*) em pacientes com cirrose e verificaram que a elastografia do baço foi superior à do fígado na predição de varizes esofágicas e carcinoma hepatocelular.

Enfim, dois estudos recentes avaliaram as perspectivas futuras da elastografia esplênica e concluíram que a mensuração da rigidez do baço deverá entrar no arsenal propedêutico, como ferramenta útil e não-invasiva para predizer a presença de complicações associadas à hipertensão portal nos pacientes com cirrose (GIBIINO et al., 2019 e GIUFFRÈ et al., 2019). De acordo com os presentes achados, a elastografia esplênica, por ser mais simples, também poderá ser utilizada na prática clínica nas zonas endêmicas para esquistossomose, onde não se dispõe de profissionais habilitados para avaliar a morbidade da doença.

5. CONCLUSÃO

Neste estudo, a elastografia (pSWE) esplênica revelou grande potencial na avaliação da fibrose nos pacientes com esquistossomose mansônica, associando-se com o padrão da FPP e aos parâmetros indicativos de hipertensão portal, utilizados no exame ultrassonográfico. Já a elastografia hepática não demonstrou o mesmo desempenho. Futuros estudos, envolvendo maior número de pacientes, serão necessários para confirmar estes achados.

6. REFERÊNCIAS:

- Bamber, J. et al. Efsumb Guidelines And Recommendations On The Clinical Use Of Ultrasound Elastography part 1: Basic Principles And Technology. **Ultraschall in der Medizin**, V. 34, N. 2, P. 169–184, 2013.
- Barbosa, C. S. et al. Morbidity Of Mansonii Schistosomiasis In Pernambuco—Brazil: Analysis On The Temporal Evolution Of Deaths, Hospital Admissions And Severe Clinical Forms (1999–2014). **Acta Tropica**, V. 164, P. 10–16, 2016.
- Barreto, A. V. M. S. et al. New Index For The Diagnosis Of Liver Fibrosis In Schistosomiasis Mansonii. **Arquivos De Gastroenterologia**, V. 54, N. 1, P. 51–56, 2017.
- Batur, A. et al. Measurement Of Spleen Stiffness By Shear-Wave Elastography For Prediction Of Splenomegaly Etiology. **Ultrasound Quarterly**, V. 35, N. 2, P. 153–156, 2019.
- Brasil, M Da S. Vigilância Da Esquistossomose Mansonii: Diretrizes Técnicas. Brasília: Ministério Da Saúde, Secretaria De Vigilância Em Saúde. **Departamento De Vigilância Epidemiológica**. 146: P.: Il. 2014.

Santos, J. et al. Liver Ultrasound Elastography For The Evaluation Of Periportal Fibrosis In Schistosomiasis Mansonii: A Cross-Sectional Study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, V. 12, N. 11, P. 1–9, 2018.

Cho YS, Lim S, Kim Y, Sohn JH, Jeong JY. Spleen Stiffness Measurement Using 2-Dimensional Shear Wave Elastography: The Predictors of Measurability and the Normal Spleen Stiffness Value. **Journal Ultrasound Medicine**. 38: 423–431, 2019:

Colecchia, A. et al. Measurement Of Spleen Stiffness To Evaluate Portal Hypertension And The Presence Of Esophageal Varices In Patients With Hcv-Related Cirrhosis. **Gastroenterology**, V. 143, N. 3, P. 646–654, 2012.

Coutinho, A.D. Hemodynamic Studies Of Portal Hypertension In Schistosomiasis. The **American Journal Of Medicine**. 44: 547–556, 1968.

De Carvalho, B. T. et al. Increased Hepatic Arterial Blood Flow Measured By Hepatic Perfusion Index In Hepatosplenic Schistosomiasis: New Concepts For An Old Disease. **Digestive Diseases And Sciences**, V. 61, N. 7, P. 2118–2126, 2016.

Gomes, E. C. S. et al. Transmissão Urbana Da Esquistossomose: Novo Cenário Epidemiológico Na Zona Da Mata De Pernambuco. **Revista Brasileira De Epidemiologia**, V. 19, N. 4, P. 822–834, 2016.

Dietrich, C. F. et al. EFSUMB Guidelines And Recommendations On The Clinical Use Of Liver Ultrasound Elastography, Update (Long Version). **Ultraschall in der Medizin**, V. 38. N.4.e16-e47, 2017.

Domingues, ALC. Parte V: Diagnóstico por imagem. Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar [online]. Rio de Janeiro: **Editora FIOCRUZ**. pp. 927-961, 2008.

Domingues, A. L. C. et al. Ultrasound versus biological markers in the evaluation of periportal fibrosis in human Schistosoma mansoni. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)**, v. 106, p. 802-807, 2011.

Elkrief, L. . et al. Prospective Comparison Of Spleen And Liver Stiffness By Using Shear-Wave And Transient Elastography For Detection Of Portal Hypertension In Cirrhosis. V. 275, N. 2, 2015.

Ferraioli, G. et al. Ultrasound Point Shear Wave Elastography Assessment Of Liver And Spleen Stiffness: Effect Of Training On Repeatability Of Measurements. **European Radiology**, V. 24, N. 6, P. 1283–1289, 2014.

Gibiino, G. et al. Spleen Ultrasound Elastography: State Of The Art And Future Directions - A Systematic Review. **European Review For Medical And Pharmacological Sciences**, V. 23, N. 10, P. 4368–4381, 2019.

Giuffrè, M. et al. Spleen Stiffness Probability Index (Sspi): A Simple And Accurate Method To Detect Esophageal Varices In Patients With Compensated Liver Cirrhosis. **Annals Of Hepatology**, V. 19, N. 1, P. 53–61, 2019.

Grgurevic, I. et al. Real-Time Two-Dimensional Shear Wave Ultrasound Elastography Of The Liver Is A Reliable Predictor Of Clinical Outcomes And The Presence Of Esophageal Varices In Patients With Compensated Liver Cirrhosis. **Croatian Medical Journal**, V. 56, N. 5, P. 470–481, 2015.

Jansen, C. et al. Shear-Wave Elastography Of The Liver And Spleen Identifies Clinically Significant Portal Hypertension: A Prospective Multicentre Study. **Liver International**, V. 37, N. 3, P. 396–405, 2017.

Pereira, T. A. et al. Serum Osteopontin Is A Biomarker Of Severe Fibrosis And Portal Hypertension In Human And Murine Schistosomiasis Mansoni. **International Journal For Parasitology**, V. 46, N. 13–14, P. 829–832, Dez. 2016.

Pinto-Silva, R. A. et al. Ultrasound In Schistosomiasis Mansoni. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, V. 105, N. 4, P. 479–484, 2010.

Richter, J. et al. Ultrasound Assessment Of Schistosomiasis. **Zeitschrift Fur Gastroenterologie**, V. 54, N. 7, P. 653–660, 2016.

Saffiotti, F. et al. Spleen Stiffness By Elastpqr Point Shear Wave Elastography Predicts Clinically Significant Portal Hypertension In Pbc. **Bmj Journal**, P. 1, 2019.

Sayasone, S. et al. Morbidity Associated With Schistosoma Mekongi And Concurrent Helminth Infection In Lao People's Democratic Republic. **Acta Tropica**, P. 105324, 2019.

Souza, F. P. C. De et al. Esquistossomose Mansônica: Aspectos Gerais, Imunologia, Patogênese E História Natural. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, V. 9, N. 4, P. 300–7, 2011.

Stefanescu, H. et al. Spleen Stiffness Measurement Using Fibroscan For The Noninvasive Assessment Of Esophageal Varices In Liver Cirrhosis Patients. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, V. 26, N. 1, P. 164–170, 2011.

Takuma, Y. et al. Measurement Of Spleen Stiffness With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Predicts Mortality And Hepatic Decompensation In Patients With Liver Cirrhosis. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, V. 15, N. 11, P. 1782-1790.E4, 2017.

Veiga, Z. S. T. et al. Transient Elastography Evaluation Of Hepatic And Spleen Stiffness In Patients With Hepatosplenic Schistosomiasis. **European Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, V. 29, N. 6, P. 730–735, 2017.

Vermehren, J. et al. Comparison Of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging With Transient Elastography For The Detection Of Complications In Patients With Cirrhosis. **Liver International**, V. 32, N. 5, P. 852–858, 2012.

Vitorino., R. R. et al. Schistosomiasis Mansoni: Diagnosis, Treatment, Epidemiology, Prophylaxis And Control. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica** V. 10, N. 1, P. 39–45, 2012.

6 CONCLUSÕES

A medida da elastografia esplênica se mostrou mais sensível na avaliação da fibrose periportal esquistossomótica e da forma clínica que a medida da elastografia hepática nestes pacientes. Houve boa correlação da elastografia esplênica com diâmetro da veia esplênica, marcador de hipertensão portal. Mais estudos serão necessários com maior número de pacientes para confirmar estes achados.

Não houve diferença nas medidas da elastografia hepática e esplênica em relação a presença/ausência de Hemorragia digestiva alta.

REFERÊNCIAS

- BAMBER, J.; COSGROVE, D.; DIETRICH, C. F.; et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography part 1: Basic principles and technology. **Ultraschall in der Medizin**, v. 34, n. 2, p. 169–184, 2013.
- BARBOSA, C. S. et al. Morbidity Of Manson's Schistosomiasis In Pernambuco—Brazil: Analysis On The Temporal Evolution Of Deaths, Hospital Admissions And Severe Clinical Forms (1999–2014). **Acta Tropica**, V. 164, P. 10–16, 2016.
- BARRETO, A. V. M. S. Estudo de biomarcadores para morbidade e acompanhamento pós terapêutico em pacientes com esquistossomose mansoni. Tese (Doutorado em saúde pública) - **Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz**, 2018.
- BARRETO, A. V. M. S.; ALECRIM, V. M.; MEDEIROS, T. B. DE; et al. New index for the diagnosis of liver fibrosis in Schistosomiasis mansoni. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 54, n. 1, p. 51–56, 2017.
- BATUR, A. et al. Measurement Of Spleen Stiffness By Shear-Wave Elastography For Prediction Of Splenomegaly Etiology. **Ultrasound Quarterly**, V. 35, N. 2, P. 153–156, 2019.
- BONNARD, P.; SOMBIÉ, R.; LESCURE, F. X.; et al. Comparison of Elastography, Serum Marker Scores, and Histology for the Assessment of Liver Fibrosis in Hepatitis B Virus (HBV)-Infected Patients in Burkina Faso. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 82, n. 3, p. 454–458, 2010.
- BOTA, S.; SPOREA, I.; SIRLI, R.; et al. Spleen assessment by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for prediction of liver cirrhosis and portal hypertension. **Medical ultrasonography**, v. 12, n. 3, p. 213–217, 2010.
- BOTA, S.; HERKNER, H.; SPOREA, I.; et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. **Liver International**, v. 33, n. 8, p. 1138–1147, 2013.
- BRASIL, M. DA S. Esquistossomose Manson's Diretrizes Técnicas Diretrizes técnicas. Vigilância da esquistossomose mansônica. Ministério da saúde, Secretária de vigilância em saúde. **Departamento de vigilância em doenças transmissíveis**. 4ª ed. 144 p.: il. 2014
- BRASIL, M. DA S. Elastografia hepática ultrassônica no diagnóstico da fibrose hepática. Ministério da Saúde. **CONITEC**, n. 170, p. 1–31, 2015.
- CARDOSO, A. C.; CARVALHO-FILHO, C. DE F.-M. R. J. Elastografia hepática transitória. **Sociedade Brasileira de Hepatologia**, 2012.

CARVALHO, O. DOS S.; COELHO, P.M.Z; LENZI, H. L. Schistosoma Mansoni e Esquistossomose. Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro. **Editora FIOCRUZ**,. ISBN 978-85-7541-370-8. pp. 927-961. 2008

CASAVECHIA, M. T. G.; DE MELO, G. D. A. N.; DA SILVA FERNANDES, A. C. B.; et al. Systematic review and meta-Analysis on Schistosoma mansoni infection prevalence, and associated risk factors in Brazil. **Parasitology**, v. 145, n. 8, p. 1000–1014, 2018.

CAVALCANTI, M. G.; DE ARAUJO-NETO, J. M.; PERALTA, J. M. Schistosomiasis: Clinical management of liver disease. **Clinical Liver Disease**, v. 6, n. 3, p. 59–62, 2015.

COUTINHO, A.D. Hemodynamic Studies Of Portal Hypertension In Schistosomiasis. **The American Journal Of Medicine**. 44: 547–556,1968.

DIAS, H. S. Estudo da mucosa gástrica na esquistossomose mansônica na forma hepato-esplênica. Dissertação de mestrado. **Universidade Federal de Pernambuco**, 2008.

DIETRICH, C. F. et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). **Ultraschall in der Medizin**. v. 38, n.4, p. e-16 - e47. 2017.

DOMINGUES, A. L. C. Diagnóstico por Imagem. Parte V - Diagnóstico 32 - in: Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro. **Editora FIOCRUZ**,. ISBN 978-85-7541-370-8. pp. 927-961. 2008

DOMINGUES, A. L. C.; DE MEDEIROS, T. B.; DE ALMEIDA LOPES, E. P. Ultrasound versus biological markers in the evaluation of periportal fibrosis in human Schistosoma mansoni. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 7, p. 802–807, 2011.

ELYAMANY, A.; SALEM, P. Assessment of splenic stiffness using elastography for prediction of varices in HCV-related hepatic cirrhosis. **Egyptian Liver Journal**. 4. 36-40, 2014.

ELHOSARY, Y. A.; SALEH, S. M.; EZZAT, W. M.; CLEVERT, D.-A. Diagnostic Accuracy of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) in Diagnosis of Liver Fibrosis among Egyptian Patients with Chronic HCV Infection. **Journal of Medical Sciences** , v. 4, n. 3, p. 374–380, 2016.

FAVERO, V.; FRASCA CANDIDO, R. R.; DE MARCO VERISSIMO, C.; et al. Optimization of the Helmintex method for schistosomiasis diagnosis. **Experimental Parasitology**, v. 177, p. 28–34, 2017.

FIERBINTEANU-BRATICEVICI, C.; ANDRONESCU, D.; USVAT, R.; et al. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 44, p. 5525–5532, 2009;

GIUFFRÈ, M.; MACOR, D.; MASUTTI, F.; et al. Spleen Stiffness Probability Index (SSPI): A simple and accurate method to detect esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. **Annals of Hepatology**, v. 19, n. 1, p. 53–61, 2019.

GOMES, E. C. S. et al. Transmissão Urbana Da Esquistossomose: Novo Cenário Epidemiológico Na Zona Da Mata De Pernambuco. **Revista Brasileira De Epidemiologia**, V. 19, N. 4, P. 822–834, 2016.

HELMY, A. A. Z.; HAMED, W. A.; MAATY, M. A. A. EL; KHALIFA, M. O.; ALLAM, E. H. Transient elastography (Fibroscan) in prediction of esophageal varices in hepatitis C virus-related chronic liver disease: An Egyptian experience. **Egyptian Liver Journal**, v. 6, n. 3, p. 43–47, 2016;

LEITE, L. A. C.; DOMINGUES, A. L. C.; LOPES, E. P.; et al. Relationship between splenomegaly and hematologic findings in patients with hepatosplenic schistosomiasis. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, n. 5, p. 332–336, 2013.

LI, S.; LI, G.; FU, D.; WANG, Y.; DANG, L. Liver fibrosis evaluation by ARFI and APRI in chronic hepatitis C. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 28, p. 9528–9533, 2014.

MARTINS, R. N.; CLEVA, R. D.; GOUVEIA, E. M.; GHOSN, N. B; HERMAN, P. Correlation between splenomegaly and thrombocytopenia in hepatosplenic schistosomiasis. **ABCD Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**. 23(4):254-258, 2010.

NASCIMENTO, M. A. DE J. Avaliação da concordância entre três métodos não-invasivos (APRI, FIB-4 e Elastografia) para diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com hepatites virais e esquistossomose mansônica. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina). **Universidade Federal de Sergipe**, 2017.

NASCIMENTO, A. DE J. M.; PALOMARES FILHO, G.; LIMA ANDRADE, M.; et al. Correlation Among Three Non-Invasive Methods (Apri, Fib-4 and Transient Elastography) To Evaluate Liver Function and Stiffness in Patients With Viral Hepatitis C or Schistosomiasis Mansoni. **Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology**, v. 47, n. 2, p. 100, 2018.

NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 13ª edição. **Editora Atheneu**. ISBN.:978-85-388-0715-5. 2016.

PINTO-SILVA, R. A.; DE QUEIROZ, L. C.; AZEREDO, L. M.; SILVA, L. C. DOS S.; LAMBERTUCCI, J. R. Ultrasound in schistosomiasis mansoni. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 4, p. 479–484, 2010.

RAMOS, D DE SOUZA. Elastografia hepatoesplênica para predizer varizes esofágicas em pacientes com hipertensão portal não cirrótica : estudo de acurácia diagnóstica. São Paulo, 2018. Dissertação(mestrado)--**Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. 2018.

RICHTER, J.; BODE, J. G.; BLONDIN, D.; et al. Severe liver fibrosis caused by *Schistosoma mansoni*: Management and treatment with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 6, p. 731–737, 2015;

RICHTER, J.; BOTELHO, M. C.; HOLTFRETER, M. C.; et al. Ultrasound assessment of schistosomiasis. **Zeitschrift fur Gastroenterologie**, v. 54, n. 7, p. 653–660, 2016.

SAFFIOTI, F. et al. Spleen Stiffness By Elastpqr Point Shear Wave Elastography Predicts Clinically Significant Portal Hypertension In Pbc. **Bmj Journal**, P. 1, 2019.

SANAR; SAÚDE, P. S. E. DE S. S. E. DE V. EM. Plano Integrado de Ações para o Enfretamento às Doenças Negligenciadas no Estado de Pernambuco/ SANAR (2015/2018). **Secretaria Estadual de Saúde**. Secretaria executiva de vigilância em saúde - Recife. 46p. 2ª ed., 2017.

SANTOS, J.C.; DÓRIA BATISTA, A.; MARIA MOLA VASCONCELOS, C.; et al. Liver ultrasound elastography for the evaluation of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: A cross-sectional study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 11, p. 1–9, 2018.

SILVA¹, P. C. V.; DOMINGUES, A. L. C. Aspectos epidemiológicos da esquistossomose hepatoesplênica no Estado de Pernambuco, Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 3, p. 327–336, 2011.

SILVA², C. C.; DOMINGUES, A. L.; LOPES, E. P.; et al. Schistosomiasis mansoni: ultrasound-evaluated hepatic fibrosis and serum concentrations of hyaluronic acid. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 105, n. 3, p. 233–239, 2011.

SILVA, M. B. A.; BARRETO, A. V. M. S.; OLIVEIRA, Y. V. DE; BEZERRA, S. D. C.; BISPO, B. A. J. Epidemiological profile of patients with schistosomiasis and associated pathologies in one Pernambuco hospital. **Revista Enfermagem Digital Cuidado e Promoção da Saúde**, v. 1, n. 1, p. 43–46, 2015.

SOUZA, F. P. C. DE; VITORINO, R. R.; COSTA, A. DE P.; et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 4, p. 300–7, 2011.

VEIGA, Z. S. T.; VILLELA-NOGUEIRA, C. A.; FERNANDES, F. F.; et al. Transient elastography evaluation of hepatic and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 29, n. 6, p. 730–735, 2017.

VERMEHREN, J.; POLTA, A.; ZIMMERMANN, O.; et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis. **Liver International**, v. 32, n. 5, p. 852–858, 2012.

VITORINO., R. R.; SOUZA, F. P. C. DE; COSTA., A. DE P.; et al. Schistosomiasis mansoni: diagnosis, treatment, epidemiology, prophylaxis and control. , **Revista Brasileira de Clínica Médica**. São Paulo, jan-fev v. 10, n. 1, p. 39–45, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Different type of schistosome.** <<https://www.who.int/schistosomiasis/epidemiology/table3/en/>> Acesso em: 19/12/2018 às 17:42.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO



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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Resolução 466/12)

Pesquisa: Avaliação da rigidez hepática e esplênica por elastografia para predição de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose mansônica

Pesquisadora: Caroline Louise Diniz Pereira

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes (UFPE)

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “**Avaliação da rigidez hepática e esplênica por elastografia para predição de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose mansônica**”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Caroline Louise Diniz Pereira (Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Avenida Professor Moraes Rego, s/n – Bloco “A” Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE, Cidade Universitária 50670-420, Recife – PE. Telefone: (81) 2126-8527. E-mail: carolineldp@gmail.com e está sob a orientação do Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes (81) 2126-3723 e co-orientação da Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues (81) 2126-3723.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Esta pesquisa tem como objetivo estudar pacientes com esquistossomose, diferenciando os graus de lesão no fígado e/ou baço através da análise dos exames de endoscopia e Elastografia de ondas de cisalhamento pontual (pSWE) (Exame de imagem não invasivo, que será possível ter imagens do fígado e do baço sem causar

dor ou ferimentos, tendo o funcionamento como um ultrassom) juntamente com a análise de suas enzimas hepáticas através do exame laboratorial de sangue (Exames de sangue que informam como está o funcionamento do fígado). Será necessária a coleta de 8mL de sangue – 2 tubos - de uma veia para realizar os exames laboratoriais. Os materiais que serão utilizados na coleta de sangue são estéreis e descartáveis, para que não haja risco de contaminação.

Será necessária apenas uma coleta de sangue. No entanto, caso haja problemas com a amostra de sangue coletada, como material insuficiente ou quebra de tubos, o senhor (a) será convidado a participar de uma nova coleta. A coleta de sangue no braço poderá acarretar uma leve dor e pequenos hematomas (pequenas manchas arroxeadas causadas pelo pequeno acúmulo de sangue que saiu da veia) contudo, não comprometerá a sua saúde. Para amenizar os riscos, a coleta será realizada por profissionais experientes que tomarão os cuidados necessários para diminuir o risco de que o local onde a veia for mexida fique arroxeadado e/ou dolorido.

Os benefícios diretos que os participantes terão será a análise comparativa dos exames avaliando-se sua efetividade na predição de varizes esofágicas sem nenhum custo, e como benefício indireto a contribuição para o desenvolvimento e implementação de um método diagnóstico para varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose, fibrose no fígado e/ou baço, minimamente invasivo.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados de prontuário coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo e no computador pessoal dos pesquisadores, sob a responsabilidade da pesquisadora Caroline Louise Diniz Pereira e Prof. Dr. Edmundo Lopes, no endereço (profissional e pessoal da pesquisadora principal) acima informado, pelo período de no mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 e-mail:cepccs@ufpe.br).**

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo "**Avaliação da rigidez hepática e esplênica por elastografia para predição de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose mansônica**", como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Recife, _____ de _____ de 201 ____.

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Testemunha 1

Testemunha 2

APÊNDICE B: FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Data: ____/____/____

Prontuário: _____ Nome: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____ **Sexo:** FEM MASC

Idade: ____ DN: _____ **Etnia:** Parda - Negro - Branco - Indígena - Outro: _____

Estado Civil: SOLT. CAS. VIÚV. **Escolaridade:** Analfabeto - Alfabeto Func.- 1º grau - 2º grau - 3º grau

Telefones: _____

Antecedentes:

Banhos de rio: N S Último contato há ____ anos - meses - atualmente. Local: _____

Trat. prévio p/ esquis: N S Quando: há ____ anos - meses Quantas vezes: _____

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

Hemotransfusão: N S Qtdd: _____; Quando: há ____ anos - meses

Passado de icterícia: N S Alcoolismo: N ____ S ____ Volume: _____

Drogas: N S DST'S E HEPATITES: N S Qual(is): _____

Antecedentes familiares: _____

Doenças recentes (vírus): N S Qual? _____

Outras Doenças / Observações:

Exame Físico:

Peso: ____ Altura: _____

Exames Laboratoriais: Coletado Data ____/____/____

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

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

ALT: _____ AST: _____ BTF: _____ FA: _____ GGT: _____ ALB: _____

Outros: _____.

Avaliação Ultrassonográfica:

Fibrose periportal: _____/_____/_____

Tamanho do fígado: _____ RIM ESQ.: _____ RIM DIR: _____

Lobo esquerdo: Longitudinal _____ Ântero-posterior _____

Lobo direito: LAA _____; LHC _____

Irregularidade da superfície hepática:

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

Padrão:

A: _____ B: _____ C: _____ CD: _____ D: _____
DC: _____ E: _____ EC: _____ F: _____ FC: _____
X: _____ Y: _____ Z: _____

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: _____

CONCLUSÃO: _____

pSWE:

BAÇO: MEDIDAS: /

FÍGADO: MEDIDAS: /

MEDIANA:

MEDIANA:

TAXA DE SUCESSO:

TAXA DE SUCESSO:

IQR:

IQR:

Outras observações: _____

ANEXO A - ARTICLE SENT TO JOURNAL

Evaluation of schistosomiasis mansoni morbidity by hepatic and splenic elastography

Caroline Louise Diniz Pereira¹, Joelma Carvalho Santos¹; Raissa Melo Arruda²; Milena Lima Rodrigues¹; Eduardo Sampaio Siqueira³; Roberto Souza Lemos¹; Andrea Dória Batista³; Ana Lúcia Coutinho Domingues^{1,3}; Edmundo Pessoa Lopes^{1,3}.

1. Postgraduate Program in Tropical Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.
2. Medical Student Graduate – Center of Medical Sciences, UFPE, Recife, Brazil.
3. Gastroenterology Service, Hospital das Clínicas, UFPE, Recife, Brazil.

ABSTRACT

In patients with hepatosplenic form of schistosomiasis mansoni, it is fundamental to evaluate the disease morbidity, reflected by the severity of the periportal fibrosis (PPF), the caliber of the portal and splenic vein, and the size of the spleen, as analyzed by ultrasonography (US). There is a WHO protocol (Niamey) that classifies PPF in six patterns. However, US equipment and an experienced examiner are not always available in endemic areas. We aimed to evaluate the morbidity of schistosomiasis by hepatic and splenic point-shear wave elastography (pSWE) and relate this to US parameters. Through the US the PPF pattern, the diameter of the portal and splenic veins, and the size of the spleen were evaluated. Then, liver and spleen pSWEs were carried out using the same equipment in 74 patients. As the PPF pattern progressed, there was a significant increase in the values: splenic pSWE, spleen longitudinal length and splenic vein diameter. Significant correlations between splenic pSWE with longitudinal and transverse length of the spleen; and the portal and splenic veins diameter were observed. Nonetheless, these data were not observed with hepatic

pSWE. In conclusion, the splenic pSWE revealed potential for morbidity evaluation in schistosomiasis mansoni.

Key-words: elastography; schistosomiasis, ultrasonography, fibrosis; portal hypertension.

INTRODUCTION

In developing countries, schistosomiasis represents one of the main health risks to rural populations and those on the outskirts of cities. Even though most patients with *Schistosoma mansoni* infection are asymptomatic, 7 to 10% of those infected progress to the most severe forms of the disease [1] The eggs produce granulomas and scar nodules in the organs where they are deposited, especially in the walls of the intestine and liver [2].

The ultrasonography (US) scan has enabled diagnosis of the hepatic form in endemic areas [2,3]. In this form, a deposit of parasite eggs occurs in the terminal branches of the portal vein causing the formation of granulomas and leading to fibrosis around the portal branch, designated as periportal fibrosis (PPF) or Symmers fibrosis [4,5].

The hepatic form can progress to the most severe form, the hepatosplenic, either because of an increase in the number of eggs due to reinfections or by the host's exacerbated immune response [4,5,6]. The presence of adult worms in the mesenteric vessels/portals and the circulation of their eggs promote sufficient immune stimulation, inducing splenomegaly (primary) by hyperplasia of the reticuloendothelial system [7,8]. Both the obstruction resulting from the deposit of eggs in the terminal branches of the intrahepatic portal vein and the hyperflow from splenomegaly causes pre-sinusoidal portal hypertension and the opening of collateral circulation [8,9]. Among the collateral vessels, esophageal varices can appear, which can rupture and culminate in upper gastrointestinal bleeding [10].

To evaluate schistosomiasis mansoni morbidity, especially the intensity of the PPF pattern, the size of the spleen and the caliber of the portal and splenic veins, a US scan of the abdomen is the commonly used technique. However, the US scan requires an experienced examiner, often not available in more remote and endemic

areas for schistosomiasis [11,12]. Also, the US is operator-dependent exam. Faced with these US difficulties, other imaging techniques have been reported in the literature for an immediate, simple, effective and objective interpretations.

Point shear wave elastography (pSWE) involves software and hardware inserted in the conventional US equipment. A measure of stiffness is obtained by the emission of a high intensity acoustic pulse capable of penetrating and deforming the tissue, generating a shear wave with propagation to the adjacent tissue. Then, a new ultrasonic pulse, measures the speed of propagation of this wave, in meters per second (m/s) through the doppler effect [13]. Hepatic fibrosis measurement or liver stiffness (LS) by pSWE is related to METAVIR score and is included in guidelines, mainly for the analysis of hepatic fibrosis in chronic viral hepatitis by viruses B and C [13,14]. More recently, some studies have described the use of spleen elastography or spleen stiffness (SS) measurement in the evaluation of morbidity and portal hypertension parameters in patients with cirrhosis associated with viral hepatitis [15,16].

However, only two studies evaluated the PPF pattern relating to elastography in patients with schistosomiasis mansoni [9,17]. One of these two studies also evaluated splenic elastography, but by transient elastography [17]; the other one evaluated only the LS [9]. The objective of this present study was to evaluate the morbidity of Schistosomiasis mansoni by both hepatic and splenic pSWE, using the Niamay Protocol and other US parameters of portal hypertension as standard.

MATERIALS AND METHOD

This is a prospective, cross-sectional and analytical study, performed with adult patients with schistosomiasis mansoni, to evaluate the disease morbidity through hepatic and splenic pSWE.

PATIENTS

The selection of patients was made in the Schistosomiasis outpatient clinic of the Gastroenterology Service of Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de

Pernambuco (HC/UFPE), Brazil, between December 2018 and November 2019. This study was approved by the Ethics Committee on Research Involving Human Subjects of the Health Sciences Center of UFPE, Recife, Brazil (Approval nº 3.071.604 / 2018). All patients were adults and were asked to sign informed consent forms.

Inclusion criteria were: patients diagnosed with schistosomiasis mansoni, based on clinical history of contact with fresh water sources from endemic areas, reports of prior treatment with praziquantel, along with US findings of PPF. Exclusion criteria were: splenectomized patients or those with fatty liver disease, patients without fibrosis or with very mild fibrosis (pattern A or B), cirrhosis, hepatocellular carcinoma, patients with hepatitis B or C virus markers or other liver diseases, history of drug-induced liver aggression or alcohol abuse. After pSWE, patients with interquartile range (IQR) measurements greater than 30% of the median value were also excluded.

PROCEDURE

All patients included were submitted to abdominal US after an 8-hour fast, then each person was examined by the same experienced operator (ALCD). During the US, the PPF was evaluated by the Niamey classification, according to the location in the liver parenchyma. A comparison was made with a pictorial image pattern: pattern C (peripheral fibrosis), D (central), E (advanced) and F (very advanced). The US equipment used was the Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) with a 6 MHz transducer for US and pSWE. Subsequently, patients underwent splenic and hepatic pSWE, using the same equipment.

The patients were placed in the supine position for US examination and hepatic (right lobe) and splenic pSWE, with the right and left arm in maximal abduction in order to increase the intercostal acoustic window. The measurements were then performed using Virtual Touch Quantification (VTQ). The region of interest (ROI) was positioned for the LS evaluation, at least 2.0 cm from the hepatic capsule, free of large liver vessels, bile ducts and fibrosis. The spleen size was measured with the patient taking a deep breath to increase the visibility of the spleen. The longitudinal and transverse diameter of the spleen was measured in the same plane. Spleen stiffness (SS), was measured in a region far from large vessels, 1-2 cm from the capsule. For each patient,

10 valid shear wave speed (SWS) measurements were performed, and the results were expressed as the median value of the total measurements (m/s). Recorded results were defined as those with an interquartile range (IQR) below 30% of the mean value and a success rate of at least 60%.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics software, version 25 for Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The normality of the data distribution was verified through the D'Agostino-Pearson test and descriptive analyses of frequency, mean, median, pattern deviation and interquartile range of the variables were carried out. For the frequency analysis between the groups, the chi-square test was used. Comparison between the means of the variables with normal distribution was made using the unpaired t test, for the analysis of the distribution of non-parametric variables, the Shapiro-Wilk normality test < 0.05 ; comparison between the medians of the nonparametric variables was made using the Mann-Whitney test. Pearson's test was used to analyze the correlations. In addition, after constructing a receiver operating characteristic (ROC) curve and evaluating the area under the curve (AUC), the most appropriate cutoff points to predict significant PPF were selected. The performance of pSWE was assessed using the values of sensitivity, specificity, and positive (LR+) and negative (LR-) likelihood ratios.

RESULTS

This study included 80 patients, but 6 patients were excluded because they had an interquartile range above 30% of the median elasticity, 5 on the liver pSWE and 1 on the spleen pSWE. Among the 74 included, 40 were men (54.1%), with an average age of 53.4. According to the Niamey classification, of the 74, 18 patients (24.32%) had peripheral fibrosis (pattern C), 14 (18.91%) central fibrosis (pattern D) and 42 (56.74%) advanced or very advanced fibrosis (pattern E and F, respectively).

Due to the reduction in the number of patients in each subgroup, after performing the US, and the less severity of PPF from the C pattern, the patients were separated into two subgroups: C (mild PPF) and D/E/F (significant PPF) for some of the data.

Portal vein diameter measurement was not possible in five patients, due to thrombosis recanalization. Thus, these patients were excluded from the analysis of splenic vein caliber, splenic elastography and spleen size. In three patients, the splenic vein caliber was not measured or registered in the study protocol, and these were excluded from splenic vein analyzes.

Table 1 describes demographic and clinical characteristics, US parameters and LS and SS by pSWE in patients with schistosomiasis mansoni included in this study.

Table 2 describes the US parameters and hepatic and splenic pSWE data of all 74 patients according to periportal fibrosis (Niamey's classification): C; D; E+F, obtained by US. The Figure 1 shows the medians of the SS by pSWE, according to the PPF pattern by the Niamey classification in 69 patients with schistosomiasis mansoni.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics, ultrasound parameters and liver and splenic stiffness by pSWE of 74 patients with schistosomiasis mansoni, Pernambuco, Brazil, 2020.

Characteristics	Total
Sex (n, %)	
Male	40 (54.1)
Female	34 (45.9)
Age (years)*	53.4 ± 14.0
Upper GI bleeding (n, %)	21 (28.4)
Clinical form	
Hepatointestinal	13 (17.6)
Hepatic	8 (10.8)
Hepatosplenic	53 (71.6)
Niamey patterns	
C	18 (24.3)
D	14 (18.9)
E+F	42 (56.8)
Liver stiffness	
Median (m/s)	1.43 (1.17-1.78)
IQR (m/s)	0.19 (0.12-0.29)
Splenic stiffness	
Median (m/s)	3.27 (2.79-3.61)
IQR (m/s)	0.38 (0.24-0.52)
Longitudinal spleen* (cm)	13.90 ± 4.04
Transverse spleen* (cm)	5.09 ± 1.81
Portal vein (cm)	1.14 ± 0.25
Spleen vein (cm)	0.82 ± 0.30

* Values in mean ± SD, the other values are in median (P₂₅-P₇₅).

Table 2 - Parameters of hepatic and splenic stiffness by pSWE and ultrasonography of patients with schistosomiasis, according to the pattern of periportal fibrosis, using the Niamey classification, Pernambuco, Brazil, 2020.

Characteristics	Periportal fibrosis pattern			p1	p2	p3
	C (n = 18)	D (n = 14)	E + F (n = 42)			
Liver stiffness (N=74)						
Median (m/s)	1.29 (0.98-1.61)	1.26 (1.05-1.79)	1.53 (1.24-1.87)	0.834 ^b	0.064 ^b	0.100 ^b
IQR (m/s)	0.14 (0.08-0.26)	0.18 (0.09-0.30)	0.21 (0.15-0.31)	0.493 ^b	0.055^b	0.329 ^b
Splenic stiffness (N = 69)						
Median (m/s)	2.97 (2.33-3.36)	3.20 (2.57-3.36)	3.54 (3.08-3.87)	0.535 ^b	0.003^b	0.007^b
IQR (m/s)	0.27 (0.16-0.47)	0.42 (0.28-0.48)	0.42 (0.27-0.54)	0.173 ^b	0.055 ^b	0.854 ^b
Longitudinal spleen (N = 69)	10.15 ±3.69	13.35 ±3.66	15.66 ±3.06	0.023^a	<0.001^a	0.030^a
Transverse spleen (N = 69)	3.84 ±1.37	4.67 ±1.17	5.74 ±1.84	0.090 ^a	<0.001^a	0.055^a
Portal vein* (N = 69)	0.98 ±0.18	1.12 ±0.22	1.23 ±0.25	0.062 ^a	<0.001 ^a	0.162 ^a
Spleen vein (N = 66)	0.51 (0.45-0.67)	0.67 (0.56-0.79)	0.94 (0.74-1.20)	0.029^b	<0.001^b	0.001^b

Values in mean ± SD, the other values are in median (P₂₅-P₇₅), with Shapiro-Wilk normality test < 0.05 indicating non-parametric distribution of variables.

^aTest t not paired; ^bMann-Whitney test; ¹p value of tests comparing pattern C x D; ² pattern C x E+F; ³ pattern D x E+F.

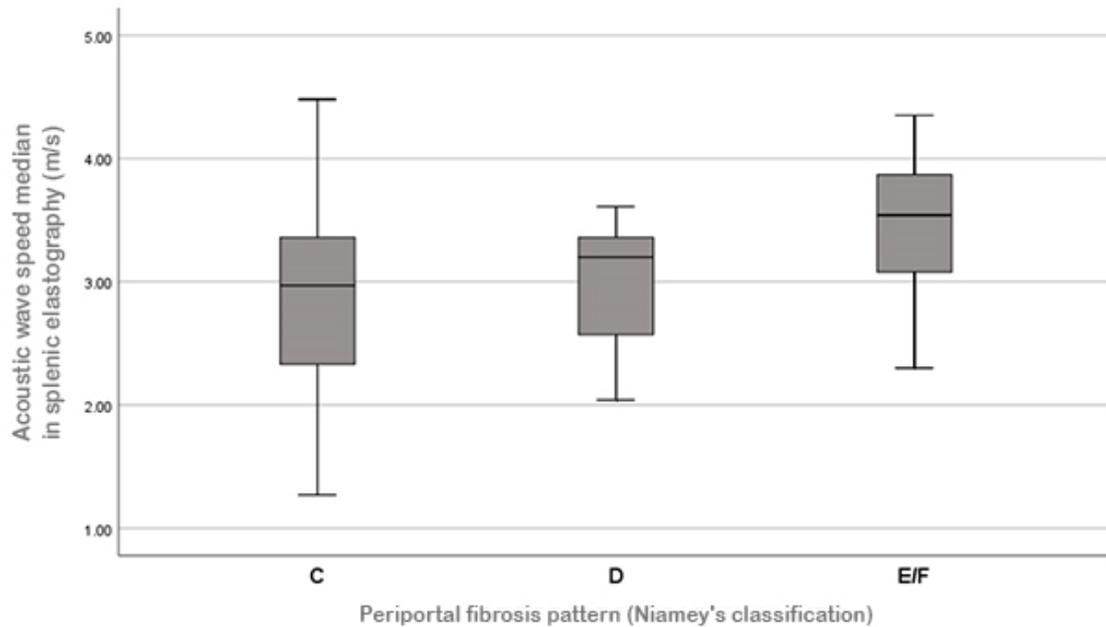


Figure 1 - Median of acoustic wave speed (m/s) emitted by splenic pSWE according to the periportal fibrosis pattern (Niamey's classification) in 69 patients with schistosomiasis mansoni, Pernambuco, Brazil, 2020. ($r = 0.149$; $p = 0.222$).

The evaluation of liver and splenic stiffness, with the patients divided into two groups (mild and significant) according to PPF pattern in Niamey's classification, is described in Table 3. Through LS by pSWE, there were no differences ($p = 0.149$) found in the medians of the acoustic wave speed between patients with mild PPF (1.30 m/s; IQR: 0.08 - 0.26) and those with significant PPF (1.44 m/s; IQR: 0.15 - 0.31). However, evaluation of the SS by pSWE showed differences ($p = 0.011$) between the medians of the acoustic wave speed of patients with mild PPF (2.97 m/s; IQR: 0.16 - 0.47) and those with significant PPF (3.37 m/s; IQR: 0.27 - 0.54), as shown in Table 3.

Table 3 - Liver and splenic stiffness by pSWE parameters and ultrasonography data according to the periportal fibrosis pattern (Niaimey classification), dividing the patients with schistosomiasis in two groups: Mild (C pattern) and Significant (D+E+F pattern) periportal fibrosis, Pernambuco, Brazil, 2020.

Characteristics	Periportal fibrosis pattern				p1
	Mild (C)		Significant (D+E+F)		
Liver stiffness (N=74)					
Median (m/s)	1.30	(0.99-1.59)	1.44	(1.19-1.85)	0.149 ^b
IQR (m/s)	0.14	(0.08-0.26)	0.21	(0.15-0.31)	0.056 ^b
Splenic stiffness (N=69)					
Median (m/s)	2.97	(2.33-3.36)	3.37	(2.94-3.69)	0.011^b
IQR (m/s)	0.27	(0.16-0.47)	0.42	(0.27-0.54)	0.050 ^b
Longitudi spleen (N = 69)	10.15	±3.69	15.0	±3.34	0.023^a
			7		
Transver spleen*(N = 69)	3.84	±1.37	5.47	±1.75	<0.001^a
Portal vein* (N = 69)	0.98	±0.18	1.20	±0.24	0.001^a
Spleen vein (N = 66)	0.51	(0.45-0.67)	0.82	(0.67-1.11)	0.001^b

Values in mean ± SD, the other values are in median (P₂₅-P₇₅), with Shapiro-Wilk normality test <0.05 indicating non-parametric distribution of variables.

^aTest t not paired; ^bMann-Whitney test

In addition, evaluation of the correlations between LS by pSWE and the longitudinal length of the spleen ($r = 0.008$; $p = 0.948$) and transversal ($r = 0.063$; $p = 0.608$); and the portal vein diameter ($r = -0.147$; $p = 0.228$) and the splenic vein diameter ($r = -0.064$; $p = 0.594$), no significant results were observed.

However, evaluating the correlations between SS by pSWE and longitudinal ($r = 0.428$; $p < 0.001$) or transverse ($r = 0.283$; $p = 0.018$) length of the spleen; and the

portal vein diameter ($r = 0.247$; $p = 0.040$) and the splenic vein diameter ($r = 0.476$; $p < 0.001$), significant results were observed. Figure 2 shows the correlation curve between the acoustic wave speed (m/s) emitted by the spleen pSWE and the splenic vein diameter (cm) in 66 patients with schistosomiasis.

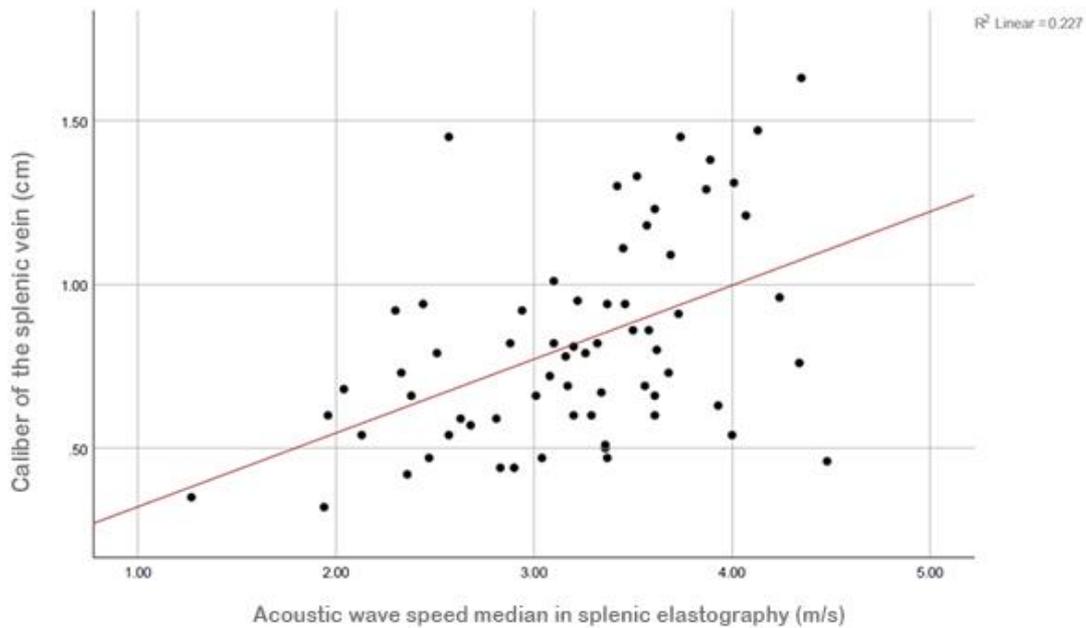


Figure 2 - Correlation curve between the acoustic wave speed median in splenic pSWE (m/s) and the splenic vein caliber (cm) in 66 patients with Schistosomiasis mansoni, Pernambuco, Brazil, 2020.

Applying the cut-off points found in the ROC curve of liver pSWE, it appears that 12 of the 74 patients (16.2%) had speed equal to or below the cut-off point (1.02 m/s), and of these, 4 (33.3%) had mild PPF. Among the 21 patients who had an acoustic wave speed greater than the cut-off point (1.67 m/s), 18 patients (85.7%) had significant PPF, pattern D/E/F in the Niamey classification. Among the 41 patients who presented acoustic wave speed above the lower cut-off point and below or equal to the upper cut-off point, that is, in the indeterminate zone, 11 patients (26.8%) had mild PPF and 30 patients (73.2%) had significant PPF.

The best cut-off point in LS to exclude significant PPF was 1.02 m/s or less, with AUC of 0.620 and sensitivity, positive likelihood ratio and accuracy of 89.3%, 1.34 and 75.7%, respectively. While to confirm the significant PPF, the best cutoff point was above 1.67 m/s, with AUC of 0.620 and specificity, positive likelihood ratio and accuracy of: 83.3%, 1.93 and 44.6%, respectively.

The best cut-off point in splenic pSWE used to exclude significant PPF was equal to or less than 2.73 m/s, with AUC of 0.703 and sensitivity, positive likelihood ratio and accuracy of 82.4%, 1.48 and 72.5%, respectively. While to confirm significant PPF, the best cut-off point was above 3.37 m/s with AUC of 0.703 and specificity, positive likelihood ratio and accuracy of 83.3%, 2.94 and 58.0%, respectively (Figure 3).

Application of the cut-off points found in the ROC curve of splenic pSWE showed that 17 of the 69 patients (24.6%) had speed equal to or below the cut-off point (2.73 m/s), and of these, 8 (47.0%) had mild PPF. Among the 28 patients who had an acoustic wave speed higher than the cut-off point (3.37 m/s), 25 patients (89.2%) had significant PPF, pattern D/E/F in the Niamey classification. Among the 24 patients who had acoustic wave speed above the lower cut-off point and below or equal to the upper cut-off point, that is, in the indeterminate zone, 7 patients (29.2%) had mild PPF and 17 patients (70.8%) had significant PPF.

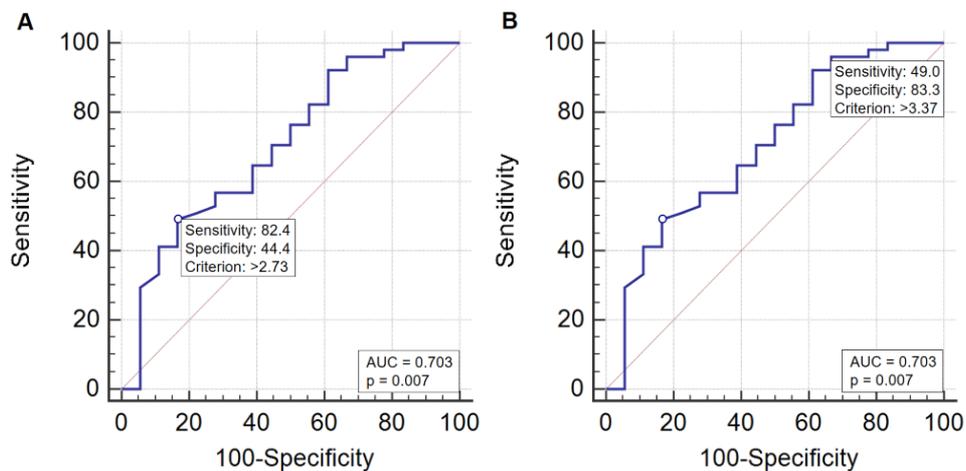


Figure 3 - Receiver operating characteristic (ROC) curve of acoustic wave speed (m/s) in the splenic pSWE of 69 patients with schistosomiasis, Pernambuco, Brazil, 2020. A) Cut-off point > 2.73 B) Cut-off point > 3.37

DISCUSSION

In the last few years, hepatic elastography has emerged as the method of choice in the evaluation of fibrosis in chronic liver diseases, especially in chronic hepatitis from the C virus [13,14]. Additionally, studies relating the use of SS in the evaluation of morbidity and portal hypertension parameters in patients with cirrhosis associated with viral hepatitis have also been published [15,16].

Up to the date of this study, only two studies have been published which evaluated the PPF of schistosomiasis mansoni using hepatic elastography, with the Niamey classification as the gold-standard [9,17]. Veiga et al., 2017 [17] evaluated 30 patients with chronic C hepatitis, 30 with hepatosplenic schistosomiasis and 17 controls. Among the schistosomiasis patients, 7 had pattern B, 8 pattern C and 14 pattern D. This author did not find association between the values of the transient elastography of the liver and the PPF pattern [17]. This may be because the number of patients was not sufficient to show differences in LS between the patterns of PPF in Niamey's classification. In addition, it is worth noting that the values of LS of

schistosomiasis may have been lower than those of cirrhotics due to diffuse fibrosis invasion of the liver parenchyma [17].

In 2018, a study evaluated the PPF by hepatic pSWE in 358 patients with schistosomiasis, revealing that liver pSWE could be useful in the diagnosis of advanced forms of schistosomiasis mansoni [9]. It was observed that hepatic pSWE was able to differentiate accurately mild PPF from significant PPF, showing that the value below the cutoff 1.11 m/s would remove significant PPF and that the value above the cutoff 1.39 m/s would confirm the presence of significant PPF (D+E+F patterns), with AUC = 0,719 and $p < 0,001$.

In the present study, however, no differences were found between the hepatic pSWE according to the patterns of PPF in Niamey's classification (Table 2), not even when we divided the patients into two groups (Table 3). The absence of differences was certainly due to the smaller number of patients compared to the previous study published in 2018, involving a higher number of patients.

Recently studies on the spleen elastography have been published, in particular, regarding the evaluation of portal hypertension and its consequences. Prospective and well-designed studies with splenic transient elastography have been able to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis related to the hepatitis C virus [15,16]. Additionally, Tomokuni et al., 2017 [18], evaluated the SS in patients with liver cirrhosis without a defined cause using pSWE to predict mortality and decompensation of liver disease. They observed that SS by pSWE was able to predict death in about 76% of patients and 70% in patients with liver decompensation disease. The study by Ferraioli et al., 2014 [19] identified through pSWE of the spleen, that the values of the shear wave in healthy individuals varied between 2.38 m/s and 2.49 m/s, whereas in our study found values between 2.79 m/s and 3.61 m/s in patients with schistosomiasis mansoni.

In this study, we were able to verify that values of SS by pSWE were better than LS by pSWE in the PPF evaluation. In fact, it was not possible to distinguish pattern C from pattern D, but splenic pSWE was able to isolated both patterns C and D from E+F. Perhaps, the number of patients with pattern C was too small to reveal greater

differences. However, it was possible to distinguish clearly patients with mild PPF (pattern C) from those with advanced PPF (patterns D+E+F), both by splenic and hepatic pSWE. Thus, in the clinical practice, these data are very interesting.

Through the ROC curve with the lower and upper cutoff points of the wave speed set with the spleen pSWE (2.73 m/s and 3.37 m/s), satisfactory performance of the method was verified, with an AUC of 0.703, correctly classifying about 90% of patients with significant PPF.

In clinical practice, the results that we obtained were quite relevant to identify and monitor patients with more advanced PPF (D/E/F patterns) for referral services and inaccessible endemic areas or when an experienced ultrasonograph operator was not available.

Additionally, as in the study by Veiga et al. 2017 [17], we also observed an association between higher values of SS in association with the increase in the diameter of both the portal and the splenic veins, as well as with an increase in the size of the spleen. In fact, a recent study found that patients with splenomegaly had a higher shear wave speed on splenic elastography than those without splenomegaly, suggesting a direct relationship between the spleen size and SS [20]. It is worth remembering that, as in schistosomiasis, a massive (primary) splenomegaly occurs due to hyperplasia of the reticuloendothelial system. In this case, there is an increase in blood flow in the splenic vein and, consequently, an increase in portal pressure, in addition to the obstructive process resulting from intrahepatic granulomas [2,6,8]. Thus, there is an increased resistance to blood flow in the splenic vein and also the increase of portal pressure.

The pathophysiology of portal hypertension in schistosomiasis should foster more changes in splenic parenchyma stiffness than in cirrhosis, since the spleen undergoes passive congestion (without hyperplasia) in cirrhosis. In principle, the spleen should be more accurate than the hepatic elastography for evaluating the liver disease morbidity in patients with schistosomiasis mansoni, as has also been described in cirrhosis [21,22].

Two recent studies evaluated the future prospects for splenic elastography and concluded that the measurement of SS should enter the propaedeutic arsenal as a useful and non-invasive instrument to predict the presence of complications associated with portal hypertension in patients with cirrhosis [22,23]. According to our findings, the SS, as it is simpler and because it is less dependent on the examiner's experience, could also be used in clinical practice in endemic areas for determining schistosomiasis, particularly in places where qualified professionals are not available to assess the morbidity of the disease.

Some studies have described lower success rates for measuring the spleen elastography compared to measuring the liver, especially in patients who have not suffered splenomegaly [24,25]. However, other authors describe similar success rates in the measurements of elastography of both the liver and spleen [26]. In our study, we did not encounter a high failure rate in the measurements of hepatic or splenic pSWE, probably because in our schistosomiasis patients, splenomegalies are frequently perceived.

Moreover, a recent study in patients with chronic hepatitis C described the liver inflammation as a confounding factor for SS measurement, suggesting to paying attention to serum aminotransferases levels (27). Nevertheless, inflammation on liver parenchyma is not found in patients with schistosomiasis mansoni, as is observed in chronic viral liver diseases.

One of the limitations of this study may have been the small number of patients with mild PPF (pattern C), which could have induced a disproportion in statistical analysis. Certainly, this is due to the fact that our study was carried out in hospital of reference for the treatment of patients with the most severe form of schistosomiasis and with the highest disease morbidity.

In conclusion, splenic pSWE revealed great potential on morbidity evaluation in schistosomiasis mansoni, being associated with the PPF pattern and the parameters indicative of portal hypertension, observed in US scan. Nonetheless, hepatic pSWE did not perform as well. Further studies involving a larger number of patients will be necessary to confirm these findings.

REFERENCES

1. Brasil, M da S. Vigilância da Esquistossomose Mansonii: diretrizes técnicas. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Departamento de Vigilância Epidemiológica*. 2014: 146: p.: il.
2. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018; 4: 1–19.
3. Barreto AVMS, Alecrim VM, Medeiros TB De, Domingues ALC, Lopes EP, Martins JRM, et al. New index for the diagnosis of liver fibrosis in Schistosomiasis mansoni. *Arq Gastroenterol*. 2017; 54: 51–56.
4. Elbaz T, Esmat G. Hepatic and Intestinal Schistosomiasis: *Review J Adv Res*. 2013; 4: 445–452.
5. Andrade ZA. Schistosomiasis and liver fibrosis: Review Article. *Paras Immunol*. 2009; 31: 656–663.
6. Colley DG, Secor WE. Immunology of human schistosomiasis. *Paras Immunol*. 2014; 36: 347–357
7. Domingues ALC, Coutinho AD. Reduction of morbidity in hepatosplenic Schistosomiasis mansoni after treatment with praziquantel: a long term study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1990; 23: 101-107.
8. Coutinho, AD. Hemodynamic Studies of Portal Hypertension in Schistosomiasis. *Am J Med*. 1968; 44: 547–556.
9. Carvalho Santos J, Dória Batista A, Mola Vasconcelos C, Souza Lemos R, Romão de Souza Junior V, Dessein A, et al. Liver ultrasound elastography for the evaluation of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: A cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12: 1–9.
10. Leite LAC, Pimenta Filho AA, Ferreira RCS, Fonseca CSM, Santos BSd, Montenegro SML, et al. Splenectomy Improves Hemostatic and Liver Functions in Hepatosplenic Schistosomiasis Mansoni. *PLoS ONE*. 2015; 10: 1–10.
11. Richter J, Domingues AL, Barata CH, Prata AR, Lambertucci JR. Report of the Second Satel- lite Symposium on Ultrasound in Schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001; 96: 151–156.
12. el Scheich T, Holtfreter MC, Ekamp H, Singh DD, Mota R, Hatz C, et al. TheWHO ultrasonography proto- col for assessing hepatic morbidity due to

- Schistosoma mansoni. Acceptance and evolution over 12 years. *Parasitol Res.* 2014; 113: 3915–3925.
13. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in Med.* 2013; 34: 169–184.
 14. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.* 2015; 63: 237–264.
 15. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 164–170.
 16. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchireggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterol.* 2012; 143: 646–654.
 17. Veiga ZST, Villela-Nogueira CA, Fernandes FF, Cavalcanti MG, Figueiredo FA, Pereira JL, et al. Transient elastography evaluation of hepatic and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29: 730–735.
 18. Tomokuni J, Sahara A, et al. Measurement of Spleen Stiffness With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Predicts Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15: 1782-1790.
 19. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, Zicchetti M, Bernuzzi S, Salvaneschi L, et al. Ultrasound point shear wave elastography assessment of liver and spleen stiffness: Effect of training on repeatability of measurements. *Eur Radiol.* 2014; 24: 1283-1289.
 20. Cho YS, Lim S, Kim Y, Sohn JH, Jeong JY. Spleen Stiffness Measurement Using 2-Dimensional Shear Wave Elastography: The Predictors of Measurability and the Normal Spleen Stiffness Value. *J Ultrasound Med.* 2019; 38: 423–431.
 21. Vermehren J, Polta A, Zimmermann O, Herrmann E, Poynard T, Hofmann WP, et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2012; 32: 852–858.

22. Gibiino G, Garcovich M, Ainora ME, Zocco MA. Spleen ultrasound elastography: State of the art and future directions - A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23: 4368–4381.
23. Giuffrè M, Macor D, Masutti F, Abazia C, Tinè F, Bedogni G, et al. Spleen Stiffness Probability Index (SSPI): A simple and accurate method to detect esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2019; 19: 53–61.
24. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Möller P, Görtzen J, et al. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: A prospective multicentre study. *Liver Int.* 2017; 37: 396–405.
25. Grgurević I, Bokun T, Mustapić S, Trkulja V, Heinzl R, Banić M, et al. Real-time two-dimensional shear wave ultrasound elastography of the liver is a reliable predictor of clinical outcomes and the presence of esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Croat Med J.* 2015; 56: 470–481.
26. Elkrief L, Rautou P-E, Ronot M, Lambert S, Burgio MD, Francoz C, et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiol.* 2015; 275: 589–598.
27. Giuffrè M, Fouraki S, Campigotto M, Colombo A, Visintin A, Buonocore MR, et al. Alanine aminotransferase and spleno-portal dynamics affect spleen stiffness measured by point shear-wave elastography in patients with chronic hepatitis C in the absence of significant liver fibrosis. *J Ultrasound.* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00456-9>.

ANEXO B - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP CCS

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ HEPÁTICA E ESPLÊNICA POR ELASTOGRAFIA PARA PREDIÇÃO DE VARIZES ESOFÁGICAS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Pesquisador: Caroline Louise Diniz Pereira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 97224718.3.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.071.604

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa da Mestranda CAROLINE LOUISE DINIZ PEREIRA, orientada pelo Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes e co-orientada pela Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues, com a finalidade de elaboração de dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do grau de Mestre.

A avaliação da fibrose hepática é essencial em todas as doenças hepáticas porque o prognóstico da doença e as decisões de tratamento geralmente dependem de sua gravidade. A biópsia do fígado ainda é considerada o "padrão-ouro" para avaliação da fibrose hepática, apesar de ser um método invasivo e não totalmente livre de riscos. Em virtude destas complicações, métodos não-invasivos vem sendo utilizados para a avaliar o grau de fibrose hepática tanto em cirróticos como em esquistossomóticos.

A avaliação da rigidez do baço e fígado por meio de um método não invasivo, rápido e que possui boa reprodutibilidade como o pSWE pode ser preditivo para a avaliação da presença e da gravidade de varizes esofágicas em pacientes que já apresentaram ou não sangramento varicoso, oferecendo à estes pacientes, um melhor acompanhamento e como consequência refletindo em sua qualidade de vida frente à diferentes possíveis complicações com a esquistossomose.

O estudo será do tipo transversal prospectivo e irá comparar os dados obtidos pela elastometria através do método pSWE e a presença e grau das varizes de esôfago, avaliada por exame endoscópico realizado no máximo 1 (um) ano antes da realização da elastometria, e aos padrões ultrassonográficos de Fibrose periportal (FPP).

Serão estudados 100 pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica, maiores de 18 anos atendidos no ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), que possuam indicação de realizar endoscopia para avaliação de varizes de esôfago.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL:

Utilizar a elastografia hepática e a esplênica para predição de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose mansônica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Comparar a elastografia hepática com a esplênica na predição de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose mansônica;

Relacionar o tamanho do baço e a elastografia esplênica com o padrão de fibrose hepática de acordo com a classificação de Niamey;

Relacionar a elastografia esplênica com marcadores sanguíneos de fibrose hepática como o APRI e o FIB-4.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios diretos para os participantes serão a análise comparativa dos exames avaliando-se sua efetividade na predição de varizes esofágicas sem nenhum custo, e como benefício indireto a contribuição para o desenvolvimento e implementação de um método diagnóstico de varizes esofágicas, fibrose no fígado e baço, minimamente invasivo.

Continuação do Parecer: 3.071.604

Os riscos possíveis são atribuídos à coleta de sangue venoso, pois poderá acarretar uma leve dor, pequenos hematomas ou complicações relacionadas à coagulação sanguínea no local onde houver a punção para coleta (caso este possua algum problema de coagulação sanguínea não informada por exemplo). Para amenizar os riscos, a coleta será realizada por profissionais experientes que tomarão os cuidados necessários para diminuir todos os possíveis riscos mencionados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo mostra-se relevante uma vez que a busca por métodos não invasivos para detecção de varizes esofágicas em pacientes com hipertensão portal tem despertado interesse nos últimos anos, como forma de selecionar os pacientes reduzindo o desconforto do exame endoscópico, bem como os custos e a sobrecarga dos serviços de endoscopia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Currículos: OK;
- Folha de Rosto: OK;
- Declaração de Vínculo: OK;
- Termo de Compromisso e Confidencialidade: OK;
- Carta de Anuência do SAME: OK;
- Carta de Anuência com Declaração de Autorização de Uso de Dados: OK;
- TCLE: OK.

Recomendações:

- Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil. Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da

Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquívio	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1188209.pdf	02/12/2018 20:57:37		Aceito
Parecer Anterior	CARTADERESPONSAASPENDENCIAS.docx	02/12/2018 20:56:55	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoAtualizadoComiteedeEtica.docx	02/12/2018 20:52:04	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEatualizado.docx	02/12/2018 20:51:45	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	digitalizar0002.pdf	30/08/2018 22:01:02	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	Termodecompromissoeconfidencialidade.pdf	28/08/2018 23:50:51	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	SAME.pdf	28/08/2018 23:48:51	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	DeclaracaomatriculaCaroline20182.pdf	28/08/2018 23:26:54	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurriculosLattesEdmundoPessoadeAlmeidaLopesNeto.pdf	28/08/2018 23:24:55	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	LattesRaissaMeloArruda.pdf	28/08/2018 23:24:18	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	LattesAnaLuciaCoutinhoDomingues.pdf	28/08/2018 23:21:56	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	LattesCarolineLouiseDinizPereira.pdf	28/08/2018 23:20:36	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoATTU.pdf	28/08/2018 23:15:19	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado. Necessita Apreciação da CONEP: Não

RECIFE, 11 de Dezembro
de 2018

Assinado por:

**LUCIANO TAVARES
MONTENEGRO**

(Coordenador(a))

ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP NAP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ HEPÁTICA E ESPLÊNICA POR ELASTOGRAFIA PARA PREDIÇÃO DE VARIZES ESOFÁGICAS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Pesquisador: Caroline Louise Diniz Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 97224718.3.3001.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.076.146

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa da Mestranda CAROLINE LOUISE DINIZ PEREIRA, orientada pelo Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes e co-orientada pela Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues, com a finalidade de elaboração de dissertação a ser apresentada ao Programa de PósGraduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do grau de Mestre. A avaliação da fibrose hepática é essencial em todas as doenças hepáticas porque o prognóstico da doença e as decisões de tratamento geralmente dependem de sua gravidade. A biópsia do fígado ainda é considerada o "padrão-ouro" para avaliação da fibrose hepática, apesar de ser um método invasivo e não totalmente livre de riscos. Em virtude destas complicações, métodos não-invasivos vem sendo utilizados para a avaliar o grau de fibrose hepática tanto em cirróticos como em esquistossomóticos.

A avaliação da rigidez do baço e fígado por meio de um método não invasivo, rápido e que possui boa reprodutibilidade como o pSWE pode ser preditivo para a avaliação da presença e da gravidade de varizes esofágicas em pacientes que já apresentaram ou não sangramento varicoso, oferecendo à estes pacientes, um melhor acompanhamento e como consequência refletindo em sua qualidade de vida frente à diferentes possíveis complicações com a esquistossomose.

O estudo será do tipo transversal prospectivo e irá comparar os dados obtidos pela elastometria através do método pSWE e a presença e grau das varizes de esôfago, avaliada por exame endoscópico realizado no máximo 1 (um) ano antes da realização da elastometria, e aos padrões ultrassonográficos de Fibrose periportal (FPP). Serão estudados 100 pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica, maiores de 18 anos atendidos no ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE), que possuam indicação de realizar endoscopia para avaliação de varizes de esôfago.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL:

Utilizar a elastografia hepática e a esplênica para predição de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose mansônica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Comparar a elastografia hepática com a esplênica na predição de varizes esofágicas em pacientes com esquistossomose mansônica; Relacionar o tamanho do baço e a elastografia esplênica com o padrão de fibrose hepática de acordo com a classificação de Níamey; Relacionar a elastografia esplênica com marcadores sanguíneos de fibrose hepática como o APRI e o FIB-4.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios diretos para os participantes serão a análise comparativa dos exames avaliando-se sua efetividade na predição de varizes esofágicas sem nenhum custo, e como benefício indireto a contribuição para o desenvolvimento e implementação de um método diagnóstico de varizes esofágicas, fibrose no fígado e baço, minimamente invasivo.

Os riscos possíveis são atribuídos à coleta de sangue venoso, pois poderá acarretar uma leve dor, pequenos hematomas ou complicações relacionadas à coagulação sanguínea no local onde houver a punção para coleta (caso este possua algum problema de coagulação sanguínea não informada por exemplo). Para amenizar os riscos, a coleta será realizada por profissionais experientes que tomarão os cuidados necessários para diminuir todos os possíveis riscos mencionados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo mostra-se relevante uma vez que a busca por métodos não invasivos para detecção de varizes esofágicas em pacientes com hipertensão portal tem despertado interesse nos últimos anos, como forma de selecionar os pacientes reduzindo o desconforto do exame endoscópico, bem como os custos e a sobrecarga dos serviços de endoscopia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Currículuns: OK;
2. Folha de Rosto: OK;
3. Declaração de Vínculo: OK;
4. Termo de Compromisso e Confidencialidade: OK;
5. Carta de Anuência do SAME: OK;
6. Carta de Anuência com Declaração de Autorização de Uso de Dados: OK;
7. TCLE: OK.

Recomendações:

8. Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

9. Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via “Notificação”, pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link “Para enviar Relatório Final”, disponível no site do CEP HC/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil. Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP HC/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo de documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Parecer anterior	CARTADERESPOSTAASPENDENCIAS.docx	02/12/2018 20:56:55	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoAtualizadoComitedeEtica.docx	02/12/2018 20:52:04	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEatualizado.docx	02/12/2018 20:51:45	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	digitalizar0002.pdf	30/08/2018 22:01:02	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	Termodecompromissoeconfidencialidade.pdf	28/08/2018 23:50:51	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	SAME.pdf	28/08/2018 23:48:51	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	DeclaracaomatriculaCaroline20182.pdf	28/08/2018 23:26:54	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	CurriculodoSistemadeCurriculosLattesE dmundoPessoadeAlmeidaLopesNeto.pdf	28/08/2018 23:24:55	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	LattesRaissaMeloArruda.pdf	28/08/2018 23:24:18	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	LattesAnaLuciaCoutinhoDomingues.pdf	28/08/2018 23:21:56	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito
Outros	LattesCarolineLouiseDinizPereira.pdf	28/08/2018 23:20:36	Caroline Louise Diniz Pereira	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

RECIFE, 12 de Dezembro de 2018

Assinado por: José Ângelo Rizzo (Coordenador(a))