



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

MELISSA DE MOURA ROLIM

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE
HEPATOESPLÊNICA E SÍNDROME HEPATOPULMONAR**

Recife
2024

MELISSA DE MOURA ROLIM

**ANÁLISE DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE
HEPATOESPLÊNICA E SÍNDROME HEPATOPULMONAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Liana Gonçalves de Macêdo Farsoun

Recife

2024

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Kyria Macedo, CRB4 1693

R748a Rolim, Melissa de Moura
Análise de sobrevida em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica e síndrome hepatopulmonar / Melissa de Moura Rolim. – 2024.
72 f. : il., tab.

Orientador: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes.
Coorientadora: Liana Gonçalves de Macêdo Farsoun.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical. Recife, 2024.
Inclui referências, apêndice e anexos.

1. Síndrome Hepatopulmonar. 2. Análise de Sobrevida. 3. Síndrome Hepatopulmonar – mortalidade. 4. Esquistossomose. I. Lopes, Edmundo Pessoa de Almeida (orientador). II. Farsoun, Liana Gonçalves de Macêdo (coorientadora). III. Título.

616.9792 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2024 - 145)

MELISSA DE MOURA ROLIM

**ANÁLISE DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE
HEPATOESPLÊNICA E SÍNDROME HEPATOPULMONAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina Tropical.

Aprovado em: 13/03/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr.^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues (examinadora interna)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Ulisses Ramos Montarroyos (examinador externo)
Universidade Federal de Pernambuco - UPE

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus por permitir que este estudo se concretizasse e à minha família por sempre incentivar e apoiar meus estudos.

Nesses anos de Mestrado, tive muitas pessoas ao redor que me ajudaram e me apoiaram. Deixo aqui registrada a importância que todas elas tiveram nessa etapa e meu sincero agradecimento. Agradeço meu orientador Dr. Edmundo Lopes e minha co-orientadora Dra. Liana Macedo por toda ajuda que deram e pela disponibilidade que sempre tiveram para qualquer dúvida, questionamento ou dificuldade durante esses dois anos que desenvolvemos este trabalho. E após concretizar esta etapa, ainda terei a sorte de conviver mais quatro anos com eles em um novo desafio: Doutorado.

Agradeço a Dra. Ana Lúcia Coutinho pela ajuda no desenvolvimento do trabalho e por sua disponibilidade, assim como também Dr. Carlos Luna que além de ajudar nas análises, esteve acessível e se dispôs a tirar todas as dúvidas.

Agradeço aos colegas de trabalho que me ajudaram a conciliar as atividades do mestrado e de trabalho concomitantemente. Aos meus amigos que me apoiaram e me deram momentos de leveza e de apoio para que conseguisse prosseguir. Agradeço aos professores da Pós-Graduação pelo conhecimento compartilhado e também a todos os funcionários da Pós-Graduação que sempre se mostraram disponíveis para ajudar.

Agradeço a todos os funcionários do ambulatório e de outros setores do Hospital das Clínicas da UFPE que de alguma forma me ajudaram com a procura pelos prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes desta pesquisa, e aos funcionários da Secretaria de Saúde de Pernambuco que contribuíram com a coleta dos dados.

Muito obrigada!

RESUMO

A esquistossomose mansoni é doença endêmica no Brasil, sendo Pernambuco o Estado com maior taxa de mortalidade por esta helmintíase. Na sua forma crônica, que evolui com hipertensão portal, a esquistossomose hepatoesplênica (EHE), várias complicações são descritas, dentre as quais, a síndrome hepatopulmonar (SHP). Complicação vascular pulmonar que já foi associada ao pior prognóstico e à maior mortalidade, quando avaliada em pacientes com cirrose. Porém, a mortalidade por SHP ainda não foi investigada em pacientes com EHE. Para tanto, este estudo teve como objetivo avaliar em 121 pacientes com EHE, após dez anos de estudo transversal prévio, realizado para o diagnóstico da SHP, a taxa de mortalidade e analisar a sobrevida, de acordo com a presença de SHP. No período de agosto de 2023 a janeiro de 2024 foram analisados retrospectivamente os dados de prontuário de 121 pacientes com EHE isoladamente ou em associação à outra doença hepática, caracterizando nestes últimos a doença hepática mista (DHM). Todos os dados sobre óbito foram confirmados pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade, acessado pela Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Dos 121 pacientes, oito foram excluídos da análise por não se obterem informações em quaisquer das etapas de busca. Permaneceram na análise, portanto, os dados de 113 pacientes. A média de idade na data final do estudo foi de $63 \pm 11,07$ anos, sendo a maioria do sexo masculino 63 (55,75%) e com DHM (55,85%). A SHP esteve presente em 39 (34,5%) dos 113 pacientes. A taxa de mortalidade foi de 57,5% (IC95%: 48% - 67%), com registro de *causa mortis* relacionado à doença hepática em 38 (58,5%). Entre os 65 pacientes que foram a óbito, a média de tempo de sobrevida em anos foi inferior no grupo com SHP, quando comparada ao grupo sem SHP (3,37 vs. 5,65, respectivamente; $p = 0,017$). Ao compararmos os grupos de óbito e não óbito, não houve diferenças significativas em relação ao sexo, média de idade, causa da doença hepática ou presença da SHP. A análise de sobrevida, realizada pelo método de Kaplan-Meier, demonstrou que de acordo com a causa da doença hepática, DHM e EHE, o tempo médio de sobrevida foi inferior naqueles com DHM (6,72 vs. 10,05 anos, respectivamente; $HR=2,17$, IC95%:1,31-3,60; $p = 0,003$), mas não demonstrou diferença quando se comparou os grupos com e sem SHP ($HR = 1.01$; 95%CI: 0.59 - 1.73; $p = 0.967$). Neste primeiro estudo que analisou a sobrevida de pacientes com EHE em relação à presença de SHP, observou-se taxa de mortalidade elevada. A análise de sobrevida para a população total demonstrou diferença apenas em relação à causa da doença hepática, mas não em relação à presença de SHP.

Palavras-chave: síndrome hepatopulmonar; esquistossomose; sobrevida; mortalidade.

ABSTRACT

Schistosomiasis mansoni is endemic in Brazil and Pernambuco is the State which has the highest mortality rate in this country. The hepatosplenic form of schistosomiasis (HS), which evolves with portal hypertension, can trigger vascular complications such as hepatopulmonary syndrome (HPS). This syndrome causes higher mortality in patients with portal hypertension due to cirrhosis, but there is still no data on mortality in patients with HS. The aim of this study was to assess the frequency of death and the survival analysis in patients with isolated HS or with concomitant cirrhosis, in the presence of HPS. From August 2023 to January 2024, the medical records and the Mortality Information Service of 121 patients with HS who took part in a cross-sectional study for the diagnosis of HPS between 2010 and 2012 were consulted. The Kaplan-Meier method was used to estimate the survival curves. Of the 121 patients with HS, eight (6.61%) were excluded due to lack of information at all stages of the search, leaving 113 for analysis. 113 out of 121 patients were assessed, with a mean age of 63 ± 11.07 years, the majority (57.5%) were men, and 63 (55.8%) had HS and concomitant cirrhosis (HS/Cirrhosis). HPS was present in 39 (34.5%) patients. Death occurred in 65 patients (57.5%; 95%CI: 48% - 67%) and the average time to death was lower in those with HPS when compared to the group without HPS (3.37 years vs. 5.65, respectively; $p = 0.017$). The survival analysis, according to the cause of liver disease (HS or HS/Cirrhosis), showed that those with HS/Cirrhosis died earlier and the risk of death twice in this group, compared with the group HS without cirrhosis (HR: 2.17; 95%CI: 1.31 - 3.60; $p = 0.003$), but there were no differences when comparing the two groups with and without HPS (HR = 1.01; 95%CI: 0.59 - 1.73; $p = 0.967$). This study, carried out ten years after diagnostic investigation for HPS in patients with HS, revealed that more than half of the patients died. Patients with HS and concomitant cirrhosis had a lower survival rate, but there was no difference in survival according to the presence of HPS. Further studies, with a larger number of patients, are needed to confirm these findings.

Keywords: hepatopulmonary syndrome; schistosomiasis; survival; mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Fisiopatologia da síndrome hepatopulmonar.....	18
Figura 2 -	Diagnóstico da síndrome hepatopulmonar	19
Figura 3 -	Gravidade da síndrome hepatopulmonar	19
Figura 4 -	Taxa de mortalidade por esquistossomose no Brasil em 2019	21
Figura 5 -	Ciclo da esquistossomose exemplificado pela <i>S. mansoni</i> ...	22
Figura 6 -	Diferenças entre a esquistossomose hepatoesplênica e cirrose hepática	23
Figura 7 -	Representação das etapas da coleta de dados	33

ARTIGO

Figura 1 -	Distribuição dos 121 pacientes de acordo com a ocorrência de óbito e etiologia da doença hepática: EHE = Esquistossomose hepatoesplênica.....	39
Figura 2-	A: Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) dos 113 pacientes conforme a presença de síndrome hepatopulmonar. B: Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) dos 113 pacientes conforme a etiologia da doença hepática, EHE ou EHE/Cirrose.....	41

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1 -	Características sociodemográficas e clínicas segundo ocorrência de óbito em 113 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, com e sem síndrome hepatopulmonar, reavaliados após 10 anos, Recife, 2024.....	39
Tabela 2 -	Tempo em anos até a ocorrência do óbito para os 65 pacientes com registro de óbito, segundo a presença ou ausência da síndrome hepatopulmonar após 10 anos, Recife, 2024.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de ética em pesquisa
CO	Monóxido de carbono
DHM	Doença hepática mista
DTN	Doença tropical negligenciada
DVIP	Dilatações vasculares intrapulmonares
ECOTT	Ecocardiograma transtorácico
EHE	Esquistossomose hepatoesplênica
EHE/Cirrose	Esquistossomose hepatoesplênica com cirrose concomitante
eNOS	Enzima óxido nítrico sintetase
ET-1	Endotelina-1
GA-aO ₂	Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio
HC-UFPE	Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco
HO-1	Enzima hemioxigenase-1
HP	Hipertensão portal
iNOS	Enzima óxido nítrico sintetase induzível
<i>MELD</i>	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
mmHg	Milímetros de mercúrio
NO	Óxido nítrico
OR	Razão de chances
PaO ₂	Pressão parcial arterial de oxigênio
PE	Pernambuco
<i>S. mansoni</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
SES-PE	Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco
SHP	Síndrome hepatopulmonar
SIM	Sistema de informação sobre mortalidade
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th2	Linfócitos T auxiliares tipo 2
<i>TNF-α</i>	Fator de necrose tumoral alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
US	Ultrassonografia de abdômen
V/Q	Ventilação/perfusão

VEGF

Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	SÍNDROME HEPATOPULMONAR: DEFINIÇÃO E PATOGENIA	15
2.2	CIRROSE HEPÁTICA E SÍNDROME HEPATOPULMONAR	16
2.3	ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA E SÍNDROME HEPATOPULMONAR	20
2.4	TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E MORTALIDADE NA SÍNDROME HEPATOPULMONAR	25
3	HIPÓTESE E PERGUNTA CONDUTORA	28
3.1	HIPÓTESE	28
3.2	PERGUNTA CONDUTORA	28
4	OBJETIVOS	29
4.1	OBJETIVOS GERAIS	29
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
5	METODOLOGIA	30
5.1	DESENHO DO ESTUDO	30
5.2	POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO	30
5.3	AMOSTRAGEM	30
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	30
5.4.1	Critérios de inclusão	30
5.4.2	Critérios de exclusão	30
5.5	DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	30
5.6	MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	32
5.6.1	Banco de dados	33
5.7	PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS	33
5.7.1	Análise dos prontuários	33
5.7.2	Contato telefônico	33
5.7.3	Confirmação de óbito no SIM	34
5.7.4	Carta registrada	34
5.7.5	Contato via aplicativo de mensagem eletrônica instantânea WhatsApp	34
5.8	ANÁLISE DE DADOS	34

5.8.1	Softwares utilizados	35
5.9	ASPECTOS ÉTICOS	35
6	RESULTADOS	36
6.1	ARTIGO	36
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
8	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO.....	48
	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICE A - ARTIGO NA VERSÃO EM INGLÊS	52
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	65
	ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	72

1 INTRODUÇÃO

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é uma condição sabidamente associada à pior evolução clínica e maior taxa de mortalidade em pacientes com cirrose hepática (Raevens et al., 2022). Por outro lado, se desconhece em literatura médica dados publicados analisando sobrevida e morbidade de pacientes com SHP que têm como doença hepática de base a esquistossomose hepatoesplênica (EHE). Contudo, a EHE pode ocorrer de forma isolada ou estar associada a outra etiologia de doença hepática, neste último caso, caracterizando doença hepática mista (DHM). Dessa forma, considera-se relevante verificar se a presença da SHP interfere na sobrevida e prognóstico de pacientes com EHE ou DHM.

Pacientes com cirrose hepática e que desenvolvem SHP podem apresentar mortalidade cerca de duas vezes maior, quando comparados a pacientes sem SHP e com a mesma gravidade de doença hepática. As causas de óbito mais frequentemente relatadas em pacientes com SHP estão, em geral, relacionadas às complicações da doença hepática ou da hipertensão portal (Bommena et al., 2021). Além disso, quando presente a SHP, a mortalidade é ainda maior se a hipoxemia é classificada como grave. Sabe-se que na história natural da SHP ocorre aumento gradual da hipoxemia ao longo dos anos, podendo haver declínio de cinco milímetros de mercúrio (mmHg) ao ano, em média, na pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) (Raevens et al., 2022).

Por ser considerada fator associado à maior taxa de mortalidade nos pacientes com cirrose, a SHP pode priorizar o paciente em fila de transplante hepático para receber o enxerto, sendo descrita taxa de resolução da SHP em até 90% dos cirróticos após o transplante (Pinto et al., 2021). Nos pacientes com EHE, geralmente a função hepática é preservada e a SHP tem sido menos frequentemente observada, quando comparado àqueles com cirrose (Gonçalves-Macedo et al., 2017). Na grande maioria das vezes, não se indica transplante para esquistossomóticos.

Adicionalmente, como a capacidade de síntese dos hepatócitos está relativamente preservada nos esquistossomóticos, o transplante hepático é raramente indicado (Hudson et al., 2023), e pouco se conhece sobre a evolução da SHP na história natural destes pacientes ou muito menos após o transplante. Mesmo nos casos com DHM, a indicação do transplante é pouco frequente e pouco se sabe sobre as consequências da SHP ao longo do tempo.

Diante da lacuna no conhecimento em relação à mortalidade de pacientes com EHE e SHP, este estudo estimou a taxa de mortalidade e analisou o tempo de sobrevida de pacientes com EHE ou DMH, que participaram de estudo transversal prévio realizado em centro

hospitalar de referência em Hepatologia, dez anos após a avaliação inicial para o diagnóstico da SHP.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME HEPATOPULMONAR: DEFINIÇÃO E PATOGENIA

O comprometimento pulmonar em pacientes com cirrose hepática foi relatado desde o final do século XIX, quando o médico e pesquisador M. Fluckinger descreveu a presença de cianose e baqueteamento digital em pacientes com cirrose de longa data. Entretanto, somente em 1977 Timothy Kennedy e Ronaldo Knudson definiram o termo “síndrome hepatopulmonar” (SHP) através de relato de caso ilustrativo e revisão de literatura, (Craciun et al., 2022), sendo atualmente caracterizada pela tríade de oxigenação arterial anormal, causada por dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP), no contexto de doença hepática. A oxigenação arterial anormal é definida por um gradiente alvéolo-arterial de oxigênio elevado (≥ 15 mmHg ou ≥ 20 mmHg se idade maior que 64 anos), em ar ambiente, na posição sentada, em repouso, na ausência de outras anormalidades em teste de função pulmonar (Gandhi et al., 2021; Craciun et al., 2022).

A presença das DVIP pode ser observada indiretamente através do ecocardiograma transtorácico (ECOTT) com bolhas, utilizando mais como contraste o soro fisiológico. Este é agitado manualmente para formação de bolhas e em seguida injetado em veia periférica. A observação da chegada do contraste em átrio esquerdo, entre o 4º e 6º ciclos cardíacos após a sua visualização em câmaras direitas, é o método padrão-ouro para definir presença das DVIP, também descritas como *shunt* intrapulmonar não fisiológico. Quando observado o contraste em câmaras esquerdas precocemente, antes do 4º ciclo cardíaco pós contraste em câmaras direitas, considera-se a possibilidade de comunicação intracardíaca. A observação tardia do contraste em câmaras esquerdas é devida ao *shunt* intrapulmonar fisiológico. A classificação da gravidade das DVIP é feita de forma semiquantitativa, através da contagem do número de bolhas em átrio esquerdo entre o 4º e 6º ciclos, ou seja, quanto maior o número de bolhas observado maior a gravidade do *shunt*, implicando em aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e consequente hipoxemia (Gandhi et al., 2021).

A SHP é considerada complicação vascular pulmonar e sua presença piora o prognóstico e aumenta a mortalidade em hepatopatas (Premkumar et al., 2022). É mais comumente encontrada em doentes com cirrose hepática e hipertensão portal (HP), porém já foi relatada em vários tipos de hepatopatia, incluindo HP não cirrótica, cujo principal representante é a EHE, podendo ocorrer também em doenças hepáticas agudas, síndrome de Budd-Chiari e

doenças vasculares com alteração no fluxo sanguíneo hepático e pulmonar, como ocorre no *shunt* cavopulmonar de Albernethy (Raevens et al., 2022).

A prevalência da SHP é bastante heterogênea, variando de cinco a 32%, de acordo com os critérios diagnósticos adotados para as alterações de trocas gasosas. É encontrada em mais de um terço dos pacientes candidatos a transplante hepático, porém, acredita-se que o diagnóstico da SHP seja ainda subestimado. Como a presença e a gravidade da SHP não andam em paralelo com a gravidade da doença hepática, a SHP também pode estar presente em pacientes não listados para transplante, havendo escassas descrições da sua presença nessa população (Craciun et al., 2022).

Em estudo multicêntrico realizado com o objetivo de avaliar o correto diagnóstico da SHP em pacientes com cirrose hepática, dos mais de 40 mil pacientes participantes, apenas 194 (0,45%) tiveram o diagnóstico de SHP. Entre esses 194 pacientes, poucos preenchiam os critérios diagnósticos atuais da SHP, pois apenas 54% deles tinham evidência de DVIP e apenas 26% apresentavam prejuízo documentado da oxigenação. Assim, do total de pacientes, 41 preencheram critérios diagnósticos completos da SHP, representando menos de 0,1% de toda a coorte. Além disso, dos 28 centros de saúde que participaram deste estudo, apenas dois centros realizavam transplante hepático. Esses dados corroboram com o fato de que a falta de familiaridade com os critérios e testes diagnósticos para SHP provavelmente contribuíram para baixa prevalência desta síndrome nessa coorte. Isso pode indicar que a SHP é subdiagnosticada em centros não transplantadores (Bommena et al., 2021).

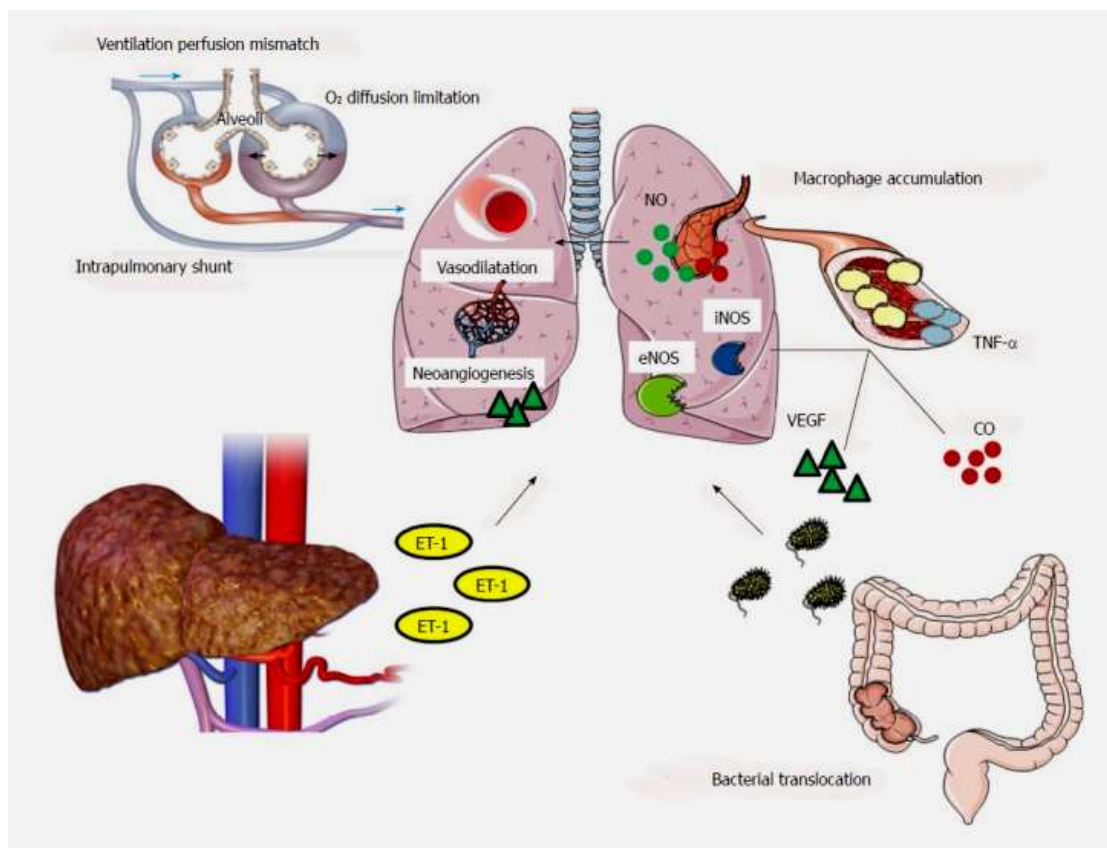
2.2 CIRROSE HEPÁTICA E HIPERTENSÃO PORTAL COMO CAUSAS DA SÍNDROME HEPATOPULMONAR

A fisiopatologia da SHP ainda é pouco compreendida, havendo descrição de três principais mecanismos relacionados à presença da cirrose hepática e/ou hipertensão portal, os quais poderiam resultar em alterações na microcirculação alveolar, provocando prejuízo nas trocas gasosas: distúrbio ventilação/perfusão (V/Q), limitação da difusão e presença de comunicações arteriovenosas propriamente ditas. Alterações microvasculares fazem com que o fluxo sanguíneo seja aumentado em áreas onde há ventilação normal, causando distúrbio V/Q. Prejuízo na difusão ocorreria devido à maior distância que o oxigênio teria que percorrer até o centro do capilar pulmonar para se ligar à hemoglobina, consequente à dilatação vascular. Além disso, comunicações arteriovenosas fariam com que o sangue arterial se misturasse ao venoso, sem passar pela microcirculação alveolar (Raevens et al., 2022).

As alterações observadas no fígado de pacientes com cirrose e hipertensão portal, as quais estariam relacionadas à ocorrência da vasodilatação intravascular pulmonar, se devem a alguns mecanismos fisiopatogênicos já descritos, que culminam com o aumento na produção de substâncias vasodilatadoras na microcirculação pulmonar (Craciun et al., 2022). Um desses mecanismos é o aumento na secreção hepática de endotelina-1 (ET-1), que se liga ao seu receptor no endotélio pulmonar e consequentemente ativa localmente a enzima óxido nítrico sintetase (eNOS), promovendo a produção excessiva de óxido nítrico (NO), que tem papel vasodilatador na microcirculação pulmonar. Adicionalmente, a translocação bacteriana e o subsequente acúmulo de macrófagos pulmonares estimulam a produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), promovendo a maior expressão da enzima óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), contribuindo também para a vasodilatação pulmonar mediada pelo NO.

O monóxido de carbono (CO), outro vasodilatador pulmonar, é produzido pelo aumento da expressão da enzima heme-oxigenase-1 (HO-1), também induzida pelos macrófagos pulmonares. O acúmulo de macrófagos pulmonares e de TNF- α desencadeia as vias do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), culminando em angiogênese pulmonar. Essa vasodilatação pulmonar em áreas com ventilação normal também contribui para a ocorrência de hipoxemia, devido ao distúrbio V/Q. Além disso, angiogênese pulmonar contribui para a ocorrência de comunicações arteriovenosas microvasculares, prejudicando também a oxigenação arterial (Soulaïdopoulos et al., 2018; Raevens et al., 2022).

Figura 1 - Fisiopatologia da síndrome hepatopulmonar



Fonte: Soulaïdopoulos; Stergios. (2018, p. 1289).

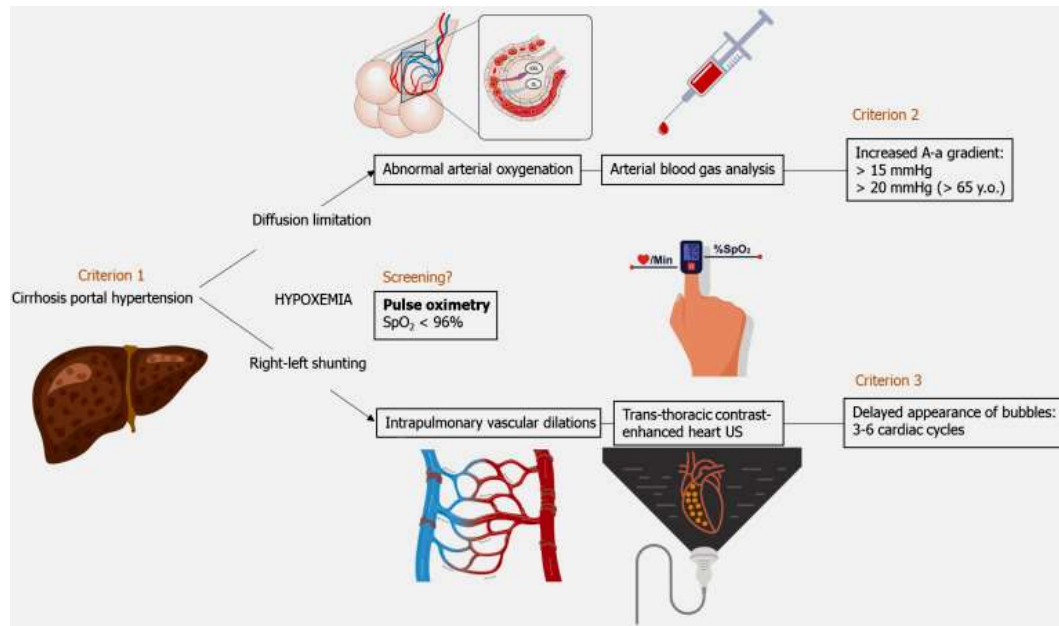
Nota: Abreviações: O₂ – oxigênio. NO – óxido nítrico. eNOS - enzima óxido nítrico sintetase. iNOS - enzima óxido nítrico induzível sintetase. ET-1 – endotelina-1. TNF α – fator de necrose tumoral alfa. VEGF - fator de crescimento endotelial vascular. CO – monóxido de carbono.

No entanto, a presença de DVIP e de alteração em trocas gasosas não atribui necessariamente sintomas específicos ao paciente com SHP, a qual é descrita como sendo frequentemente assintomática. Quando há presença de sintomas, o mais comumente relatado é a dispneia. Porém, no paciente com doença hepática, a dispneia pode ocorrer devido a diversas outras condições coexistentes, tais como a ascite volumosa, congestão sistêmica, fraqueza muscular ou anemia. Platipneia e ortodeóxia são mais comuns na SHP do que nas demais condições anteriormente citadas, porém são relatadas em apenas 1/5 dos pacientes. Sinais clínicos encontrados em pacientes com SHP incluem cianose, baqueteamento digital e telangectasias. Pacientes com cirrose hepática que têm telangectasias têm maior prevalência de SHP do que os que não as têm (Gandhi et al., 2021; Raevens et al., 2022).

Para o diagnóstico da SHP no paciente com doença hepática e/ou hipertensão portal, é necessária a presença de DVIP e de prejuízo na troca gasosa pulmonar. O ECOTT contrastado

é o exame padrão-ouro para inferir a existência de DVIP, enquanto que a gasometria arterial evidencia prejuízo na troca gasosa, com gradiente alvéolo arterial de oxigênio (GA-aO₂) aumentado (≥ 15 mmHg ou ≥ 20 mmHg se idade maior que 64 anos) (Gandhi et al., 2021).

Figura 2 - Diagnóstico da síndrome hepatopulmonar



Fonte: Cracium, Rares. (2021, p. 5533).

Nota: Abreviações: A-a – álveolo-arterial. US – ultrassonografia.

O GA-aO₂ ≥ 15 mmHg define a SHP em pacientes com DVIP e doença hepática, enquanto que o grau de hipoxemia classifica sua gravidade (Figura 3).

Figura 3 - Gravidade da síndrome hepatopulmonar

Estágio	PaO ₂ (mmHg)
Leve	≥ 80
Moderada	≥ 60 e < 80
Grave	≥ 50 e < 60
Muito grave	< 50

Fonte: elaborada com base em Rodríguez-Roisin et al. (2004, p. 863).

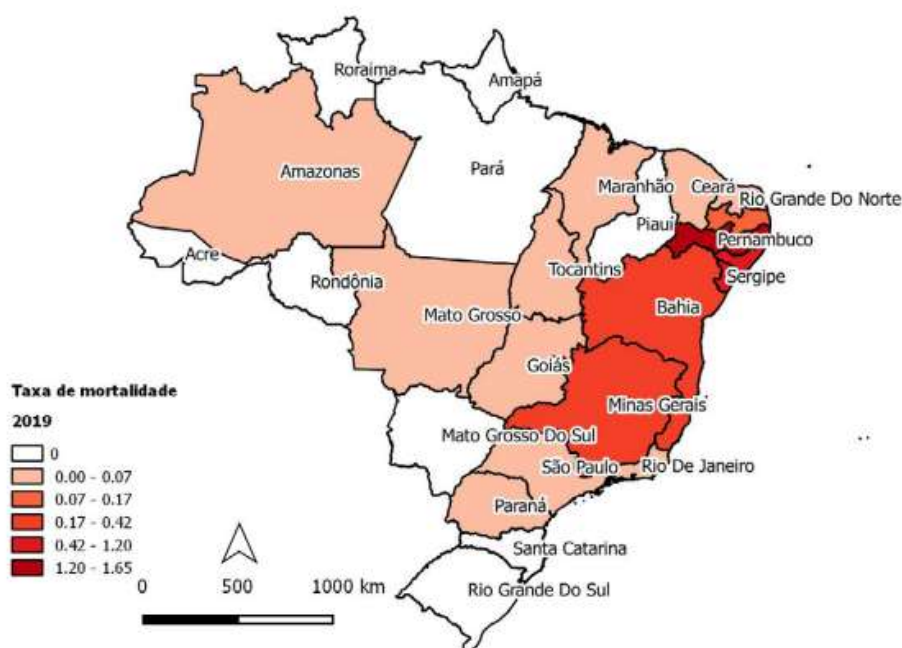
Dado que a presença da SHP interfere no prognóstico do paciente e é frequentemente assintomática, e que os exames necessários para o seu diagnóstico são invasivos, foi elaborada uma triagem para hepatopatas baseada em ferramenta de fácil detecção através da medição da oximetria de pulso (SpO₂). As diretrizes atuais recomendam um ponto de corte de SpO₂ < 96% para seguir com testes adicionais (Krowka et al., 2016; Forde et al., 2019).

2.3 ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA E A OCORRÊNCIA DE SÍNDROME HEPATOPULMONAR

A esquistossomose é considerada doença infecciosa tropical causada pelo helminto do gênero *Schistosoma* (*S.*) *spp.* e afeta quase 260 milhões de pessoas no mundo, sendo que mais de 700 milhões de pessoas vivem em áreas endêmicas (Organização Mundial de Saúde, 2022). Ocorre mais frequentemente na África, Leste do Mediterrâneo e na América Latina. No Brasil, a única espécie presente é a *S. mansoni*, principalmente em áreas rurais e com precário saneamento básico, havendo cerca de 1,5 milhão de pessoas infectadas (Cafieiro, 2022).

Segundo dados do Boletim Epidemiológico sobre Mortalidade por Esquistossomose do Ministério da Saúde de maio de 2022, no período entre 2015 a 2019 foram registrados 2.517 óbitos em todo o Brasil, apresentando coeficiente de mortalidade de 0,22/ 100.000 habitantes no ano de 2019. A região Nordeste é a que possui a maior mortalidade do país, e o Estado de Pernambuco lidera esse ranking, com mortalidade de 1,75 por 100.000 habitantes, aproximadamente oito vezes superior à taxa nacional.

Figura 4 - Taxa de mortalidade por esquistossomose no Brasil em 2019



Fonte: DATASUS.

O ciclo de transmissão do *S. mansoni*, pode ser explicado pela interação de condições impróprias de saneamento básico com a presença do caramujo do gênero *Biomphalaria spp.* em rios e áreas ribeirinhas como hospedeiro intermediário. Nele, o parasita encontra-se em sua forma chamada esporocisto. Os esporocistos se reproduzem de forma assexuada, produzindo mais esporocistos, que, ainda no caramujo, se desenvolvem em cercárias. As cercárias são liberadas na água, principalmente em rios, e podem adentrar a pele do homem, seu hospedeiro definitivo. Durante invasão da pele humana, perdem sua cauda e causam uma reação inflamatória local. Ao entrarem no hospedeiro definitivo, encontram-se na forma de esquistossômulos, que então caem no sistema linfático e na corrente sanguínea venosa, sendo transportados para o coração e pulmões, alcançando posteriormente a corrente sanguínea arterial. Ao chegarem no sistema portal hepático, os esquistossômulos migram para as veias mesentéricas, onde amadurecem em adultos fêmea ou macho. Os vermes acasalam e migram para as veias mesentéricas do intestino, onde as fêmeas põem ovos. Os ovos são liberados na corrente sanguínea, passam pela parede intestinal e são excretados nas fezes. Os ovos do verme contidos nas fezes do ser humano, ao entrarem em contato com água, eclodem liberando miracídios, que penetram no caramujo hospedeiro, se desenvolvem em esporocistos e dão continuidade ao ciclo (Mcmanus et al, 2018; Houlder et al., 2021).

de veias colaterais porto-sistêmicas. A fibrose periportal na EHE, também chamada de fibrose de Symmer, é bem característica desta condição, e traz complicações como hipertensão portal, esplenomegalia, gastropatia hipertensiva, colaterais portossistêmicas, varizes esofágicas e sangramento digestivo alto. Esta última é considerada a complicação mais grave (Malta et al., 2022, Hudson et al.; 2023).

Apesar de ainda não totalmente esclarecido o exato mecanismo, ocorre circulação sistêmica e esplênica hiperdinâmicas, e o fluxo portal, através da veia esplênica, se torna aumentado em virtude da esplenomegalia na EHE. Ao contrário da cirrose, na EHE a função hepática é geralmente preservada, na medida em que não ocorre destruição de hepatócitos. Trombocitopenia e leucopenia são atribuídas ao hiperesplenismo que ocorre devido ao sequestro esplênico. Discreto aumento de enzimas hepáticas, bilirrubina, tempo de coagulação e de níveis de D-dímero, além da redução da concentração de fatores da coagulação têm sido descritos correlacionando-se com o grau de fibrose periportal. A falta de diátese hemorrágica evidente tem sido atribuída ao equilíbrio entre a redução da produção de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes (Tamarozzi et al., 2021).

Figura 6 - Diferenças entre a esquistossomose hepatoesplênica e cirrose hepática

Esquistossomose hepatoesplênica	Cirrose hepática
Granulomas ao redor de ovos do helminto causando fibrose portal. Parênquima hepático fica preservado.	Necrose dos hepatócitos seguida de regeneração hepatocelular nodular e fibrose, envolvendo todo o parênquima hepático.
Bloqueio pré-sinusoidal; pressão hepática venosa normal.	Bloqueio sinusoidal; aumento da pressão hepática venosa.
Hiperplasia esplênica reativa, seguida de esplenomegalia congestiva. Hiperfluxo sanguíneo esplênico-hepático.	Esplenomegalia congestiva. Fluxo sanguíneo esplênico-hepático reduzido.
Fluxo hepatopetal portal normal ou aumentado.	Fluxo hepatopetal portal reduzido.
Função hepática preservada.	Função hepática comprometida.
Trombocitopenia e ausência de diátese hemorrágica evidente.	Trombocitopenia e função da coagulação prejudicada.

Fonte: elaborada com base em Tamarozzi et al. (2021, p. 3).

Para o diagnóstico das varizes esofágicas, sua graduação e avaliação do risco de sangramento, é necessário endoscopia digestiva alta. Por ser um exame invasivo, e por vezes, pouco acessível em áreas endêmicas, estudos têm procurado testes diagnósticos não invasivos, baseados em ultrassonografia e em parâmetros laboratoriais. Em revisão sistemática sobre parâmetros diagnósticos da EHE, em 15 publicações, tendo oito delas investigado o grau de fibrose periportal, embora com classificação heterogênea, os autores encontraram associação do grau de fibrose com parâmetros clínicos (presença e/ou grau de varizes esofágicas e/ou sangramento digestivo alto anterior) (Tamarozzi et al., 2021).

A esquistossomose pode ocorrer concomitantemente a outra doença hepática, como hepatites B ou C ou de etiologia alcoólica, o que pode causar alterações patológicas no fígado e afetar a sua arquitetura e viabilidade dos hepatócitos. A coinfeção com vírus das hepatites B ou C pode causar doença hepática avançada e aumento da morbimortalidade. Essa concomitância entre presença de esquistossomose e outra etiologia de doença hepática é mais comum em áreas endêmicas para esquistossomose (Omar et al., 2019).

Em revisão recente de literatura utilizando a base de dados PubMed, os estudos publicados sobre SHP em pacientes com EHE foram realizados na região Nordeste do Brasil. Embora se tenha o conhecimento de que pacientes com EHE possam desenvolver SHP como complicação vascular pulmonar, a SHP é menos frequentemente relatada nesses pacientes quando comparada a pacientes com cirrose hepática. Esses pacientes com EHE geralmente têm menor comprometimento da função hepática e estão fora da lista para transplante hepático (Macêdo et al, 2010).

O primeiro estudo sobre SHP em pacientes com EHE realizado no nordeste brasileiro mostrou prevalência da SHP de 6% em 84 pacientes com esquistossomose, sendo que apenas 10% desses pacientes tinham a forma hepatoesplênica, evidenciando também que a presença da SHP pode ocorrer quando a função hepática está preservada (Ferreira et al., 2009).

Em estudo transversal que avaliou o papel concomitante da cirrose hepática em pacientes com EHE, para o desenvolvimento de SHP, os autores relataram que dos 121 pacientes com EHE analisados, 58% apresentavam doença hepática mista (DHM) – EHE associada à cirrose, sendo a SHP diagnosticada mais frequentemente em pacientes com DHM quando comparada a pacientes com EHE sem cirrose associada (42% e 26%, respectivamente). Além disso, a SHP foi mais frequente em pacientes com maior gravidade da doença hepática e com aranhas vasculares ao exame físico (Gonçalves-Macedo et al., 2017). No entanto, este mesmo estudo mostrou que parâmetros indiretos de intensidade da hipertensão portal, tais como maior calibre de varizes esofágicas, gastropatia da hipertensão portal, fibrose periportal avançada,

diâmetro longitudinal do baço aumentado, presença de colaterais portais e dilatação dos vasos portais, foram semelhantes nos grupos de pacientes com e sem SHP (Gonçalves-Macedo et al., 2017). Vale salientar que um dos critérios de inclusão de pacientes para esse estudo foi ter EHE com presença de varizes esofágicas observadas através de endoscopia digestiva alta, independentemente do diâmetro, a fim de garantir, indiretamente, que todos os pacientes apresentassem hipertensão portal.

A literatura é bastante escassa quanto ao transplante hepático em pacientes com esquistossomose. Uma coorte prospectiva que avaliou pacientes candidatos a transplante em um único centro hospitalar, incluiu 14 pacientes com esquistossomose e que foram submetidos ao transplante hepático, três deles com diagnóstico adicional de hepatite viral crônica. A sobrevida após o transplante hepático foi de 75% no primeiro e no quinto ano, resultado semelhante à sobrevida dos pacientes que foram transplantados e que não tinham esquistossomose. Após os cinco anos, nenhum paciente teve reinfecção (El Moghazy et al., 2015).

2.4 TRATAMENTO, PROGNÓSTICO E MORTALIDADE NA SÍNDROME HEPATOPULMONAR

Embora existam estudos finalizados e em andamento, que avaliam fármacos para tratamento da SHP, ainda não existe tratamento farmacológico preconizado. A oxigenoterapia é considerada tratamento paliativo, sendo indicada quando há hipoxemia grave em repouso (Gandhi et al., 2021). Estudo de coorte prospectiva e unicêntrica, realizada com o objetivo de avaliar o impacto da hipoxemia em pacientes com cirrose hepática e acompanhados por 16 meses, em média, dos 87 pacientes participantes, a presença de hipoxemia leve ou moderada não teve associação com desfecho de morte ou descompensação da doença hepática. A hipoxemia estava presente em 31% dos pacientes e a SHP em 21%. Porém, nenhum desses pacientes apresentava hipoxemia grave. Os autores concluíram que são necessários estudos envolvendo número maior de participantes, para melhor avaliar o seu impacto no paciente com SHP (Voiosu et al., 2016).

Até o momento, o transplante hepático é o único tratamento comprovadamente eficaz, obtendo uma taxa de resolução da SHP de até 90%. Além disso, a mortalidade é significativamente maior em pacientes que não são submetidos ao transplante hepático, em comparação aos que são submetidos (78% e 21%, respectivamente). A taxa de sobrevida em

cinco anos após o transplante hepático é de 78%, similar à de pacientes que não têm SHP e que são submetidos ao transplante (Gandhi et al., 2021).

Adicionalmente, tem sido descrito que a presença da SHP aumenta o risco de morte e piora a qualidade de vida dos pacientes, chegando a dobrar o risco de morte em candidatos a transplante hepático (Craciun et al., 2022). Estudo prospectivo multicêntrico realizado nos Estados Unidos da América incluiu 218 pacientes candidatos a transplante hepático, sendo 72 com SHP e mostrou um risco duas vezes maior de morte nos pacientes com SHP, mesmo após ajuste para idade, sexo, etnia e escore *Model for End Stage Liver Disease (MELD)* (Fallon et al., 2008).

Outro estudo envolvendo 316 pacientes cirróticos candidatos a transplante hepático em um centro hospitalar, sendo 81 (25,6%) com SHP, mostrou uma taxa de mortalidade de 17,7%. Contudo, não houve diferença significativa na taxa de mortalidade entre os grupos com e sem SHP (23,5% e 15,7%, respectivamente). Houve uma tendência a menor sobrevida nos pacientes que tinham SHP, sendo a sobrevida média da população do estudo de 40 meses, do grupo com SHP de 34,6 meses e do grupo sem SHP de 41,6 meses. Do total de pacientes, 117 realizaram transplante hepático e 49 desses pacientes transplantados tinham SHP. Após o transplante, esses pacientes foram acompanhados por 18,35 meses em média e a mortalidade após o transplante foi 19,8%, sendo 22,4% no grupo com SHP e 18,8% no grupo sem SHP, não havendo diferença significativa (Pascasio et al., 2014). Não mostrando, portanto, maior mortalidade nos pacientes com SHP submetidos a transplante hepático em comparação aos que não tinham diagnóstico de SHP.

Pacientes com cirrose hepática em lista para transplante de fígado, que têm diagnóstico de SHP, ganham pontuação extra no *MELD*. Estudo que avaliou a sobrevida de pacientes com SHP após o transplante hepático, comparando períodos de tempo com e sem atribuição de pontuação extra no *MELD*, mostrou que houve aumento significativo da sobrevida em cinco anos pós-transplante, após a aplicação da pontuação extra no *MELD* para portadores de SHP (73% e 87,3%, respectivamente) (Pinto et al., 2021).

Poucos estudos avaliaram sobrevida em pacientes cirróticos não candidatos a transplante hepático. Estudo que acompanhou 59 pacientes com cirrose hepática por seis meses, sendo 24 pacientes com diagnóstico de SHP, mostrou que nesse período ocorreram 27 óbitos (45,7%), sendo 15 em pacientes com diagnóstico de SHP e 12 em pacientes sem a síndrome, dando um risco de morte de 2,47 vezes maior em quem tem SHP. Porém a SHP não foi associada a maior mortalidade, quando ajustada para gravidade da doença hepática, idade e gênero (Younes et al., 2015). Coorte prospectiva multicêntrica que incluiu pacientes com cirrose

hepática, sendo 85 com diagnóstico de SHP e 146 sem SHP, mostrou que aqueles com SHP tiveram mais complicações da hipertensão portal, escore *MELD* ligeiramente maior, além de risco aumentado de morte (Kawut et al., 2021).

Dados sobre mortalidade em pacientes com EHE e SHP não foram encontrados nas diversas bases de dados pesquisadas, sendo portanto uma lacuna no conhecimento. Avaliar a mortalidade de pacientes com EHE e SHP poderá contribuir para discussão sobre a importância de se integrar a investigação da SHP à assistência do paciente com EHE.

3 HIPÓTESE E PERGUNTA CONDUTORA

3.1 HIPÓTESE

Em pacientes com EHE isoladamente ou com DHM, a presença de SHP confere menor tempo de sobrevida quando comparados a pacientes sem SHP.

3.2 PERGUNTA CONDUTORA

Existe diferença no tempo de sobrevida entre pacientes com e sem SHP, com EHE ou DHM, acompanhados ambulatorialmente em hospital de referência, no período de dez anos após a investigação diagnóstica da SHP?

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estimar, após dez anos, a taxa de mortalidade em 121 pacientes com diagnóstico de EHE isoladamente ou DHM, que participaram de estudo transversal prévio para diagnóstico de SHP (Gonçalves-Macedo et al., 2017) e analisar a sobrevida em relação a presença de SHP nesse período.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar, após dez anos, a taxa de mortalidade geral dos 121 pacientes que participaram do estudo transversal prévio, comparando pacientes com e sem SHP.
2. Verificar se existem diferenças na distribuição das variáveis sexo, média de idade, causa da doença hepática e presença da SHP em relação ao desfecho óbito.
3. Verificar entre os pacientes que foram a óbito, se existem diferenças entre as médias de tempo até a data do óbito, entre os grupos com e sem SHP.
4. Analisar a sobrevida dos 121 pacientes em relação à causa da doença hepática, dez anos após a avaliação inicial para o diagnóstico da SHP.
5. Analisar a sobrevida dos 121 pacientes em relação à presença de SHP, dez anos após a avaliação inicial para o diagnóstico da SHP.
6. Analisar a sobrevida separadamente dos grupos de pacientes com EHE e com DHM, em relação à presença de SHP.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de série de casos com caráter analítico, baseada em dados de pacientes de estudo transversal prévio para diagnóstico de SHP (Gonçalves-Macedo et al., 2017), com análise de sobrevida após dez anos do estudo prévio.

5.2 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

Foram incluídos 121 pacientes que participaram de estudo transversal prévio realizado no período de abril de 2010 a dezembro de 2012 para o diagnóstico de SHP (Gonçalves-Macedo et al., 2017) e acompanhados no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

5.3 AMOSTRAGEM

A amostra foi de conveniência, não probabilística, composta por 121 pacientes com diagnóstico de EHE ou de DHM que participaram do estudo transversal prévio para investigação da presença de SHP, citado anteriormente, realizado no Ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

5.4.1 Critérios de inclusão

- Ter participado do estudo transversal prévio citado no item 5.2.1

5.4.2 Critérios de exclusão

- Não houve critério de exclusão.

5.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Variável	Definição / Caracterização	Categorização
Óbito	Definida pela declaração de óbito através do SIM, da notificação em prontuário médico do HC-UFPE ou informada por familiar através de contato telefônico, mensagem registrada em correio convencional ou de aplicativo eletrônico de mensagem instantânea.	Variável categórica dicotômica: Sim/Não
Tempo de sobrevida	Tempo calculado em anos, a partir da data da realização do exame de ecocardiografia transtorácica com contraste realizada no estudo prévio para diagnóstico de SHP, até a data da avaliação no estudo atual ou data do óbito.	Variável numérica contínua.
Sexo	Conjunto de características biológicas observadas ao nascimento. Caracterizado por: feminino ou masculino.	Variável categórica dicotômica: feminino ou masculino.
Idade	Calculada em anos a partir da data de nascimento, até a data do óbito ou até a data final do estudo, para os sobreviventes.	Variável numérica contínua.
Doença hepática mista	Presença concomitante de esquistossomose hepatoesplênica e cirrose hepática no mesmo indivíduo. Caracterizada por: presente ou ausente.	Variável categórica dicotômica: Sim/Não.
Síndrome hepatopulmonar	Condição clínica caracterizada pela presença de oxigenação arterial anormal, causada por dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP),	Variável categórica dicotômica. Sim/Não.

	no contexto de doença hepática. Caracterizada por: presente ou ausente.	
--	--	--

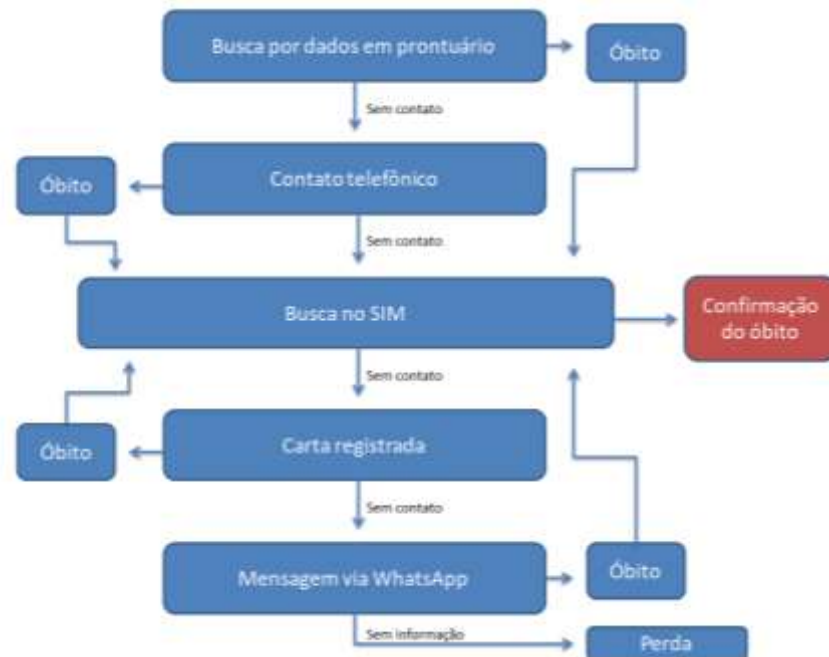
5.6 MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Foi realizada inicialmente busca por registro do óbito no prontuário dos pacientes. Naqueles em que não havia registro do óbito em prontuário, foi realizada tentativa de contato por telefone através dos números telefônicos que constavam em prontuário. Os pacientes que foram a óbito no Estado de Pernambuco ou que eram residentes deste Estado e foram a óbito em outra unidade da Federação, tiveram a confirmação do óbito realizada por registro no SIM, obtido através de contato com a Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (SES-PE). Os pacientes para os quais não houve êxito através do contato telefônico, seus dados foram pesquisados no SIM.

Adicionalmente, para aqueles dos quais não havia registro no SIM e não constava anotação de comparecimento ao Ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE no último ano, foi enviada carta registrada por correio convencional a fim de que comparecessem ao referido ambulatório ou que entrassem em contato através do telefone da pesquisadora principal fornecido na carta. Para aqueles dos quais não obtivemos informação através dos métodos anteriormente descritos, enviamos mensagem via aplicativo eletrônico de mensagem instantânea (*Whatsapp*) solicitando comparecimento do paciente ao Serviço de Hepatologia do HC-UFPE.

Os pacientes sem registro no SIM acessado pela SES-PE e para os quais não se obteve informação de óbito ou de acompanhamento no referido ambulatório após sequência de busca acima detalhada, foram excluídos das análises deste estudo.

Figura 7: Representação das etapas da coleta de dados



Fonte: a autora.

5.6.1 Banco de dados

Foi realizada planilha em programa Excel com todas as variáveis no computador da pesquisadora principal, sob sua responsabilidade. Esses dados ficarão armazenados pelo período mínimo de cinco anos.

5.7 PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS

5.7.1 Análise dos prontuários

Foram analisados os prontuários físicos e eletrônicos dos 121 pacientes para a busca de confirmação do óbito, de dados telefônicos e endereço residencial e também de dados necessários para busca no SIM (nome completo, data de nascimento e filiação).

5.7.2 Contato telefônico

Foi realizada busca do número telefônico registrado no prontuário dos pacientes e foram realizadas no mínimo três tentativas de contato, em dias diferentes, para todos os pacientes para os quais não se obteve informação no prontuário médico.

5.7.3 Confirmação de óbito no Sistema de informação sobre mortalidade

Todas as informações sobre os óbitos foram confirmadas pela SES-PE, através dos dados de identificação do paciente (nome completo, data de nascimento e filiação) através do SIM. Todos os pacientes para os quais não se obteve contato durante esta pesquisa foram buscados no referido Sistema de Informação.

5.7.4 Carta registrada

Aos pacientes que não tivemos contato telefônico ou que não compareceram ao Ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE no ano de 2023, foi enviada carta registrada via Empresa Brasileira de Correios e Telégrafos, ou simplesmente Correios, para o endereço que constava no prontuário do paciente, para que o mesmo comparecesse ao referido ambulatório.

5.7.5 Contato via aplicativo de mensagem eletrônica instantânea *WhatsApp*

Aos pacientes que não responderam ao contato telefônico, não responderam à carta registrada, não compareceram ao Ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE em 2023 e para os quais não constavam informações no SIM, foi realizada uma tentativa de contato através de envio de mensagem textual via *WhatsApp*.

5.8 ANÁLISE DE DADOS

Foi realizada análise descritiva para apresentação da distribuição das variáveis. Inicialmente, foram estimadas as prevalências de mortalidade e para comparação das variáveis quantitativas foi utilizado o teste t-student. Na análise bivariada foram estimados modelos logísticos que tinham como variável dependente a ocorrência de óbito e como variáveis independentes características sociodemográficas e clínicas. A força de associação entre as variáveis independentes e a dependente foi expressa pela *Odds Ratio (OR)*, com seu respectivo intervalo com confiança de 95%. Por fim, para estimar as curvas de sobrevida e de

risco foi aplicado o método de Kaplan-Meier e para a comparação das curvas foi aplicado o teste de *log-rank*. A razão de riscos foi calculada juntamente com seus intervalos com 95% de confiança através de regressões de Cox. Todas as conclusões foram tomadas ao nível de significância de 5%.

5.8.1 Softwares Utilizados

Os softwares utilizados foram o Excel v16.31 e o SPSS v25.0.

5.9 ASPECTOS ÉTICOS

A realização da pesquisa obedeceu aos preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. A coleta de dados só foi iniciada após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (CAAE 66964822.6.0000.5208, parecer 5.968.435) concedido em 28 de março de 2023.

Em todas as tentativas de contato, a pesquisadora principal se identificou e foi informado o motivo do contato. Todos os dados coletados foram armazenados em arquivos no computador pessoal da pesquisadora principal e ficarão sob sua responsabilidade. Adicionalmente, foi assegurado pelo pesquisador, através de declaração ao CEP, que as informações desta pesquisa não serão publicadas com o nome do paciente, sendo respeitada a sua privacidade.

6 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na forma de artigo.

6.1 ARTIGO

Análise de sobrevida em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica e síndrome hepatopulmonar

Introdução

A esquistossomose é doença infecciosa tropical negligenciada (DTN), causada pelo helminto do gênero *Schistosoma* (*S.*) *spp.* acometendo cerca de 260 milhões de pessoas no mundo (Organização Mundial de Saúde, 2022). No Brasil, a esquistossomose mansoni é endêmica e considerada a segunda maior causa de óbitos por DTN no país, infectando 1,5 milhão de pessoas, aproximadamente (Ministério da Saúde, 2022). Cerca de 60% dos indivíduos infectados pelo *S. mansoni* apresentam morbidades e até 10% desses apresentam a forma grave da doença (Houlder et al., 2021), com fibrose periportal avançada e hipertensão portal, como ocorre na esquistossomose hepatoesplênica (EHE) (Veiga et al., 2023). Quando associada a outra etiologia de doença hepática, como ocorre na doença hepática crônica viral, alcoólica ou gordurosa, observam-se alterações hepáticas, que levam ao desarranjo de sua arquitetura, destruição de hepatócitos e cirrose. A presença de cirrose concomitante está associada a maior morbimortalidade (Omar et al., 2019).

Dentre as complicações decorrentes da hipertensão portal (HP), destaca-se a síndrome hepatopulmonar (SHP) (Malta et al., 2022; Hudson et al., 2023). Essa síndrome é descrita como sendo uma tríade: presença de dilatações vasculares pulmonares, que promovem aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, em pacientes com doença hepática (Craciun et al., 2022). A SHP pode ocorrer em pacientes com HP quer cirrótica, quer não cirrótica, como na EHE, independentemente da destruição de hepatócitos e comprometimento da função hepática (Rodríguez-Roisin et al., 2004; Khanna et al., 2014). Todavia, admite-se que a ocorrência de SHP seja discretamente maior nos pacientes com HP por EHE com cirrose concomitante (EHE/Cirrose) comparada àqueles com EHE sem cirrose, como também ligeiramente mais frequente nos cirróticos com escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) mais elevado (Gonçalves-Macedo et al., 2017; Raevens et al. 2022). Com efeito, quando presente, a SHP confere pior prognóstico e maior mortalidade em pacientes com

doença hepática crônica e hipertensão portal (Khanna et al., 2014; Bommena et al., 2021; Premkumar et al., 2022).

Os estudos publicados sobre morbidade e mortalidade relacionados à SHP envolvem, em sua maioria, pacientes com cirrose (Fallon et al., 2008; Craciun et al., 2022). Porém, não há estudos que avaliem mortalidade em pacientes com EHE. Nesse sentido, este estudo teve como objetivos verificar a frequência de óbitos e analisar a curva de sobrevida de pacientes com EHE, parte deles com cirrose concomitante, após a investigação diagnóstica para SHP realizada em estudo prévio (Gonçalves-Macedo et al., 2017).

Material e métodos

Desenho do estudo

Estudo do tipo série de casos, longitudinal, retrospectivo, com análise de sobrevida.

Seleção dos pacientes

A amostra foi de conveniência, não probabilística, composta por pacientes com EHE que participaram do estudo transversal prévio para o diagnóstico de SHP, no período de 2010 a 2012 (Gonçalves-Macedo et al., 2017), realizado em Serviço de Hepatologia de hospital de terciário, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Por ocasião do estudo prévio, todos os pacientes tiveram diagnóstico clínico, epidemiológico e ultrassonográfico (US) de EHE, além de varizes esofágicas por endoscopia digestiva alta. O diagnóstico de EHE com cirrose concomitante (EHE/cirrose) em parte da amostra foi realizado pelos dados clínicos, exames laboratoriais (alargamento do INR, redução dos níveis séricos de albumina e marcadores virais positivos) e confirmado por biópsia hepática ou US, naqueles com doença hepática crônica por vírus da hepatite B ou C ou por álcool. O diagnóstico da SHP nesses pacientes foi baseado na inferência de dilatações intravasculares pulmonares por ecocardiografia transtorácica contrastada, juntamente com gradiente alvéolo-arterial de oxigênio elevado (Gonçalves-Macedo et al., 2017).

Para o estudo atual, inicialmente, foi realizada avaliação de prontuário físico dos 121 pacientes listados em estudo anterior, para verificação de registros de atendimentos e eventualmente anotação de óbito. Concomitantemente, essa lista de pacientes foi enviada ao Serviço de Informação sobre Mortalidade (SIM) da Secretaria Estadual de Saúde para confirmação dos casos que foram à óbito. Em adição, para cada paciente sem registro de atendimento em prontuário médico, foi enviada mensagem registrada por correio

convencional, além de realização de três chamadas telefônicas em momentos diferentes e enviada mensagem via mensageiro eletrônico instantâneo (*WhatsApp*), solicitando envio de informações ou comparecimento do paciente ao referido Serviço.

Análise dos dados

Foi realizada análise descritiva para apresentação da distribuição das variáveis. Inicialmente, foram estimadas as prevalências de mortalidade e para comparação das variáveis quantitativas foi utilizado o teste t-student. Na análise bivariada foram estimados modelos logísticos que tinham como variável dependente a ocorrência de óbito e como variáveis independentes características sociodemográficas e clínicas. A força de associação entre as variáveis independentes e a dependente foi expressa pela *Odds Ratio* (OR), com seu respectivo intervalo com confiança de 95%. Por fim, para estimar as curvas de sobrevida e de risco foi aplicado o método de Kaplan-Meier e para a comparação das curvas foi aplicado o teste de *log-rank*. A razão de riscos foi calculada juntamente com seus intervalos com 95% de confiança através de regressões de Cox. Todas as conclusões foram tomadas ao nível de significância de 5%. Os softwares utilizados foram o Excel v16.31 e o SPSS v25.0.

Aspectos éticos

Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE 66964822.6.0000.5208, parecer 5.968.435) em 28 de março de 2023.

Resultados

Dos 121 pacientes com EHE, oito (6,61%) foram excluídos por falta de informação em todas as etapas de busca, permanecendo 113 para análise (Fig. 1). A média de idade na data do óbito ou na data final do estudo foi de $63 \pm 11,07$ anos (com amplitude de 33 a 94 anos), sendo a maioria homens (65/113; 57,5%) e com EHE/Cirrose (63/113; 55,8%). A SHP esteve presente em 39 (34,5%) pacientes. Os pacientes foram acompanhados em média por $7,12 \pm 4,88$ anos (variando de 0,10 a 13,68 anos). Foram confirmados 65 (57,5%; IC95%: 48% - 67%) óbitos, a maioria no sexo masculino (60%) e na faixa etária acima de 50 anos de idade (92,3%). A anotação de *causa mortis* relacionada à doença hepática ocorreu em 38/65 (58,5%) pacientes, sendo 14/25(56%) com EHE sem cirrose e 24/40 (60%) com EHE/Cirrose. Ao serem comparados os pacientes que evoluíram ou não para o óbito, não houve diferenças

significativas em relação à idade, sexo, causa da doença hepática ou presença da SHP (Tabela 1).

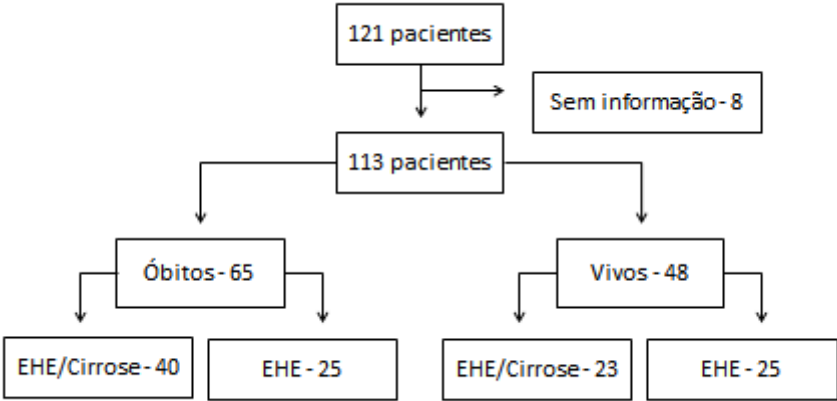


Fig.1 Distribuição dos 121 pacientes de acordo com a ocorrência de óbito e etiologia da doença hepática: EHE = Esquistossomose hepatoesplênica.

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas segundo ocorrência de óbito em 113 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, com e sem síndrome hepatopulmonar, reavaliados após 10 anos, Recife, 2024.

	Óbito				OR	IC 95%	p
	Sim		Não				
	N	%	N	%			
Idade em anos [*]	63,86 ± 9,97		61,83 ± 12,43		1,02	(0,98 – 1,05)	0,336
Faixa etária							
Até 49	5	35,7	9	64,3	1,00	-	
50 a 59	14	63,6	8	36,4	3,15	(0,78 - 12,73)	0,107
60 a 69	30	61,2	19	38,8	2,84	(0,83 - 9,77)	0,097
70 a 79	12	52,2	11	47,8	1,96	(0,50 - 7,69)	0,333
80 ou +	4	80,0	1	20,0	7,20	(0,62 - 83,34)	0,114
Sexo							
Feminino	26	54,2	22	45,8	1,00	-	
Masculino	39	60,0	26	40,0	1,27	(0,60 - 2,70)	0,535
Etiologia da doença hepática							
Esquistossomose Hepatoesplênica	25	50,0	25	50,0	1,00	-	
EHE associada à cirrose	40	63,5	23	36,5	1,74	(0,82 - 3,70)	0,151
Síndrome hepatopulmonar							
Não	46	62,2	28	37,8	1,00	-	
Sim	19	48,7	20	51,3	0,58	(0,26 - 1,27)	0,171

*Média ± desvio padrão

Entre os 65 pacientes que foram a óbito, a média de tempo de sobrevida em anos foi significativamente inferior no grupo com SHP, quando comparada ao grupo sem SHP (3,37 vs.5,65 anos, respectivamente; $p = 0,017$); (Tabela 2).

Tabela 2 - Tempo em anos até a ocorrência do óbito para os 65 pacientes com registro de óbito, segundo a presença ou ausência da síndrome hepatopulmonar após 10 anos, Recife, 2024.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio	p
Síndrome hepatopulmonar						
Não	46	0,10	12,64	5,65	4,08	
Sim	19	0,20	10,89	3,37	3,04	0,017*

*teste *t-student*

A análise de sobrevida nos 113 pacientes, de acordo com a presença de SHP, revelou que, metade dos pacientes com a síndrome teve registro de óbito em até 7,98 anos após o diagnóstico da SHP e em metade dos pacientes sem a síndrome em até 8,84 anos após a investigação diagnóstica para SHP, não havendo diferenças nas curvas de sobrevida ou no risco de morte na comparação entre os grupos ($HR = 1,01$, IC95%: 0,59 - 1,73; $p = 0,967$); (Fig. 2).

A análise de sobrevida de acordo com a etiologia da doença hepática, EHE sem cirrose e EHE/Cirrose, revelou que metade dos pacientes com EHE/Cirrose estava viva após 4,51 anos, enquanto que metade dos pacientes com EHE sem cirrose estava viva após 12,32 anos. O tempo médio de sobrevida foi significativamente inferior naqueles com EHE/Cirrose (6,72 vs.10,05 anos, respectivamente) e o risco de óbito duas vezes maior neste grupo, comparado ao grupo com EHE sem cirrose ($HR=2,17$; IC95%:1,31-3,60; $p = 0,003$); (Fig. 2).

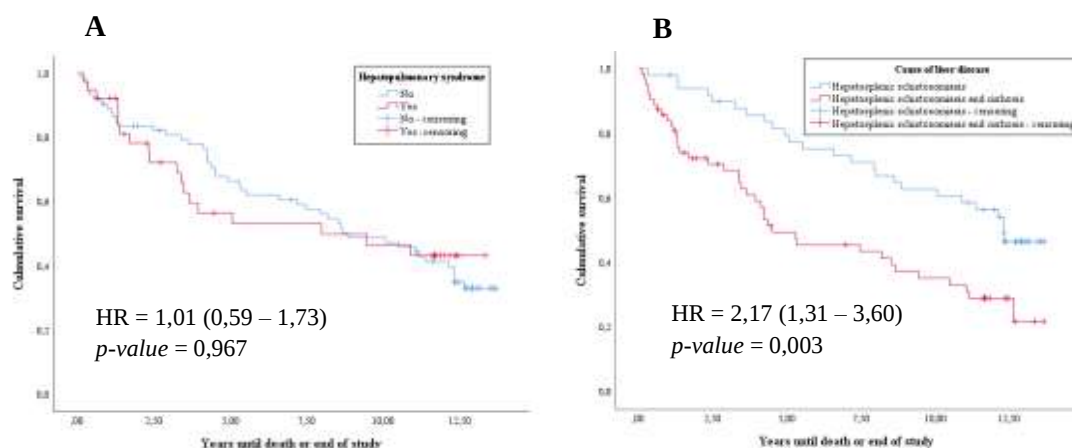


Fig. 2 A: Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) dos 113 pacientes conforme a presença de síndrome hepatopulmonar. **B:** Curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) dos 113 pacientes conforme a etiologia da doença hepática, EHE ou EHE/Cirrose.

Após separar os pacientes em dois grupos, conforme a etiologia da doença hepática, EHE e EHE/cirrose, a análise de sobrevida de acordo com a ocorrência de SHP revelou tempo médio de sobrevida inferior nos pacientes que tinham SHP no grupo EHE (7,61 vs. 10,67 anos, respectivamente, $HR = 1,92$; $IC95\% = 0,80-4,64$; $p = 0,147$). Por outro lado, no grupo EHE/Cirrose, o tempo médio de sobrevida foi superior nos pacientes que tinham SHP (7,76 anos vs. 5,99 anos respectivamente, $HR = 1,92$; $IC95\% = 0,29-1,11$; $p = 0,099$).

Discussão

Nesse estudo, que avaliou prontuários de 121 pacientes com EHE, coletando informação desde o período da inclusão em estudo prévio para a investigação diagnóstica para SHP, entre 2010 a 2012, até a data do registro de óbito ou até a data final do estudo, em janeiro de 2024, destaca-se inicialmente a elevada frequência de óbitos, em mais da metade dos pacientes. Outro achado de interesse foi que a sobrevida dos pacientes com EHE/cirrose foi inferior a daqueles com EHE sem cirrose, sendo o risco de óbito duas vezes maior nos primeiros. Por outro lado, não se observou diferenças na curva de sobrevida entre os pacientes com e sem SHP.

Em estudo de séries temporais que avaliou a mortalidade por DTNs, no período de 2000 a 2019, os autores descreveram que no Brasil, país que registra o maior número de óbitos por DTNs na América Latina, a esquistossomose é descrita como a segunda causa mais frequente de óbito entre as DTNs, sucedendo apenas a doença de Chagas (Rocha et al, 2023). Os autores também destacam a região nordeste como a que concentrou mais da metade dos óbitos por

esquistossomose de todo o país. Nesse contexto de região endêmica para a esquistossomose e com maior concentração de óbitos, esta série, em que todos os pacientes apresentavam EHE, houve registro de 57,5% de óbitos, durante o período de tempo de acompanhamento de até 13,68 anos (média de 7,12 anos). A maior ocorrência em homens e na faixa etária de 50 anos de idade ou mais, reforça os achados de estudo epidemiológico que avaliou mortalidade por DTNs e no qual os autores ressaltam a cronicidade da doença para justificar a faixa etária acima de 40 anos com a maior mortalidade (Rocha et al, 2023). Em nosso estudo, não somente o fato de que todos apresentavam a forma grave da esquistossomose, EHE, como também o longo período de tempo, decorrido até a avaliação para a ocorrência do óbito podem ter contribuído para a elevada mortalidade, além da presença de cirrose concomitante à EHE em mais da metade dos pacientes.

De fato, as curvas de sobrevida revelaram que, para que se registre o óbito de metade dos pacientes em cada grupo (EHE ou EHE/Cirrose), foram necessários mais de 12 anos para EHE e em torno de quatro anos para EHE/Cirrose. Estes dados corroboram os achados de estudos que avaliaram sobrevida em pacientes com cirrose, os quais apresentam elevada mortalidade em curto período de seguimento (Omar et al, 2019). Esse achado pode também indicar que a agressão crônica ao hepatócito por vírus ou álcool e evolução para insuficiência hepática, como esperado, pode contribuir para a menor sobrevida dos pacientes com EHE/Cirrose.

Por outro lado, as curvas de sobrevida da amostra total em relação à presença da SHP revelam que, nos dois grupos de pacientes com e sem SHP, metade foi a óbito em um período de tempo semelhante (7,8 e 8,8 anos, respectivamente), ou seja, apresentar SHP não aumentou o risco de óbito. Mesmo quando feita a análise de sobrevida de acordo a presença ou ausência de SHP nos pacientes com EHE sem cirrose ou EHE/Cirrose, separadamente, não se observou diferenças na sobrevida, possivelmente porque o número de pacientes envolvidos nessa última análise foi pequeno para demonstrar diferenças.

Esses achados chamam a atenção por irem de encontro ao relatado em literatura. Com efeito, por ser a SHP complicação vascular pulmonar que piora o prognóstico e aumenta a mortalidade em cirróticos, essa síndrome também confere maior gravidade e antecipa o transplante de fígado por conferir situação especial (Pinto et al., 2021; Premkumar et al., 2022; Raevens et al., 2022). Vale salientar, entretanto, que os estudos que avaliaram mortalidade em relação à presença de SHP, em sua maioria, incluíram pacientes cirróticos, candidatos ao transplante hepático (Fallon et al., 2008; Cracium et al., 2022). São raras as séries que avaliaram sobrevida em pacientes com doença hepática crônica não candidatos ao

transplante, e também escassos os estudos que analisaram pacientes por período de tempo prolongado (Fallon et al., 2008; Pascasio et al., 2014). É possível que os elevados níveis de pressão portal dos pacientes dessa amostra (todos com varizes esofágicas) tenha sido fator mais relevante para a causa do óbito, quando comparado à presença de dilatações vasculares pulmonares e alteração de trocas gasosas, elementos que compõem a tríade da SHP. De fato, nesse estudo, cerca de 60% dos pacientes que evoluíram para óbito apresentaram *causa mortis* relacionada à doença hepática, com descrição de hemorragia digestiva ou evolução para insuficiência hepática com ascite ou encefalopatia. Vale ressaltar também que, quando se analisa apenas o grupo de 65 pacientes que foi a óbito, ao se comparar as médias de tempo até o registro de óbito nos pacientes com e sem SHP, observou-se que ter SHP contribuiu para que o óbito ocorresse mais precocemente. Sendo assim, é possível que os pacientes que foram a óbito apresentassem maiores níveis de pressão portal, evoluindo com complicações graves, como a própria SHP, a qual se associou ao menor tempo até o óbito.

Corroborando a possibilidade da associação entre mortalidade e a presença de níveis mais elevados de hipertensão portal, estudo de coorte prospectiva multicêntrica, envolvendo pacientes com cirrose hepática, sendo 85 com SHP e 146 sem SHP, demonstrou que aqueles com SHP tiveram mais complicações da hipertensão portal e risco aumentado de morte (Kawut et al., 2021). Em outro estudo que acompanhou, durante seis meses, 59 pacientes com cirrose hepática, sendo 24 (40,67%) pacientes com SHP, dos 27 (45,7%) óbitos ocorridos nesse período, 15 se deram em pacientes com SHP e 12 sem a síndrome. Concluíram ainda que o risco de morte foi quase três vezes maior naqueles com SHP. Porém, a síndrome não foi associada à maior mortalidade quando ajustada para gravidade da doença hepática, idade e gênero (Younis et al., 2015).

Dentre as limitações observadas nessa série, destaca-se que o desenho do estudo não permite inferência causal, porém a ausência de estudos anteriores com análise de sobrevida em pacientes com esquistossomose e SHP impossibilitou o cálculo amostral para outros possíveis desenhos. Além disso, é importante ressaltar que pacientes com EHE podem ter desenvolvido cirrose hepática e pacientes que não tinham SHP podem tê-la desenvolvido no período analisado, já que não houve reavaliação da evolução clínica além da coleta de dados sobre mortalidade. Outra limitação se refere à coleta retrospectiva de dados e à utilização de dados secundários de registros de óbito. Tentou-se aperfeiçoar a qualidade da informação dos dados de óbitos através de sua confirmação por fonte oficial de registro de óbitos como o SIM, além da tentativa de contato por diferentes vias de comunicação com os pacientes que perderam o seguimento ambulatorial. Ressalta-se, finalmente, que o isolamento provocado

pela pandemia do Covid-19 nos últimos anos pode ter dificultado o seguimento e localização dos oito pacientes, considerados como perdas.

Conclusões

Neste estudo realizado mais de uma década após a investigação diagnóstica para SHP, em pacientes com EHE, com e sem cirrose concomitante, observou-se que mais da metade dos pacientes foi à óbito. A sobrevida dos pacientes com EHE e cirrose concomitante foi menor, mas não houve diferença na sobrevida quanto à presença de SHP. Mais estudos, prospectivos e com maior número de pacientes, serão necessários para confirmar estes achados.

Referências

- Organização Mundial de Saúde (2022). Status of schistosomiasis endemic countries: 2022. https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sch/sch.html?geog=0&indicator=i0&date=2022&bbox=234.07835000000003,62.897000000000006,234.07835000000003,90.59700000000002&printmode=true (acessado em 08 de fevereiro de 2024).
- Ministério da Saúde (2022). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da esquistossomose mansoni no Brasil, 2010-2022. *Boletim Epidemiológico*, (53)43, 16-35.
- Houlder, E. L., Costain, A. H., Cook, P. C., & MacDonald, A. S. (2021). Schistosomes in the Lung: Immunobiology and Opportunity. *Frontiers in immunology*, 12, 635513. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635513>.
- Veiga, Z. S. T., Fernandes, F.F., Guimarães, L., Piedade, J, Pereira, G.H.S. (2023). Natural History of Hepatosplenic Schistosomiasis (HSS) Non–Cirrhotic Portal Hypertension (NCPH): Influence of Gastrointestinal Bleeding and Decompensation in Prognosis. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8(3) 145. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8030145>.
- Omar, H.H. (2019). Impact of chronic schistosomiasis and HBV/HCV co-infection on the liver: current perspectives. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*; 11, 131-136. <https://doi.org/10.2147/HMER.S155962>.
- Malta, K. K., Palazzi, C., Neves, V. H., Aguiar, Y., Silva, T. P., & Melo, R. C. N. (2022). Schistosomiasis Mansonii-Recruited Eosinophils: An Overview in the Granuloma Context. *Microorganisms*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10102022>.

- Hudson, D., Cançado, G.G.L., Afzaal, T., Malhi, G. (2023). Schistosomiasis: Hepatosplenic Disease and Portal Hypertensive Complications. *Current Hepatology Reports*, (22), 170–181. <https://doi.org/10.1007/s11901-023-00612-9>.
- Craciun, R., Mocan, T., Procopet, B., Nemes, A., Tefas, C., Sparchez, M., Mocan, L. P., & Sparchez, Z. (2022). Pulmonary complications of portal hypertension: The overlooked decompensation. *World journal of clinical cases*, 10(17), 5531–5540. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i17.5531>.
- Rodríguez-Roisin, R., Krowka, M. J., Hervé, P., Fallon, M. B., & ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee (2004). Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *The European respiratory journal*, 24(5), 861–880. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00010904>.
- Khanna, R., Sarin, S. K. (2014). Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *Journal of hepatology*, 60(2), 421–441. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.013>.
- Gonçalves-Macedo, L., Lopes, E. P., Domingues, A. L. C., Markman, B., Mota, V. G., & Luna, C. F.. (2017). Schistosomiasis and hepatopulmonary syndrome: the role of concomitant liver cirrhosis. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 112(7), 469–473. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160383>.
- Raevens, S., Boret, M., Fallon, M. (2022). Hepatopulmonary Syndrome. *JHEP Reports Elsevier*, 4 (9), 100527. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100527>.
- Bommena, S., Gerkin, R. D., Agarwal, S., Raevens, S., Glassberg, M. K., & Fallon, M. B. (2021). Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome in a Large Integrated Health System. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 19(11), 2370–2378. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.050>.
- Premkumar, M., & Anand, A. C. (2022). Overview of Complications in Cirrhosis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 12(4), 1150–1174. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.04.021>.
- Fallon, M. B., Krowka, M. J., Brown, R. S., Trotter, J. F., Zacks, S., Roberts, K. E., Shah, V. H., Kaplowitz, N., Forman, L., Wille, K., Kawut, S. M., & Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group (2008). Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*, 135(4), 1168–1175. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.038>.

- Rocha, M.I.F., Maranhão, T.A., da Frota, M.M.C., de Araujo, T.K.A., Veras e Silva, W.W.S., Sousa, G.J.B., Duarte Pereira, M.L., de Araujo Filho, A.C.A. (2023). Mortalidade por doenças tropicais negligenciadas no Brasil no século XXI: análise de tendências espaciais e temporais e fatores associados. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 47. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.146>.
- Pinto, C.A., Iyer, V. N., Albitar, H. A. H., Anderson, A., Cajigas, H., Simonetto, D. A., Krowka, M. J., DuBrock, H. M., & Gallo de Moraes, A. (2021). Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: A systematic review. *Respiratory medicine and research*, 80, 100852. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2021.100852>.
- Pascasio, J. M., Grilo, I., López-Pardo, F. J., Ortega-Ruiz, F., Tirado, J. L., Sousa, J. M., Rodriguez-Puras, M. J., Ferrer, M. T., Sayago, M., Gómez-Bravo, M. A., & Grilo, A. (2014). Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 14(6), 1391–1399. <https://doi.org/10.1111/ajt.12713>.
- Kawut, S. M., Krowka, M. J., Forde, K. A., Al-Naamani, N., Krok, K. L., Patel, M., Bartoli, C. R., Doyle, M., Moutchia, J., Lin, G., Oh, J. K., Mottram, C. D., Scanlon, P. D., Fallon, M. B., & Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group (2022). Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of angiogenesis. *The European respiratory journal*, 60(2), 2102304. <https://doi.org/10.1183/13993003.02304-2021>.
- Younis, I., Sarwar, S., Butt, Z., Tanveer, S., Qaadir, A., & Jadoon, N. A. (2015). Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Annals of hepatology*, 14(3), 354–360.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa série que avaliou dados de pacientes com EHE e DHM, dez anos após estudo transversal para investigação da SHP, mais da metade dos pacientes foi óbito, conferindo taxa de mortalidade elevada na amostra total. Embora a presença da SHP não esteja associada à maior ocorrência do óbito, ter o diagnóstico da síndrome conferiu menor média de tempo de vida entre os pacientes que foram a óbito nessa amostra. No entanto, a análise de sobrevida pelo método Kaplan-Meier comparando as pacientes com e sem SHP não revelou diferenças nas curvas de sobrevida, seja na amostra total ou na amostra separada por causas da doença hepática (EHE ou DHM). Vale destacar que, em pacientes com EHE, a presença concomitante de cirrose reduziu significativamente o tempo de sobrevida na amostra geral.

Estudos anteriores que avaliaram sobrevida incluíram apenas pacientes com cirrose e em sua maioria candidatos a transplante hepático, com tempo de seguimento de até um ano após o transplante, enquanto que nesta série, o tempo para avaliar a ocorrência do óbito foi após dez anos do diagnóstico da síndrome. Mais estudos com outros desenhos serão úteis para avaliar o impacto da SHP na sobrevida de pacientes com esquistossomose. Portanto, na assistência ao paciente com EHE, a atenção para busca pelo diagnóstico da SHP poderá auxiliar no entendimento da interação EHE e SHP.

8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO

Dentre as limitações desse estudo destacamos inicialmente o fato de seu desenho ser uma série de casos, o que não permite fazer inferência causal. Porém, não há estudo prévio que tenha analisado a sobrevida e mortalidade em pacientes com EHE e SHP para ser base para o cálculo amostral. Sendo assim, esse estudo será útil para levantarmos hipóteses em relação à morbimortalidade resultante da interação SHP e EHE.

Outra limitação se refere ao fato da coleta ter sido retrospectiva, utilizando dados os secundários, obtidos em registros de prontuários e através de outros meios de informação como o contato telefônico, Correios, mensageiro eletrônico. Tentou-se aprimorar a veracidade e qualidade da informação dos dados de óbitos através da confirmação da informação por fonte oficial de registro de óbitos que é o SIM, acessado pela SES-PE, o qual consegue verificar os óbitos ocorridos no Estado de Pernambuco (PE) ou que tenham endereço de residência em PE. Vale salientar que o SIM não emite informação sobre confirmação do óbito, se o mesmo tiver ocorrido em outra unidade da Federação, o que não se registrou nesse estudo.

REFERÊNCIAS

- BOMMENA, S.; GERKIN, R.; et al. Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome in a Large Integrated Health System. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n. 11, p. 2370-2378, 2021.
- CAFIEIRO, T.; SODRÉ, N.; et al. Epidemiological analysis of Schistosomiasis in Brazilian Regions. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. 1-11, 2022.
- CARBONELL, C.; RODRÍGUES-ALONZO, B.; et al. Clinical Spectrum of Schistosomiasis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, p. 1-13, 2021.
- CRACIUM, R.; MOCAN, T.; et al. Pulmonary complications of portal hypertension: The overlooked decompensation. **World Journal of Clinical Cases**, v. 10, n. 17, p. 5531-5540, 2022.
- EL MOGHAZY, W.; KASHKOUSH, S.; et al. Long-term outcome after liver transplantation for hepatic schistosomiasis: a single-center experience over 15 years. **Liver Transpl.**, v. 21, n. 1, p. 96-100, 2015.
- FALLON, M.; KROWKA, M.; et al. Impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. **Gastroenterology**, v. 135, n. 4, p. 1168-1175, 2008.
- FERREIRA, R. C. S. et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* periportal fibrosis. **Acta trop.**, Basel, v. 111, n. 2, p. 119-124, Aug. 2009.
- FORDE, K.; FALLON, M.; et al. Pulse Oximetry is insensitive for detection of hepatopulmonary syndrome in patients evaluated for liver transplantation. **Hepatology**, v. 69, n. 1, p. 270-281, 2019.
- GANDHI, K.; TAWESDT, P.; et al. Hepatopulmonary syndrome: An update. **World Journal of Hepatology**, v. 13, n. 11, p. 1699-1706, 2021.
- GONÇALVES, L.M.; DOMINGUES, A.L.; et al. Pulmonary shunts in severe hepatosplenic schistosomiasis: Diagnosis by contrast echocardiography and their relationship with abdominal ultrasound findings. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 4, p. 1-11, 2017.
- GONÇALVES, L.M.; LOPES, E.P.; et al. Schistosomiasis and hepatopulmonary syndrome: the role of concomitant liver cirrhosis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.112, n. 7, p. 469-473, 2017.
- HOULDER, E.; COSTAIN, A.; et al. Schistosomes in the Lung: Immunobiology and Opportunity. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 1-13, 2021.
- HUDSON, D.; CANÇADO, G.; et al. Schistossomiasis; Hepatosplenic Disease and Portal Hypertensive Complications. **Current Hepatology Reports**, v. 22, p. 170-181, 2023.
- KAWUT, S.; KROWKA, M.; et al. Impact of Hepatopulmonary Syndrome in Liver Transplantation Candidates and the Role of Angiogenesis. **European Respiratory Journal**, v. 60, n. 5, 2021.

KROWKA, M.; FALLON, M.; et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. **Transplantation**, v. 100, n. 7, p. 1440-1452, 2016.

MACEDO, L.G.; et al. Ocorrência de síndrome hepatopulmonar em pacientes cirróticos candidatos a transplante de fígado. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 4, p. 432-440, 2010.

MALTA, K.; PALAZZI, C.; et al. Schistosomiasis Mansonii-Recruited Eosinophils: An Overview in the Granuloma Context. **Micoorganisms**, v. 10, n. 10, p. 1-18, 2022.

MCMANUS, D.; DUNNE, D.; et al. Schistosomiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n.1, p. 1-19, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da esquistossomose mansonii no Brasil, 2010-2022. **Boletim Epidemiológico**, v. 53, n. 43, p. 16-35, 2022.

OMAR, H. Impact of chronic schistosomiasis and HBV/HCV co-infection on the liver: current perspectives. **Hepatic Medicine: Evidence and Research**; v.11, p.131-136, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Status of schistosomiasis endemic countries: 2022. Disponível em: https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sch/sch.html?geog=0&indicator=i0&date=2022&bbox=234.07835000000003,62.897000000000006,234.07835000000003,90.59700000000002&printmode=true. Acesso em: 08 de fevereiro de 2024.

PASCASIO, J.; GRILO, I.; et al. Prevalence and Severity of Hepatopulmonary Syndrome and its Influence on Survival in Cirrhotic Patients Evaluated for Liver Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 14, n. 6, p. 1391-1399, 2014.

PINTO, C.; IYER, V.; et al. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: A systematic review. **Respiratory Medicine and Research**, v.80, 2021.

PREMKUMAR, M.; et al. Overview of Complications in Cirrhosis. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 12, n.6, p. 1150-1174, 2022.

RAEVEN, S.; BORET, M.; et al. Hepatopulmonary syndrome. **JHEP Reports**, v. 4, n. 9, p. 1-8, 2022.

TAMAROZZI, F.; FITIPALDO, V.; et al. Diagnosis and clinical management of hepatosplenic schistosomiasis: A scoping review of the literature. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n.3, p. 1-25, 2021.

VOIOSU, A.; VOIOSU, T.; et al. The Impact of Hypoxaemia on the Outcome in Liver Cirrhosis. **Journal of Gastroenterology and Liver Disease**, v. 25, n.4, p. 481-487, 2016.

YOUNES, I.; SARWAR, S.; et al. Clinical Characteristics, Predictors and Survival Among Patients with Hepatopulmonary Syndrome. **Annals oh Hepatology**, v. 14, n. 3, p. 354-360, 2015.

APÊNDICE A - ARTIGO NA VERSÃO EM INGLÊS

Survival analysis of patients with hepatopulmonary syndrome related to cirrhotic and non-cirrhotic (schistosomiasis) portal hypertension

Melissa de Moura Rolim^a, Liana Gonçalves-Macedo Farsoun^b, Carlos Feitosa Luna^c Brivaldo Markman-Filho^{d,e}, Paulo Querette^f, Edmundo Pessoa Lopes^{a,e,g}, Ana Lúcia Coutinho Domingues^{a,e,g}

^a Postgraduate Program in Tropical Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil;

^b Faculdade de Medicina UniNassau - Grupo Ser Educacional, Recife, Pernambuco, Brazil;

^c Statistics and Geoprocessing Center, Institute Aggeu Magalhães, Oswaldo Cruz Foundation, Recife, Pernambuco, Brazil;

^d Cardiology Division, Hospital das Clínicas/EBSERH - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil;

^e Department of Internal Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil;

^f Postgraduate Program in Translational Health, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil;

^g Gastroenterology Division, Hospital das Clínicas/EBSERH - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brazil;

Correspondence: Melissa de Moura Rolim, Master's Degree student in Tropical Medicine at Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brazil. Department of Tropical Medicine. Avenida Professor Moraes Rego, s/n. Cidade Universitária, Recife-PE, Brazil. Bloco A – Térreo do Hospital das Clínicas. ZIP CODE: 50670-901.

Phone: +55 81 2126-8527. E-mail: melissarolim.mr@gmail.com

Abstract:

Introduction: The hepatosplenic form of schistosomiasis (HSS) with portal hypertension can trigger vascular complications such as hepatopulmonary syndrome (HPS). This syndrome causes higher mortality in cirrhotic patients, but there is no data on mortality in patients with HSS. We aimed to assess the frequency of death and to perform a survival analysis in patients with HPS related to cirrhotic and non-cirrhotic (schistosomiasis) portal hypertension.

Material and Methods: From Aug/2023 to Jan/2024, the medical records and the official Mortality Information Service of 121 patients with HSS who took part in a cross-sectional study for the diagnosis of HPS between 2010 and 2012 were consulted. Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method and comparisons were performed using a log-rank test.

Results: 113 out of 121 patients were assessed, with a mean age of 63 ± 11.07 years, the majority 63 (55.8%) had HSS and concomitant cirrhosis (HSS/cirrhosis). HPS was present in 39 (34.5%) patients. Death occurred in 65 patients (57.5%; 95%CI: 48% - 67%) and the average time to death was lower in those with HPS when compared to the group without HPS (3.37 years vs. 5.65, respectively; $p = 0.017$). The survival curves, according to the cause of liver disease (cirrhotic or non-cirrhotic), showed that those patients with HSS/cirrhosis died earlier and their risk of death was twice as high as in non-cirrhotic patients (HR: 2.17; 95%CI: 1.31 - 3.60; $p = 0.003$). There were no differences when comparing the two groups with and without HPS (HR = 1.01; 95%CI: 0.59 - 1.73; $p = 0.967$).

Conclusions: This study revealed that patients with HSS and concomitant cirrhosis had a lower survival rate, but there was no difference in survival related to the presence of HPS. Further studies, with a larger number of patients, are needed to confirm these findings.

Keywords: schistosomiasis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome, survival, mortality, non-cirrhotic portal hypertension.

1. Introduction

Schistosomiasis is a neglected tropical infectious disease (NTD) caused by the helminth of the genus *Schistosoma* (*S.*) *spp.* affecting around 260 million people worldwide (World Health Organization, 2022). In Brazil, schistosomiasis mansoni is endemic and is considered the second leading cause of death from NTD in the country, infecting approximately 1.5 million people (Ministério da Saúde, 2022). Around 60% of individuals infected with *S. mansoni* suffer morbidity due to this disease, and up to 10% of these suffer a

severe form of the disease, with advanced periportal fibrosis and non-cirrhotic portal hypertension (Houlder et al., 2021). This form is called hepatosplenic schistosomiasis (HSS) (Veiga et al., 2023). The HSS form evolves without hepatocyte destruction or impaired liver function (Veiga et al., 2023). However, when associated with other etiologies of liver disease, as occurs in chronic viral, alcoholic or fatty liver disease, liver changes are observed, leading to disruption of the liver architecture, destruction of hepatocytes, and cirrhosis. In patients with HSS, the presence of concomitant cirrhosis (HSS/cirrhosis) is associated with higher morbidity and mortality (Omar et al., 2019).

Among the complications resulting from portal hypertension, hepatopulmonary syndrome (HPS) stands out (Malta et al., 2022; Hudson et al., 2023). This syndrome is described as a triad: presence of pulmonary vascular dilations, which promote an increase in the alveolar-arterial oxygen gradient, in patients with liver disease or portal hypertension (Craciun et al., 2022; Sayadi et al., 2023). HPS can occur in patients with both cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension, such as in HSS, regardless of hepatocyte destruction and impaired liver function (Rodríguez-Roisin et al., 2004; Khanna et al., 2014). The occurrence of HPS has been reported to be slightly higher in patients with portal hypertension due to HSS/cirrhosis compared to those with HSS (non-cirrhotic). Moreover, this is slightly more frequent in cirrhotic patients with higher MELD scores (Gonçalves-Macedo et al., 2017; Raevens et al. 2022; Kovvuri et al., 2023). Indeed, when present, HPS confers a worse prognosis and higher mortality rate in patients with chronic liver disease and portal hypertension (Khanna et al., 2014; Bommena et al., 2021; Premkumar et al., 2022).

Published studies on morbidity and mortality related to HPS have mostly involved patients with cirrhosis (Fallon et al., 2008; Craciun et al., 2022). Nevertheless, there are no studies that have evaluated mortality in patients with HSS. In this way, this study aimed to assess the frequency of death and to perform a survival analysis in patients with HPS related to cirrhotic and non-cirrhotic (schistosomiasis) portal hypertension, after the diagnostic investigation for HPS carried out in a previous study (Gonçalves -Macedo et al., 2017).

2. Materials and methods

2.1 Study design

A longitudinal, retrospective case series study with survival analysis.

2.2 Patient selection

The sample was a convenience, non-probabilistic one, composed of patients with HSS who had participated in the previous cross-sectional study for the diagnosis of HPS, between 2010 and 2012 (Gonçalves-Macedo et al., 2017), carried out in the Hepatology Service of a tertiary hospital, the Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

At the time of the previous study, all the patients had undergone a clinical, epidemiological and ultrasound (US) diagnosis of HSS, as well as esophageal varices by upper gastrointestinal endoscopy. The diagnosis of HSS/cirrhosis in part of the sample was made by clinical data, laboratory tests (increased INR and reduced serum albumin levels) and confirmed by liver biopsy or US in those with chronic liver disease and positive hepatitis B or C viral markers or use of alcohol history or metabolic syndrome. The diagnosis of HPS in these patients was based on the inference of pulmonary intravascular dilations by contrast transthoracic echocardiography, together with an elevated alveolar-arterial oxygen gradient (Gonçalves-Macedo et al., 2017).

For the current study, the medical records of the 121 patients listed in the previous study were first evaluated to check for medical appointments and any notice of death. At the same time, this list of patients was sent to the State Health Department's Mortality Information Service (SIM) to confirm the deaths. Also, for each patient without a record of care in the patient's chart, a registered message was sent by regular mail, in addition to making three telephone calls at different times and sending a message via instant messenger (Whatsapp), requesting information about the patient and that the patient, if still living, come to the outpatient clinic.

2.3 Data analysis

A descriptive analysis was carried out to show the distribution of the variables. Initially, the mortality rate was verified and the t-student test was used to compare the quantitative variables. In the bivariate analysis, logistic models were estimated with the occurrence of death as the dependent variable and sociodemographic and clinical characteristics as the independent variables. The strength of association between the independent and dependent variables was expressed by the Odds Ratio (OR), with its respective 95% confidence interval. Finally, the Kaplan-Meier method was used to calculate the survival and risk curves and the log-rank test was used to compare the curves. The risk ratio was calculated along with its 95% confidence intervals using Cox regressions. All conclusions were drawn at a 5% (chance) significance level. The software used was Excel v16.31 and SPSS v25.0.

2.4 Ethical aspects

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Center of the Universidade Federal de Pernambuco (CAAE 66964822.6.0000.5208, number 5.968.435) on March 28, 2023.

3. Results

Of the 121 patients with HSS, eight (6.61%) were excluded due to lack of information at all stages of the search, leaving 113 for analysis (Fig. 1). The mean age at the time of death or at the end of the study was 63 ± 11.07 years (range 33 to 94 years), with the majority being men (65/113; 57.5%) and with HSS/cirrhosis (63/113; 55.8%). HPS was present in 39 (34.5%) patients. The patients had been followed up for an average of 7.12 ± 4.88 years (ranging from 0.10 to 13.68 years). A total of 65 (57.5%; 95%CI: 48% - 67%) deaths were confirmed, most of them male (60%) and in the over-50 age group (92.3%). The cause of death related to liver disease was recorded in 38/65 (58.5%) patients, 24/40 (60%) with HSS/cirrhosis and 14/25 (56%) with HSS without cirrhosis. When comparing patients who lived with those who had died, there were no significant differences in terms of age, gender, cause of liver disease or presence of HPS (Table 1).

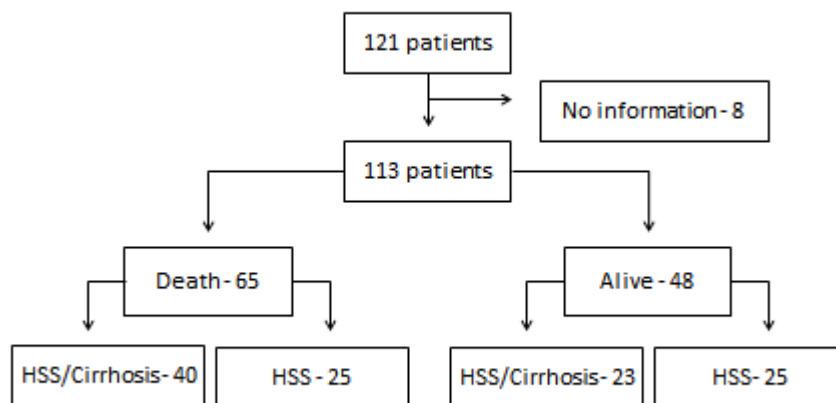


Figure 1 - Distribution of the 121 patients with portal hypertension according to the occurrence of death and etiology of liver disease (cirrhotic or non-cirrhotic) reassessed after 10 years, Recife, 2024. HSS = Hepatosplenic schistosomiasis.

Table 1 - Sociodemographic and clinical characteristics according to the occurrence of death in 113 patients with hepatosplenic schistosomiasis, with and without hepatopulmonary syndrome, reassessed after 10 years, Recife, 2024.

	Death				OR	95%IC	p
	Yes		No				
	N	%	N	%			
Age in years *	63.86 ± 9.97		61.83 ± 12.43		1.02	(0.98 – 1.05)	0.336
Age group							
Up to 49	5	35.7	9	64.3	1.00	-	0.107
50 a 59	14	63.6	8	36.4	3.15	(0.78 – 12.73)	
60 a 69	30	61.2	19	38.8	2.84	(0.83 – 9.77)	
70 a 79	12	52.2	11	47.8	1.96	(0.50 – 7.69)	
80 or more	4	80.0	1	20.0	7.20	(0.62 – 83.34)	
Sex							
Female	26	54.2	22	45.8	1.00	-	0.535
Male	39	60.0	26	40.0	1.27	(0.60 – 2.70)	
Etiology of liver disease							
Hepatosplenic Schistosomiasis (HSS)	25	50.0	25	50.0	1.00	-	0.151
HSS/cirrhosis	40	63.5	23	36.5	1.74	(0.82 – 3.70)	
Hepatopulmonary syndrome							
No	46	62.2	28	37.8	1.00	-	0.171
Yes	19	48.7	20	51.3	0.58	(0.26 – 1.27)	

*Mean ± standard deviation

Among the 65 patients who died, the average survival time in years was significantly lower in the group with HPS when compared to the group without HPS (3.37 vs. 5.65 years, respectively; $p = 0.017$) (Table 2).

Table 2 - Years to death for the 65 patients with a death record, according to the presence or absence of hepatopulmonary syndrome after 10 years, Recife, 2024.

	N	Minimum	Maximum	Average	Deviation	p
Hepatopulmonary syndrome						
No	46	0.10	12.64	5.65	4.08	
Yes	19	0.20	10.89	3.37	3.04	0.017*

*T-Student test

The analysis of survival in the 113 patients, according to the presence of HPS, revealed that half of the patients with the syndrome died within 7.98 years and half of the patients without the syndrome within 8.84 years of the diagnostic investigation for HPS, with

no significant difference in the survival analysis or in the risk of death when comparing the groups (HR = 1.01, 95%CI: 0.59 - 1.73; $p = 0.967$); (Figure 2).

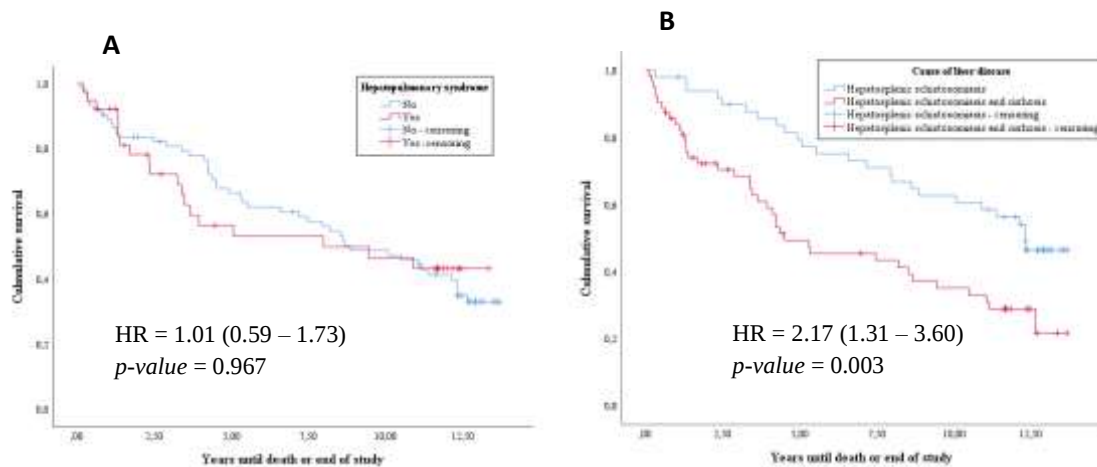


Fig. 2 A: Kaplan-Meier survival curves of the 113 patients according to the presence of hepatopulmonary syndrome. B: Kaplan-Meier survival curves of the 113 patients according to the etiology of the liver disease, HSS or HSS/cirrhosis.

Analysis of survival according to the etiology of the liver disease, HSS without cirrhosis and HSS/cirrhosis, revealed that half of the patients with HSS/cirrhosis had died by 4.51 years, while half of the patients with HSS without cirrhosis were still alive after 12.32 years. The mean survival time was lower in those with HSS/cirrhosis (6.72 vs. 10.05 years, respectively) indicating that the risk of death was twice as high in this group compared to the group with HSS without cirrhosis (HR= 2.17; 95%CI:1.31-3, 60; $p = 0.003$); (Figure 2).

After separating the patients into two groups, according to the etiology of the liver disease, HSS and HSS/cirrhosis, the survival analysis according to the occurrence of HPS revealed: a shorter mean survival time in patients who had HPS in the 50 patients with HSS, but the difference was not significant (7.61 vs. 10.67 years, respectively, HR = 1.92; 95%CI = 0.80-4.64; $p = 0.147$). On the other hand, in the 63 patients with HSS/cirrhosis, the mean survival time was longer in patients with HPS, but the difference was not significant (7.76 years vs. 5.99 years respectively, HR = 1.92; 95%CI = 0.29-1.11; $p = 0.099$).

4 Discussion

In this study, which evaluated the medical records of 121 patients with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension, collecting information from the period of inclusion in a previous study, between 2010 and 2012, until now, the high frequency of deaths was initially highlighted, in more than half of the patients. Another interesting finding was that the survival rate of patients with HSS/cirrhosis was lower than that of those with HSS without cirrhosis,

and their risk of death was twice as high. On the other hand, surprisilily there were no differences in the survival analysis between 121 patients with or without HPS.

In a time series study evaluating mortality from NTD, conducted between 2000 and 2019, the authors described that in Brazil, the country with the highest number of deaths from NTD in Latin America, schistosomiasis is described as the second most frequent cause of death among NTD, after Chagas Disease (Rocha et al, 2023). The authors also highlighted the Northeast region as the one with more than half of the deaths from schistosomiasis compared to the rest of the country. Within this context of an endemic region for schistosomiasis and with a higher concentration of deaths, this investigation, in which all the patients had HSS, recorded 57.5% deaths during a follow-up period of up to 13.68 years (average of 7.12 years). The higher occurrence in men and in the age group of 50 years or more reinforces the findings of an epidemiological study that assessed mortality from NTD. Also, the authors emphasized the chronicity of the disease as the reason for the highest mortality in the age group over 40 (Rocha et al, 2023). Our study was characterized by the fact that all patients suffered from the most severe form of schistosomiasis, HSS, and more than half of them had HSS with concomitant cirrhosis. Furthermore, a long period of time elapsed after the diagnosis of the syndrome until the assessment for the occurrence of death. All of these may have contributed to the high mortality rate.

In fact, the survival curves revealed that, for half of the patients to die in each group (HSS or HSS/cirrhosis), it took more than 12 years for HSS and within around 4 years for HSS/cirrhosis. These data corroborate the findings of other studies evaluating survival in patients with cirrhosis, who had a high mortality rate within a short follow-up period (Omar et al, 2019). This finding may also indicate that chronic aggression to the hepatocyte by viruses or alcohol and progression to liver failure may have contributed to the lower survival of patients with HSS/cirrhosis, as expected.

However, the survival analysis of the total sample in relation to the presence of HPS showed that, in the two groups of patients, both those with and without HPS, half died within a similar period of time (7.8 and 8.8 years, respectively); i.e. having HPS did not seem to increase the risk of death. Even when survival was analyzed according to the presence or absence of HPS in patients with HSS, either without cirrhosis or with HSS/cirrhosis separately, no differences in survival were observed. Possibly, the number of patients involved in this last analysis was too small to have revealed differences.

These findings are remarkable because they are out of line with what has been described in the literature. In fact, because pulmonary vascular complications such as HPS

worsen the prognosis and increase mortality in cirrhotic patients. In fact, this syndrome also represents greater severity and anticipates liver transplantation (Pinto et al., 2021; Premkumar et al., 2022; Raevens et al., 2022). Most of the studies that evaluated mortality in relation to the presence of HPS have included cirrhotic patients who were candidates for liver transplantation (Fallon et al., 2008; Cracium et al., 2022). There have been few series that have evaluated survival in patients with chronic liver disease who were not candidates for transplantation; and there are also few studies that have analyzed patients after a prolonged period of time (Fallon et al., 2008; Pascasio et al., 2014). It is possible that the high portal pressure levels of the patients in this sample (all of whom had esophageal varices) was a more relevant factor in the cause of death, when compared to the presence of pulmonary vascular dilatation and altered gas exchange, elements that make up the triad of HPS. Moreover, in this study, around 60% of the patients who died had a cause of death related to liver disease, probably relates to digestive hemorrhage or progression to liver failure with ascites or encephalopathy. An analysis of just the group of 65 patients who died over the period of our study, when comparing the average time until death in the patients with and without HPS, made it clear that HPS contributed to death occurring earlier. Therefore, it is possible that the patients who died had higher levels of portal pressure, leading to serious complications, such as HPS itself, which could be associated with a shorter time from diagnosis to death.

Corroborating the possibility of an association between mortality and the presence of higher levels of portal hypertension, a multicenter prospective cohort study involving patients with liver cirrhosis, 85 with HPS and 146 without, showed that those with HPS suffered more complications from portal hypertension and an increased risk of death (Kawut et al., 2021). In another study that followed 59 patients with liver cirrhosis for six months, 24 (40.67%) of whom had HPS, of the 27 (45.7%) deaths that occurred during this period, 15 were in patients with HPS and 12 without the syndrome. The researchers concluded that the risk of death was almost three times higher in those with HPS. However, the syndrome was not associated with higher mortality when adjusted for severity of liver disease, age and gender (Younis et al., 2015).

About the limitations observed in this our series, the study design did not allow causal inference, but the lack of previous studies analyzing survival in patients with schistosomiasis and HPS made it impossible to calculate the sample using other possible designs. Furthermore, it is important to emphasize that patients with HSS may have developed liver cirrhosis and patients who did not have HPS may have developed it during the period analyzed, as there was no reassessment of clinical evolution in addition to the collection of

data on mortality. Another limitation was the retrospective collection of data and the use of secondary data from death records. An attempt was made to improve the quality of death data by confirming it using an official death registration source such as the SIM, as well as trying to contact patients who were lost to outpatient follow-up by different means of communication. Finally, it should be noted that the isolation caused by the Covid-19 pandemic in recent years might have made it difficult to follow up and locate the eight patients left out.

5 Conclusions

This study was conducted more than a decade after a diagnostic investigation for HPS in patients with cirrhotic and non-cirrhotic (schistosomiasis) portal hypertension. It was observed that more than half of the patients died. The number of surviving patients with HSS and concomitant cirrhosis was lower, but there was no difference in survival according to the presence of HPS. Further prospective studies with a larger number of patients are needed to confirm these findings.

References

- World Health Organization (2022). Status of schistosomiasis endemic countries: 2022. https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sch/sch.html?geog=0&indicator=i0&date=2022&bbox=234.07835000000003,62.897000000000006,234.07835000000003,90.59700000000002&printmode=true (accessed February 8, 2024).
- Ministério da Saúde (2022). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da esquistossomose mansoni no Brasil, 2010-2022. *Boletim Epidemiológico*, (53)43, 16-35.
- Houlder, E. L., Costain, A. H., Cook, P. C., & MacDonald, A. S. (2021). Schistosomes in the Lung: Immunobiology and Opportunity. *Frontiers in immunology*, 12, 635513. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635513>.
- Veiga, Z. S. T., Fernandes, F.F., Guimarães, L., Piedade, J, Pereira, G.H.S. (2023). Natural History of Hepatosplenic Schistosomiasis (HSS) Non-Cirrhotic Portal Hypertension (NCPH): Influence of Gastrointestinal Bleeding and Decompensation in Prognosis. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8(3) 145. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8030145>.

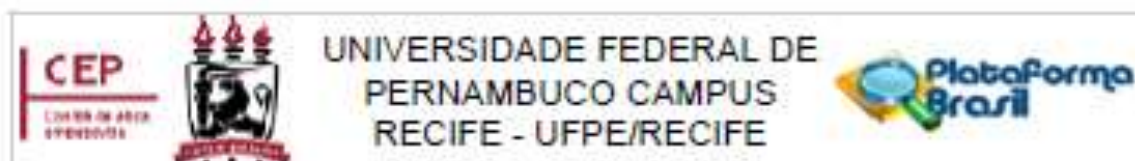
- Omar, H.H. (2019). Impact of chronic schistosomiasis and HBV/HCV co-infection on the liver: current perspectives. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*; 11, 131-136. <https://doi.org/10.2147/HMER.S155962>.
- Malta, K. K., Palazzi, C., Neves, V. H., Aguiar, Y., Silva, T. P., & Melo, R. C. N. (2022). Schistosomiasis Mansonii-Recruited Eosinophils: An Overview in the Granuloma Context. *Microorganisms*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10102022>.
- Hudson, D., Cançado, G.G.L., Afzaal, T., Malhi, G. (2023). Schistosomiasis: Hepatosplenic Disease and Portal Hypertensive Complications. *Current Hepatology Reports*, (22), 170-181. <https://doi.org/10.1007/s11901-023-00612-9>.
- Craciun, R., Mocan, T., Procopet, B., Nemes, A., Tefas, C., Sparchez, M., Mocan, L. P., & Sparchez, Z. (2022). Pulmonary complications of portal hypertension: The overlooked decompensation. *World journal of clinical cases*, 10(17), 5531–5540. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i17.5531>.
- Sayadi, A., Duhaut, L., Robert, F., Savale, L., & Coilly, A. (2024). Syndrome hépato-pulmonaire [Hepatopulmonary syndrome]. *La Revue de medecine interne*, 45(3), 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2023.03.008>.
- Rodríguez-Roisin, R., Krowka, M. J., Hervé, P., Fallon, M. B., & ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee (2004). Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *The European respiratory journal*, 24(5), 861–880. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00010904>.
- Khanna, R., Sarin, S. K. (2014). Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *Journal of hepatology*, 60(2), 421–441. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.013>.
- Gonçalves-Macedo, L., Lopes, E. P., Domingues, A. L. C., Markman, B., Mota, V. G., & Luna, C. F.. (2017). Schistosomiasis and hepatopulmonary syndrome: the role of concomitant liver cirrhosis. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 112(7), 469–473. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160383>.
- Raevens, S., Boret, M., Fallon, M. (2022). Hepatopulmonary Syndrome. *JHEP Reports Elsevier*, 4 (9), 100527. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100527>.
- Kovvuri, H. L. R., Karyampudi, A., & A, S. K. (2023). Hepatopulmonary syndrome. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 42(3), 436–437. <https://doi.org/10.1007/s12664-022-01284-x>

- Bommena, S., Gerkin, R. D., Agarwal, S., Raevens, S., Glassberg, M. K., & Fallon, M. B. (2021). Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome in a Large Integrated Health System. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 19(11), 2370–2378. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.050>.
- Premkumar, M., & Anand, A. C. (2022). Overview of Complications in Cirrhosis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 12(4), 1150–1174. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.04.021>.
- Fallon, M. B., Krowka, M. J., Brown, R. S., Trotter, J. F., Zacks, S., Roberts, K. E., Shah, V. H., Kaplowitz, N., Forman, L., Wille, K., Kawut, S. M., & Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group (2008). Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*, 135(4), 1168–1175. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.038>.
- Rocha, M.I.F., Maranhão, T.A., da Frota, M.M.C., de Araujo, T.K.A., Veras e Silva, W.W.S., Sousa, G.J.B., Duarte Pereira, M.L., de Araujo Filho, A.C.A. (2023). Mortalidade por doenças tropicais negligenciadas no Brasil no século XXI: análise de tendências espaciais e temporais e fatores associados. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 47. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.146>.
- Pinto, C.A., Iyer, V. N., Albitar, H. A. H., Anderson, A., Cajigas, H., Simonetto, D. A., Krowka, M. J., DuBrock, H. M., & Gallo de Moraes, A. (2021). Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: A systematic review. *Respiratory medicine and research*, 80, 100852. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2021.100852>.
- Pascasio, J. M., Grilo, I., López-Pardo, F. J., Ortega-Ruiz, F., Tirado, J. L., Sousa, J. M., Rodriguez-Puras, M. J., Ferrer, M. T., Sayago, M., Gómez-Bravo, M. A., & Grilo, A. (2014). Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 14(6), 1391–1399. <https://doi.org/10.1111/ajt.12713>.
- Kawut, S. M., Krowka, M. J., Forde, K. A., Al-Naamani, N., Krok, K. L., Patel, M., Bartoli, C. R., Doyle, M., Moutchia, J., Lin, G., Oh, J. K., Mottram, C. D., Scanlon, P. D., Fallon, M. B., & Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group (2022). Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of

angiogenesis. The European respiratory journal, 60(2), 2102304.
<https://doi.org/10.1183/13993003.02304-2021>.

Younis, I., Sarwar, S., Butt, Z., Tanveer, S., Qaadir, A., & Jadoon, N. A. (2015). Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Annals of hepatology*, 14(3), 354–360.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SOBREVIDA E ASPECTOS CLÍNICOS DE PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA E SÍNDROME HEPATOPULMONAR: ESTUDO LONGITUDINAL

Pesquisador: Melissa de Moura Rolim

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66964822.6.0000.5208

Instituição Proponente: Pós-Graduação em Medicina Tropical

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.968.435

Apresentação do Projeto:

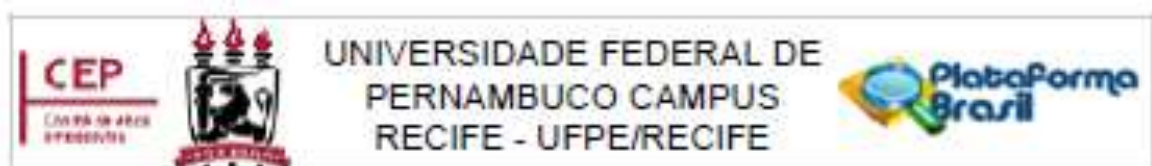
Trata-se de um projeto de pesquisa da mestranda MELISSA DE MOURA ROLIM, orientada pelo Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes e co-orientada pela Profª. Drª. Liana Gonçalves de Macêdo Farsoun.

Tem por finalidade a 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, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical.

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é uma condição sabidamente associada à pior evolução clínica e à maior taxa de mortalidade em pacientes com cirrose hepática. Por outro lado, se desconhece em literatura médica dados publicados analisando sobrevida e morbidade de pacientes com SHP que têm como doença hepática de base a esquistossomose hepatoesplênica (EHE) isoladamente, ou concomitantemente à cirrose hepática, neste caso caracterizando doença hepática mista (DHM).

A SHP foi descrita inicialmente em pacientes com cirrose hepática de longa data e presença de cianose e baqueteamento digital. Atualmente é caracterizada pela tríade de oxigenação arterial anormal, causada por dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP), no contexto de doença hepática. A oxigenação arterial anormal é definida por um gradiente alvéolo-arterial de oxigênio

Endereço: Av. das Engenheiras, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-3183 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer 5.965/435

elevado (15 mmHg ou 20 mmHg se idade maior que 64 anos), em ar ambiente, na posição sentada, em repouso, na ausência de outras anormalidades em teste de função pulmonar. A SHP é considerada complicação vascular pulmonar que piora o prognóstico e aumenta mortalidade em hepatopatas.

Nos pacientes com EHE, a SHP tem sido menos frequentemente relatada, quando comparada aqueles com cirrose hepática. Por ser considerada fator associado à maior taxa de mortalidade nos pacientes com cirrose, a SHP pode priorizar o paciente em fila de transplante hepático para receber o enxerto, sendo desortas taxas de resolução da SHP de até 90%, após o transplante hepático, nesses pacientes com cirrose.

O estudo será do tipo série de casos, longitudinal, com caráter analítico de comparação entre grupos, incluindo análise de sobrevida, de 121 pacientes que têm diagnóstico prévio de esquistossomose e doença hepática mista, que já participaram de estudo transversal prévio no período de abril de 2010 a dezembro de 2012 para diagnóstico de síndrome hepatopulmonar (GONÇALVESMACEDO et al., 2017), acompanhados no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE. A amostra será de conveniência, não probabilística.

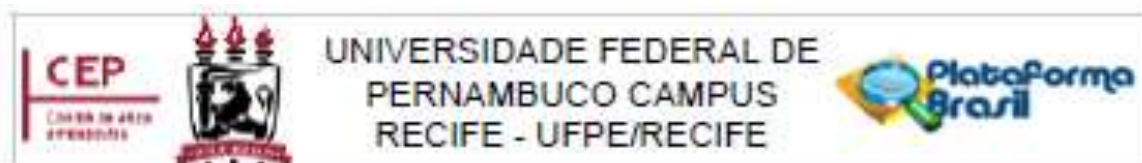
Será realizado contato por telefone com pacientes, que serão então convidados a participar deste estudo. Caso haja consentimento, dia e horário serão agendados para reavaliação presencial dos mesmos no Ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE. Será feita leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e posteriormente serão realizados anamnese, exame físico, USG de abdome, ECOTT com bolhas e exames laboratoriais necessários para cálculo do MELD e do Child-Pugh, além da análise de gases arteriais através de gasometria arterial.

Os pacientes que tiverem evoluído para óbito terão a confirmação do óbito através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) após autorização de acesso pela Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (SES-PE).

O período previsto para reavaliação dos pacientes é de fevereiro a julho de 2023.

Serão incluídos os pacientes que participaram do estudo transversal prévio. Serão excluídos os pacientes que estiverem em vigência de tratamento para Hepatite B ou C.

Endereço: Av. das Engenheiras, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2125-8588 Fax: (81)2125-3163 E-mail: cep@ufpe.br



Continuação do Parecer: 5.968.435

Será solicitada autorização à SES-PE para ter acesso ao SIM e caso haja a informação pelo telefonema de que o paciente foi a óbito, os dados de identificação do mesmo (nome, data de nascimento, nome da mãe e endereço) serão procurados no SIM para confirmação do óbito.

Após realização de todos os exames acima descritos, o paciente retornará com o resultado dos mesmos para que seja finalizada a ficha do Questionário Padronizado para este estudo

Objetivo da Pesquisa:

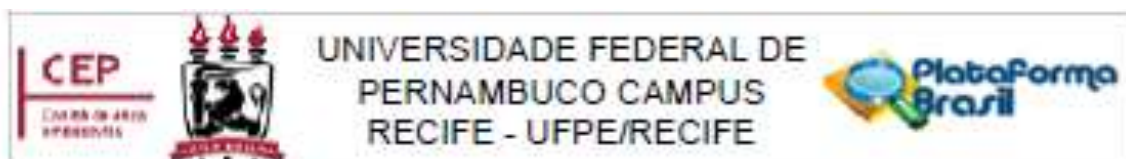
Objetivo geral:

Avallar a sobrevida e a evolução clínica, após dez anos, de pacientes que participaram de estudo transversal prévio (GONÇALVES-MACEDO et al., 2017), com diagnóstico de EHE isoladamente ou de DHM, e classificados nos grupos com e sem SHP.

Objetivos específicos:

1. Descrever e comparar, nos grupos com e sem SHP, a evolução da doença hepática, através da frequência de achados no exame físico (ascite, encefalopatia hepática, aranhas vasculares), da média dos escores Child-Pugh ou MELD, da frequência de alterações relacionadas à hipertensão portal (sangramento digestivo alto ou necessidade de tratamento endoscópico ou cirúrgico para tratamento da hipertensão portal) em pacientes com EHE ou DHM, após dez anos da avaliação inicial.
2. Descrever e comparar, nos grupos com e sem SHP, a da frequência de achados em USG de abdome (textura hepática, grau de fibrose, diâmetro longitudinal do baço, diâmetro da vena esplênica, diâmetro da vena porta) em pacientes com EHE ou DHM, após dez anos da avaliação inicial.
3. Verificar e comparar, nos grupos com e sem SHP, a evolução dos componentes da SHP, através da gasometria arterial (hipoxemia e gradiente alvéolo-arterial), ECOT com bolhas (inferência de shunt intrapulmonar), em pacientes com EHE ou DHM, após dez anos da avaliação inicial.
4. Verificar e comparar, nos grupos com e sem SHP, o tempo e a taxa de sobrevida de pacientes com EHE ou DHM, após dez anos da avaliação inicial.

Endereço: Av. das Engenheiras, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-3163 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Protocolo: 5.905.435

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram avaliados conforme a seguir.

"Faz parte desta pesquisa um exame que pode oferecer riscos ao paciente. Este exame é a gasometria arterial, realizado pela pesquisadora principal em ambiente adequado para a coleta, no Ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE. Será explicado ao paciente como o exame é realizado durante a leitura do TCLE, no dia da coleta e até posteriormente, caso seja necessário. Um dos riscos é a sensação de dor no local da punção para coleta do sangue arterial, em topografia da artéria radial direita ou esquerda, que para ser minimizado, será aplicado anestésico local antes da punção.

Outro risco é a possibilidade de ocorrer equimose ou hematoma no local da punção. Para evitar a equimose ou hematoma, será pressionado o local da punção com algodão por três a cinco minutos. Caso ocorra equimose ou hematoma local, será explicado ao paciente que esta complicação desaparece em alguns dias.

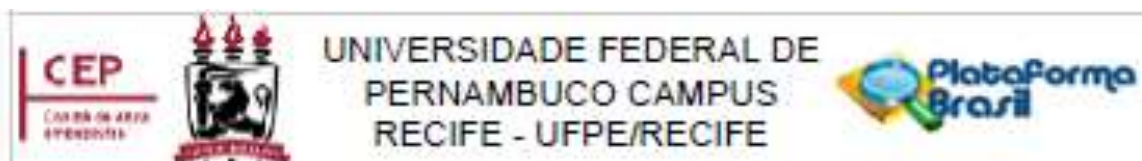
Dentre os benefícios de participar da pesquisa, está o de ter consultas marcadas com o médico pesquisador, durante toda a pesquisa, mesmo sem a marcação pelo cartão do hospital. Além disso, se o paciente estiver com cirrose e for descoberto que também tem a SHP, ele poderá entrar na lista de transplante hepático. Caso o paciente já esteja na lista de transplante hepático e for diagnosticada a SHP durante a pesquisa, a sua posição na lista poderá ser modificada, o beneficiando, já que o transplante poderá acontecer antes, caso a gasometria arterial mostre hipoxemia grave. O paciente também poderá tirar dúvidas sobre o estudo e sobre os resultados dos seus exames em qualquer momento e também depois que o estudo estiver terminado, já que todas as informações estarão no seu prontuário e poderão ser vistas por seu médico no ambulatório onde é normalmente atendido ou por contato telefônico com o pesquisador, através dos números de telefones que constam no TCLE".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo mostra-se relevante uma vez que busca esclarecer se a presença da SHP interfere na sobrevida e prognóstico de pacientes com EHE ou DHM.

Por ser considerada fator associado à maior taxa de mortalidade nos pacientes com cirrose, a SHP

Endereço: Av. das Engenheiras, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (51) 2126-8588 Fax: (51) 2126-3163 E-mail: cephuman@ufpe.br



Continuação do Parecer: 5.955.435

pode priorizar o paciente em fila de transplante hepático para receber o enxerto, sendo descritas taxas de resolução da SHP de até 90%, após o transplante hepático, nesses pacientes com cirrose. Logo, avaliar a sobrevida dos pacientes com EHE que desenvolvem SHP pode, inclusive, colaborar com a importância de diagnosticar a SHP nesse grupo de pacientes e consequentemente, obter mais pacientes que se beneficiariam de bonificação na fila do transplante hepático.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Currículos: OK;
- Folha de Rosto: OK;
- Termo de Compromisso e Confidencialidade: OK;
- Declaração de Vínculo ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical: OK;
- Carta de Anuência do Ambulatório de Hepatologia do HC/EBSERH/UFPE: OK;
- Carta de Anuência para Uso de Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade: OK;
- TCLE: OK;
- Plataforma Brasil: OK;
- Projeto Detalhado: OK.

Recomendações:

- nenhuma recomendação.

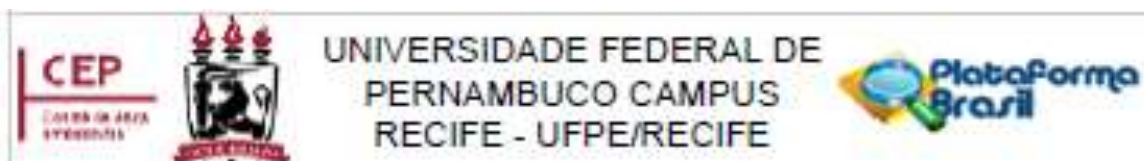
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Nenhuma pendência.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Conforme as instruções do Sistema CEP/CONEP, ao término desta pesquisa, o pesquisador tem o dever e a responsabilidade de garantir uma devolutiva acessível e compreensível acerca dos resultados encontrados por meio da coleta de dados a todos os

Endereço: Av. das Engenheiras, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 55.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-3163 E-mail: cep@humanos.ufpe.br



Continuação do Parecer: 5.966.435

voluntários que participaram deste estudo, uma vez que esses indivíduos têm o direito de tomar conhecimento sobre a aplicabilidade e o desfecho da pesquisa da qual participaram.

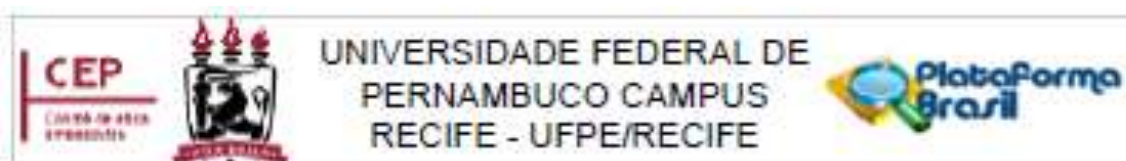
Informamos que a aprovação definitiva do projeto só será dada após o envio da NOTIFICAÇÃO COM O RELATÓRIO FINAL da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final disponível em www.ufpe.br/cep para enviá-lo via Notificação de Relatório Final, pela Plataforma Brasil. Após 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. Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2068992.pdf	25/03/2023 18:32:05		Aceito
Outros	Carta_de_resposta_pendencias.pdf	25/03/2023 18:28:17	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_5932475.pdf	25/03/2023 18:26:50	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_NDC_HC.pdf	25/03/2023 18:26:29	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Outros	SEI_GOVPE_Declaracao.pdf	25/03/2023 18:25:37	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_marco.pdf	25/03/2023 18:22:52	Melissa de Moura Rolim	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_correto_marco.pdf	25/03/2023 18:22:34	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Cronograma	Cronograma_pesquisa.pdf	31/01/2023 16:21:22	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Orçamento	Orcamento_pesquisa.pdf	31/01/2023 16:20:47	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Medtrop.pdf	31/01/2023 11:15:18	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade.pdf	27/01/2023 16:50:11	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Outros	Curriculo_Melissa_de_Moura_Rolim.pdf	25/01/2023 21:31:17	Melissa de Moura Rolim	Aceito

Endereço: Av. das Engenheiras, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2128-8588 Fax: (81)2128-3183 E-mail: cep@umanara.ufpe.br



Continuação do Parecer: 5.265.425

Outros	Declaracao_vinculo.pdf	25/01/2023 21:27:19	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Outros	Curriculo_Liana_Goncalves_de_Macedo_Farsoun.pdf	25/01/2023 21:24:45	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Outros	Curriculo_Edmundo_Pessoa_de_Almeida_Lopes_Neto.pdf	25/01/2023 21:24:11	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Outros	Anuencia_ambulatorioHC.pdf	25/01/2023 21:23:02	Melissa de Moura Rolim	Aceito
Outros	Questionario_Padronizado.pdf	25/01/2023 21:21:18	Melissa de Moura Rolim	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 28 de Março de 2023

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. das Engenheiras, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2128-8588 Fax: (81)2128-3183 E-mail: caphumanas.ufpe@ufpe.br

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

Acta Tropica

Survival analysis of patients with hepatopulmonary syndrome related to cirrhotic and non-cirrhotic (schistosomiasis) portal hypertension

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ACTROP-D-24-00397
Article Type:	Research Paper
Section/Category:	Helminths, epidemiology, diagnostics, chemotherapy + control programs (incl. vectors); models; immun
Keywords:	Schistosomiasis; portal hypertension; hepatopulmonary syndrome; survival; mortality; non-cirrhotic portal hypertension.
Corresponding Author:	Melissa de Moura Rolim, Graduate Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciências da Saúde Recife, Pernambuco BRAZIL
First Author:	Melissa de Moura Rolim, Graduate
Order of Authors:	Melissa de Moura Rolim, Graduate Liana Gonçalves-Macedo Farsoun, PhD Carlos Feitosa Luna, PhD Brivaldo Markman-Filho, PhD Paulo Querette, Graduate Edmundo Pessoa de Almeida Lopes, PhD Ana Lúcia Coutinho Domingues, PhD

 **Acta Tropica** - em@editorialmanager.com
para mim ▾

ter., 5 de mar., 22:21 (há 2 dias) ☆ 📧 🔄 ⋮

 Traduzir para o português ✕

"This is an automated message."

Survival analysis of patients with hepatopulmonary syndrome related to cirrhotic and non-cirrhotic (schistosomiasis) portal hypertension

Dear Ms. Rolim,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Acta Tropica. It has been assigned the following manuscript number: **ACTROP-D-24-00397**.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/actrop/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,
Acta Tropica

Responder