

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Izabela Voieta da SilvaTeixeira

COMPARAÇÃO ENTRE
A FIBROSE PERIportal DIAGNOSTICADA PELO
ULTRA-SOM E PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
E A HISTOLOGIA HEPÁTICA NA
HIPERTENSÃO PORTA ESQUISTOSSOMÓTICA

Belo Horizonte

2008

Izabela Voieta da Silva Teixeira

**COMPARAÇÃO ENTRE
A FIBROSE PERIportal DIAGNOSTICADA PELO
ULTRA-SOM E PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
E A HISTOLOGIA HEPÁTICA NA
HIPERTENSÃO PORTA ESQUISTOSSOMÓTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção de título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Ciências da Saúde - Infectologia e Medicina Tropical.

Orientador: Prof. José Roberto Lambertucci.

Co-orientador: Prof. Carlos Maurício Antunes.

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina - UFMG

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Professor Ronaldo Tadêu Pena

VICE-REITORA

Professora Heloisa Maria Murgel Starling

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Jaime Arturo Ramirez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Professor Carlos Alberto Pereira Tavares

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Professor Francisco José Penna

VICE-DIRETOR

Professor Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

SUBCOORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Antônio Lúcio Teixeira Júnior

COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Professor Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Professor Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Professor José Roberto Lambertucci

Aos meus pais, José Carlos e Ângela.
Aos meus irmãos, Leonardo e Fabricia.
Ao Léo.

AGRADECIMENTOS

Ao mestre José Roberto Lambertucci, pelo incentivo, orientação, amizade e fundamental participação em todas as etapas deste projeto.

Ao Professor Carlos Maurício Antunes, pela vibração e cumplicidade a cada conquista e desafios.

Aos Professores Andy Petroianu e Vivian Resende, pelo respeito e carinho com o meu trabalho.

Aos imaginologistas Dra. Luciene Mota (Hermes Pardini) e Dr. Leonardo Campos (HC/UFMG), pela amistosa colaboração.

Ao Professor Zilton Andrade, pela acolhida e trabalho realizado, meu eterno respeito e admiração; ao Professor Aryon Almeida Barbosa Jr., pela confiança; às colegas do LAPEX – Fundação Gonçalo Moniz, em especial a Márcia Maria de Souza e Tininha, pela disponibilidade.

Ao Prof. Alfredo Barbosa, pelo apoio.

Aos amigos das quartas-feiras, pela troca: Sílvia Pereira e Alba Otoni, pelas palavras valiosas de incentivo; Renata Eliane de Ávila, pela cumplicidade e amizade nos últimos anos; Luciana Cristina dos Santos Silva e Carolina Coimbra Marinho, modelos a seguir; Silvana Romano, pela disponibilidade e capricho.

Aos Residentes da cirurgia do Hospital das Clínicas/UFMG e Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, pela parceria.

Ao acadêmico Vitor Freitas Fontes, pelo companheirismo e contribuição ao trabalho.

“Eu aprendi que para crescer como pessoa
é preciso me cercar de gente mais inteligente do que eu”.

William Shakespeare

RESUMO

Em poucos estudos houve comparação entre o ultra-som e a histologia na avaliação da fibrose hepática da esquistossomose e em nenhum se incluiu a ressonância magnética. Neste trabalho comparou-se o ultra-som (US), a ressonância magnética (RM) e a histologia na avaliação da fibrose hepática na esquistossomose. Foram selecionados para esta pesquisa 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica que estavam sendo acompanhados no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (UFMG) e na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, no período de junho de 2006 a agosto de 2007. Seus dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais foram anotados em protocolo padronizado e as informações obtidas foram armazenadas em banco de dados (Epi Data 3.1). Para as análises, adotou-se o pacote estatístico para as ciências sociais (SPSS). Os pacientes submeteram-se à endoscopia digestiva alta, ultra-som, ressonância magnética, biópsia hepática cirúrgica em cunha, exame parasitológico das fezes e coleta de sangue. Os estudos anatomopatológico e histomorfométrico foram feitos na Fundação Gonçalo Moniz (FIOCRUZ, Salvador, Bahia). Para avaliação da fibrose hepática pelo ultra-som, usou-se o protocolo padronizado pela OMS e, para a ressonância magnética, o mesmo protocolo foi adaptado pelo nosso grupo. Estratificaram-se os graus de fibrose em ausente, leve, moderada e intensa. A histologia hepática e a ressonância magnética confirmaram a presença de fibrose de *Symmers* em todos os casos. O ultra-som, com exceção em um indivíduo, também identificou a fibrose periportal. A concordância entre os três métodos foi baixa, exceto para o ultra-som e a ressonância magnética, que apresentaram concordância moderada na avaliação da fibrose. Para tentar melhorar a concordância, agruparam-se os casos de fibrose leve e ausente, chamando-os de leve e os casos de fibrose moderada e intensa chamando-os de grave. Nesse cenário, os métodos de imagem apresentaram concordância moderada com a intensidade da fibrose diagnosticada pela histologia. A histomorfometria não separou os indivíduos com fibrose leve dos pacientes com fibrose grave, quando comparada à histologia. Não houve relação entre o tamanho do baço e o número de episódios de hemorragia digestiva alta com a intensidade da fibrose hepática. Concluiu-se que a ressonância magnética e a histologia confirmaram a existência de fibrose em todos os casos, mas o ultra-som deixou de fazê-lo em um paciente. Os três métodos apresentaram baixa concordância na definição dos graus de fibrose. Houve casos de doença avançada, mesmo quando a histologia mostrava fibrose leve. Assim, a intensidade da fibrose hepática não deve ser considerada marcador confiável da gravidade da esquistossomose hepatoesplênica.

Palavras-chave: esquistossomose; fibrose hepática; ressonância magnética; ultra-som; hipertensão porta.

ABSTRACT

Few studies have compared ultrasound with histology in the evaluation of liver fibrosis in schistosomiasis mansoni, but none has been reported with magnetic resonance imaging. This study was set up to evaluate liver fibrosis using the 3 methods. Fourteen patients attending the Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas (UFMG) and Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), from June 2006 to August 2007, have been selected for the study. All patients had advanced hepatosplenic schistosomiasis and were admitted to hospital for surgical treatment of portal hypertension. A standard protocol was filled out with the socio-demographic, clinical and laboratory data of patients and, thereafter, the information was transferred to a data bank using the software Epi Data 3.1. For statistical analysis the software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) was used. Patients were submitted to upper digestive endoscopy, ultrasound (US), magnetic resonance imaging (MRI), surgical wedge liver biopsy, parasitological stool examination and blood tests. Histology of liver fragments and histomorphometry were performed in the Gonçalo Moniz Foundation (FIOCRUZ – Salvador, Bahia). For ultrasound, WHO's protocol was applied. For MRI, the ultrasound protocol was adapted by our team to grade liver fibrosis. Hepatic fibrosis was graded as absent, light, moderate and intense by the 3 methods. Histology confirmed the presence of Symmers fibrosis in all cases as did MRI. Ultrasound failed to diagnose periportal fibrosis in one patient. In regard to the intensity of liver fibrosis there was poor concordance among the 3 methods, except for ultrasound and magnetic resonance which showed moderate concordance in the evaluation of liver fibrosis. In an attempt to improve the concordance, we grouped the grades absent and light, and called them, light, and the grades moderate and intense, and called them, intense. In this scenario, there was moderate concordance between the imaging techniques and histology. Histomorphometry did not separate patients with light from intense liver fibrosis, when it was compared with histology. No correlation was observed between spleen size and the intensity of liver fibrosis, or between a history of esophageal bleeding and fibrosis. Summing up, histology and MRI diagnosed liver fibrosis in all patients, but ultrasound failed to confirm periportal fibrosis in one. A poor concordance in the evaluation of fibrosis was found when the 3 methods were compared. Cases of advanced hepatosplenic schistosomiasis, with light liver fibrosis, diagnosed by histology, were found in the present study. Therefore, the intensity of liver fibrosis is not a reliable marker of disease severity in hepatosplenic schistosomiasis.

Key-words: schistosomiasis, liver fibrosis, magnetic resonance imaging, ultrasound, portal hypertension.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALAT	Alanino-transaminase
Anti-HCV	Anticorpo para o antígeno do vírus da hepatite C
AS	Área seccional
ASAT	Aspartato-transaminase
CTR- DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias
EPF	Exame parasitológico de fezes
GE	<i>General Eletric</i>
GGT	Gama-glutamil transferase
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HC	Hospital das Clínicas
HDA	Hemorragia digestiva alta
HE	Hematoxilina-eosina
HLA	Antígeno de histocompatibilidade linfocitária
LAVA	<i>Liver Acquisition with Volume Acceleration</i>
MHz	Mega Hertz
OMS	Organização Mundial de Saúde
RM	Ressonância magnética
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TC	Tomografia computadorizada
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultra-som

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 - Fibrose do tipo <i>clay pipe stem</i>).....	32
Figura 2 - Bocelamento da superfície do fígado na esquistossomose.....	33
Figura 3 – Fluxograma: Exame clínico, história epidemiológica positiva para esquistossomose, ultra-som sugestivo de fibrose hepática. Hipertensão porta com indicação cirúrgica (n=17).....	40
Figura 4 - Procedência dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.....	43
Figura 5 – Fígado e baço em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.....	85
Figura 6 - Ultra-som em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.....	87
Figura 7 - Ressonância magnética em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.....	88
Figura 8 - Prancha da OMS: correspondência à ressonância magnética.....	89
Figura 9 - Aspecto macroscópico do fígado em esquistossomose hepatoesplênica...	90
Figura 10 - Aspecto macroscópico do baço em esquistossomose hepatoesplênica....	91
Figura 11 - Histologia hepática em esquistossomose hepatoesplênica.....	92

Quadros

Quadro 1 - Distribuição dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica e hipertensão porta, de acordo com a idade, sexo, naturalidade, procedência e a presença de varizes de esôfago e estômago, examinados no CTR-DIP Orestes Diniz no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	42
Quadro 2 - Medidas de referência para o exame ultra-sonográfico do abdome.....	48
Quadro 3 - Classificação da força de concordância segundo o coeficiente Kappa.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	53
Tabela 2 - Fibrose hepática e tamanho do baço de 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, avaliados pelo exame físico, ultra-som, ressonância magnética e histologia, examinados no CTR- DIP do Hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	55
Tabela 3 - Avaliação clássica da fibrose à histologia e histomorfometria dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, Hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	57
Tabela 4 - Classificação da fibrose periportal de acordo com o ultra-som e ressonância magnética dos 14 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, Hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	58
Tabela 5 - Comparação da intensidade da fibrose avaliada pelo ultra-som e pela histologia dos 14 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, Hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	59
Tabela 6 - Comparação entre a presença de fibrose avaliada pela ressonância magnética e a histologia em 14 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, Hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	59
Tabela 7 - Proporções de pacientes classificados como portadores de fibrose hepática leve e grave nos três métodos de avaliação, ultra-som, ressonância magnética e histologia (agrupadas as formas leve e ausente: chamadas de leve; moderada e intensa: chamada de grave).....	93
Tabela 8 - Concordância entre os métodos de imagem (ultra-som e ressonância magnética) na avaliação dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica classificados como fibrose hepática leve e grave, examinados no CTR-DIP, Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	93

Tabela 9 - Concordância entre o ultra-som e a ressonância magnética na avaliação dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica classificados como fibrose hepática leve e grave, examinados no CTR-DIP, Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	93
Tabela 10 - Concordância entre os métodos ressonância magnética e histologia na avaliação dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica classificados como fibrose hepática leve e grave, examinados no CTR-DIP, Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	94
Tabela 11 - Concordância entre a histologia e os métodos de imagem (ultra-som + ressonância magnética), excluído o paciente discordante na classificação da intensidade da fibrose hepática leve e grave nos métodos de imagem.....	94
Tabela 12 - Comparação entre o número de episódios de hemorragia digestiva alta (HDA) e a avaliação da intensidade da fibrose à avaliação histológica dos 14 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007.....	94

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Hipertensão porta.....	18
2.1.1 Conseqüências da hipertensão porta.....	19
2.1.1.1 Colaterais porto-sistêmicas.....	19
2.1.1.2 Gastropatia hipertensiva.....	20
2.1.1.3 Esplenomegalia e hiperesplenismo.....	20
2.1.2 Manifestações clínicas da hipertensão porta.....	21
2.1.3 História clínica.....	21
2.1.4 Tratamento.....	22
2.2 Métodos de imagem: ultra-som e ressonância magnética.....	24
2.2.1 Ultra-som.....	24
2.2.2 Ressonância magnética.....	30
2.3 Patologia.....	31
2.3.1 Histomorfometria.....	37
3 OBJETIVOS.....	38
3.1 Objetivo geral.....	38
3.2 Objetivos específicos.....	38
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	39
4.1 Protocolo do estudo.....	39
4.2 Pacientes.....	39
4.2.1 Critérios de inclusão.....	41
4.2.2 Critérios de exclusão.....	41
4.3 Métodos.....	44
4.3.1 História clínica.....	44
4.3.2 Exame físico.....	44
4.3.3 Exames laboratoriais.....	44
4.3.4 Exames de imagem.....	45
4.3.5 Cirurgia.....	48

4.3.6 Biópsia hepática.....	48
4.3.7 Análise histológica.....	49
4.3.8 Análise histomorfométrica.....	49
4.3.9 Análise estatística.....	50
4.3.9.1 Estatísticas descritivas.....	50
4.3.9.2 Comparação ultra-som x ressonância magnética x histologia.....	50
4.3.9.3 Outras associações.....	51
4.4 Considerações éticas.....	51
5 RESULTADOS.....	53
5.1 Características dos pacientes.....	53
5.2 Aspecto macroscópico do fígado durante o ato cirúrgico.....	54
5.3 Aspectos histológicos do grupo estudado.....	54
5.4 Comparação entre a classificação clássica da fibrose hepática à histologia e os métodos de imagem (ultra-som e ressonância magnética).....	54
5.5 Histologia.....	56
5.6 Comparação entre os métodos de imagem: ultra-som e ressonância magnética..	57
5.7 Comparação entre o ultra-som e a histologia.....	58
5.8 Comparação entre a ressonância magnética e a histologia.....	59
5.9 Comparação entre os métodos de imagem (ultra-som e ressonância magnética) e a histologia.....	60
5.10 Outros resultados.....	60
5.11 Resumo de quatro pacientes discordantes nos métodos usados para avaliar a fibrose.....	60
6 DISCUSSÃO.....	63
7 CONCLUSÕES.....	67
8 PROPOSIÇÕES.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXOS E APÊNDICES.....	78

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que quatro a seis milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Schistosoma mansoni* no Brasil, estando concentrados 70% dos casos nos estados de Minas Gerais e Bahia (DRUMMOND *et al.*, 2006). Entre suas manifestações clínicas, a forma crônica mais grave é a hepatoesplênica, que pode ser causa de hipertensão porta. Somente 4 a 12% dos pacientes infectados que vivem em área de alta endemicidade desenvolvem a forma hepatoesplênica (TAVARES-NETO; PRATA, 1989). Esse percentual pode mostrar-se variável, como reflexo da transmissibilidade em diferentes áreas geográficas (COURA; CONCEIÇÃO, 1981). Vários fatores foram investigados em trabalhos científicos e estão envolvidos na ocorrência da forma hepatoesplênica da esquistossomose, como: o número de re-infecções, idade e raça dos pacientes, grupo sanguíneo, duração da infecção, resposta imune do hospedeiro e determinantes do antígeno de histocompatibilidade linfocitária (HLA) - (COLLEY *et al.*, 1986; PEREIRA *et al.*, 1979; PRATA, 1991; TAVARES-NETO; PRATA, 1989).

A classificação da forma hepatoesplênica da esquistossomose modificou-se ao longo dos anos com a evolução dos métodos diagnósticos e ainda hoje gera discussão. O diagnóstico dessa forma da esquistossomose era inicialmente baseado na palpação abdominal (KLOETZEL, 1962), método que se mostrou limitado nas últimas décadas. Prata e Andrade (1963) observaram a ocorrência de intenso espessamento periportal e fibrose de Symmers em pacientes sem esplenomegalia submetidos à autópsia. Em 2001, Lambertucci *et al.* encontraram, em pacientes moradores de área endêmica, a ocorrência de baços palpáveis, com fígado aparentemente normal ao ultra-som. Sendo assim, não é adequada a definição de esquistossomose hepatoesplênica baseada no achado de ovos de *S. mansoni* nas fezes de pacientes com fígado e baço aumentados ao exame físico.

A lesão hepática característica verificada nos pacientes portadores de esquistossomose apresenta-se como fibrose periportal, denominada fibrose de Symmers e descrita como em formato de haste de cachimbo – *pipe stem fibrosis*. Notam-se, na superfície de corte do fígado, placas esbranquiçadas em fundo de parênquima de aspecto normal (SYMMERS, 1904). As alterações à microscopia são também características e representadas por

aumento do espaço porta pela fibrose, com total ou parcial destruição dos ramos portais da veia porta, contrastando com a preservação das estruturas biliares e arteriais (ANDRADE; PEIXOTO, 1992).

O ultra-som abdominal é um método indireto utilizado para o diagnóstico de esquistossomose e representa importante ferramenta na classificação das formas clínicas dessa doença (BARATA; PINTO-SILVA; LAMBERTUCCI, 1999; FATAAR *et al.*, 1985; PINTO-SILVA *et al.*, 1994; RICHTER *et al.*, 2001). No entanto, não há muitas informações sobre a correlação dos achados ao ultra-som (US) e a morbidade da doença. A avaliação ultra-sonográfica dos pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose revelou padrões característicos de alterações intra-hepáticas (ABDEL-WAHAB *et al.*, 1989; HOMEIDA *et al.*, 1988a). Quando esse método de imagem foi levado para a área endêmica, ficou claro que muitos pacientes que não apresentam esplenomegalia ao exame clínico podem apresentar fibrose periportal semelhante à observada nos pacientes definidos como portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose (ABDEL-WAHAB *et al.*, 1990; DOEHRING-SHWERDTFEGER *et al.*, 1990; HOMEIDA *et al.*, 1988b; LAMBERTUCCI *et al.*, 1996).

A ressonância magnética (RM) tem se mostrado um método radiológico promissor na avaliação desses pacientes. Não apresenta as desvantagens do ultra-som, como a dificuldade em padronizar os cortes em um exame dinâmico, e mostra-se menos sujeito às variações intra e interobservadores (LAMBERTUCCI *et al.*, 2004). Silva (2007) comparou a ultra-sonografia e a RM em um estudo sobre a morbidade em esquistossomose mansônica e comprovou a importância do uso desse método nos pacientes em que a fibrose periportal é apenas central.

Na forma hepatoesplênica da esquistossomose pode desenvolver-se hipertensão porta pré-sinusoidal e, como consequência, ocorrer aumento do baço, que se acompanha de quadro hematológico laboratorial denominado hiperesplenismo, e circulação colateral, como varizes esofagianas e hemorroidárias, culminando com hemorragia digestiva e eventual disfunção hepática (LAMBERTUCCI; SILVA; VOIETA, 2005; LAMBERTUCCI; BARRAVIERA, 1994; PETROIANU; OLIVEIRA; ALBERTI, 2004; PRATA, 2002). A esplenectomia subtotal associada à desconexão porta-varizes tem sido indicada para o

tratamento da hipertensão porta esquistossomótica nos pacientes com manifestações clínicas mais graves (RESENDE; PETROIANU, 1998).

Há poucos estudos comparando as alterações hepáticas observadas ao ultra-som e à histologia do fígado (ABDEL-WAHAB *et al.*, 1989; 1992; CERRI; ALVES; MAGALHÃES, 1984; HOMEIDA *et al.*, 1988a; PINTO-SILVA *et al.*, 1994); e nenhum utilizando a RM. Este é o primeiro estudo que compara a presença de fibrose hepática diagnosticada pelo ultra-som e pela RM com a histologia hepática na esquistossomose mansônica hepatoesplênica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hipertensão porta

A hipertensão porta é um distúrbio hemodinâmico, na maioria das vezes decorrente de hepatopatia crônica, esquistossomose ou cirrose hepática. O sistema venoso porta é constituído por veias que coletam o sangue da porção intra-abdominal do trato alimentar, baço, pâncreas e vesícula biliar. A veia porta propriamente dita tem 6 a 8 cm de comprimento e é formada pela junção das veias esplênica e mesentérica superior. O sangue do sistema porta é levado pelos ramos terminais da veia porta até os sinusóides e, destes, para as veias centrolobulares que drenam para as veias hepáticas e estas para a veia cava inferior. O fluxo porta no adulto é de cerca de 1.000 a 1.200 mL/min (MARTINELLI, 2004). Define-se hipertensão porta pela presença de um gradiente de pressão venosa hepática superior a 5 mmHg (PETROIANU, 2003). Ela é causada geralmente pelo aumento da resistência do leito vascular porta-hepático em decorrência de obstrução ao fluxo sanguíneo.

A hipertensão porta na esquistossomose decorre da deposição dos ovos nos ramos intra-hepáticos da veia porta. A oclusão porta também pode ser provocada pelo próprio parasita vivo ou principalmente morto, nos casos de infecção maciça. O tempo de vida do esquistossoma pode aproximar-se de 20 anos, porém, por meio de reinfecções, o indivíduo tem a sua moléstia agravada durante toda a vida. Quanto maior for a carga parasitária e a deposição de ovos, mais intensa será a oclusão venosa e mais grave a hipertensão porta. Com a evolução do quadro, o calibre das varizes aumenta e o risco de hemorragia também. Na esquistossomose hepática, ocorre fibrose do fígado e, na forma hepatoesplênica há fibrose periportal e aumento do baço, sem que esse quadro evolua para cirrose (BOGLIOLO, 1954).

2.1.1 Conseqüências da hipertensão porta

2.1.1.1 Colaterais porto-sistêmicas

A formação de colaterais porto-sistêmicas ocorre na tentativa de descomprimir-se o sistema porta e ocorre em vários níveis. Os locais onde mais comumente se dão essas colaterais são: submucosa do esôfago (varizes de esôfago) e estômago (varizes gástricas), submucosa do reto (varizes retais), parede abdominal anterior (circulação colateral periférica) e veia renal (*shunt* espleno-renal e outros) - (MARTINELLI, 2004).

As varizes esofagianas formam-se como conseqüência de anastomoses que ocorrem principalmente entre tributárias da veia gástrica esquerda - parte do sistema porta - e a veia ázigos, que drena para a veia cava superior. Pode haver anastomose entre os vasos peri-esplênicos (componentes do sistema porta) e as veias gástricas curtas que drenam para a veia cava superior, constituindo a principal fonte para as varizes do plexo submucoso do estômago (MARTINELLI, 2004).

A formação das varizes retais é conseqüência de anastomoses entre as veias hemorroidárias superior e média (fazem parte do sistema porta) e a veia hemorroidária inferior que drena para a veia cava inferior (MARTINELLI, 2004).

A recanalização das veias umbilical e para-umbilical permite a comunicação do ramo esquerdo da veia porta com a veia epigástrica que drena para as veias cava superior e inferior. A comunicação da veia umbilical com a veia epigástrica leva à dilatação de vasos da parede abdominal, os quais drenam, a partir do umbigo, cranialmente para a veia cava superior e caudalmente para a veia cava inferior. Esporadicamente, em decorrência da exuberância desses dois componentes a partir do umbigo, adquirem aspecto semelhante à cabeça de medusa (*caput medusae*). As colaterais na parede abdominal anterior ocorrem quando existe hipertensão no ramo esquerdo da veia porta (MARTINELLI, 2004).

O sangue venoso porta pode ser drenado para a veia renal esquerda diretamente pela veia esplênica ou pelas veias diafragmática, pancreática, gástrica e adrenal esquerda. (MARTINELLI, 2004).

2.1.1.2 Gastropatia hipertensiva

A hipertensão porta resulta freqüentemente em alterações na microcirculação, em qualquer parte do trato gastrintestinal. No estômago, podem ser observados vasos dilatados, edema e espessamento da *muscularis mucosae*, comunicações arteriovenosas na submucosa, mas sem significativo infiltrado inflamatório, o que se denomina gastropatia hipertensiva. Ectasias vasculares têm sido descritas em outras partes do trato gastrintestinal, como intestino delgado e cólon (NAGRAL *et al.*, 1993).

2.1.1.3 Esplenomegalia e hiperesplenismo

Além de a hipertensão porta levar à congestão crônica do baço, a esplenomegalia também se explica pela hiperplasia linfóide do órgão secundária a estímulos antigênicos provenientes dos vermes e seus produtos (BOGLIOLO, 1956).

Conceitua-se hiperesplenismo a associação de esplenomegalia, anemia, plaquetopenia e leucopenia junto com hiperplasia da medula óssea, para compensar a pancitopenia do sangue periférico. O diagnóstico se completa, com segurança, nos casos em que se verifica a normalização do quadro sanguíneo e medular após a remoção do baço (GUERRA *et al.*, 1982).

A pancitopenia na hipertensão porta por esquistossomose mansônica ocorre pela estase sanguínea intra-esplênica decorrente da dificuldade da passagem do sangue venoso pelo fígado. A fibrose de Symmers não interfere na função desses órgãos. Portanto, o baço está aumentado e com aspecto alterado pela intensa fibrose, mas todas as funções são normais (PETROIANU; OLIVEIRA; ALBERTI, 2004).

2.1.2 Manifestações clínicas da hipertensão porta

A esplenomegalia é uma manifestação comum da hipertensão porta e pode ser responsável por manifestações de desconforto abdominal, dor no quadrante superior esquerdo do abdome, além de aumentar o risco de rompimento espontâneo ou traumático do órgão. Frequentemente acompanha-se de manifestações conseqüentes do hiperesplenismo, como leucopenia, trombocitopenia e anemia (MARTINELLI, 2004).

Esse processo hipertensivo do sistema porta culmina com hemorragia digestiva, que é o evento responsável pela mortalidade da doença e eventual disfunção hepática. Não se observa correlação estrita entre o grau de fibrose periportal e as manifestações da hipertensão porta, pois esta última resulta da intensidade das lesões obstrutivas vasculares e não da sua acompanhante fibrose porta (PRATA; ANDRADE, 1963). As varizes calibrosas de esôfago, estômago e reto estão sujeitas à ruptura e pode haver sangramento abrupto e volumoso. O sangramento das varizes esofagogástricas pode manifestar-se por hematêmese e/ou melena e sinais de anemia, enquanto o das varizes retais por enterorragia. A manifestação mais importante da gastroenteropatia hipertensiva é o sangramento digestivo (McCORMACK *et al.*, 1985).

A circulação porto-sistêmica, quando muito exuberante, pode ser responsável pelo desvio de grande parte do sangue porta para a circulação sistêmica, que são aliviadas quando essa comunicação é interrompida (GARCIA-TSAO, 2002).

Manifestações sistêmicas do tipo circulação hipercinética, como taquicardia de repouso, *ictus* propulsivo e redução dos níveis pressóricos podem ser observadas. A ascite pode ser uma das manifestações da hipertensão porta. Pode provocar desconforto abdominal, dor, ou, ainda, dificuldade respiratória (GARCIA-TSAO, 2002).

2.1.3 História clínica

Alguns dados da história clínica, além das queixas relacionadas aos sintomas, podem auxiliar na detecção do possível agente etiológico envolvido na indução da hipertensão porta. A procedência de zona endêmica de esquistossomose pode sugerir a causa da

hipertensão porta em pacientes que não apresentam os estigmas da doença hepática crônica.

2.1.4 Tratamento

A terapêutica clínica específica para o sangramento visa ao aumento da capacidade do leito vascular esplâncnico, por meio de medicamentos como os bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol – 40 a 360 mg/dia), somatostatina – 250 µg/h e octreotidas – 100 µg a cada oito horas (OROZCO *et al.*, 2000). O tratamento clínico proposto justifica-se pela própria evolução natural da hipertensão porta, que aumenta o continente venoso abdominal. Os inconvenientes da terapêutica clínica são a sua eficácia apenas nos sangramentos menos intensos.

A terapêutica endoscópica promove melhora temporária e requer múltiplas sessões de esclerose para reduzir as varizes esofágicas. Há ainda a possibilidade de a oclusão das varizes esofágicas elevar a pressão no leito vascular, aumentando o calibre das varizes do estômago e elevando o risco de sangramento em território gástrico de difícil controle por outro meio que não seja cirúrgico (CELLO *et al.*, 1987; SAKAI *et al.*, 1995). Quando o sangramento provém de varizes de fundo gástrico, o seu controle, pela via endoscópica, revela-se difícil.

A terapêutica cirúrgica tem por objetivo tratar e prevenir o sangramento. A indicação cirúrgica deve ser ponderada com base no estado clínico do paciente e em conhecimentos científicos atualizados sobre a doença e as diferentes opções terapêuticas. O paciente que apresentou episódio de hemorragia comprovadamente proveniente de variz esofágica ou gástrica tem grande possibilidade de novo sangramento. Tendo em vista a gravidade de cada hemorragia, que pode levar à morte pelo sangramento ou em decorrência de suas complicações, o paciente que sangrou deve ser tratado adequadamente (PETROIANU, 2003). A maioria dos episódios de hemorragias em hipertensão porta esquistossomótica ocorre em adultos jovens sem outras doenças, que toleram bem o ato operatório, o que pode conceder resolução duradoura e geralmente definitiva para essa complicação.

A esplenomegalia constitui indicação cirúrgica quando se responsabiliza por anemia grave e pelo risco de ruptura, espontânea ou traumática, devido à esplenomegalia muito volumosa. As indicações cirúrgicas que envolvem aspectos socioeconômicos e culturais são as de mais difícil decisão (PETROIANU, 2003). As condições de habitação de muitos pacientes são precárias. Os residentes em zona rural não têm recursos de comunicação e de transporte adequado em caso de complicações clínicas. Portanto, se houver hemorragia volumosa, há grande risco de morte. Pode-se considerar a indicação cirúrgica profilática nesses casos, que devem ser orientados em relação aos riscos do procedimento. Segundo Petroianu (2003), há pacientes que preferem mudar da região rural para uma cidade que possua recurso médico suficiente para tratá-lo e evitar a cirurgia.

Há também portadores de hipertensão porta esquistossomótica que, mesmo residindo em grandes centros urbanos, solicitam o tratamento cirúrgico até sem indicação formal. A principal queixa desses pacientes se deve ao desconforto provocado pelo baço de grandes dimensões, com limitações às atividades físicas e dificuldades profissionais. Outro motivo de se requisitar a cirurgia profilática é a preocupação com o sangramento, com risco de morte. Nesses casos, Petroianu (2003) sugere que, quando o médico percebe que o paciente encontra-se determinado e disposto a correr os riscos inerentes ao procedimento cirúrgico, é pertinente atendê-lo e operá-lo eletivamente.

Apesar dos grandes avanços da terapêutica endoscópica, hoje em dia a preferência ainda recai sobre o tratamento cirúrgico para os doentes com hipertensão porta esquistossomótica que sangram ao menos uma vez. Diversas técnicas, derivativas e não derivativas, foram descritas e ainda muito se discute qual a melhor opção cirúrgica para esses doentes (CARNEIRO; TABACHI, 1995; RAIA; MIES; MACEDO, 1984). O princípio cirúrgico fundamenta-se em dois parâmetros maiores que sustentam todas as operações para sangramento digestivo decorrente de varizes esofágicas e gástricas, que são: a redução da pressão dentro do sistema porta ou nas varizes e a interrupção do fluxo porta para o território das varizes.

A esplenectomia subtotal tem sido indicada para tratamento da hipertensão porta e consiste em retirar a maior parte do baço caudal, preservando-se apenas o pólo superior suprido pelos vasos esplenogástricos. Dessa maneira, conservam-se as funções esplênicas sem prejudicar o tratamento da hipertensão porta (PETROIANU; OLIVEIRA; ALBERTI,

2004). Associando-se esse procedimento à ligadura da artéria esplênica, à anastomose espleno-renal proximal ou à desconexão porta-varizes, previnem-se novos sangramentos pelas varizes esofágicas e gástricas. A preocupação com a permanência do baço se deve ao risco de infecções graves em pacientes esplenectomizados e para manter as funções desse órgão (KELNER, 1992; RESENDE; PETROIANU, 1998).

2.2 Métodos de imagem: ultra-som e ressonância magnética

2.2.1 Ultra-som

Desde o final da década de 70, o ultra-som abdominal é utilizado no diagnóstico da esquistossomose. Abdel-Wahab *et al.* (1978) foram os primeiros a verificar que a fibrose periportal vista ao US poderia ser uma imagem patognomônica do acometimento hepático pela esquistossomose mansoni. Esse método indireto representa uma importante ferramenta para o diagnóstico e classificação da forma clínica da doença (MARINHO *et al.*, 2006).

Nos anos seguintes, as imagens do parênquima hepático foram comparadas com resultados de biópsias e a excelente correlação entre os métodos colocou o ultra-som (US) em posição de destaque como método não invasivo e de alta confiabilidade no diagnóstico da fibrose de Symmers (ABDEL-WAHAB *et al.*, 1989; HOMEIDA *et al.*, 1988a).

A biópsia hepática por agulha revela-se bom procedimento para o diagnóstico de hepatite crônica em atividade e cirrose. Na esquistossomose mansônica, a biópsia por agulha certamente perde a chance de diagnóstico, já que o parênquima hepático entre os tratos portais com fibrose apresenta-se frequentemente normal (ABDEL-WAHAB *et al.*, 1992; BOGLIOLO, 1954). Existem outros argumentos contra a biópsia hepática por agulha. Além da amostra insuficiente e a fragmentação da amostra, é um procedimento invasivo com riscos para o paciente com alterações na coagulação sanguínea e a necessidade de ambiente hospitalar bem equipado e com equipe capacitada (ABDEL-WAHAB *et al.*, 1989).

Abdel-Wahab *et al.* (1989) realizaram estudo prospectivo no qual 50 pacientes submetidos à cirurgia para tratamento de hipertensão porta de diferentes etiologias obtiveram confirmação diagnóstica por histologia hepática de material obtido por biópsia em cunha. Todos se submeteram ao exame ultra-sonográfico antes da cirurgia. Entre os 18 que tiveram o diagnóstico histológico de esquistossomose, o US do abdome detectou espessamento ecogênico periportal em 16 (sensibilidade de 89%). Nesse estudo pôde-se verificar a boa correlação entre o exame de imagem e a avaliação histológica para o diagnóstico de fibrose de Symmers. Observou-se fibrose periportal em pacientes com fígado de tamanho normal, aumento do diâmetro da veia porta e baço volumoso. A intensidade do acometimento hepático pela fibrose na biópsia e no US não foram avaliadas.

Homeida *et al.* (1988a) avaliaram, em estudo prospectivo, 41 pacientes com exame de US abdominal para o diagnóstico de fibrose de Symmers. Estes foram submetidos à biópsia, sendo 35 em cunha e 6 biópsias por agulha, 28 deles tiveram a confirmação histológica de fibrose de Symmers. Graduou-se a fibrose periportal ao US em quatro tipos: I, II, III, IV (mínima, média, moderada a grave e intensa com superfície hepática irregular, respectivamente). O anatomopatologista também realizou a graduação da intensidade da fibrose de I a IV. Os autores encontraram espessamento hiperecogênico periportal no US dos 28 casos de fibrose de Symmers confirmados pela biópsia e esse sinal ultra-sonográfico estava ausente em todos os casos sem fibrose à histologia (sensibilidade e especificidade de 100%). Todos os pacientes esquistossomóticos estudados apresentavam esplenomegalia e hipertensão porta com varizes esofagianas, caracterizando quadros avançados da doença. Detectou-se associação estatisticamente significativa entre o grau de fibrose periportal ultra-sonográfica e o tamanho do baço medido por esse método de imagem. Esse estudo não mostrou boa correlação entre a graduação da intensidade da fibrose à avaliação ultra-sonográfica e histológica e não apresentou essa diferença. Segundo os autores, esse resultado era esperado e justificado pelo pequeno fragmento de tecido avaliado. É estranho a conclusão dos autores, porque o fragmento obtido por biópsia cirúrgica geralmente fornece fragmentos de boa qualidade para o exame histológico. É possível que os autores estejam se referindo à biópsia hepática por agulha.

Em um estudo realizado por Cerri, Alves e Magalhães (1984), 103 pacientes foram classificados clinicamente como portadores de esquistossomose hepatoesplênica e

submetidos ao exame ultra-sonográfico e biópsia hepática cirúrgica. Observaram-se alterações no fígado, baço e/ou sistema porta de todos eles. Com apenas casos avançados da doença, a anormalidade hepática mais frequentemente detectada ao exame de imagem foi fibrose periportal (75 casos), caracterizada como áreas de aumento da ecogenicidade envolvendo os ramos portais centrais e periféricos (sensibilidade de 73%). Atrofia do lobo direito do fígado acompanhada de hipertrofia do lobo esquerdo foi encontrada em 83 casos. Nos 103 casos, notou-se aumento do baço em graus variados e em sete pacientes havia também um aspecto nodular. Observou-se circulação colateral em 37, predominando as veias gástricas curta, para-umbilical e gástrica esquerda. Nesse estudo, a biópsia hepática não foi bem investigada. Não está descrita a técnica utilizada nem os achados histológicos. A biópsia serviu apenas para confirmação histológica do diagnóstico de esquistossomose mansônica.

Para a detecção de colaterais, a sensibilidade do exame ultra-sonográfico já havia sido definida como estando em torno de 70 a 88%, quando utilizados endoscopia, angiografia, estudo baritado do trato gastrointestinal e cirurgia como padrão-ouro em pacientes portadores de hipertensão porta de diversas causas (SUBRAMANYAM *et al.*, 1983).

Abdel-Wahab *et al.* (1992) propuseram um sistema de classificação da intensidade da fibrose periportal ao US. Avaliaram 43 pacientes admitidos em um hospital do Cairo para propedêutica de hepatopatia, com US de abdome mostrando hiperecogenicidade periportal e biópsia hepática por agulha excluindo outra causa de doença hepática que não a esquistossomose. Graduou-se a intensidade ultra-sonográfica da fibrose periportal de acordo com a medida média da espessura de três ramos portais periféricos (qualquer ramo após a primeira divisão dos ramos direito e esquerdo): grau I: espessura média de 3 a 5 mm; grau II: espessura média > 5 a 7 mm; grau III: espessura média > 7 mm. Correlacionou-se a intensidade do grau de fibrose ao US com história prévia de hematêmese, hemotransfusão, escleroterapia de varizes esofagianas, edema de membros inferiores, redução do fígado e aumento do baço (tanto à palpação como ao US), aumento do calibre da veia porta e da veia esplênica ao US e calibre das varizes esofagianas à endoscopia digestiva. Os autores sugerem que o US reflete com acurácia as alterações hemodinâmicas e fornece boa estimativa da condição clínica do paciente que tem fibrose periportal esquistossomótica. Eles propuseram que esse método de imagem deveria substituir a classificação clínica baseada na palpação de fígado e do baço no exame físico.

Pode-se observar que nesse estudo a biópsia hepática também foi utilizada apenas como ferramenta de exclusão de outras hepatopatias e que o diagnóstico de fibrose hepática esquistossomótica realizou-se por US. Com a biópsia hepática por agulha, frequentemente perde-se a chance de diagnosticar a fibrose esquistossomótica.

No Brasil, Pinto-Silva *et al.* (1994) compararam as características ultra-sonográficas de pacientes portadores de fibrose de Symmers às de pacientes-controle sem esquistossomose. Os pesquisadores avaliaram 66 pacientes com varizes de esôfago e fibrose de Symmers documentada por biópsia hepática e 71 pacientes-controle sem histórico de esquistossomose ou outra hepatopatia. Ao US, notou-se redução do lobo direito em 72,7% dos esquistossomóticos e aumento do lobo esquerdo em 56,1%. A espessura da parede da veia porta foi maior nos esquistossomóticos que nos controles, assim como a espessura da parede da vesícula biliar e o calibre dos vasos portais. As veias esplênica e porta mostraram-se os vasos que melhor discriminam o patológico do normal. As colaterais hepatofugas mais encontradas ao US foram a veia gástrica esquerda, as veias gástricas curtas e a veia paraumbilical. Mais uma vez o papel da biópsia hepática foi apenas confirmar o diagnóstico de esquistossomose. Não houve análise da intensidade do acometimento hepático ou sua concordância com a avaliação ao método de imagem.

Richter *et al.* (1992) realizaram um estudo no qual foram avaliados apenas portadores da forma grave da esquistossomose. O objetivo foi validar o exame ultra-sonográfico como ferramenta para diagnóstico e avaliação de gravidade da esquistossomose hepatoesplênica em áreas de diferentes endemicidades. Foram avaliados 72 brasileiros e 32 sudaneses em áreas com prevalências da esquistossomose de 40 e 90%, respectivamente. Em todos os casos detectou-se hiperecogenicidade periportal, indicando fibrose e esplenomegalia (100%). Espessamento da parede da vesícula biliar ocorreu em 81% dos brasileiros e 92% dos sudaneses, aumento da veia porta em 74 e 87%, aumento do calibre da veia esplênica em 59 e 70% e a presença de colaterais porto-sistêmicas em 62 e 61%, respectivamente. Observou-se correlação entre a intensidade da fibrose ultra-sonográfica e o aumento do calibre da veia porta ao US e a história de hemorragia digestiva em paciente com varizes esofagianas na endoscopia digestiva alta.

Até aqui apresentamos os trabalhos em esquistossomose mansônica que associaram a biópsia hepática ao método de imagem. Os estudos seguintes não utilizaram biópsia, são baseados em estudo clínico e imagem.

A metodologia empregada na realização da ultra-sonografia carecia de padronização que tornasse comparáveis os resultados obtidos em estudos realizados em diferentes locais e em momentos distintos (HATZ *et al.*, 1992). A primeira tentativa de padronização dos achados ao exame ultra-sonográfico e à avaliação da morbidade da esquistossomose mansônica foi publicada em 1992 (CAIRO WORKING GROUP, 1992).

Gerspacher-Lara *et al.* (1997) avaliaram com exame físico e US, utilizando a metodologia proposta pelos grupos de Cairo e Niamey, 424 indivíduos em Queixadinha, Minas Gerais, área onde a prevalência da infecção pelo *S. mansoni* encontrava-se em 66% após análise de duas amostras de fezes. Detectou-se fibrose periportal ao US em 146 pessoas (38%). A fibrose mostrou-se mais freqüente entre homens que entre mulheres. A idade média dos indivíduos com fibrose revelou-se maior que a dos sem fibrose ao US. Evidenciou-se esplenomegalia em aproximadamente 15% das pessoas que apresentavam fibrose periportal ultra-sonográfica periférica ou periférica e central. Entretanto, não se registrou esplenomegalia em ninguém que apresentasse fibrose periportal exclusivamente central. E a idade das pessoas deste grupo mostrou-se maior que a dos outros dois padrões de fibrose. Concluiu-se que a fibrose central não deve ser considerada critério para doença avançada. Este achado foi confirmado mais tarde em estudo com a RM (SILVA *et al.*, 2007). Os autores não realizaram biópsia hepática.

Mohamed-Ali *et al.* (1999) avaliaram, pelo US, 792 pessoas residentes em área endêmica para esquistossomose no Sudão. Encontraram correlação entre a intensidade qualitativa da fibrose e as medidas quantitativas do diâmetro da veia porta, do calibre da veia esplênica e do volume do baço. Além disso, assim como Gerspacher-Lara *et al.* (1997), eles associaram a idade às formas mais avançadas da doença, concluindo que a infecção prolongada se associa à fibrose mais grave. Não encontraram correlação entre a carga parasitária e a intensidade do espessamento periportal ultra-sonográfico.

Em 2000, a Organização Mundial de Saúde (OMS) produziu diretrizes resumindo os principais aspectos da metodologia proposta para a avaliação ultra-sonográfica da

esquistossomose (NIAMEY WORKING GROUP, 2000). Nessa publicação foram definidos os cortes para avaliação ultra-sonográfica do fígado, os padrões de imagem hepática ultra-sonográfica (ANEXO A), a metodologia para a medida do diâmetro dos ramos portais de segunda ordem e a organometria – lobos direito e esquerdo do fígado, baço, diâmetro interno da veia porta e espessura da parede dos ramos secundários da veia porta. Aspectos qualitativos da textura hepática (periportal) e variáveis quantitativas, como calibre de vasos e espessura de suas paredes (ramos subsegmentares da veia porta), foram utilizados para a classificação da morbidade ultra-sonográfica da doença.

Estudos comparando o exame físico com a ultra-sonografia têm definido a palpação do baço como método impreciso para o diagnóstico de esplenomegalia e para a identificação de casos graves em áreas endêmicas de esquistossomose (ABDEL-WAHAB *et al.*, 1992; DE JESUS *et al.*, 2000; GERSPACHER-LARA *et al.*, 1998; HOMEIDA *et al.*, 1988b; LAMBERTUCCI *et al.*, 1996; 2001; MARINHO *et al.*, 2006).

Comparou-se a palpação abdominal para diagnóstico de esplenomegalia com a medida ultra-sonográfica do órgão em 285 pessoas em área de alta prevalência de esquistossomose (GERSPACHER-LARA *et al.*, 1998). Para um padrão-ouro de esplenomegalia definido como baço > 120 mm ao US, encontraram-se, para a presença de baço palpável no exame clínico, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 72,2, 90,5, 35,1 e 97,8%, respectivamente. Foram examinadas também 517 pessoas em área não endêmica e encontraram-se 22 com baço palpável, sendo que apenas uma delas apresentava esplenomegalia ao US. Eles concluíram que a palpação abdominal não é um método confiável e suficiente para o diagnóstico de esplenomegalia.

De Jesus *et al.* (2000) avaliaram, pelo exame físico e ultra-sonográfico, 211 pessoas em área endêmica de esquistossomose, encontrando ao exame físico 172 (81%) com a forma intestinal, 33 (16%) com a forma hepatointestinal e três (2%) com a forma hepatoesplênica. De acordo com o US, apenas oito (5%) não tinham fibrose. A maioria (104; 64%) apresentava fibrose leve, 42 (25%) fibrose moderada e 10 (6%) fibrose intensa. A intensidade da fibrose correlacionou-se com o diâmetro das veias porta e esplênica e com o tamanho do baço.

Em amplo estudo em 741 indivíduos portadores de esquistossomose em área endêmica em Minas Gerais (prevalência de 73%), publicado por Lambertucci *et al.* (2001), a US identificou 15 pessoas (2%) com espessamento periportal intenso e sem baço palpável, mostrando que a fibrose periportal intensa pode ocorrer sem esplenomegalia e que indivíduos com esquistossomose grave podem não ter sido incluídos em estudos prévios de morbidade. Ainda nessa investigação, entre outras 71 pessoas com baço palpável, verificou-se ao US espessamento periportal intenso em apenas nove (13%), leve a moderado em 32 (45%) e ausente em 30 (42%).

Analisando 255 escolares no Egito, Abdel-Wahab *et al.* (1990) já haviam sugerido o ultra-som como mais valioso que o exame físico na caracterização da morbidade da esquistossomose. A palpação do baço nessas crianças não se correlacionou com a intensidade da infecção esquistossomótica, determinada pela excreção fecal de ovos. Entretanto, o aumento do baço e a presença de espessamento ecogênico periportal moderado ao US correlacionaram-se significativamente com a intensidade da infecção. O uso exclusivo do ultra-som para este fim não parece correto. Os autores não valorizaram as características do baço e fígado palpados (consistência), que podem acrescentar informações sobre a gravidade da doença.

Marinho *et al.* (2006) compararam a palpação abdominal com o exame ultra-sonográfico em 411 pacientes de área endêmica para esquistossomose na Bahia. Constataram que os achados do exame físico e do US são complementares e devem ser utilizados em associação na avaliação dos órgãos abdominais na forma hepatoesplênica da esquistossomose.

2.2.2 Ressonância magnética

A RM, diferentemente do US, não se constitui em exame dinâmico e pode estar menos sujeito à variabilidade intra e inter-examinador. Ela tem se estabelecido como melhor método para avaliação das hepatopatias, focais ou difusas, a despeito de seu custo e limitada disponibilidade (BALCI; SIRVANI, 2002; MERGO; ROS, 1998; MORTELE; ROS, 2001; MORTELE; SEGATTO; ROS, 2004; VITELLAS *et al.*, 2001).

O uso da RM na esquistossomose foi objeto de poucos estudos (LAMBERTUCCI; ANDRADE; PINTO-SILVA, 2002; LAMBERTUCCI *et al.*, 2004; PATEL *et al.*, 1993; SILVA *et al.*, 2006; WILLEMSSEN *et al.*, 1995) e avaliado em estudos com 28 portadores da forma grave da doença (BEZERRA *et al.*, 2004; 2007). Os dois primeiros trabalhos utilizaram tomografia computadorizada (TC), RM e US do abdome na avaliação de paciente com esquistossomose hepatoesplênica. Ambos encontraram resultados concordantes entre os diferentes métodos. Lambertucci, Andrade e Pinto-Silva (2002), Lambertucci *et al.* (2004) e, em recente tese de doutorado, Silva (2007) comparou 60 casos de pacientes esquistossomóticos utilizando US e RM e encontrou resultados concordantes entre os métodos de imagem, porém enfatizou a maior objetividade do segundo método.

Bezerra *et al.* (2004; 2007) acompanharam as alterações morfológicas hepáticas e esplênicas pela RM em 28 portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica grave. O grupo estudado compunha-se de casos avançados da doença, incluindo nove pacientes previamente esplenectomizados. Os autores não compararam esse método ao US, mas investigaram a concordância intra-observador e entre dois examinadores independentes. A pesquisa mostra que a RM apresenta elevada reprodutibilidade na avaliação de pacientes com esquistossomose mansônica hepatoesplênica grave.

Não há na literatura estudo sobre esquistossomose mansônica hepatoesplênica grave que tenha avaliado a fibrose hepática nos exames de imagem, US e RM comparados à biópsia hepática como padrão ouro na pesquisa qualitativa e/ou quantitativa da fibrose hepática.

2.3 Patologia

A hepatopatia esquistossomótica é uma doença crônica que apresenta características histológicas peculiares. Na esquistossomose, as alterações mais importantes, segundo Andrade (2004), ocorrem no leito vascular, o que a diferencia e representa a chave para o entendimento da sua patogênese e evolução clínica.

Uma das características mais importantes da lesão hepática na esquistossomose foi o padrão de fibrose descrito por Symmers, em 1904. A forma de Symmers consiste, do ponto

de vista anatômico, em inflamação crônica causada pelos ovos que penetram no conjuntivo periportal (peripilefite) e pela propagação desta à parede dos ramos porta (pilefite). Não ocorre subversão da arquitetura lobular do fígado, mas verifica-se neoprodução conjuntivo-vascular intensa e sistematizada (BOGLIOLO, 1972). Ela caracteriza-se, ao corte, por grandes e fibrosos espaços porta que aparecem como manchas brancas circundadas por parênquima hepático normal, lembrando hastes de cachimbo branco (*clay-pipestem fibrosis*) - (FIG. 1). O aspecto externo do órgão revela bocelamento: a cápsula de Glisson mostra-se espessa e opaca nas depressões e distendida e translúcida nas áreas protuberantes (FIG. 2). Essa fibrose representa a morfologia clássica da esquistossomose hepatoesplênica, que é clinicamente caracterizada pela hepatoesplenomegalia, hipertensão porta (varizes esofagianas) e graus variados de pancitopenia (hiperesplenismo), normalmente sem dano hépato-celular. A lesão envolve todos os ramos do trato portal (ANDRADE; SILVA; SOUZA, 1997).



FIGURA 1 - Fibrose do tipo *clay pipe stem* (setas).

Fonte: cortesia do Professor Bambirra UFMG.

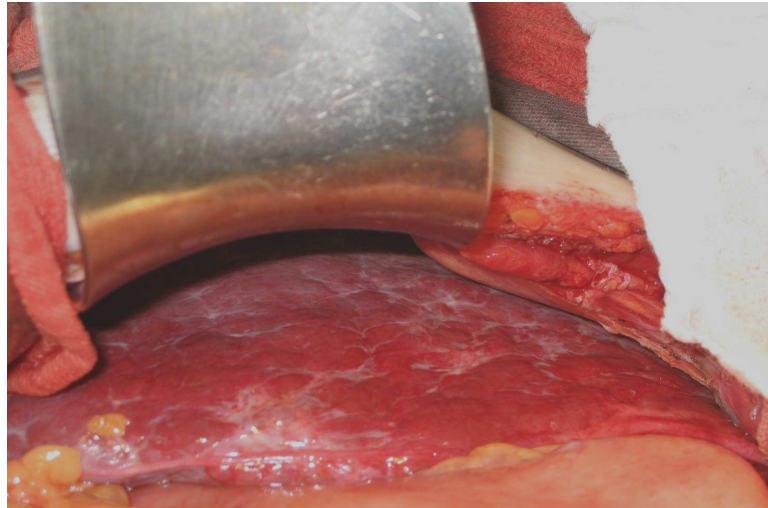


FIGURA 2 - Bocelamento da superfície do fígado na esquistossomose.

Fonte: do autor.

Ainda hoje há dúvidas sobre os fatores que influenciam o desenvolvimento da hepatopatia esquistossomótica. Estudos realizados em humanos por Andrade e Cheever (1971) e em modelos experimentais por Andrade (1987) e Flannery (2003) sugeriram que a embolização de ovos para o sistema porta resulta na obstrução dos vasos na periferia do leito vascular e que essa pressão aumentada provoca a abertura dos vasos colaterais. Os vasos colaterais são progressivamente envolvidos com a chegada de mais ovos de *Schistosoma*, resultando em inflamação, fibrose e obstrução vascular ao longo dos espaços periportais.

As lesões hepáticas na esquistossomose, quando avaliadas à microscopia, revelam muito sobre a patogênese da doença. As alterações nesse órgão ocorrem devido à deposição de numerosos ovos de *schistosoma* no espaço periportal, o que resulta em inflamação crônica granulomatosa de caráter inflamatório, com conseqüente formação de tecido fibroso, espessamento periportal e obstrução de vasos do sistema porta intra-hepático (ANDRADE; BATISTA; SANTANA, 2006).

Os ovos do *Schistosoma mansoni* e a reação inflamatória granulomatosa que se forma ao redor deles caracterizam a patogenia da esquistossomose. Os granulomas apresentam, durante seu desenvolvimento, três estágios evolutivos que se sucedem: estágio necrótico-exsudativo, produtivo e de cicatrização por fibrose (BOGLIOLO, 1972; 1976; FAUST, 1948; RASO *et al.*, 1976).

No estágio necrótico-exsudativo, que é característico das fases iniciais da infecção esquistossomótica, um ou mais ovos embrionados são circundados por zona de necrose, onde comumente são encontrados imunocomplexos. Externamente a essa área, observa-se exsudato celular constituído por granulócitos (neutrófilos e eosinófilos) e, mais periféricamente, por linfócitos, plasmócitos e macrófagos. No estágio produtivo, o ovo habitualmente já se encontra fragmentado ou deformado e o infiltrado celular é constituído por macrófagos, linfócitos e plasmócitos. É comum o encontro de células gigantes multinucleadas; e o granuloma nessa fase é menor quando comparado com o estágio anterior. Finalmente, na cicatrização por fibrose, o granuloma é ainda menor e se resume a fragmentos da casca do ovo, circundado por escasso infiltrado inflamatório mononuclear e, mais externamente, por zona de fibrose (ANDRADE, 2004; VON LICHTENBERG, 1987).

A reação inflamatória e o tamanho do granuloma variam com a intensidade e duração da infecção esquistossomótica, com a fase do ciclo evolutivo de cada granuloma e até mesmo entre os diversos órgãos comprometidos; entretanto, alguns autores ressaltam que o principal fator determinante dessa variabilidade é a resposta imune do hospedeiro (VON LICHTENBERG, 1987). A presença de numerosos ovos assinala a importância da carga parasitária na patogênese dessa doença (ANDRADE, 2004).

Os granulomas periovulares são encontrados em vários órgãos, principalmente nos intestinos e no fígado, com destruição de hepatócitos, infiltração porta de histiócitos, eosinófilos, linfócitos, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer. No baço há hiperplasia dos cordões de Billoth e eosinofilia intensa (BOGLIOLO, 1959).

O decréscimo no tamanho do granuloma, observado entre as fases aguda e crônica, foi chamado de modulação. A modulação é um processo extremamente complexo que envolve células T, macrófagos, fatores solúveis, prostaglandinas, anticorpos e imunocomplexos (RASO *et al.*, 1976).

Para a avaliação das alterações vasculares, Andrade (2004) utilizou solução plástica injetável e solução ácida para corrosão do tecido hepático. Com essa técnica, puderam-se observar os três sistemas vasculares representados por cores diferentes – veia porta, veia hepática e artéria hepática. Esses modelos revelaram, na veia porta, importante distorção e

redução de seu lúmen. As veias hepáticas apresentavam-se normais e a artéria hepática hiperplasiada e hipertrofiada. Essa hipertrofia da artéria hepática é vista como um fenômeno compensatório, conseqüente à obstrução dos ramos portais da veia hepática pelas lesões causadas por ovos de *Schistosoma*. As alterações vasculares observadas são tão decisivas que a esquistossomose hepatoesplênica pode ser considerada uma doença hepática de etiologia vascular. Os modelos desse estudo mostraram redução do leito vascular do sistema porta com o desaparecimento dos ramos mais finos e grave distorção dos ramos de médio e grosso calibre. Finalmente, as principais alterações do sistema venoso porta encontradas foram a redução do calibre dos vasos, formação de colaterais, tortuosidades e dilatações vasculares focais, além da formação de pequenos ramos (ANDRADE, 2004). No entanto, segundo Andrade e Cheever (1971), a alteração mais impressionante é a hiperplasia e a hipertrofia compensatórias da artéria hepática.

Na doença avançada, com o predomínio dos vasos arteriais, o parênquima hepático se torna muito sensível a quedas da pressão arterial e aos déficits de perfusão, o que ocorre durante episódios de hemorragia digestiva alta (HDA) (ANDRADE; BINA, 1983). Desta forma, a lesão hepática básica está nos ramos intra-hepáticos da veia porta e no tecido conjuntivo que os circunda. A estrutura lobular permanece intacta, exceto quando há áreas focais de necrose ou nódulos regenerativos secundários a trombos intra-hepáticos ou isquemia após hemorragias digestivas volumosas (ANDRADE; SANTANA-FILHO; REBOUÇAS, 1962; BOGLIOLO, 1954; 1957a; 1957b). Na esquistossomose não há cirrose, mas sim fibrose do espaço porta. Entretanto, a disfunção hepática pode ocorrer após episódios de sangramento e má-perfusão do parênquima hepático.

Almeida-Melo, Grimaud e Andrade (1983) reproduziram em camundongos a hipertrofia dos ramos arteriais hepáticos a partir da ligadura da veia porta. Os camundongos que permaneceram com a ligadura da veia porta por período prolongado mantiveram preservada a arquitetura e função hepática, apesar da interrupção do fluxo porta. Conseqüentemente, observou-se aumento de fibras colágenas no espaço de Disse, acompanhado da capilarização dos sinusóides hepáticos e hipersensibilidade do parênquima hepático à queda da pressão arterial (ANDRADE, 1965).

Áreas de necrose no parênquima hepático, de variadas extensões, especialmente na região subcapsular, foram relatadas por Andrade (1989) em necropsia de pacientes

hepatoesplênicos nos quais ocorreu sangramento volumoso poucos dias antes do óbito. Presume-se que ocorreria regeneração nodular do parênquima caso os pacientes tivessem sobrevivido. A hipertrofia arterial tem outras conseqüências importantes (ANDRADE, 2004). Estudos hemodinâmicos realizados por Ribeiro (1967) revelaram que o fluxo sanguíneo hepático nos pacientes com esquistossomose é conservado nos limites da normalidade, à custa do fluxo arterial que compensa a má-perfusão porta. O gradiente de oxigênio veia hepática/artéria hepática está diminuído se comparado aos pacientes normais e cirróticos.

A fibrose pode acometer todo o fígado. A consistência apresenta-se variável e pode assumir desde aspecto esponjoso, devido à imensa quantidade de pequenos vasos que se tornam dilatados e congestos, a um tecido denso, de aspecto cicatricial (ANDRADE, 2004). Grimaud e Borejovick (1977; 1986), a partir de estudos da fibrose esquistossomótica por microscopia eletrônica, encontraram grande quantidade de miofibroblastos que não só tornavam a fibrose periportal um tecido cicatricial, mas um tecido contrátil. Andrade, Guerret e Fernandes (1998) descreveram que os miofibroblastos na fibrose esquistossomótica encontram-se em torno dos vasos portais acometidos. A dissociação da camada muscular da veia porta, seguida de dispersão das células musculares, dá origem, por diferenciação, aos miofibroblastos. Observou-se também que os miofibroblastos comportam-se como células transitórias; algumas se tornam fibroblastos e outras desaparecem, provavelmente por apoptose.

À microscopia eletrônica é possível verificar sinais focais de destruição e reabsorção de colágeno (ANDRADE, 2004). Segundo o autor, lise, destruição e desaparecimento de fibras colágenas podem ser vistas na avaliação de rotina à histologia. Esses dados ilustram o conceito de que a matriz extracelular encontra-se em estado dinâmico de equilíbrio entre síntese e destruição. Andrade (1994) demonstrou que, quando existe o estímulo inflamatório para a fibrogênese (ovos de *Schistosoma* maduros), predomina o acúmulo de colágeno e a fibrose aumenta. Ao contrário, a cura da esquistossomose deve levar à reabsorção do tecido fibroso, o que está aparentemente relacionado a um complexo rearranjo vascular e à cura da doença hepatoesplênica. Vários estudos sobre a clínica e a patogenia da esquistossomose demonstraram que, dentro de certos limites, a hepatopatia é reversível, o que a diferencia da cirrose (COTA., 2002; RICHTER, 2003).

2.3.1 Histomorfometria

Nas últimas décadas, a avaliação histomorfométrica foi introduzida objetivando-se a quantificação mais precisa da fibrose em pacientes cirróticos (RYOOD; BUSCHMANN, 1989). Foi também em camundongos experimentalmente infectados pelo *Schistosoma mansoni* (COUTINHO *et al.*, 1997).

A histomorfometria é uma nova ferramenta para medir os graus de densidade da fibrose periportal. Os cortes histológicos são analisados de forma rápida e automática por meio de um programa de computador. Barbosa Jr. (2001) descreve a análise morfométrica como um método confiável e conveniente para a avaliação da fibrose hepática, que é importante para uso clínico e trabalhos experimentais.

Domingues (1998), em tese de doutorado, realizou estudo comparando os achados ao US com a classificação histológica de fibrose e também com a morfometria semi-automática. Ela não encontrou correlação entre os três métodos.

Avaliando a possibilidade de concordância entre a classificação histológica clássica e os graus de densidade da fibrose periportal medidos pela histomorfometria, Brandt *et al.* (2002) incluíram 35 crianças e 35 adultos no seu estudo. Todos os pacientes submeteram-se à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda. A medida de concordância kappa (k) entre ambas as classificações mostrou discreta força de associação. As medidas histomorfométricas da fibrose de Symmers em pacientes cirúrgicos com esquistossomose mansônica concordaram parcialmente com a avaliação histológica. Nesse estudo a imagem não foi incluída.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Comparar a ultra-sonografia e a ressonância magnética com a histologia na avaliação da fibrose hepática em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as alterações ultra-sonográficas do fígado e compará-las com as alterações observadas à ressonância magnética;
- Descrever as alterações histológicas na biópsia hepática e comparar com dados clínicos dos pacientes submetidos à cirurgia;
- Descrever as alterações ultra-sonográficas do fígado e compará-las com os achados histológicos;
- Descrever as alterações à ressonância magnética do fígado e compará-las com os achados histológicos;
- Realizar análise semiquantitativa (histomorfometria) da fibrose e comparar com a intensidade da fibrose hepática à histologia;
- Comparar os achados revelados pelos métodos de imagem com a histologia hepática;
- Determinar se o tamanho do baço e a história prévia de sangramento por varizes do esôfago se relacionam à intensidade da fibrose hepática.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Protocolo do estudo

Trata-se de um estudo transversal descritivo e analítico, com coleta de dados entre junho de 2006 e agosto de 2007.

4.2 Pacientes

Os 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica encaminhados ao Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP Orestes Diniz) no período de junho de 2006 a agosto de 2007 (14 meses) foram examinados e selecionados para o estudo (QUADRO. 1). Os que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar e submeteram-se então à anamnese, ao exame físico, ultrassom e ressonância magnética do abdome. Todos haviam sido submetidos ao exame de endoscopia digestiva alta, realizada independentemente do estudo. Eles tiveram amostra de seu sangue colhida para a realização de exames laboratoriais. No momento da cirurgia realizou-se biópsia hepática em cunha para avaliação qualitativa e quantitativa da fibrose (FIG. 3). Preencheu-se questionário padronizado com todas as informações obtidas dos pacientes (ANEXO B).

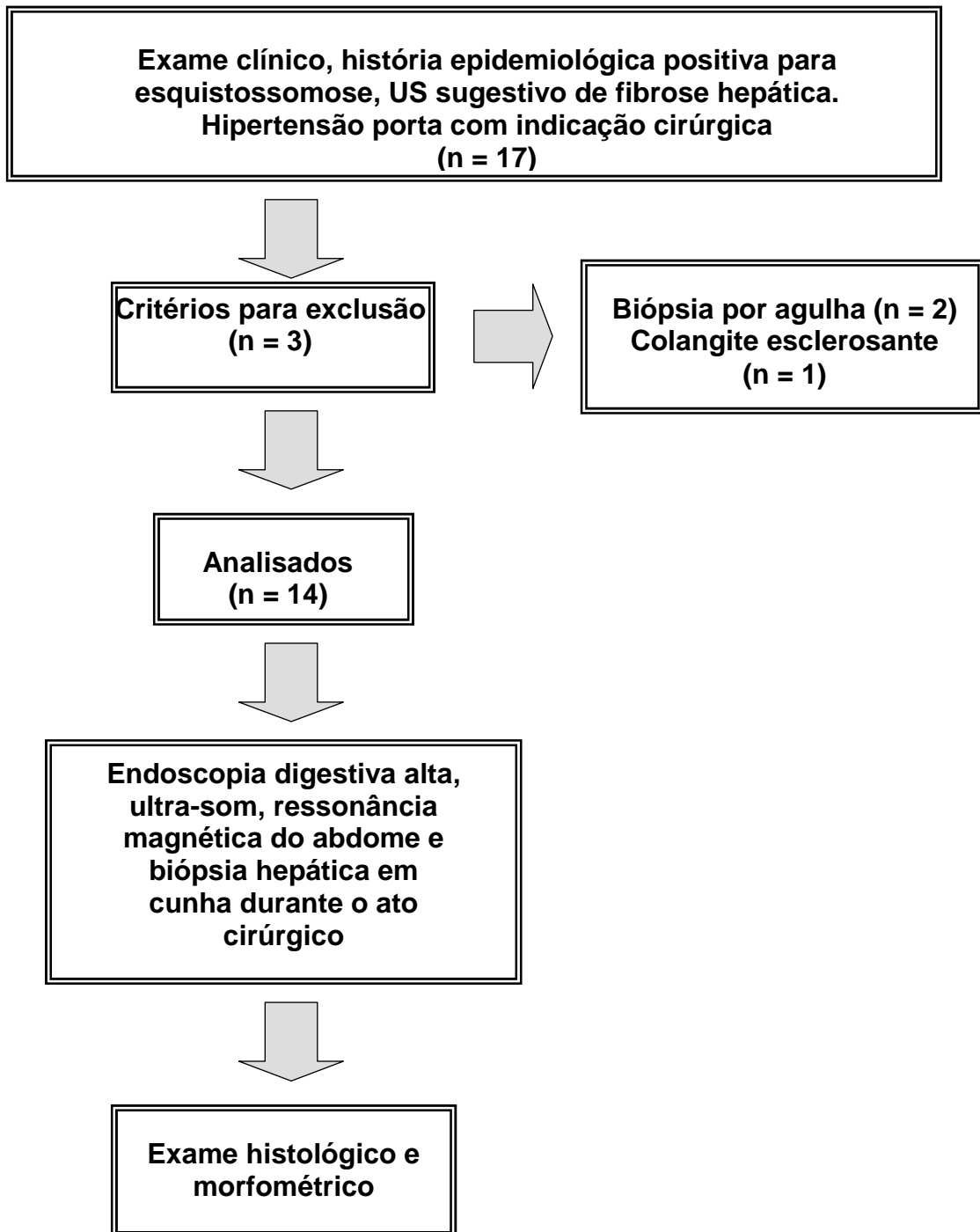


FIGURA 3 – Fluxograma do estudo

4.2.1 Critérios de inclusão

Selecionaram-se pacientes adultos (maiores de 18 anos) com história de exposição à esquistossomose mansônica. Realizou-se a documentação da infecção por técnica microscópica por meio de exame parasitológico de fezes, biópsia retal e análise histológica de biópsia hepática. A suspeição da doença foi feita também pelo US indicativo de acometimento hepático periportal. Eles apresentavam também hipertensão porta de etiologia esquistossomótica com indicação de intervenção cirúrgica abdominal. Os pacientes eram acompanhados nos Ambulatórios de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Grupo de Fígado da Universidade Federal de Minas Gerais e Equipe de Cirurgia de Fígado e Vias Biliares da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Figura 4).

Para inclusão, foram necessários também ausência de:

- outras causas de hepatopatia fibrosante, à avaliação clínica, laboratorial e de imagem realizada no atendimento de rotina ambulatorial;
- cirrose;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- exposição a drogas hepatotóxicas, especialmente aquelas associadas a possível alteração da imagem periportal (metildopa, metotrexate, isoniazida, amiodarona, quimioterapia para doenças neoplásicas malignas);
- abuso de álcool no último ano: ingestão de mais de 60 g de álcool por dia - 140 mL de aguardente de cana ou duas garrafas de cerveja;
- antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e anticorpo para o antígeno do vírus da hepatite C (anti-HCV) negativos.

4.2.2 Critérios de exclusão

Excluíram-se do estudo os pacientes que apresentaram:

- evidência histológica de hepatopatia fibrosante de outra etiologia;
- biópsia hepática insuficiente para a análise histológica;
- impossibilidade de análise dos exames de imagem.

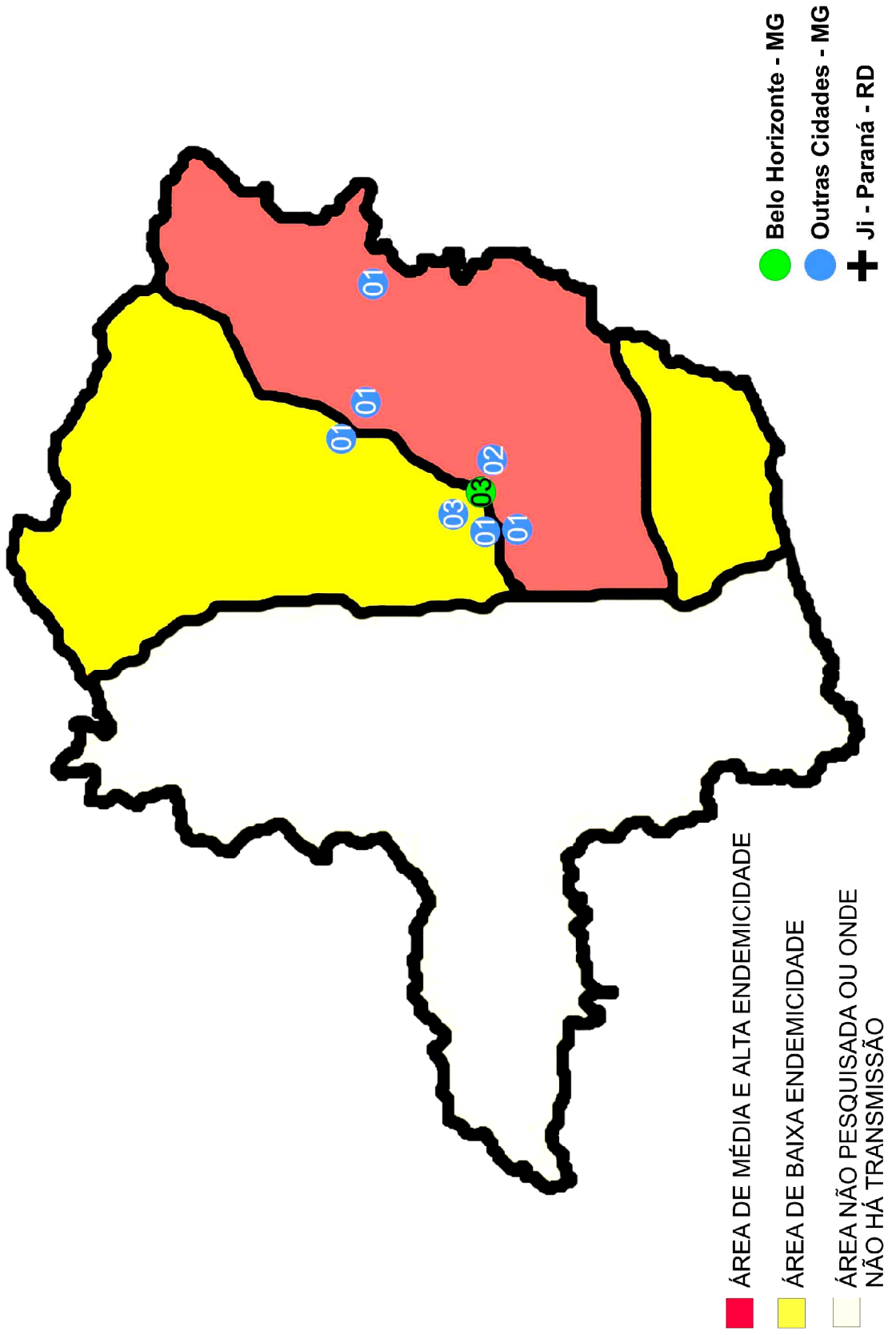
QUADRO 1

Distribuição dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica e hipertensão porta, de acordo com a idade, sexo, naturalidade e procedência examinados no CTR-DIP Orestes Diniz no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Pacientes	Idade	Sexo	Naturalidade (MG)	Procedência (MG)	EPF
1- WM	37	M	Belo Horizonte	Rib. Neves	-
2- CRG	34	M	Francisco Morato	Belo Horizonte	-
3- EADG	57	F	Pedra Azul	Belo Horizonte	-
4- AS	42	M	Sarzedo	Mário Campos	-
5- RPS	34	M	Belo Horizonte	Sabará	-
6- LAL	54	F	Sto. Antonio do Jacinto	Rib. Neves	-
7- MLM	26	F	Água Boa de Minas	Sta. M ^a Sapucaí	-
8- LBS	43	M	Itambacuri	Ji-Paraná – RD *	+
9- GPS	20	M	Belo Horizonte	Betim	+
10- JSM	43	M	Belo Horizonte	Belo Horizonte	-
11 – JA	43	M	Cuparaque	Cuparaque	-
12 – ES	48	M	Sabará	Sabará	-
13- JBA	37	M	Palmópolis	Rib. Neves	-
14- MBA	27	F	Capelinha	Capelinha	-

EPF = Exame parasitológico de fezes. * Único município fora de Minas Gerais.

FIGURA 4 – Procedência dos 14 pacientes com esquistossomose mansônica hepatoesplênica



4.3 Métodos

4.3.1 História clínica

Os pacientes foram examinados pela autora. Durante a entrevista, eles expressaram espontaneamente suas queixas e foram indagados especificamente sobre história de exposição a águas naturais, exames prévios para o diagnóstico de esquistossomose, história de tratamento anterior para a helmintíase, episódios de hemorragia digestiva, uso de álcool, drogas ilícitas ou medicamentos, história de eritema malar, artrite, ascite, ortopnéia ou dispnéia paroxística noturna, passado de escleroterapia ou ligadura elástica das varizes do trato digestivo alto e história prévia de cirurgia para correção de hipertensão porta.

4.3.2 Exame físico

O exame físico foi realizado com aferição de peso, altura, pressão arterial e frequência cardíaca. Palpou-se o abdome com o paciente em decúbito dorsal em respiração espontânea. O fígado e o baço foram classificados como “palpável” ou “não palpável”. Mediu-se em centímetros a distância entre a borda inferior do fígado palpável e o apêndice xifóide e rebordo costal direito. A distância entre o baço palpável e o rebordo costal esquerdo foi medida em centímetros em relação ao ponto mais caudal do limite do órgão. Foram investigados circulação colateral na parede abdominal e estigmas de insuficiência hepática (ginecomastia, aranhas vasculares, telangiectasias), assim como sinais de insuficiência cardíaca (desvio de *ictus cordis*, bulhas acessórias, sopros, crepitações pulmonares, edema periférico).

4.3.3 Exames laboratoriais

Realizaram-se análises de amostras de sangue com o objetivo de se identificar hiperesplenismo e de se avaliar a função hepática: hemograma, atividade de protrombina, albumina, aspartato-transaminase (ASAT), alanino-transaminase (ALAT) e gama-glutamil transferase (GGT). Utilizaram-se técnicas laboratoriais convencionais adotadas pelo

Laboratório Central do HC–UFMG para a execução dos exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos.

4.3.4 Exames de imagem

O exame ultra-sonográfico do abdome foi realizado por radiologista experiente, treinado na realização do protocolo da OMS (NIAMEY WORKING GROUP, 2000). Utilizou-se o aparelho ALOKA SSD 1700 *Dynaview* (ALOKA CO., Japão) com transdutores lineares eletrônicos de 3,5 MHz. O examinador postou-se à direita do paciente, o qual foi examinado em decúbito dorsal, em inspiração máxima, respeitando-se as orientações da OMS.

Os exames por RM do abdome foram analisados por radiologista experiente, no Laboratório Hermes Pardini de Belo Horizonte. Adotou-se o sistema magnético supercondutor *General Eletric* (GE) 1.5 tesla (Sigma; *General Eletric Medical Systems*, Milwaukee, WIS, USA), com bobina de corpo de oito canais (*phased-array*).

- Realizaram-se seqüências gradiente eco para as imagens axiais ponderadas em T1 “em fase” e “em oposição de fase” em expiração máxima sustentada (*T1-weighted in-phase and out-of-phase breath-hold spoiled gradient-echo*). Usaram-se tempo de repetição (TR) de 90 a 200 ms e tempo de eco (TE) de 2,1 ms para as imagens axiais ponderadas em T1 “em oposição de fase” e TE de 4,2 ms para as imagens ponderadas em T1 “em fase”. Obtiveram-se as imagens com ângulo de inclinação (*flip angle*) de 70 a 90°, espessura de corte de 8 mm, intervalo entre os cortes (*intersection gap*) de 1 mm, matriz de 256 x 128 a 192 e campo de visão (*field of view*) de 32 a 40 cm. Adquiriu-se o sinal uma única vez. Seqüências de duplo eco foram empregadas em todos os pacientes.
- Adquiriram-se seqüências axiais e coronais ponderadas em T2 com e sem saturação de gordura, sincronizadas com a respiração, sem necessidade de apnéia (*single-shot fast spin-echo non-breath-hold respiratory-triggered imaging*). Para essas seqüências utilizaram-se os seguintes parâmetros: TR/TE de 1.800/100, espessura de corte de 7 mm, intervalo entre cortes de 1 mm, matriz de 256 x 192 a 224 e campo de visão de 32 a 40 cm. Adquiriu-se o sinal uma única vez. A saturação de gordura foi aplicada optando-se pela seleção de frequência manual.

- Adquiriram-se seqüências axiais rápidas com ponderação em T2 durante expiração máxima sustentada (FRFSE 3D *fast imaging steady-state acquisition* – FIESTA; GE Medical Systems), com os seguintes parâmetros: TR/TE de 3,7/1,6, ângulo de inclinação de 45°, espessura de corte de 7 mm, intervalo entre cortes de 1 mm, matriz de 320 x 256 e campo de visão de 40 cm. Adquiriu-se o sinal uma única vez.
- Finalmente, obtiveram-se imagens axiais volumétricas tridimensionais com supressão de gordura, em sustentação de expiração máxima, chamadas *Liver Acquisition with Volume Acceleration* (LAVA); GE Medical Systems. Para as mesmas adotaram-se os seguintes parâmetros: TR/TE de 4,5/2,2, ângulo de inclinação de 12° e matriz de 320 x 224. A espessura do corte variou de 160 a 200 mm, para garantir a cobertura completa do fígado. Em todos os pacientes essa seqüência foi realizada antes e após injeção endovenosa de gadolínio (gadopentetato de dimeglumina) na dose de 0,1 mmol/kg. A primeira aquisição se deu na fase arterial hepática, repetindo-se duas vezes posteriormente, com intervalos de 45 segundos para as fases venosa e de equilíbrio. Novas imagens foram adquiridas na fase tardia cinco minutos após a administração endovenosa do meio de contraste.

Os pacientes foram orientados a observar jejum de quatro horas antes do US e da RM e este foi o único preparo prescrito. Avaliaram-se os seguintes aspectos em ambos os exames de imagem:

- dimensão longitudinal dos lobos direito e esquerdo do fígado (mm);
- contorno do fígado, classificado como liso, lobulado ou serrilhado;
- impressão subjetiva do examinador em relação à intensidade da fibrose periportal, classificada como ausente, leve, moderada ou intensa;
- padrão da fibrose de acordo com a classificação da OMS (o protocolo do ultra-som foi adaptado para o presente estudo) (FIGURA 8):
 - A: normal;
 - B: focos ecogênicos difusos em ramos portais periféricos (céu estrelado);
 - C: espessamento hiperecogênico periportal periférico (os cortes transversais se assemelham a anéis e os longitudinais a tubos);
 - D: espessamento hiperecogênico periportal central;
 - Dc: espessamento hiperecogênico periportal central e periférico;

- E: espessamento hiperecogênico periportal central com ramificações ecogênicas expandindo-se para o parênquima;
 - Ec: espessamento hiperecogênico periportal central com ramificações ecogênicas expandindo-se para o parênquima associado a espessamento periportal periférico;
 - F: espessamento periportal periférico e central muito acentuado; grossas faixas ecogênicas partem da região central e atingem a periferia do órgão, retraindo-a;
 - X: cirrose;
 - Y: esteatose;
 - Z: outras anormalidades;
- espessura da parede da vesícula biliar (mm);
 - calibre da veia porta no hilo hepático (mm);
 - espessura da parede da veia porta no hilo hepático (mm);
 - espessura da parede da veia porta em sua bifurcação (mm);
 - espessura de ramo portal de segunda ordem (mm);
 - calibre da veia esplênica medida na altura do corpo do pâncreas (mm);
 - calibre da veia mesentérica superior medida 1 cm abaixo da junção esplenomesentérica (mm);
 - identificação e medida (mm) de calibre de vasos colaterais;
 - diâmetro longitudinal do baço (mm).

Os dois examinadores dos exames de imagem desconheciam o quadro clínico e os exames complementares dos pacientes, bem como as análises das imagens entre si. Os limites de referência para as variáveis analisadas encontram-se no QUADRO 2.

QUADRO 2

Medidas de referência para o exame ultra-sonográfico do abdome

Imagem hepática e biliar	
Dimensão longitudinal do lobo direito do fígado	80 a 150 mm
Dimensão longitudinal máxima do lobo esquerdo do fígado	110 mm
Espessura máxima da ecogenicidade da parede da vesícula	4 mm
Imagem do sistema porta	
Calibre máximo da veia porta no hilo hepático	12 mm
Calibre máximo da veia esplênica no corpo do pâncreas	9 mm
Calibre máximo da veia mesentérica superior	9 mm
Espessura máxima da ecogenicidade da parede da veia porta no hilo	8 mm
Espessura máxima da ecogenicidade da parede de ramos de segunda ordem	3 mm
Imagem esplênica	
Dimensão longitudinal máxima do baço	120 mm

Fonte: Pinto-Silva *et al.* (1994).

4.3.5 Cirurgia

Todas as cirurgias foram realizadas no Hospital das Clínicas - UFMG e na Santa Casa de Misericórdia em Belo Horizonte e conduzidas pelo Professor Andy Petroianu e pela Dra. Vivian Resende. Em todos os casos o procedimento proposto foi esplenectomia subtotal combinada com desconexão portavazares, perigástrica e periesofágica, além de sutura direta de todas as varizes gástricas por meio de gastrostomia (PETROIANU, 1983).

4.3.6 Biópsia hepática

No final de todas as operações, efetuou-se a biópsia hepática em cunha do lobo direito do fígado. O fragmento foi colhido, com dimensão aproximada de 3 cm³, e dividido em dois segmentos iguais: um introduzido em frasco contendo solução de formaldeído a 4% (formol a 10%) e o outro conservado em frasco contendo solução de cloreto de sódio a

0,9%. O segundo fragmento foi incluído em TISSUE-TEK, congelado em nitrogênio líquido e mantido em botijões para uso posterior.

4.3.7 Análise histológica

A análise histológica foi realizada pelos anatomopatologistas Dr. Zilton Andrade e Dr. Aryon Barbosa Jr., na Fundação Gonçalo Moniz, em Salvador-BA, e acompanhada pela autora. Estudaram-se lâminas de tecido hepático coradas pela hematoxilina-eosina (HE) e pelo picrossirius-vermelho para colágeno (JUNQUEIRA; BIGNOLAS; BRENTANI, 1979). Ao exame qualitativo, classificaram-se os pacientes em grau leve, moderado e intenso. Para tal classificação, foram levadas em conta as lesões presentes nos espaços porta, como: intensidade da fibrose, com emissão ou não de septos fibrosos; lesões nas paredes da veia porta de médio e de pequeno calibre; comportamento dos vasos arteriais; proliferação de ductos e dúctulos biliares; inflamação (hepatite); presença de elementos parasitários. No parênquima, foram procuradas lesões de atrofia e de regeneração (presença de nódulos); traves espessas; espessamento fibroso peri-sinusoidal.

4.3.8 Análise histomorfométrica

A classificação quantitativa da fibrose hepática foi realizada pelo Dr. Aryon de Almeida Barbosa Jr., na Fundação Gonçalo Moniz, em Salvador-BA. Para essa análise, utilizaram-se fragmentos de fígado obtidos por biópsia hepática cirúrgica; os fragmentos foram cortados aleatoriamente, obtendo-se amostras de 5 μ m que foram coradas com picrossirius-vermelho para colágeno. Para medir-se a área de fibrose periportal, procedeu-se à morfometria semi-automática utilizando-se o aparelho LEICA QWIN-3.1 (*Microsystem Imagina Solutions LTD, Cambridge, UK*), ajustado para a ampliação final de 100x em microscópio Leica microstar IV acoplado à câmera digital JVC TK 1380. Para cada caso foram examinados cinco campos aleatórios de 859.384 μ^2 , totalizando 4.296.920 μ^2 . Os parâmetros estudados foram: percentagem de ocupação (%) seccional do tecido fibroso relativo à área total estudada e área seccional (AS) do tecido fibroso no corte histológico. Os valores são apresentados em média e desvio-padrão (BARBOSA Jr, 2001; COUTINHO *et al.*, 2003).

4.3.9 Análise estatística

As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados computadorizado, utilizando-se o *software* Epi Data 3.1 [Lauristen JM (editor) *Epi Data Entry, Data Management and basic Statistical Analysis Sistem*, Epi Data Association, 2000-2006 (Disponível em: <http://www.epidata.dk>)].

Para as análises estatísticas, adotou-se o *software* *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 12.0 *for windows - SPSS Incorporation*, Chicago, Illinois, Estados Unidos da América, 2005 (disponível no Laboratório de Informática do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da UFMG).

O tamanho da amostra corresponde ao número de pacientes operados no período do estudo e que preenchiam todos os critérios de inclusão estabelecidos.

4.3.9.1 Estatísticas descritivas

Inicialmente, foi feita análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo. Para as variáveis qualitativas ou categóricas, foram feitas tabelas de distribuição de frequências. Já para as variáveis quantitativas ou contínuas foram utilizadas medidas de tendência central e variabilidade.

4.3.9.2 Comparação ultra-som x ressonância magnética x histologia

Para comparação dos resultados obtidos pelo US, RM e biópsia hepática, foram empregados o teste de Wilcoxon para as variáveis contínuas (por exemplo, dimensão longitudinal do lobo direito); McNemar para as variáveis categóricas binárias (exemplo, presença de fibrose); e homogeneidade marginal para as variáveis categóricas ordinais (exemplo, fibrose periportal). Os três testes são adequados para comparação de dados pareados; nesse caso o mesmo paciente sendo avaliado por dois métodos de diagnóstico diferentes.

Para avaliar a concordância entre os métodos, usou-se o coeficiente de correlação de Spearman para as variáveis contínuas; coeficiente Kappa simples para as variáveis categóricas binárias; e coeficiente Kappa ponderado para as variáveis categóricas com três ou mais categorias.

QUADRO 3

Classificação da força de concordância segundo o coeficiente Kappa

Coeficiente Kappa	Força de concordância
<0	Pobre
0-0,19	Desprezível
0,20-0,39	Leve
0,40-0,59	Moderada
0,60-0,79	Grande
0,80-1,00	Quase perfeita

Fonte: Landis e Koch (1977).

4.3.9.3 Outras associações

Para verificar demais associações entre os dois grupos foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis contínuas) ou teste exato de Fisher (variáveis categóricas com pequenas frequências).

Optou-se por testes não-paramétricos para as variáveis contínuas devido ao caráter assimétrico das variáveis testadas e o reduzido tamanho da amostra.

4.4 Considerações éticas

Os pacientes acompanhados nos Ambulatórios de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Grupo de Fígado da Universidade Federal de Minas Gerais e Equipe de Cirurgia de Fígado e Vias Biliares da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte durante o período do estudo, e que preencheram os critérios de inclusão, foram convidados a participar. Os objetivos, metodologia simplificada, riscos e benefícios da participação foram explicados

aos pacientes, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. A autora leu o termo de consentimento (APÊNDICE B), esclareceu dúvidas e o entregou aos pacientes. Eles também foram informados que poderiam obter informações ou esclarecimentos ao longo da pesquisa e cancelar seu consentimento de participação, abandonando o estudo a qualquer momento. Souberam também que a identificação de determinadas doenças durante a propedêutica poderia os excluir automaticamente do estudo. Foram comunicados de que os dados provenientes da pesquisa seriam apresentados à comunidade científica, entretanto, sem sua identificação. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ANEXO B).

5 RESULTADOS

5.1 Características dos pacientes

Na TAB. 1 encontram-se detalhadas as características gerais do grupo em estudo. Entre os três pacientes que não apresentavam plaquetopenia, estão dois esplenectomizados e um com exame laboratorial após episódio de hemorragia digestiva.

TABELA 1

Características sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP do hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES (N = 14)	ACHADOS
Idade média em anos (± desvio-padrão) (idades mínima e máxima em anos)	39 (10,4) (20 – 57)
Sexo	
Masculino	10
Cor da pele	
Branca	4
Morena	10
Contato com águas naturais em área endêmica para esquistossomose	14
Hemorragia digestiva	12
Exame parasitológico de fezes positivo no momento do estudo	2
Tratamento medicamentoso prévio para esquistossomose	8
Hemograma**	
Anemia	11
Leucopenia	12
Plaquetopenia	11
Fígado e baço palpáveis	
Sim	9
Não	5 ***
Esplenectomia prévia	2

** Anemia = Hb <12g% mulher e <14g% homem. Plaquetopenia = plaquetas < 150.000mm³.
Leucopenia = global de leucócitos < 4.300 céls/mm³.

***Entre os pacientes que não apresentaram fígado e baço palpáveis, estão: dois esplenectomizados e uma obesa; dois tinham apenas o baço palpável.

5.2 Aspecto macroscópico do fígado durante o ato cirúrgico

Os 14 pacientes avaliados neste estudo apresentaram características variadas à avaliação macroscópica do fígado no momento cirúrgico. Observaram-se fígados com superfície lisa a bocelada com traves fibróticas evidentes. As bordas apresentaram-se cortantes e de consistência normal a espessadas e endurecidas (APÊNDICE C – Figura 9).

5.3 Aspectos histológicos do grupo estudado

Todos os pacientes apresentaram algum grau de fibrose periportal. Raramente os granulomas periovulares eram proeminentes à biópsia, sendo mais comum a ocorrência de poucos granulomas bem modulados ou mesmo sua ausência total. A atividade inflamatória foi classificada como leve em todos os casos. Observou-se a preservação das estruturas biliares e arteriais.

5.4 Comparação entre a classificação clássica da fibrose hepática à histologia e os métodos de imagem (ultra-som e ressonância magnética)

O exame histológico confirmou o diagnóstico de fibrose de Symmers em todos os 14 casos estudados. A ressonância magnética identificou a fibrose periportal em todos e o ultra-som o fez em 13 casos (92, 9%). A intensidade da fibrose ao exame histológico e nos exames de imagem foi classificada como ausente, leve, moderada e intensa.

Em relação à classificação clássica da fibrose hepática à histologia e pelos métodos de imagem (US e RM), houve concordância completa entre os três métodos de avaliação em quatro pacientes (28,5%). Todos tinham fibrose hepática moderada (TAB. 2: pacientes 3, 4, 6, 14).

Em seis pacientes (42,8%) houve muita semelhança na classificação da intensidade do acometimento hepático pela fibrose entre os três métodos utilizados, sendo a diferença apenas de um grau em uma das avaliações, moderada a intensa (TAB. 2: pacientes 1, 2, 9, 10, 11, 12).

Observou-se discordância na avaliação entre os métodos de imagem e histológica em quatro pacientes (28,5%). O paciente 5 foi classificado como tendo fibrose moderada nos métodos de imagem e apresentou fibrose leve à histologia. Os pacientes 7, 8 e 13 apresentaram graus de fibrose diferentes nos três métodos.

Quando agrupados os casos de fibrose leve e ausente (chamados de leve) e os casos de fibrose moderada e intensa (chamados de grave), houve concordância moderada entre os três métodos (histologia, US e RM) na classificação da fibrose hepática ($\chi^2 = 0,45$; $p = 0,79$) - (APÊNDICE D – TAB. 7).

TABELA 2

Fibrose hepática e tamanho do baço de 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, avaliados pelo exame físico, ultra-som, ressonância magnética e histologia, examinados no CTR- DIP do hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Paciente	Fibrose hepática					Baço		
	US	Padrão OMS	RM	Padrão OMS	Histologia	Exame físico* (mm)	US (mm)	RM (mm)
1	M	Ec	M	Ec	I	60	180	180
2	M	Ec	I	Ec	M	80	202	194
3	M	Ec	M	Dc	M	-	201	170
4	M	Ec	M	Dc	M	100	202	210
5	M	Ec	M	Ec	L	50	202	236
6	M	Ec	M	F	M	80	200	181
7	L	D	M	Ec	I	70	178	190
8	A	A	L	D	M	140	230	220
9	I	Ec	M	Dc	I	150	262	253
10	M	Ec	I	F	M	120	216	250
11	M	Ec	M	F	I	***	***	***
12	M	Ec	I	Ec	I	***	***	***
13	M	Ec	I	F	L	190	200	290
14	M	E	M	E	M	60	213	200

A = ausente; L =leve; M = moderada; I = intensa

Padrão de classificação da fibrose hepática OMS (ANEXO A).

*Distância entre o rebordo costal esquerdo e o ponto mais caudal do baço.

**Esplenectomia prévia.

5.5 Histologia

A intensidade do acometimento hepático pela fibrose foi graduada à avaliação histológica em leve, moderada e intensa (TAB. 3). Nos 14 casos ocorreram discordâncias entre os dois examinadores em quatro pacientes (um grau a mais ou um grau a menos). Esses casos foram reexaminados e obteve-se consenso. Na TAB. 3 esses casos estão assinalados com asteriscos.

Para avaliação histomorfométrica da fibrose no tecido hepático, usaram-se duas medidas:

- a) porcentagem de ocupação (%) seccional do tecido fibroso relativo à área total estudada;
- b) Área seccional (AS) em micrômetros² do tecido fibroso no corte histológico. Os valores são apresentados como média \pm desvio-padrão na TAB. 3.

Quando agrupados os casos de fibrose leve e ausente (chamados de leve) e os casos de fibrose moderada e intensa (chamados de grave), 12 pacientes foram classificados como grave e apenas dois apresentaram acometimento hepático leve (TAB. 3: pacientes 5 e 13).

A fibrose grave e leve diagnosticada à histologia apresenta o mesmo percentual de fibrose à histomorfometria ($p=0,50$, teste exato de Fisher). Ou seja, a histomorfometria não distingue os indivíduos com fibrose leve dos pacientes com fibrose grave.

TABELA 3

Avaliação clássica da fibrose à histologia e histomorfometria dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, Hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Pacientes	Grau	Morfometria (%)	AS (micrômetros ²)
1.	I	11,64 ± 5,8	138248 ± 64381
2.	M	6,79 ± 2,7	58319 ± 23228
3.	M*	10,22 ± 5,2	87816 ± 45065
4.	M	6,99 ± 2,9	60055 ± 24951
5.	L	3,7 ± 1,5	31754 ± 12801
6.	M*	9,31 ± 8,6	79972 ± 39929
7.	I*	4,6 ± 1,5	38966 ± 4595
8.	M	6,51 ± 2,9	55976 ± 25584
9.	I	11,7 ± 1,7	100588 ± 49847
10.	M*	3,75 ± 1,6	32247 ± 13238
11.	I	11,3 ± 5,3	96075 ± 39994
12.	I	7,51 ± 2,4	64582 ± 21008
13.	L	6,58 ± 3,3	56508 ± 28155
14.	M	4,45 ± 2,3	38236 ± 19961

*casos discordantes a princípio, em relação à fibrose, em que depois da discussão se obteve consenso.

5.6 Comparação entre os métodos de imagem: ultra-som e ressonância magnética

Com exceção de um paciente, todos os casos estudados apresentavam espessamento periportal característico da esquistossomose hepatoesplênica, quando avaliados pelo ultra-som. Nesse exame, de acordo com a classificação das pranchas da OMS para a caracterização da fibrose (ANEXO A), um paciente não apresentou fibrose (padrão A), um mostrou fibrose leve (padrão D), 11 exibiram fibrose moderada (E ou Ec) e um, fibrose intensa (F).

Para classificar o grau de fibrose hepática à ressonância magnética, foram adaptadas as mesmas pranchas da OMS criadas para avaliar a fibrose ao ultra-som. Os resultados

obtidos à ressonância magnética foram: um paciente com fibrose leve (prancha D), nove com fibrose moderada (E e/ou Ec) e quatro com fibrose intensa (F).

A concordância, de acordo com o Kappa ponderado, foi de 0,41, classificada como moderada de acordo com Landis e Koch (1977) – (TAB. 4). Ou seja, os métodos concordam no diagnóstico da fibrose hepática.

TABELA 4

Classificação da fibrose periportal de acordo com o ultra-som e ressonância magnética dos 14 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Ultra-som	Ressonância Magnética (fibrose)			
	Ausente	Leve	Moderada	Intensa
Ausente	0	1 (100%)	0	0
Leve	0	0	1 (100%)	0
Moderada	0	0	7 (64%)	4 (36%)
Intensa	0	0	1 (100%)	0

Kappa ponderado = 0,41; IC 95% 0,01 - 0,81

Quando os casos de fibrose leve e ausente foram agrupados e chamados de leve e os casos de fibrose moderada e intensa foram chamados de grave, a concordância entre os métodos de imagem permaneceu moderada (Kappa = 0,63) - (APÊNDICE D – TAB. 8).

5.7 Comparação entre o ultra-som e a histologia

O ultra-som e a histologia identificaram o mesmo grau de fibrose hepática em sete pacientes (50%). Destes, seis apresentaram fibrose moderada (casos 2, 3, 4, 6, 10 e 14) e um, fibrose intensa (TAB. 2 - caso 9). Quando, entretanto, usaram-se métodos estatísticos para avaliar a concordância dos dois métodos, verificou-se teste Kappa de 0,06 (baixa concordância) - (TAB. 5).

TABELA 5

Comparação da intensidade da fibrose avaliada pelo ultra-som e pela histologia dos 14 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Ultra-som	Histologia			
	Ausente	Leve	Moderada	Intensa
Ausente	0	0	1	0
Leve	0	0	0	1
Moderada	0	2 (18%)	6 (54%)	3 (27%)
Intensa	0	0	0	1

Kappa ponderado = 0,06; IC 95% -0,28 - 0,40.

Agrupados os casos de fibrose leve e ausente (leve) e os de fibrose moderada e intensa (grave), ainda assim a concordância (leve *versus* grave) entre o ultra-som e a histologia permaneceu fraca (Kappa = -0,17) - (APÊNDICE D – TAB. 9).

5.8 Comparação entre a ressonância magnética e a histologia

A ressonância magnética e a histologia identificaram o grau de fibrose hepática igualmente em cinco pacientes (35%). Quatro tinham fibrose moderada e um, intensa. A concordância medida pelo teste de Kappa ponderado foi de -0,12 (baixa concordância) - (TAB. 6).

TABELA 6

Comparação entre a presença de fibrose avaliada pela ressonância magnética e a histologia em 14 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, hospital Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Ressonância magnética	Histologia (fibrose)			
	Ausente	Leve	Moderada	Intensa
Ausente	0	0	0	0
Leve	0	0	1 (100%)	0
Moderada	0	1 (11%)	4 (44%)	4 (44%)
Intensa	0	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)

Kappa ponderado = -0,12; IC 95% -0,57 - 0,33.

Para os casos de fibrose leve e ausente agrupados e chamados de leve e os de fibrose moderada e intensa chamados de grave, a concordância entre a ressonância magnética e a histologia persistiu fraca ($Kappa = -0,12$; $IC\ 95\% = -0,57-0,33$) - (APÊNDICE D – TAB. 10).

5.9 Comparação entre os métodos de imagem (ultra-som e ressonância magnética) e a histologia

Após a reclassificação da fibrose em leve e grave, ao analisarem-se os exames de imagem, apenas um paciente foi discordante (TAB. 2 – paciente 7). Excluído esse paciente, os exames de imagem (US e RM) apresentaram concordância moderada com a histologia ($Kappa = 0,41$) - (APÊNDICE D - TAB. 11).

5.10 Outros resultados

Dois pacientes não tiveram hemorragia digestiva alta (casos 3 e 9). Não houve relação entre o tamanho do baço e a intensidade da fibrose hepática, nem entre o número de episódios de hemorragia digestiva alta e a intensidade da fibrose, avaliada pelos três métodos (ultra-som, ressonância magnética e histologia) - (APÊNDICE D – TAB. 12).

5.11 Resumo de quatro pacientes discordantes nos métodos usados para avaliar a fibrose

Caso 5 – o paciente, de 33 anos, era natural de Belo Horizonte (MG) e procedente de Sabará-MG. Apresentou EPF positivo para esquistossomose na infância e não se recorda de ter recebido tratamento medicamentoso para esquistossomose. Havia história prévia de um episódio de hematêmese volumosa com repercussão hemodinâmica. Ao exame físico, apresentava hepatoesplenomegalia; ao hemograma constatou-se pancitopenia com acentuada leucopenia; ao exame endoscópico apresentava varizes de grosso calibre no esôfago. A fibrose foi classificada como moderada ao US e à RM e leve à histologia.

Foram visibilizadas duas colaterais ao US e seis à RM. O ramo portal de segunda ordem encontrava-se espessado. O baço media, à RM, 236 mm em seu diâmetro longitudinal.

Caso 7 – a paciente, de 26 anos, natural e procedente da zona rural de Água Boa de Minas-MG, apresentou EPF positivo para esquistossomose em setembro de 2004, quanto foi tratada com praziquantel. Havia história prévia de dois episódios de hematêmese volumosa com repercussão hemodinâmica. Ao exame físico, apresentava esplenomegalia e o hemograma acusou pancitopenia. Submeteu-se à endoscopia digestiva alta que revelou varizes do esôfago e do fundo gástrico. Nos exames de imagem, a fibrose foi classificada ao US como leve e à RM magnética como moderada. A biópsia hepática evidenciou fibrose intensa. Em relação à presença de colaterais ao US, foi vista apenas a veia gástrica curta; e à RM, seis colaterais. O baço era volumoso na RM, com 190 mm em seu diâmetro longitudinal. O ramo de segunda ordem da veia porta encontrava-se espessado.

Caso 8 – o paciente, de 42 anos, era natural de Itambacurí-MG e procedente de Ji-Paraná-RD, onde vive há 23 anos e, desde então, nega exposição a águas naturais em área endêmica para esquistossomose. Apresentava EPF positivo para a helmintíase no momento do estudo e nunca havia sido tratado para esquistossomose. Havia história prévia de um episódio de hematêmese volumosa com repercussão hemodinâmica. Ao exame físico constatou-se hepatoesplenomegalia volumosa. Submeteu-se ao exame de endoscopia digestiva alta, com diagnóstico de varizes de grosso calibre no esôfago e fundo gástrico. Quanto à intensidade da fibrose, ao US foi classificada como ausente, à RM como leve e à histologia como moderada. O US não mostrou colaterais e a RM revelou quatro colaterais. Não apresentava nos exames de imagem espessamento de ramo portal de segunda ordem. O baço era volumoso e media 230 mm em seu maior diâmetro longitudinal. Evidenciou-se trombose extensa da veia porta à avaliação pré-operatória aos exames de imagem. Extensa propeidética para trombofilia resultou negativa.

Caso 13 – o paciente, de 38 anos, era natural de Palmópolis-MG e procedente de Ribeirão das Neves-MG. Ele não sabia informar sobre a ocorrência de EPF positivo para esquistossomose e não se recordava de ter recebido tratamento medicamentoso para a doença. Havia história de três episódios de hematêmese volumosa, dois com repercussão hemodinâmica e necessidade de hemotransfusão. À endoscopia digestiva alta, apresentava volumosas varizes de esôfago e do fundo gástrico. O exame físico revelava esplenomegalia

volumosa e o hemograma pancitopenia. A fibrose foi classificada, de acordo com a intensidade ao US, à RM e à histologia, como moderada, intensa e leve, respectivamente. Foram visibilizadas uma colateral ao US e quatro à RM. O ramo portal de segunda ordem era pouco espessado. O baço mediu 290 mm em seu maior diâmetro.

6 DISCUSSÃO

A histologia hepática confirmou a presença de fibrose de *Symmers* em todos os casos. A ressonância magnética também indicou fibrose periportal em todos os pacientes e o US, com exceção de um indivíduo, também identificou a fibrose periportal característica da esquistossomose mansônica. Os graus de fibrose nos três métodos foram classificados como ausente, leve, moderado e intenso. Com essa classificação, a concordância entre os três métodos foi baixa, exceto entre o US e a RM, em que houve concordância moderada na avaliação da intensidade do evento. Agruparam-se os casos e a fibrose foi então, classificada como leve e ausente (chamada de leve) e moderada e intensa (chamada de grave). Neste cenário, os métodos de imagem tiveram concordância moderada com a histologia. A histomorfometria não distinguiu os indivíduos com fibrose leve daqueles com fibrose grave, quando comparada com a classificação histológica. Não houve relação entre o tamanho do baço e a intensidade da fibrose hepática, nem relação do grau de fibrose com o número de episódios de hemorragia digestiva alta.

Os três métodos estudados foram capazes de identificar a fibrose hepática característica da esquistossomose, com exceção de um caso, ao US. Esse paciente (caso 8) veio encaminhado de Rondônia, com diagnóstico de esquistossomose hepatoesplênica, após episódio de hemorragia digestiva alta volumosa por varizes do esôfago. Ele residiu em área endêmica de esquistossomose, no nordeste de Minas Gerais, por 20 anos, antes de se mudar para Ji-Paraná, em Rondônia, e negou reexposição à esquistossomose nesse período. Ovos de *S. mansoni* foram encontrados nas fezes e os exames de imagem mostraram grande trombo na veia porta. Extensa propedêutica para trombofilia resultou negativa. O US não identificou sinais de fibrose periportal. A RM e a histologia diagnosticaram a presença de fibrose hepática e a classificaram como leve e moderada, respectivamente. Portanto, em relação à intensidade da fibrose, houve discordância entre os três métodos (ausente ao US, leve à RM e moderada à histologia). Este caso é um bom exemplo da dificuldade de se classificar a intensidade da fibrose hepática por qualquer método diagnóstico. A ausência prolongada do paciente da área endêmica e de reinfecções repetidas não impediu a doença de evoluir para a forma avançada ou não houve regressão da hipertensão, mesmo não havendo reinfecções repetidas (COURA, 1975).

Estudos anteriores compararam a histologia do fígado com o US, mas, com exceção de Homeida *et al.* (1988a; 1988b), todos fizeram a biópsia hepática com o intuito exclusivo de confirmar o diagnóstico de fibrose de *Symmers* e excluir outras doenças, sem se deterem na análise da intensidade da fibrose hepática. Homeida *et al.* (1988a; 1988b) classificaram a fibrose de I a IV na histologia e ao US e encontraram concordância fraca entre os dois métodos. Os autores argumentaram que as amostras obtidas (biópsia em cunha durante a cirurgia em 36 casos e biópsia por agulha percutânea em seis) não produziram fragmentos de tamanho suficiente para análise e, talvez por isso, os resultados não tenham sido concordantes. No presente estudo, os fragmentos retirados por biópsia em cunha tinham, em média, 3 cm³, cujo tamanho foi considerado suficiente para análise da lesão hepática. Ainda assim, a concordância entre os três métodos na classificação do grau de fibrose foi fraca (sete entre 14 pacientes).

A histomorfometria não separou os indivíduos com fibrose leve dos pacientes com fibrose grave, quando comparada com a análise clássica feita pela histologia. No Brasil, dois estudos anteriores abordaram o mesmo tema. Domingues (1998), em tese de doutorado, comparou os graus de fibrose hepática ao ultra-som com a classificação histológica de fibrose e também com a morfometria semi-automática. A autora encontrou correlação fraca entre os três métodos. Brandt *et al.* (2002) estudaram 70 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica submetidos à cirurgia de hipertensão porta e realizaram biópsia cirúrgica em todos os casos. Os autores estudaram a concordância entre a classificação histológica internacional clássica e os graus de densidade da fibrose porta medida pela histomorfometria. As lâminas foram coradas pelo tricrômico de Masson. Eles consideraram três graus de fibrose à histologia: I, II e III. Houve leve concordância entre a histomorfometria e a histologia ($Kappa = 0,31$). Propuseram, então, uma reclassificação histológica da fibrose hepática, acrescentando-se o grau IV (> de 50% dos espaços porta com fibrose avançada). No presente estudo, só se comparou a histologia com a histomorfometria e os dados também mostraram baixa concordância entre eles. É de interesse ressaltar que o desvio-padrão mostra que o método é impreciso, foi muito grande em cada medida, o que pode representar uma limitação da técnica.

Houve ampla variação na classificação histológica da intensidade da fibrose de *Symmers*, mesmo se tratando de pacientes com a forma avançada da doença, com indicação cirúrgica. O mesmo aconteceu com os métodos de imagem. Chamam a atenção, por exemplo, dois

pacientes que tiveram fibrose leve à histologia e moderada ou intensa nos métodos de imagem. Também nos métodos de imagem, dois outros pacientes, classificados como tendo fibrose ausente ou leve, tiveram fibrose intensa e moderada à histologia. Isto mostra que todos os métodos erram na avaliação do grau de fibrose, se considerar-se o indivíduo e não a população. Vejam-se os casos discordantes resumidos no capítulo “Resultados”. Se esses achados são verdadeiros (i.e., confirmados em estudos com maior número de casos e por outros autores), suas implicações são de grande importância. Do ponto de vista clínico, as classificações do grau de fibrose hepática feitas pela histologia, US e RM não devem ser valorizadas isoladamente, pois indivíduos com fibrose hepática leve podem apresentar forma grave da doença. Esta afirmação contraria alguns estudos realizados até o momento. O manual de padronização do US, em esquistossomose, patrocinado pela OMS (NIAMEY WORKING GROUP, 2000), afirma que os pacientes com fibrose leve ao ultra-som (chamada de fibrose periportal incipiente) nunca apresentaram hemorragia digestiva por sangramento de varizes do esôfago. Isto não é confirmado pelos dados desta investigação. O que garante a gravidade da doença, na verdade, é a presença de hipertensão porta, independentemente do grau de fibrose hepática. Assim, não se justifica, do ponto de vista clínico, a classificação da OMS em padrões ou graus de fibrose (A a F). Interessa saber, apenas, se há ou não fibrose periportal por qualquer método de avaliação utilizado.

Parece, portanto, existir dissociação entre o grau de fibrose e de pressão porta. A pressão porta depende da lesão vascular intra-hepática. Andrade, Baptista e Santana (2006) relatam que a angiogênese é um fenômeno independente da fibrose. O autor é de opinião que o tratamento seguido da cura parasitológica leva à regressão da fibrose e a percentual indefinido de casos da remodelação da árvore vascular intra-hepática, com possível melhora da hipertensão porta e cura da esquistossomose hepatoesplênica. Os estudos clínicos não confirmam estes achados para pacientes com a forma avançada da doença (MARINHO *et al.*, 2006; COTA *et al.*, 2006; BRANDT *et al* 2002; DRUMMOND *et al*, 2006).

Ainda nesse contexto, vale comentar os estudos sobre marcadores sorológicos de fibrose usados atualmente na esquistossomose e hepatite pelo vírus C, tais como: o número de plaquetas, o ácido hialurônico e vários tipos de colágenos ou seus produtos de degradação. Alguns estudos em esquistossomose têm valorizado esses testes de diagnóstico da fibrose esquistossomótica, sendo que alguns deles conseguem inclusive classificar corretamente o

grau de fibrose hepática, quando comparado aos métodos de imagem (LAMBERTUCCI; SILVA; ANTUNES, 2007; SOUZA; TOLEDO; BORGES, 2000). O problema é saber se os “marcadores de fibrose” estão realmente diagnosticando a fibrose hepática ou a hipertensão porta. Essas questões permanecem sem resposta. A ausência de relação entre a fibrose hepática, o tamanho do baço e o número de episódios de hemorragia digestiva alta depõem a favor da pouca importância da fibrose na avaliação da gravidade da doença e da presença de hipertensão porta.

O aspecto macroscópico do fígado documentado por fotografias merece comentários à parte. As imagens (sem análises estatísticas) são muito reveladoras. O que se vê é que a chamada fibrose de *Symmers* não é uma entidade única, mas um espectro, uma variedade de quadros, que vai desde o fígado de aspecto aparentemente normal até o fígado muito alterado (FIG. 9). Esse comentário remete ao valor do exame clínico que, na opinião de alguns autores, seria capaz de separar formas graves pelas características do órgão afetado (bordas rombas, consistência aumentada, presença de nódulos, lobo esquerdo proeminente) (MARINHO *et al.*, 2006; PRATA, 2002). Observou-se, neste estudo, que os critérios clínicos para definição de forma grave foram capazes de classificar corretamente pequeno número de casos e não representam todo o espectro da doença hepática chamada de fibrose de *Symmers*. Várias pesquisas anteriores mostraram as limitações do exame clínico (palpação abdominal) na avaliação dos órgãos intra-abdominais e suas características (GERSPARCHER-LARA *et al.* 1998; MARINHO *et al.*, 2006; LAMBERTUCCI, 1993).

É mister chamar a atenção para as alterações radiológicas identificadas pela RM na avaliação da fibrose periportal e da vasculatura intra-abdominal (em especial as colaterais em um ambiente de hipertensão porta). Dois estudos recentes abordaram este assunto (BEZERRA *et al.*, 2007; SILVA, 2007). Aqui também se verifica como a RM mostra de forma muito mais clara as alterações hepáticas características da esquistossomose mansônica avançada. A RM não é um método dinâmico como o US e a discordância entre examinadores é menor (BEZERRA *et al.*, 2007). O presente estudo é o primeiro a correlacionar os achados à RM com a histologia hepática. Ou seja, as alterações vistas nesse método de imagem e chamadas de fibrose periportal foram confirmadas à histologia com sendo a fibrose de *Symmers*.

7 CONCLUSÕES

- Houve concordância moderada entre o ultra-som e a ressonância magnética na avaliação da intensidade da fibrose periportal;
- A ressonância magnética e a histologia identificaram a fibrose periportal em todos os casos, e o ultra-som, contrário ao que se esperava, deixou de diagnosticar um caso;
- Houve concordância baixa na definição dos graus de fibrose quando o ultra-som foi comparado à histologia;
- Houve concordância baixa na definição dos graus de fibrose quando a ressonância magnética foi comparada à histologia;
- A histomorfometria não separou os indivíduos com fibrose leve dos pacientes com fibrose grave quando comparada à histologia, ou seja, não distingue os pacientes de acordo com a avaliação da intensidade da fibrose;
- Houve concordância moderada na definição dos graus de fibrose hepática quando o ultra-som e a ressonância magnética foram comparados à histologia;
- Não houve relação entre o tamanho do baço e a intensidade da fibrose hepática e, entre o grau da fibrose e o número de episódios de hemorragia digestiva alta;
- A intensidade da fibrose hepática não se revelou importante na identificação das formas avançadas da doença. Houve pacientes com fibrose leve que apresentavam hipertensão porta e indicação cirúrgica;

8 PROPOSIÇÕES

- Realizar estudos com maior número de casos comparando diferentes métodos de imagem e a histologia hepática na esquistossomose com o objetivo de se confirmarem os presentes achados.
- Reavaliar a importância de graduar a fibrose hepática em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, uma vez que pacientes graves, com hipertensão porta, tiveram sua fibrose classificada como leve.
- Estudar os marcadores séricos de fibrose (ácido hialurônico, colágenos e seus produtos circulantes) e correlacioná-los com a fibrose hepática diagnosticada pelos métodos de imagem e histologia.
- Buscar marcadores ou indicadores não invasivos de hipertensão porta (por exemplo, contagem de plaquetas) .

REFERÊNCIAS

- ABDEL-WAHAB, M.F.; ABDEL-LATIF, Z.; KADY, N.M.; ARAFA, N.M. editores. **The use of ultrasonography in diagnosis of different schistosomal-syndromes.** Proceedings of the Third International Workshop on Diagnostic Ultrasound Imaging (Cairo, Egypt): Al-Ahram Press, 1978.p. 458-463.
- ABDEL-WAHAB, M.F.; ESMAT, G.; FARRAG, A.; EL-BORAEY, Y.A.; STRICKLAND, G.T. Grading of hepatic schistosomiasis by the use of ultrasonography. **Am J Trop Med Hyg**, v.46: p.403-408, 1992.
- ABDEL-WAHAB, M.F.; ESMAT, G.; MILAD, M.; ABDEL-RAZEK, S.; STRICKLAND, G.T. Characteristic sonographic pattern of schistosomal hepatic fibrosis. **Am J Trop Med Hyg**, Northbrook, v.40: p.72-76, 1989.
- ABDEL-WAHAB, M.F.; ESMAT, G.; NAROOZ, S.I.; YOSERY, A.; STRUEWING, J.P.; STRICKLAND, G.T. Sonographic studies of schoolchildren in a village endemic for *Schistosoma mansoni*. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.84: p.69-73, 1990.
- ALMEIDA-MELO, C.R.; GRIMAUD, J.A.; ANDRADE, Z.A. Changes in the rat liver induced by total portal vein ligation. **Braz J Med Biol Res**. v.16: p. 49-53, 1983.
- ANDRADE, Z.A. Hepatic schistosomiasis. Morphologic aspects. *In*: POPPER, H.; SCHAFFNER, F. (eds). **Progress in liver diseases**, v.2, Grune and Stratton, New York, 1965.
- ANDRADE, Z.A.; BINA, J.C. A patologia da forma hépato-esplênica da esquistossomose mansoni em sua forma avançada (estudo de 232 necrópsias completas). **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.78, p.285-302, 1983.
- ANDRADE, Z.A. Pathogenesis of periportal fibrosis of the liver (experimental observations on murine schistosomiasis). **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.82: p.325-334, 1987.
- ANDRADE, Z.A. Evolution and involution of hepatosplenic schistosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.84, n.1: p.58-75, 1989.
- ANDRADE, Z.A. Extracellular matrix degradation in parasitic disease. **Braz J Med Biol Res**, v.27: p.2.273-2.281, 1994.
- ANDRADE, Z.A. Schistosomal Hepatopathy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.99: p.51-57, 2004.
- ANDRADE, Z.A.; BAPTISTA, A.P.; SANTANA, T.S. Remodeling of hepatic vascular changes after specific chemotherapy of schistosomal periportal fibrosis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.101 (suppl. 1): p.267-272, 2006.

ANDRADE, Z.A.; CHEEVER, A.W. Alterations of the intrahepatic vasculature in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Am J Trop Med Hyg**, v.20: p.425-432, 1971.

ANDRADE, Z.A.; GUERRET, S.; FERNANDES, A.L.M. Myofibroblasts in schistosomal portal fibrosis of man. **Mem Inst Oswald Cruz**, v.94: p.87-93, 1998.

ANDRADE, Z.A.; PEIXOTO, E. Pathology of periportal fibrosis involution in human schistosomiasis. **Rev Inst Med Trop**, São Paulo, v.34, n.4: p.263-272, julho-agosto, 1992.

ANDRADE, Z.A.; SANTANA FILHO; REBOUÇAS, G. Patologia da esquistossomose avançada. **Rev Inst Méd Trop**, São Paulo, v.4: p.170-9, 1962.

ANDRADE, Z.A.; SILVA, L.M.; SOUZA, M.M. Na experimental approach to the pathogenesis of "pipestem" fibrosis (Symmers' fibrosis of the liver). **Men Inst Oswaldo Cruz**, v.92, n.5: p.699-706, 1997.

BALCI, N.C.; SIRVANCI, M. MR imaging of infective liver lesions. **MRI Clin N Am**, v.10: p.121-135, 2002.

BARATA, C.H.; PINTO-SILVA, R.A.; LAMBERTUCCI, J.R. Abdominal ultrasound in acute schistosomiasis mansoni. **Br J Radiol**, Londres, v.72: p.949-952, 1999.

BARBOSA JR., A.A. Morphological computer-assisted quantitative estimation of stained fibrous tissue in liver sections: applications in diagnosis and experimental research. **J BrasPatol**, Rio de Janeiro, v.37, n.3: p.197-200, 2001.

BEZERRA, A.S.A.; D'IPPOLITO, G.; CALDANA, R.P.; CECIN, A.O.; AHMED, M.; SZEJNFELD, J. Chronic hepatosplenic schistosomiasis mansoni: magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography findings. **Acta Radiol**, v.48, n.2: p.125-134, 2007.

BEZERRA, A.S.A.; D'IPPOLITO, G.; CALDANA, R.P.; CECIN, A.O.; SZEJNFELD, J. Avaliação hepática e esplênica por ressonância magnética em pacientes portadores de esquistossomose mansônica crônica. **Radiol Bras**, v.37: p.313-321, 2004.

BOGLIOLO, L. Sobre o quadro anatômico do fígado na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. **Hospital Rio de Janeiro**, v.45: p.283-306, 1954.

BOGLIOLO, L. O peso do fígado e do baço na esquistossomose hepatoesplênica e na doença de Morgagni-Laennec. **Rev Ass Med Bras**, v.2: p.386-392, 1956.

BOGLIOLO, L. A esplenoportografia da esquistossomose mansônica hepatoesplênica, forma de Symmers. **Rev Ass Med Bras**, v.3: p.263-269, 1957a.

BOGLIOLO, L. Anatomical picture of the liver in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Ann Trop Med Parasitol**, v.51: p.1-14, 1957b.

BOGLIOLO, L. Fígado e vias biliares. *In*: BOGLIOLO, L. editor. **Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1972.p. 166-71

BOGLIOLO, L. Patologia da esquistossomose. **Rev Brás Malariol Doenças Trop**, v.11: p.353-424, 1959.

BOGLIOLO, L. Inflamações granulomatosas. *In*: BOGLIOLO, L. editor. **Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.123-50, 1976.

BRANDT, C.T.; DOMINGUES, A.L.C.; VILELA, P.; SENA, A.; MARQUES, K.; GIUSTI, C.F. Histomorphometry of hepatic portal fibrosis in patients with surgical schistosomiasis mansoni. **Acta Cir Bras**, v.17 (supl.1): p.7-10, 2002.

CAIRO WORKING GROUP. The use of diagnostic ultrasound in schistosomiasis – attempts at standardization of methodology. **Acta Trop**, v.51: p.45-63, 1992.

CARNEIRO, J.L.A.; TABACHI, J.R. Controvérsias sobre a cirurgia de eleição na hipertensão portal. *In*: Abrantes WL. **Hipertensão portal: estado atual**. São Paulo: Robe, p.70-137, 1995.

CELLO, J.P.; GRENDALL, J.H.; CRASS, R.A.; WEBER, T.E.; TRUNKEY, D.D. Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt in patients with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage. **N Eng J Med**, v.316: p.11-15, 1987.

CERRI, G.G.; ALVES, V.A.F.; MAGALHÃES, A. Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestations. **Radiology**, v.153: p.777-780, 1984.

COLLEY, D.G.; GARCIA, A.A.; LAMBERTUCCI, J.R.; PARRA, J.C.; KATZ, N.; ROCHA, R.S.; GAZZINELLI, G. Immune responses during human schistosomiasis. XII Differential responsiveness in patients with hepatosplenic disease. **Am J Trop Med Hyg**, v.35: p.793-802, 1986.

COTA, G.F. **Esquistossomose hepatoesplênica: considerações sobre os critérios diagnósticos clínicos e ultra-sonográficos em área endêmica para *S.mansoni* antes e quatro anos após o tratamento clínico**. 2002. 144p. Dissertação (Mestrado em Medicina, Área de Concentração em Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

COTA, G.F.; PINTO-SILVA, R.A.; ANTUNES, C.M.F.; LAMBERTUCCI, J.R. Ultrasound and clinical investigation of hepatosplenic schistosomiasis: evaluation of splenomegaly and liver fibrosis four years after mass chemotherapy with oxaminiquine. **Am J Trop Med Hyg**, v.74:p.103-107, 2006.

COURA, J.R. Follow-up of patients with schistosomiasis living in non-endemic areas in Brazil. **Brasília Médica**, v.2: p.45-47, 1975.

COURA, J.R.; CONCEIÇÃO, M.J. Correlação entre carga parasitária do *S. mansoni* e gravidade das formas clínicas em uma comunidade rural de Minas Gerais. **Rev Soc BrasMed Trop**, v.14: p.93-97, 1981.

COUTINHO, E.M.; BARROS, A.F.; BARBOSA JR., A.; OLIVEIRA, S.A.; SILVA, L.M.; ARAUJO, R.E.; ANDRADE, Z.A. Host nutritional status as a contributory factor to the

remodeling of schistosomal hepatic fibrosis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.98, n.7: p.919-925, Oct, 2003.

COUTINHO, E.M.; SOUZA, M.M.; SILVA, S.M.; CAVALCANTE, C.L.; ARAÚJO, R.E.; BARBOSA, J.A.A.; CHEEVER, A.W.; ANDRADE, Z.A. Pathogenesis of schistosomal pipestem fibrosis: a low protein diet inhibits the development of pipestem fibrosis in mice. **Int J Exp Path**, v.78: p.42-337, 1997.

DE JESUS, A.R.; MIRANDA, D.G.; MIRANDA, R.G.; ARAÚJO, I.; MAGALHÃES, A.; BACELLAR, M.; CARVALHO, E.M. Morbidity associated with *Schistosoma mansoni* infection determined by ultrasound in an endemic area of Brazil, Caatinga do Moura. **Am J Trop Med Hyg**, v.63: p.1-4, 2000.

DOEHRING-SCHWERDTFEGER, E.; ABDEL-RAHIM, I.M.; MOHAMED-ALI, Q.; ELSHEIKH, M.; SCHLAKE, J.; KARDOFF, R.; FRANKE, D.; KAISER, C.; EHRICH, J.H.H. Ultrasonographical investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: evaluation of morbidity. **Am J Trop Med Hyg**, v.42: p.581-586, 1990.

DOMINGUES, A.L.C. **Ultra-sonografia na esquistossomose mansônica hepatoesplênica**: avaliação da intensidade da fibrose periportal e da hipertensão porta. Tese de Doutorado em Medicina - Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, 1998, 99p.

DRUMMOND, S.C.; SILVA, C.S.; AMARAL, R.S.; SOUSA-PEREIRA, S.R.; ANTUNES, C.M.; LAMBERTUCCI, J.R. Morbidity of schistosomiasis mansoni in the estate of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.101: p.37-44, 2006.

FATAAR, S.; BASSIONY, H.; SATYANATH, S.; RUDWAN, M.A.; KHAFFAJI, S.; EL MAGDY, W.; AL-ANSARI, A.G.; HANNA, R. CT of hepatic schistosomiasis mansoni. **AJR Am J Roentgenol**, v.145: p.63-66, 1985.

FAUST, E.C. An inquiry into the ectopic lesions in schistosomiasis. **Am J Trop Med Hyg**, v.28: p.175-99, 1948.

FLANNERY, L.M.S. Estudo sobre a Patogenia da fibrose hepática periportal na esquistossomose do camundongo. **PhD Thesis**, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2003.

GARCIA-TSAO. Portal hypertension. **Cur Opin Gastroenterol**, v.18: p.351-359, 2002.

GERSPACHER-LARA, R.; PINTO-SILVA, R.A.; RAYES, A.A.M.; DRUMMOND, S.C.; LAMBERTUCCI, J.R. Ultrasonography of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.91: p.307-309, 1997.

GERSPACHER-LARA, R.; PINTO-SILVA, R.A.; SERUFO, J.C.; RAYES, A.A.M.; DRUMMOND, S.C.; LAMBERTUCCI, J.R. Splenic palpation for the evaluation of morbidity due to schistosomiasis mansoni. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.93: p.67-71, 1998.

GRIMAUD, J.A.; BOROJEVIC, R. Myofibroblasts in hepatic schistosomal fibrosis. **Experiencia**, v.33: p.890-892, 1977.

GRIMAUD, J.A.; BOROJEVIC, R. Portal fibrosis: intrahepatic portal vein pathology in chronic human schistosomiasis mansoni. **J Submicrosc Cytol**, v.18: p.783-793, 1986.

GUERRA, C.C.C.; SILVA, M.P.; HADDAD, C.M. *et al.* Novos conceitos do hiperesplenismo na esquistossomose mansônica. **Rev Assoc Méd Br**, v.28: p.4-42, 1982.

HATZ, C. *et al.* A review of the literature on the use of ultrasonography in schistosomiasis with special reference to its use in field studies: 2. *Schistosoma mansoni*. **Acta Tropica**, Basel, v.51: p.12-58, 1992.

HOMEIDA, M.; ABDEL-GADIR, A.F.; CHEEVER, A.W.; BENNETT, J.L.; ARBAB, B.M.O.; IBRAHIUM, S.Z.; ABDEL-SALAM, I.M.; DAFALLA, A.A.; NASH, T.E. Diagnosis of pathologically confirmed Symmers' periportal fibrosis by ultrasonography: a prospective blinded study. **Am J Trop Med Hyg**, v.38: p.86-91, 1988a.

HOMEIDA, M.; AHMED, S.; DAFALLA, A.A.; SULIMAN, S.; ELTOM, I.; NASH, T.E.; BENNETT, J.L. Morbidity associated with *Schistosoma mansoni* infection as determined by ultrasound: a study in Gezira, Sudan. **Am J Trop Med Hyg**, v.39: p.196-201, 1988b.

JUNQUEIRA, L.C.U.; BIGNOLAS, G.; BRENTANI, R.R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. **Histochem J**, Springer Netherlands, v.11, n.4: p.447-455, July, 1979.

KELNER, S. Avaliação crítica da cirurgia na hipertensão porta esquistossomótica. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.87: p.68-357, 1992.

KLOETZEL, K. Splenomegaly in schistosomiasis mansoni. **Am J Trop Med**, v.11: p.472-476, 1962.

LAMBERTUCCI, JR. Human Schistosomiasis. IN: JORDA, P; WEBBE G; STURROCK R.F (editors). Human Schistosomiasis. 1ª edition. UK Cambridge: CAB Interational. 1993. Capítulo 5, p.195-225.

LAMBERTUCCI, J.R.; ANDRADE, L.M.; PINTO-SILVA, R.A. Magnetic resonance imaging of the liver in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.35: p.679-680, 2002.

LAMBERTUCCI, J.R.; BARRAVIERA, B. Esquistossomose mansônica. Estudo Clínico. **JBM J Bras Med**, v.67: p.59-100, 1994.

LAMBERTUCCI, J.R.; COTA, G.F.; PINTO-SILVA, R.A.; SERUFO, J.C.; GERSPACHER-LARA, R.; DRUMMOND, S.C.; ANTUNES, C.M.; NOBRE, V.; RAYES, A.A.M. Hepatosplenic schistosomiasis in field-bases studies: a combined clinical and sonografic definition. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.96: p.147-150, 2001.

LAMBERTUCCI, J.R.; GERSPACHER-LARA, R.; PINTO-SILVA, R.A.; BARBOSA, M.M.; TEIXEIRA, R.; BARBOSA, H.F.; SERUFO, J.C.; REZENDE, D.F.; DRUMMOND, S.C.; RAYES, A.A.M. O projeto Queixadinha: a morbidade e o controle

da esquistossomose em área endêmica no nordeste de Minas Gerais, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.29: p.127-135, 1996.

LAMBERTUCCI, J.R.; SERUFO, J.C.; GERSPACHER-LARA, R.; RAYES, A.A.M.; TEIXEIRA, R.; NOBRE, V.; ANTUNES, C.M.F. Schistosoma mansoni: assesment of morbidity before and after control. **Acta Trop**, v.77, p. 101-109, 2000.

LAMBERTUCCI, J.R.; SILVA, L.C.S.; ANDRADE, L.M.; QUEIROZ, L.C.; PINTO-SILVA, R.A. Magnetic resonance imaging and ultrasound in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.37: p.333-337, 2004.

LAMBERTUCCI, J.R.; SILVA, L.C.S.; VOIETA, I. Esquistossomose mansônica. In: COURA, J.R. (editor). Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 1ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2005. Capítulo XX, p. 931-946.

LAMBERTUCCI, J.R.; SILVA, L.C.S.; ANTUNES, C.M. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index and blood platelet count are good markers for fibrosis evaluation in schistosomiasis mansoni. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.40, n.5: p.599, set-out, 2007.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v.33: p.159-174, 1977.

MARINHO, C.C.; VOIETA, I.; AZEREDO, L.M.; NIHI, M.P.; BATISTA, T.S.; PERREIRA, A.C.F.; SERUFO, J.C.; QUEIROZ, L.C.; RUIZ-GUEVARA, R.; ANTUNES, C.M.; PRATA, A.; LAMBERTUCCI, J.R. Clinical versus ultrasound examination in the evaluation of hepatosplenic schistosomiasis mansoni in endemic areas. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.101, n.1: p.317-321, 2006.

MARTINELLI, A.L.C. Hipertensão portal. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.37: p.253-261, jul/dez, 2004.

MCCORMACK, T.T.; SIM, J.; EYRE-BROOK, I.; KENNEDY, H.; GOEPEL, J.; JOHNSON, A.G. Gastric lesions in portal hypertension. Inflammatory gastritis or congestive gastropathy? **Gut**, v.26: p.1226-1232, 1985.

MERGO, P.J.; ROS, P.R. Imaging of diffuse liver disease. **Radiol Clin N Am**, v.36: p.365-475, 1998.

MOHAMED-ALI, Q.; ELWALI, N.E.M.A.; ABDELHAMEED, A.A.; MERGANI, A.; RAHOUD, S.; ELAGIB, K.E.; SAEED, O.K.; ABEL, L.; MAGZOUN, M.M.A.; DESSEIN, A.J. Susceptibility to periportal (Symmers) fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infections: evidence that intensity and duration of infection, gender, and inherited factors are critical in disease progression. **J Infect Dis**, v.180: p.1298-12306, 1999.

MORTELE, K.J.; ROS, P.R. Imaging of diffuse liver disease. **Seminars Liver Dis**, v.21: p.195-212, 2001.

MORTELE, K.J.; SEGATTO, E.; ROS, P.R. The infected liver: radiologic-pathologic correlation. **Radiographics**, v.24: p.937-955, 2004.

NAGRAL, A.S.; JOSHI, A.S.; BHATIA, S.J.; MISTRY, F.P.; VORA, I.M. Congestive jejunopathy in portal hypertension. **Gut**, v.34: p.694-697, 1993.

NIAMEY WORKING GROUP. Ultrasound in schistosomiasis. A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity. UNDP/World Bank/WHO/Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR). **World Health Organization/TDR/SCH/ULTRASON document**, Geneva, Switzerland, 2000. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ultrasound.pdf>.

OROZCO, H.; MERCADO, M.A.; CHAN, C.; NAVARRO, E.G.; MARTINEZ, L.M.L. A comparative study of the elective treatment of variceal hemorrhage with beta-blockers, transcendoscopic sclerotherapy and surgery. **Ann Surg**, v.232: p.216-219, 2000.

PATEL, A.S.; CASTILLO, D.F.; HIBBELN, J.F.; WATKINS, J.L. Magnetic resonance imaging appearance of hepatic schistosomiasis, with ultrasound and computed tomography correlation. **Am J Gastroenterol**, v.88: p.113-116, 1993.

PEREIRA, F.E.L.; BORTOLINI, E.R.; CARNEIRO, J.L.A.; SILVA, C.R.M.; NEVES, R.C. A, B, O blood groups and hepatoesplenic form of Schistosomiasis mansoni (Symmer's fibrosis). **Trans Roy Soc Trop Med Hyg**, v.73: p.238, 1979.

PETROIANU, A. Esplenectomia subtotal e anastomose esplenorrenal proximal, para o tratamento da hipertensão portal. **Rev Bras Cir**, v.73, n.2: p.101-104, 1983.

PETROIANU, A. Tratamento cirúrgico da hipertensão porta da esquistossomose mansoni. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.36, n.2: p.253-265, mar/abr, 2003.

PETROIANU, A.; OLIVEIRA, A.E.; ALBERTI, L.R. "Hiperesplenismo" e hipertensão porta por esquistossomose mansônica. **Rev Bras Hematol Hemoterap**, v.26, n.3: p.195-201, 2004.

PINTO-SILVA, R.A.; ABRANTES, W.L.; ANTUNES, C.M.; LAMBERTUCCI, J.R. Sonographic features of portal hypertension in schistosomiasis mansoni. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v.36: p.355-361, 1994.

PRATA, A. Esquistossomose mansoni. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (Ed). **Tratado de Infectologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, v.2, cap.107: p.1374-1392, 2002.

PRATA, A. Fatores determinantes das formas anatomoclínicas e evolução da esquistossomose. In: CASTRO, F.P. **Tópicos em gastroenterologia**. Editora Médico e Científica Ltda., Rio de Janeiro, 1991.

PRATA, A.; ANDRADE, Z.A. Fibrose hepática de Symmers sem esplenomegalia. **O Hospital**, v.63: p.617-623, 1963.

RAIA, S.; MIES, S.; MACEDO, A.L. Surgical treatment of portal hypertension in schistosomiasis. **Worl J Surg**, v.8: p.52-738, 1984.

RASO, P.; BERNARDES, R.C.; TAFURI, W.L.; BOGLIOLO, L.; NEVES, J. As dimensões do granuloma causadas pelos ovos do *Schistosoma mansoni* no fígado humano. **Rev Soc Brás Méd Trop**, v.12: p.45-9, 1976.

RESENDE, V.; PETROIANU, A. Subtotal splenectomy for treatment of severe splenic injuries. **J Trauma**, v.44: p.933-935, 1998.

RIBEIRO, J.P.A. O gradiente de oxigênio e o fluxo sanguíneo hepático na esquistossomose mansônica hepatoesplênica, forma de Symmers. **Rev Assoc Méd Br**, v.13: p.442-445, 1967.

RICHTER, J.; DOMINGUES, A.L.C.; BARATA, C.H.; PRATA, A.R.; LAMBERTUCCI, J.R. Report on the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.96: p.151-156, 2001.

RICHTER, J.; ZWINGENBERGER, K.; MOHAMED-ALI, Q.; LIMA, W.M.; DACAL, A.R.C.; SIQUEIRA, G.V.; DOEHRING-SCHWERDTFEGE, R.E.; FELDMEIER, H. Hepatosplenic schistosomiasis: comparison of sonographic findings in brazilian and sudanese patients – correlation of sonographic findings with clinical symptoms. **Radiology**, v.184: p.711-716, 1992.

RICHTER, J. The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis. **Acta Trop**, v.86: p.161-183, 2003.

RYOOD, J.W.; BUSCHMANN, R.J. Morphometry of liver parenchyma in needle biopsy specimens from patients with alcoholic liver disease: preliminary variable for the diagnosis and prognosis of cirrhosis. **Modern Pathology**, v.2: p.89-382, 1989.

SAKAI, P.; MALUF, F.; GURGEL, J.; ISHIOKA, S. Late results of endoscopic sclerotherapy of bleeding esophageal varices in patients with hepatic cirrhosis and schistosomiasis. **Arq BrasCir Dig**, v.10: p.17-21, 1995.

SILVA, L.C. **Comparação entre a ultra-sonografia e a ressonância magnética do abdome na avaliação da morbidade na esquistossomose mansônica**. Belo Horizonte, 2007, 97f. Dissertação de Doutorado (Programa Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.

SILVA, L.C.; PEREIRA, A.C.F.; QUEIROZ, L.C.; ANDRADE, L.M.; ANTUNES, C.M.F.; LAMBERTUCCI, J.R. Disagreement between ultrasound and magnetic resonance imaging in the identification of schistosomal periportal fibrosis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.101, n.1: p.279-282, 2006.

SOUZA, M.R.A.; TOLEDO, C.F.; BORGES, D.R. Trombocytopenia as a predictor of Portal Hypertension in Schistosomiasis. **Digestive Diseases and Sciences**, v.45, n.10: p.1964-1970, October, 2000.

SUBRAMANYAM, B.R.; BALTHAZAR, E.J.; MADAMBA, M.R.; RAGHAVENDRA, B.N.; HORII, S.C.; LEFLEUR, R.S. Sonography of portosystemic venous collaterals in portal hypertension. **Radiology**, v.146: p.161-166, 1983.

SYMMERS, W.S.T.C. Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of the ova of bilharzia hematobia. **J Path**, v.9: p.237-239, 1904.

TAVARES-NETO, J.; PRATA, A. Coeficiente de endocruzamento em portadores de esquistossomose mansônica. **Rev Soc BrasMed Trop**, v.22: p.9-45, 1989.

VITELLAS, K.M.; TZALONIKOU, M.T.; BENNETT, W.F.; VASWANI, K.K.; BOVA, J.G. Cirrhosis: spectrum of findings on unenhanced and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. **Abdom Imaging**, v.26: p.601-615, 2001.

VON LIGHTEMBERG, F. Consequences of infections with schistosomes. *In*: ROLLINSON, D.; SIMPSON, A.J.B. editors. **The biology of shistosomes**. London: Academic Press; 1987. p. 185-232

WILLEMSSEN, U.F.; PFLUGER, T.H.; ZOLLER, W.G.; KUEFFER, G.; HAHN, K. MRI of hepatic schistosomiasis mansoni. **J Comput Assit Tomogr**, v19: p.811-813, 1995.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO A - Padrões ultra-sonográficos de imagem hepática. Originais do Guia Prático para Avaliação Ultra-sonográfica da Morbidade pela Esquistossomose. [WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ultrasound in schistosomiasis. A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity. UNDP/World Bank/WHO/Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR). World Health Organization / TDR / STR / SCH document. Geneva, Switzerland, 2000]. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/ultrasound.pdf>

Ultrasound in Schistosomiasis
Page 45

ANNEX A: IMAGE PATTERNS IN THE LIVER PARENCHYMA, OBSERVED BY ULTRASONOGRAPHY

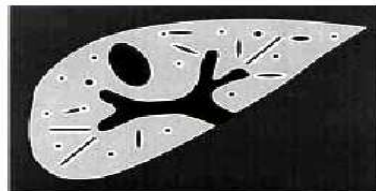
Patterns associated with schistosomiasis (A – F)



A : normal



B : "starry sky"



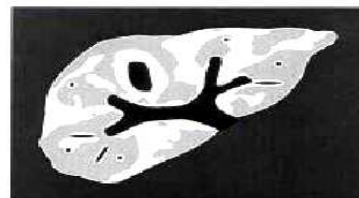
C : "rings and pipe-stems"



D : "ruff" around portal bifurcation



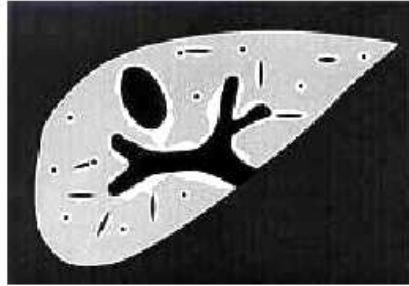
E : "patches"



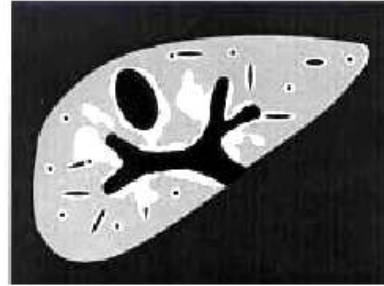
F : "bird's claw"

ANNEX A: IMAGE PATTERNS IN THE LIVER PARENCHYMA, OBSERVED BY
ULTRASONOGRAPHY

Combined patterns (Dc, Ec)



Dc



Ec

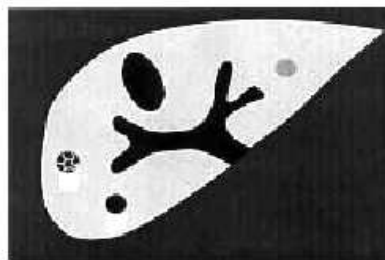
Patterns not known to be related to schistosomiasis



X: cirrhosis-like



Y: fatty liver-like



Z: other abnormalities

ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa UFMG

APÊNDICE A – Questionário padronizado para a coleta de dados dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica avaliados no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP Orestes Diniz), no período de junho de 2006 a agosto de 2007.

I) Identificação

II) Entrevista – Exposição à esquistossomose

História epidemiológica positiva sim () não () ign ()
 Tem atividade de eliminação de ovos sim () não () ign ()
 Já teve hemorragia digestiva: sim () não () ign ()
 Número de episódios de HDA _____
 Data da 1ª HDA ____ / ____ / ____ Data da última HDA ____ / ____ / ____
 Cirurgia de hipertensão porta: sim () não () ign ()
 Data da cirurgia: ____ / ____ / ____
 Indicação da cirurgia: _____
 Tipo de cirurgia: _____
 Esplenectomia prévia: sim () não () ign ()
 Data da cirurgia: ____ / ____ / ____
 Tratamento prévio para xisto? sim () não () ign ()

III) Exame físico

Peso (kg) _____ Altura (cm) _____ PA (mmHg) _____ FC (bpm) _____
 Fígado: palpável () não palpável () cm do AX _____
 Baço: palpável () não palpável () cm do RCE na LHC _____

IV) Exames complementares

Hemograma data ____ / ____ / ____
 Hm _____ Hb _____ Htc _____ VCM _____ HCM _____ CHCM _____
 Plaq _____ LG _____ N _____ L _____ E _____ M _____ B _____ ASAT _____
 HbsAg pos () neg () ign () data ____ / ____ / ____
 anti-HBs pos () neg () ign () data ____ / ____ / ____
 anti-HBc pos () neg () ign () data ____ / ____ / ____
 anti-HCV pos () neg () ign () data ____ / ____ / ____

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Consentimento Esclarecido

Esclarecimento e autorização para inclusão em protocolo de pesquisa.

Aplicado aos pacientes do grupo de estudo – portadores de hipertensão porta de etiologia esquistossomótica e indicação de intervenção cirúrgica.

Pesquisadora: Izabela Voieta da Silva Teixeira

Introdução: Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa denominada: “MARCADORES DE FIBROSE E INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA AVANÇADA”

Antes de aceitar participar desta pesquisa clínica, é importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo e seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo.

Objetivo: o objetivo deste estudo é correlacionar as alterações do fígado na esquistossomose (fibrose) comparando marcadores no sangue, imagens vistas nos exames de ultra-sonografia e ressonância magnética, com os achados à análise da biópsia do fígado realizada no momento da cirurgia.

Resumo: a esquistossomose (xistose) é uma doença muito freqüente no Brasil e no mundo. O *Schistosoma mansoni* é o verme causador. Ele vive dentro das veias do abdome da pessoa infectada, mas seus ovos podem ir para o fígado e produzir uma inflamação nesse órgão. Ao longo do tempo essa inflamação se transforma em fibrose – cicatriz – que pode levar ao aumento da pressão nos vasos sanguíneos da região do fígado. Esse aumento de pressão pode levar a aumento do baço, varizes de esôfago, estômago e da região final do intestino, que podem vir a sangrar. É muito importante identificar o grau de inflamação no fígado da pessoa doente para que se avaliem os riscos, a evolução da doença, o benefício do tratamento e a indicação cirúrgica para evitar sangramentos volumosos que podem levar à morte caso a assistência médica não seja adequada e em tempo hábil. Para isso, o ultra-som abdominal tem sido utilizado. Procuramos também esclarecer se o exame por ressonância magnética do abdome não é melhor em determinados casos. No sangue coletado e na biópsia (retirada de pequeno fragmento do fígado) realizada no momento da cirurgia, esperamos encontrar também alguns marcadores que nos darão pistas sobre a presença e o grau de acometimento da doença no fígado.

Procedimentos: para que você participe do nosso estudo é preciso que tenha o diagnóstico de hipertensão porta causada pela esquistossomose, sem restrição de raça ou sexo e indicação de cirurgia. As indicações são: varizes de fundo gástrico com risco de sangramento, baço muito volumoso e com risco de ruptura, anemia incontrolável associada ou não a plaquetas muito baixas e diminuição importante das células de defesa (leucócitos). À admissão no estudo, você será submetido a: entrevista, exame físico e coleta de sangue (uma única vez, 10 mL). Depois, será submetido aos exames de imagem: ultra-som e ressonância magnética do abdome. Este exame não utiliza nenhum tipo de

radioatividade e está contra-indicado em portadores de marcapasso do coração ou cliques de aneurismas cerebrais (cirurgia para aneurisma da cabeça). No momento da cirurgia do baço, será realizada biópsia do fígado (retirada de pequeno fragmento) para análise.

Riscos: a injeção de contraste na veia, indispensável para o exame de ressonância magnética, pode raramente desencadear reação alérgica, que pode vir a ser grave, mesmo em pessoas que nunca tiveram alergias antes. Caso você desenvolva qualquer efeito colateral, será tratado prontamente pela equipe do estudo, com medicamento injetável ou oral e observação clínica por um período de pelo menos seis horas. O risco da biópsia do fígado é o de sangramento que, diante do tamanho da cirurgia, é previsto pelo cirurgião. A cirurgia é realizada com a barriga aberta, o que facilita a pronta visualização e correção dos possíveis sangramentos.

Danos: no caso de você apresentar uma reação adversa durante a realização do estudo, deverá contatar imediatamente a médica responsável pelo estudo, Dra. Izabela Voieta, pelo telefone 8835-1707. Caso ela não esteja disponível, entre em contato com algum outro médico de sua equipe no Hospital das Clínicas da UFMG - tel: 3248-9820 ou 3248-9821 (sala do Prof. Lambertucci) – recados com Silvana, secretária do projeto. Caso você sofra qualquer dano físico como resultado direto de quaisquer dos procedimentos envolvidos, você receberá todos os cuidados médicos providos pelo Hospital das Clínicas da UFMG. Ao participar, você concorda em cooperar com qualquer convênio médico ou seguro médico disponível a você em relação a estes cuidados médicos. Você não abrirá mão de seus direitos legais ao assinar o termo de consentimento informado.

Benefícios: não haverá benefício pessoal imediato com a sua participação na pesquisa.

Confidencialidade: os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei. No entanto, o pesquisador e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/ UFMG.

Desligamento: a sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem afetar seu acompanhamento médico em andamento. Seu médico poderá finalizar sua participação neste programa de pesquisa se forem identificadas outras causas de doença em seu fígado ou se o programa for cancelado por questões administrativas.

Novas descobertas: todos os novos achados descobertos durante a realização desta pesquisa que possam influenciar seu desejo em continuar a participar deste estudo serão fornecidos a você assim que tais informações se tornarem disponíveis.

Compensação: você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

Contato com a Comissão de Ética: durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico relacionado à esquistossomose, contate a Dra. Izabela Voieta no telefone 8835-1707, Faculdade de Medicina 3248-9820 (laboratório – Secretária Silvana) ou o Comitê de Ética: telefone (31) 3499-4592 (endereço Av. Antonio Carlos, 6627, Unidade Administrativa 2, 2º andar, sala 2005).

Consentimento: li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está

sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador.

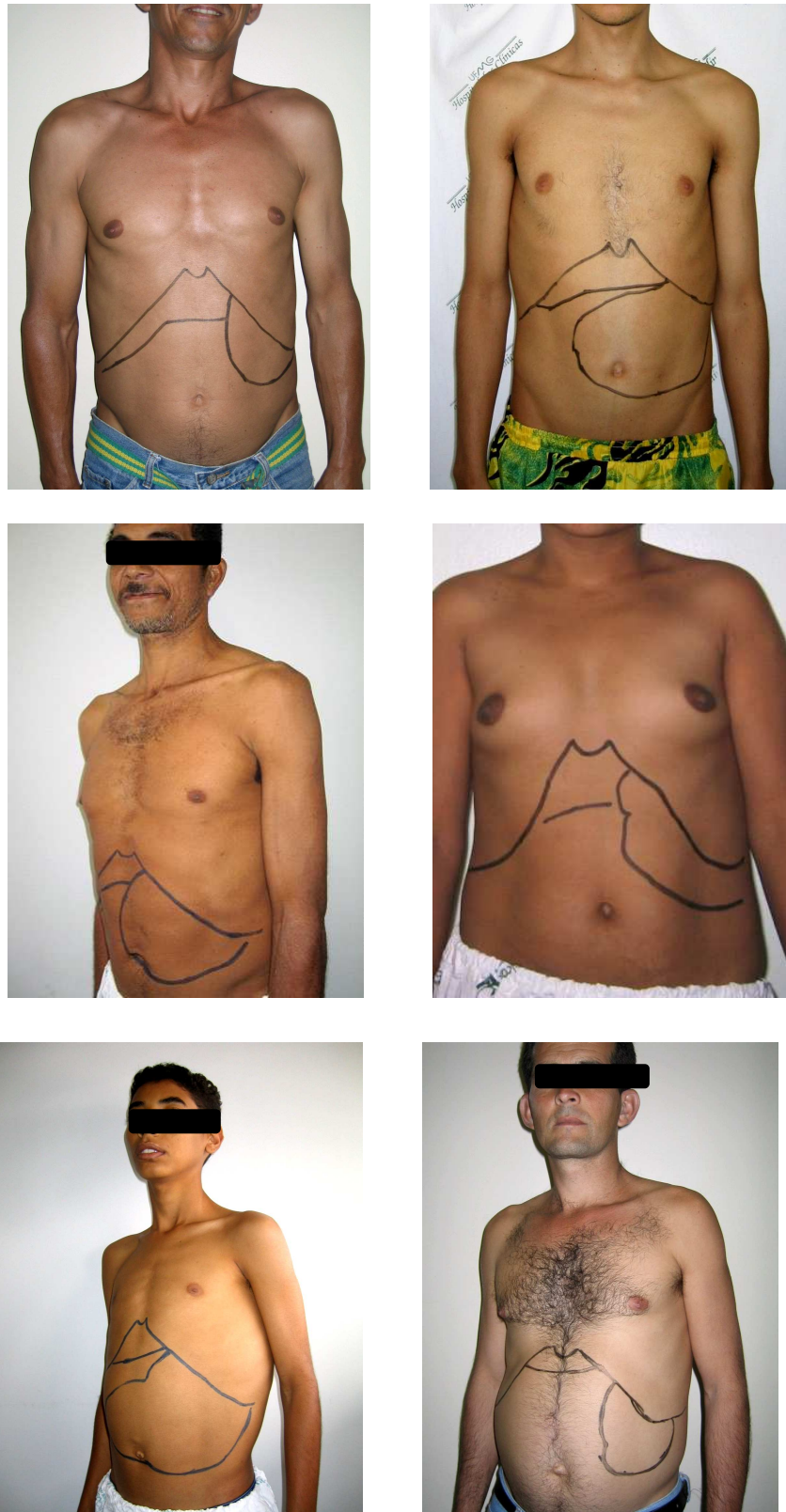


FIGURA 5 – Fígado e baço em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica

Fonte: do autor.

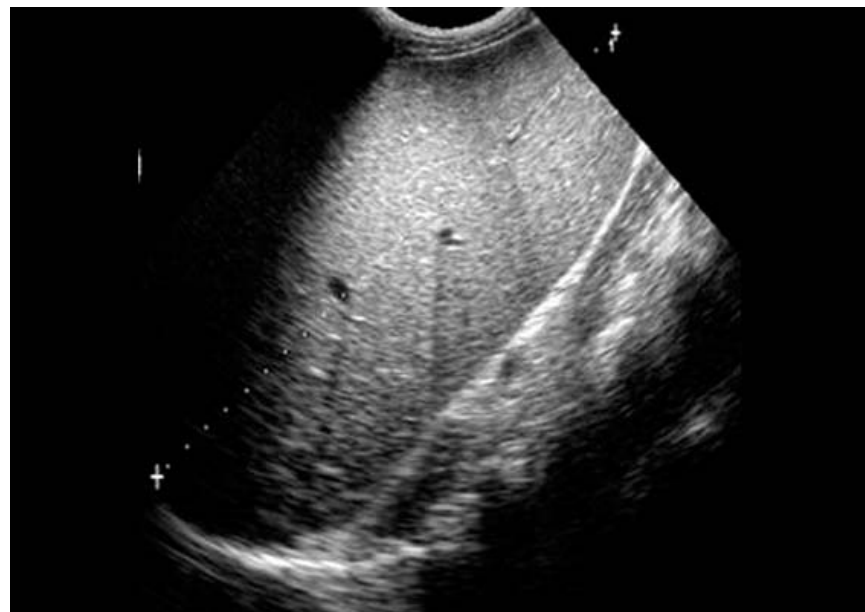
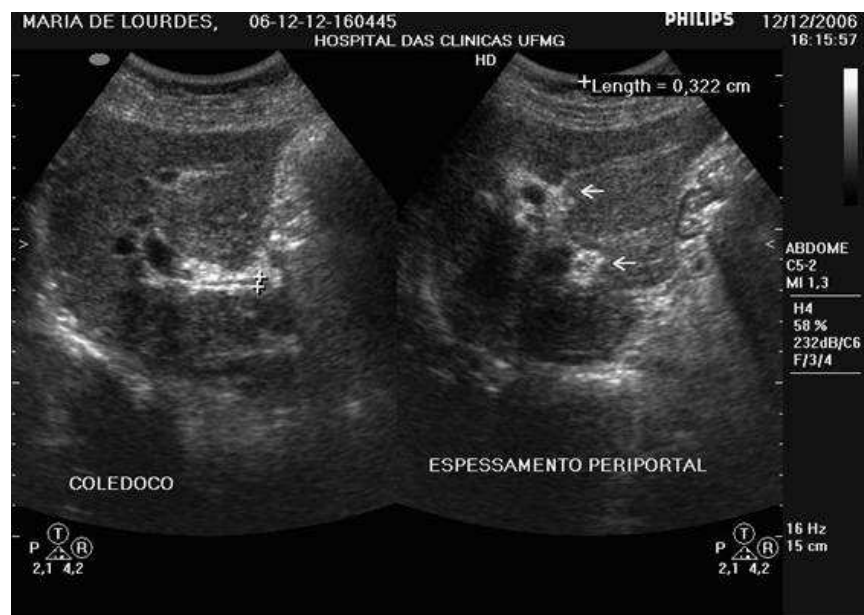


FIGURA 6 – Ultra-som em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.

A: Bandas hiperecogênicas ao longo dos tratos portais

B: Esplenomegalia volumosa

Fonte: do autor.

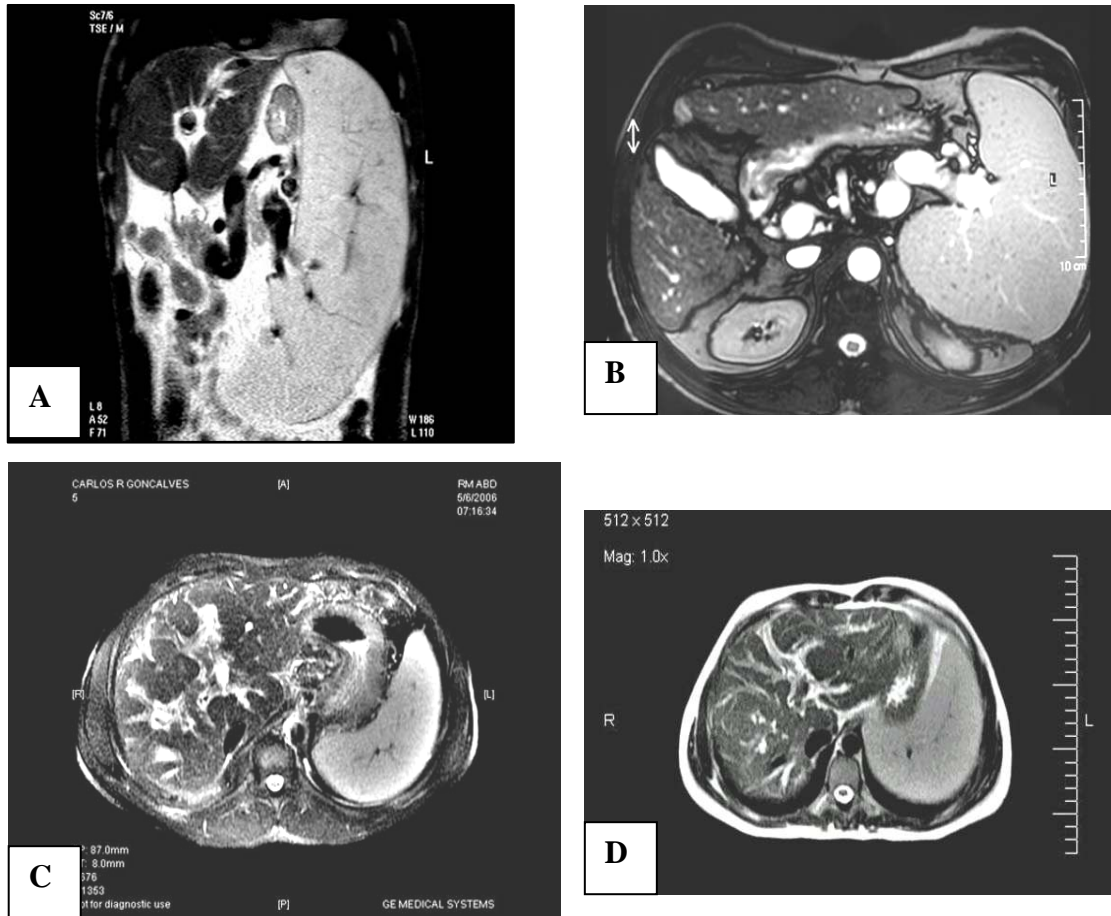


FIGURA 7 – Ressonância magnética em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.

A: Esplenomegalia volumosa

B: Hipointensidade do sinal perivesicular

C - D: Corte à ressonância magnética - axial ponderado em T2 – áreas hiperintensas ao longo dos tratos portais que representam a fibrose periportal.

Fonte: do autor.

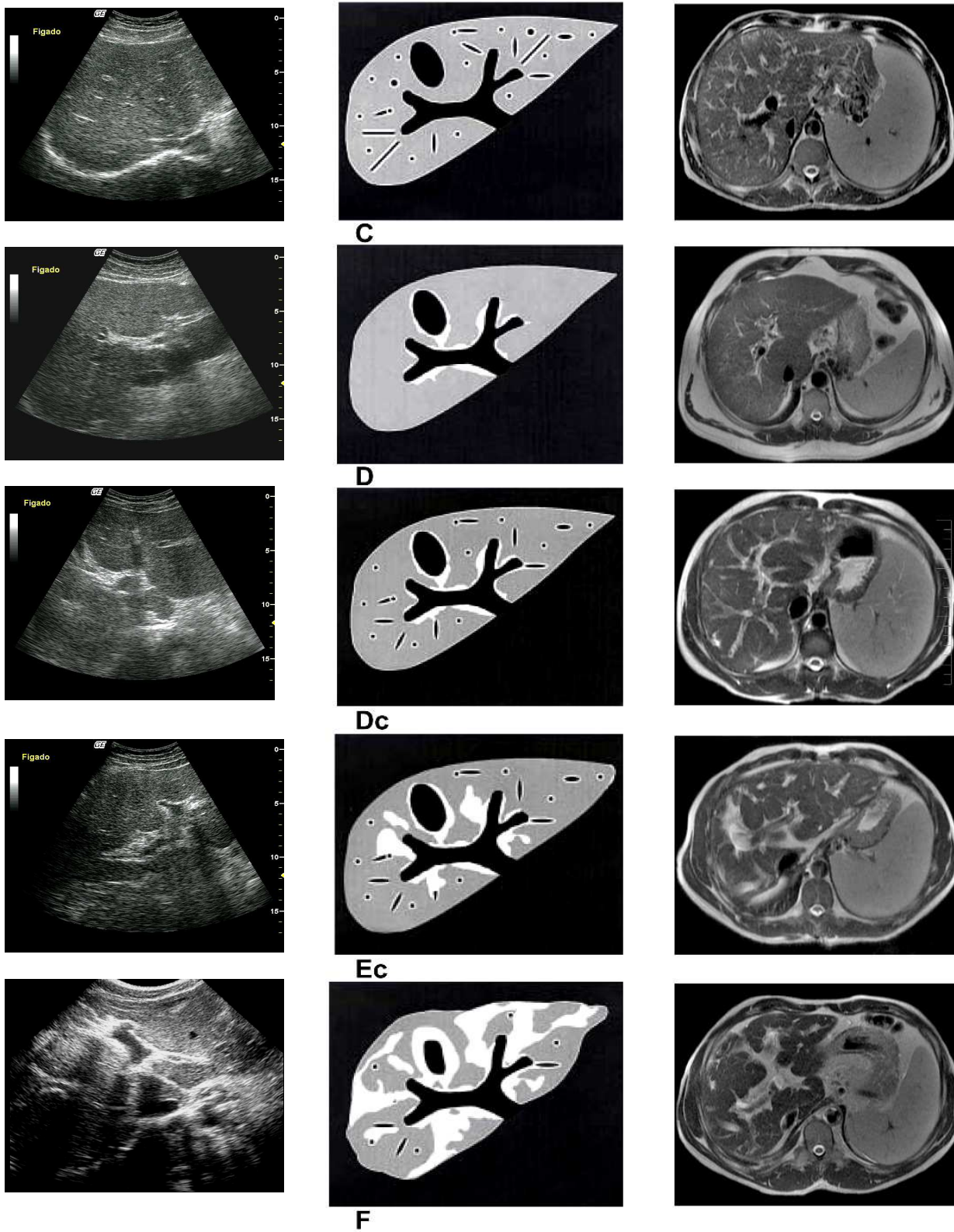


FIGURA 8 - Prancha da OMS para ultra-sonografia (coluna do meio), imagem correspondente ao ultra-som (coluna da direita), imagem correspondente à ressonância magnética (coluna da esquerda).

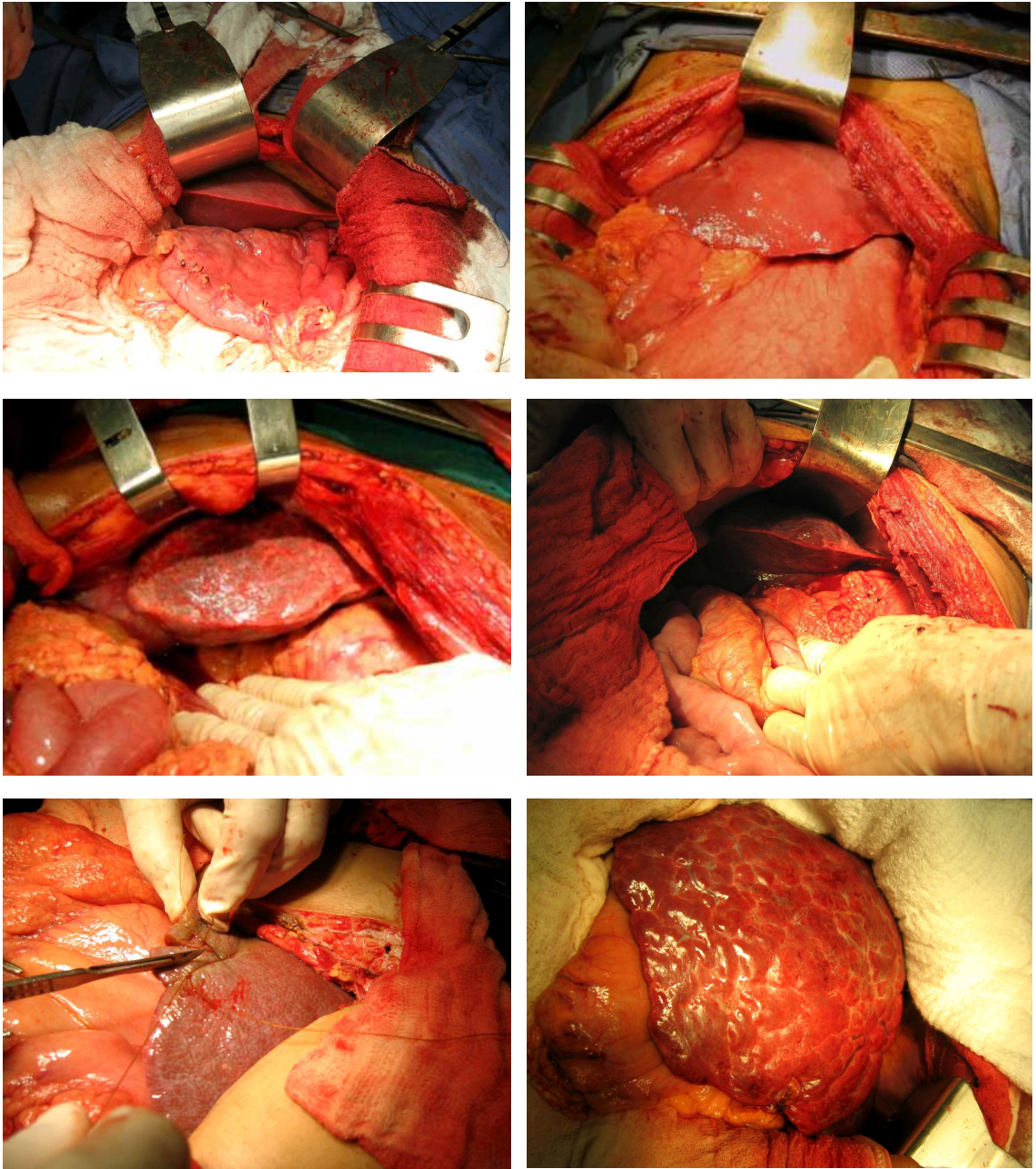


FIGURA 9 - Aspecto macroscópico do fígado em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.

Fonte: do autor.

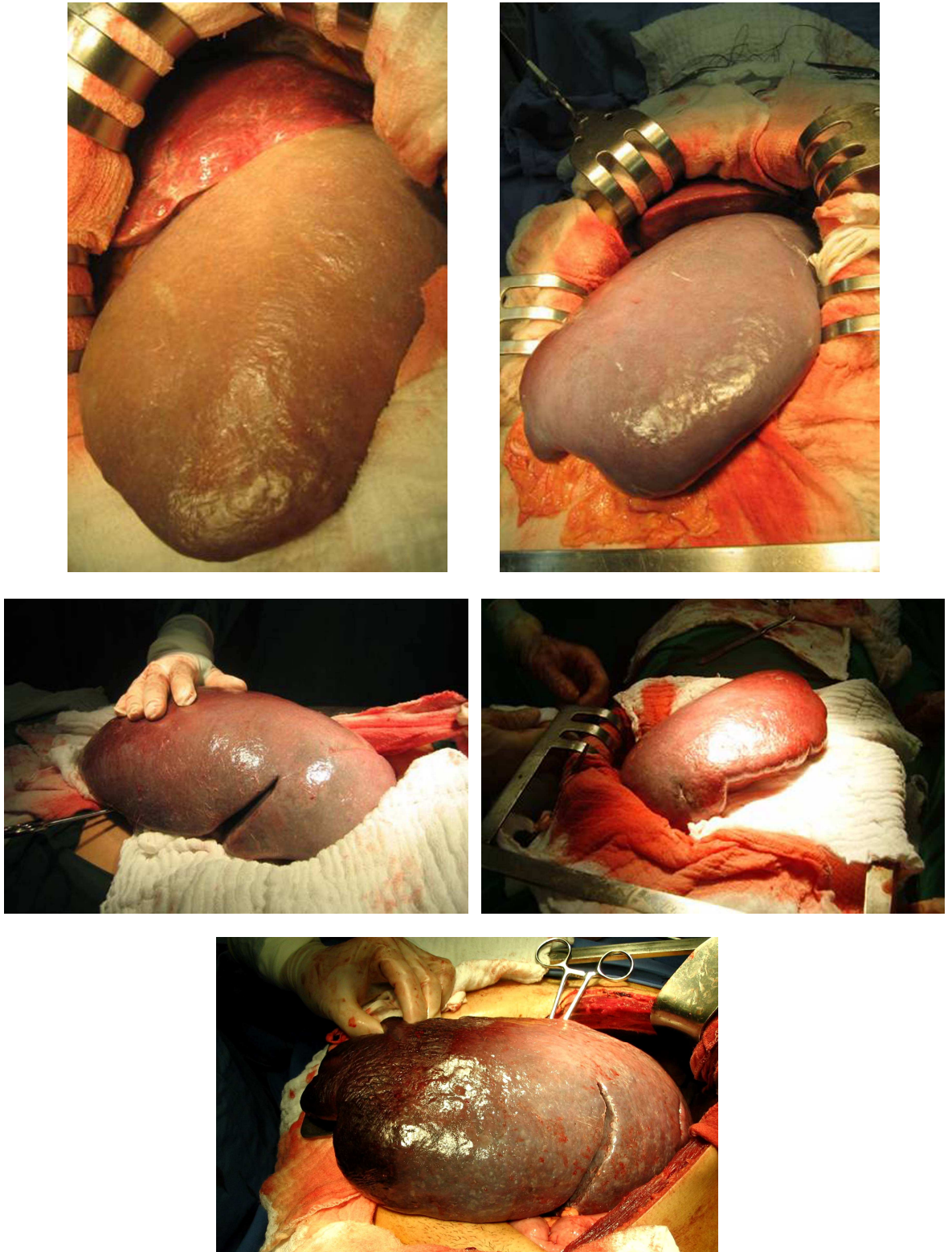


FIGURA 10 - Aspecto macroscópico do baço em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.

Fonte: do autor.

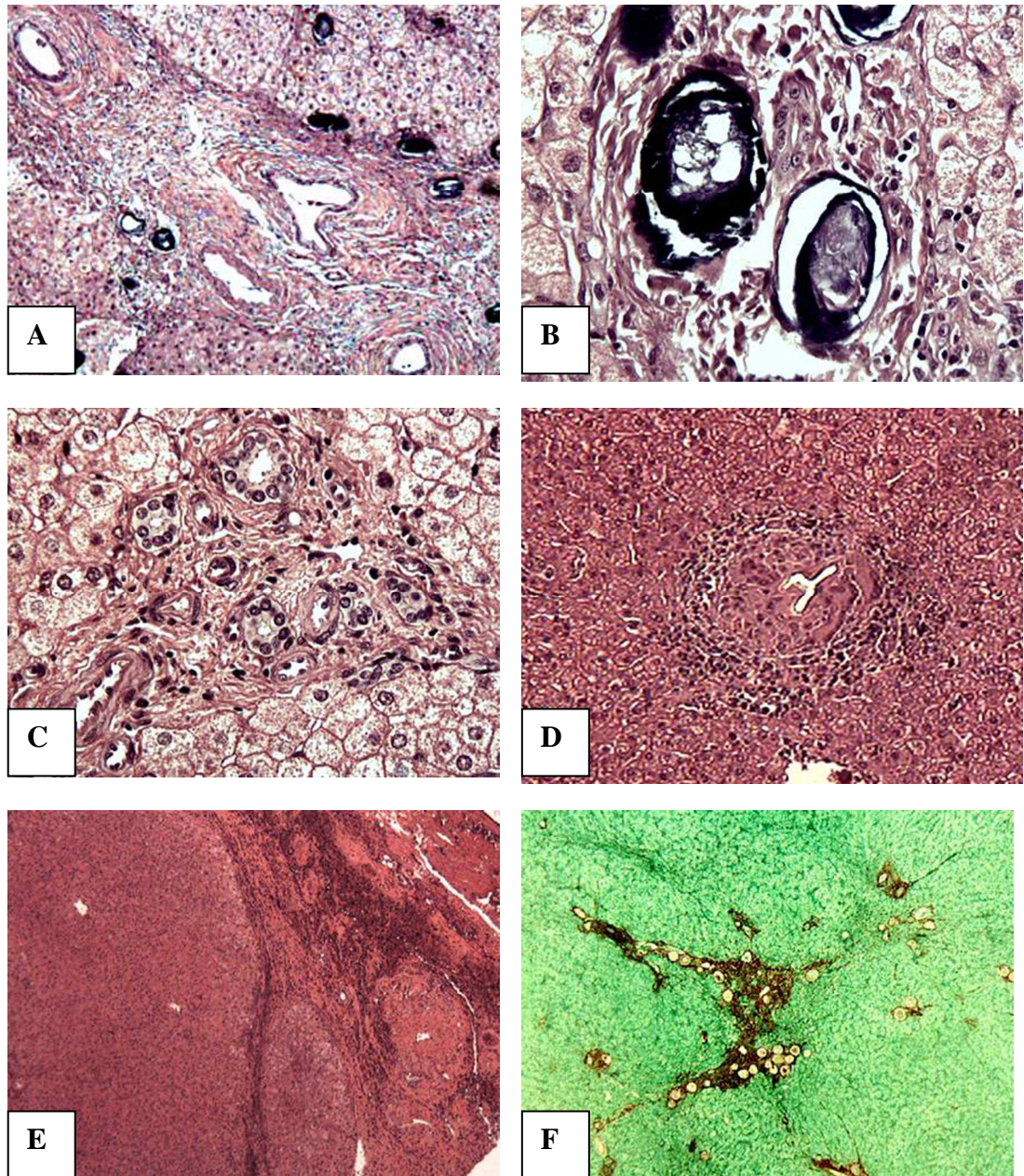


FIGURA 11 – Histologia hepática em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. Lâminas coradas em HE e Picrossirius vermelho.

Fonte: do autor.

- A- Fibrose septal fina associada a ovos calcificados e enfileirados ao longo do tecido fibroso;
- B- Ovos calcificados;
- C- Fibrose periportal. Hiperplasia arterial;
- D- Granuloma esquistossomótico;
- E- Fibrose periportal, parênquima hepático preservado;
- F- Coloração: Picrossirius vermelho. Fibrose hepática corada em vermelho.

APÊNDICE D – Resultados dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

TABELA 7

Proporções de pacientes classificados como portadores de fibrose hepática leve e grave nos três métodos de avaliação, ultra-som, ressonância magnética e histologia (agrupadas as formas leve e ausente: chamadas de leve; moderada e intensa: chamada de grave)

Métodos	Graus de fibrose		
	Leve	Grave	% Grave
US	2	12	0,83
RM	1	13	0,92
Histologia	2	12	0,83

P = 0,79; $\chi^2 = 0,45$.

TABELA 8

Concordância entre os métodos de imagem (ultra-som e ressonância magnética) na avaliação dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica classificados como fibrose hepática leve e grave, examinados no CTR-DIP, Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Ressonância magnética	Ultra-som	
	Leve	Grave
Leve	1	0
Grave	1	12

Kappa = 0,63 (IC 95% 0,14 – 1,12).

TABELA 9

Concordância entre o ultra-som e a ressonância magnética na avaliação dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica classificados como fibrose hepática leve e grave, examinados no CTR-DIP, Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Histologia	Ultra-som	
	Leve	Grave
Leve	0	2
Grave	2	10

Kappa = -0,17 (IC 95% -0,69 – 0,36).

TABELA 10

Concordância entre os métodos ressonância magnética e histologia na avaliação dos 14 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica classificados como fibrose hepática leve e grave, examinados no CTR-DIP, Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Histologia	Ressonância magnética	
	Leve	Grave
Leve	0	2
Grave	1	11

Kappa = -0,11 (IC 95% -0,59 – 0,38).

TABELA 11

Concordância entre a histologia e os métodos de imagem (ultra-som + ressonância magnética), excluído o paciente discordante na classificação da intensidade da fibrose hepática leve e grave nos métodos de imagem

Histologia	Imagem (US = RM)	
	Leve	Grave
Leve	1	1
Grave	1	10

Kappa = 0,41 (IC 95% -0,14 – 0,95).

TABELA 12

Comparação entre o número de episódios de hemorragia digestiva alta (HDA) e a avaliação da intensidade da fibrose à avaliação histológica dos 14 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica examinados no CTR-DIP, Orestes Diniz, no período de junho de 2006 a agosto de 2007

Nº episódios HDA	Histologia		
	Leve	Moderada	Intensa
Nenhum	0	1 (14%)	1 (20%)
Um	1 (50%)	5 (71%)	0
Dois	0	0	1 (20%)
Três	1 (50%)	0	2 (40%)
Quatro ou mais	0	1 (14%)	1 (20%)

p teste exato de Fisher = 0,10.