

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

**Avaliação da elastografia transitória hepática e esplênica em pacientes com a
forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni**

Belo Horizonte - MG
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

**Avaliação da elastografia transitória hepática e esplênica em pacientes com a
forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre.

Catherine Ferreira da Silva

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Alves Couto

Coorientadora: Profa. Dra. Luciana Costa Faria

Belo Horizonte – MG

2020

SI586a Silva, Catherine Ferreira da.
Avaliação da elastografia transitória hepática e esplênica em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni [manuscrito]. / Catherine Ferreira da Silva. - - Belo Horizonte: 2020.
102f.: il.
Orientador (a): Cláudia Alves Couto.
Coorientador (a): Luciana Costa Faria.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Esquistossomose mansoni. 2. Cirrose Hepática. 3. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 4. Fígado Gorduroso. 5. Técnicas de Imagem por Elasticidade. 6. Dissertação Acadêmica. I. Couto, Cláudia Alves. II. Faria, Luciana Costa. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 810

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA HEPÁTICA E ESPLÊNICA EM PACIENTES COM A FORMA HEPATOESPLÊNICA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

CATHERINE FERREIRA DA SILVA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia cinco de outubro de 2020, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelas seguintes professoras:

Claudia Alves Couto - Orientadora
UFMG

Luciana Costa Faria - Coorientadora
UFMG

Luciana Diniz Silva
UFMG

Andréa Gazzinelli Corrêa de Oliveira
UFMG

Belo Horizonte, 05 de outubro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Gazzinelli Correa de Oliveira, Usuário Externo**, em 05/10/2020, às 16:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Diniz Silva, Professora do Magistério Superior**, em 05/10/2020, às 16:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Costa Faria, Professora do Magistério Superior**, em 05/10/2020, às 17:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Alves Couto, Professora do Magistério Superior**, em 05/10/2020, às 17:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0282811** e o código CRC **972EFA72**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Valéria Maria Augusto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora: Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Luciana Diniz Silva

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Fernanda Aziz Barbosa – Discente Titular

Mariana Benevides Paiva Machado – Discente Suplente

APOIO INSTITUCIONAL

Esse trabalho foi realizado com o auxílio das seguintes instituições: Hospital das Clínicas da UFMG/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH); Faculdade de Medicina da UFMG.

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas” - Claude Lévi-Strauss

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir a realização desse trabalho e mais essa conquista em minha vida.

À minha família, por sempre me incentivar e me ajudar a vencer os desafios com muito amor, dedicação e paciência e por terem mostrado que eu poderia e seria capaz de realizar mais esse sonho.

Ao meu companheiro, Luís, por todo amor, apoio, carinho, companheirismo, paciência, compreensão e incentivos constantes.

Aos familiares e amigos, pela torcida, carinho, palavras de apoio e incentivo, sempre que precisei.

A minha a orientadora, Profa. Dra. Cláudia Alves Couto, pela confiança, oportunidade dada e ensinamentos compartilhados.

À minha co-orientadora, Prof^a. Luciana Costa Faria, pela contribuição e ensinamentos compartilhados.

Aos amigos que fiz durante o período de pesquisa, Bárbara, Fernanda, Thaís e Tereza, pelo convívio diário, ensinamentos, palavras de apoio e carinho.

Ao Dr. Guilherme Grossi Lopes Cançado pelos ensinamentos e incentivo.

Aos alunos de iniciação científica que convivi durante todo o período da minha participação no projeto de pesquisa, Bruna, Fernando, Maria Luiza e Samuel, pela contribuição e participação. Em especial ao Mateus pela contribuição excepcional, dedicação e apoio.

Aos professores do Mestrado, pelos ensinamentos e dedicação.

Muito Obrigada!

RESUMO

Introdução: A esquistossomose hepatoesplênica (EHE) é uma doença infecciosa tropical caracterizada por fibrose hepática periportal associada à hipertensão portal pré-sinusoidal. A ultrassonografia (US) é o método mais utilizado para avaliar a fibrose hepática na EHE, no entanto pode ser limitada para diferenciar a fibrose devido a EHE daquela secundária à cirrose hepática. A elastografia transitória (ET) foi estudada na EHE, mas ainda não foi validada e o seu papel na diferenciação entre a cirrose hepática e a EHE ainda não está claro na literatura. **Objetivos:** Investigar a rigidez do fígado e do baço pela ET em pacientes com EHE em comparação a indivíduos com cirrose hepática devido a esteatohepatite não- alcoólica (EHNA). **Métodos:** Estudo transversal realizado no ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, com inclusão de pacientes com EHE não esplenectomizados na sua forma pura (grupo caso) e de pacientes com cirrose hepática comprovada por biópsia devido a EHNA classificada como Child-Pugh A sem descompensação prévia (grupo controle). Todos os pacientes foram submetidos à avaliação por ET para a medição da rigidez do fígado e baço e para o parâmetro de atenuação controlada (CAP) hepático. Pacientes com EHE foram submetidos a US abdominal pelo protocolo de Niamey. **Resultados:** Ao comparar o grupo EHE (n = 29) com o grupo cirrose (n = 23), os participantes do grupo caso eram mais jovens que o grupo controle (52 vs 63 anos, p <0,001), apresentando maior frequência do sexo masculino (63% vs 22%, p = 0,004) e menor índice de massa corporal (26,5 vs 31,8 kg/m², p <0,001). Os indivíduos com EHE apresentaram menor frequência de diabetes mellitus (21% vs 83%, p <0,001) e síndrome metabólica (14% vs 94%, p <0,001) do que o grupo cirrose. Em relação a rigidez hepática, os indivíduos com EHE apresentaram menor mediana com 9.6 Kpa (7.5-11.3), mínimo de 4.5 Kpa e máximo de 18.0 Kpa, em comparação ao grupo cirrose que apresentou mediana de 21.3 Kpa (14.0-23.9), mínima de 11.1 Kpa e máxima de 50.5 Kpa (p <0,001). Os valores de CAP também foram menores na EHE, com mediana 229 dB/m (192-267), mínimo de 100 dB/m e máximo de 313 dB/m, em relação a mediana do grupo controle, 274 dB/m (224-301), mínimo 201 dB/m e máximo de 400 dB/m (p = 0,010). A rigidez do baço foi maior no grupo EHE com mediana de 73,5 Kpa (45.3-75.0), mínimo de 20.0 Kpa e máxima de 75.0 Kpa, em relação ao grupo cirrose com mediana de 42,2 Kpa (31.7-56.9), mínimo 18.5 Kpa e máximo de 75 Kpa (p = 0,002). O valor de AUROC para detectar cirrose pela rigidez hepática foi de 0,947. Analisando apenas indivíduos com EHE, a presença dos seguintes parâmetros clínicos esteve associada a maior rigidez do baço, quando comparada à ausência: diabetes mellitus (75,0 (74.2-75.0) vs 66,4 (42.9-75.0) Kpa, p = 0,036), síndrome metabólica (75,0 (75.0-75.0) vs 69,1 (43.6-75.0) Kpa, p = 0,043), varizes esofágicas (75,0 (60.0-75.0) vs 34,9 (22.4-42.1) Kpa, p = 0,001), trombose da veia porta (75,0 (73.9-75.0) vs 66,4 (41.4-75.0) Kpa, p = 0,047) e histórico de hemorragia digestiva alta (75,0 (65.7-75.0) vs 46,4 (32.0-73.5) Kpa, p = 0,011). Selecionando apenas pacientes com EHE sem trombose da veia porta, os indivíduos com histórico de hemorragia digestiva alta apresentaram maior rigidez do baço (75,0 vs 44,6 Kpa, p = 0,018) quando comparados à ausência de sangramento anterior. As categorias Niamey para avaliação de fibrose hepática na EHE pela US não foram associadas à rigidez hepática (p = 0,676) ou rigidez do baço (p = 0,504). **Conclusão:** A rigidez do fígado e do baço foram diferentes entre os pacientes com EHE e cirrose por EHNA, sugerindo que a ET pode desempenhar um papel na diferenciação dessas duas condições, principalmente pela avaliação da rigidez do fígado. A rigidez do baço pode vir a ser investigada como preditor de formas mais avançadas da EHE em estudos futuros.

Palavras-chave: esquistossomose, esquistossomose hepatoesplênica, cirrose hepática, doença hepática gordurosa não alcoólica, esteatohepatite, elastografia transitória, Fibroscan.

ABSTRACT

Introduction: Hepatosplenic schistosomiasis (HSS) is an infectious tropical disease characterized by periportal fibrosis associated with pre-sinusoidal portal hypertension. Ultrasonography (US) is the most used method to assess liver fibrosis in HSS, however it can be limited to differentiate fibrosis due to HSS from that secondary to liver cirrhosis. Transient elastography (TE) has been studied in HSS but it is not validated and its role in differentiating cirrhosis from HSS is still unclear in literature. **Aims:** To investigate liver and spleen stiffness by TE in HSS patients in comparison with subjects with liver cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods:** A cross-sectional study conducted at an outpatient clinic in Brazil included patients with pure non-splenectomized HSS (case group) and patients with biopsy-proven liver cirrhosis due to NASH classified as Child-Pugh A without prior decompensation (control group). All patients underwent TE assessment for measuring liver and spleen stiffness, and controlled attenuation parameter (CAP). HSS patients underwent abdominal US according to Niamey protocol. **Results:** When comparing HSS group (n = 29) with cirrhosis group (n = 23), case subjects were younger (52 vs 63 years old, $p < 0.001$), with higher frequency of male sex (63% vs 22%, $p = 0.004$) and lower body mass index (26.5 vs 31.8 kg/m², $p < 0.001$). HSS individuals had lower frequencies of diabetes mellitus (21% vs 83%, $p < 0.001$) and metabolic syndrome (14% vs 94%, $p < 0.001$) than cirrhosis group. Regarding elastography parameters, HSS subjects presented lower liver stiffness (9.6 vs 21.3 Kpa, $p < 0.001$) and liver CAP (229 vs 274 dB/m, $p = 0.010$), besides higher spleen stiffness (73.5 vs 42.2 Kpa, $p = 0.002$) than cirrhosis individuals. AUROC for detecting cirrhosis by liver stiffness had value of 0.947. Analyzing only HSS subjects, presence of the following clinical parameters was associated with higher spleen stiffness, when compared to absence: diabetes mellitus (75.0 vs 66.4 Kpa, $p = 0.036$), metabolic syndrome (75.0 vs 69.1 Kpa, $p = 0.043$), esophageal varices (75.0 vs 34.9 Kpa, $p = 0.001$), portal vein thrombosis (75.0 vs 66.4 Kpa, $p = 0.047$) and history of previous variceal bleeding (75.0 vs 46.4 Kpa, $p = 0.011$). Selecting only HSS patients without portal vein thrombosis, subjects with history of upper variceal bleeding had higher spleen stiffness (75.0 vs 44.6 Kpa, $p = 0.018$) when compared to absence of previous bleeding. Niamey US categories were not associated with liver stiffness ($p = 0.676$) or spleen stiffness ($p = 0.504$). **Conclusion:** Liver and spleen stiffness were different between patients with HSS and cirrhosis due to NASH, suggesting that TE can play a role in differentiating these two conditions, especially by liver stiffness assessment. Spleen stiffness may be further investigated for predicting more advanced forms of HSS.

Keywords: schistosomiasis, hepatosplenic schistosomiasis, liver cirrhosis, nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, transient elastography, Fibroscan.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do ciclo da esquistossomose mansoni.....	15
Figura 2. Classificação de Niamey.....	28
Figura 3. Fluxograma da seleção dos participantes do estudo	42
Figure 1: Flowchart of patient's selection in the study	83
Figure 2: Comparison of liver and spleen stiffness measurements by transient elastography between patients with hepatosplenic schistosomiasis and cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis	84
Figure 3: ROC curve for liver stiffness to predict cirrhosis in the study population	85

LISTA DE TABELAS

Table 1: Comparison of clinical and laboratorial variables between patients with hepatosplenic schistosomiasis and cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis Child-Pugh A	80
Table 2: Comparison of elastography parameters between patients with hepatosplenic schistosomiasis and cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis	81
Table 3: Comparison of clinical variables according to liver and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis	82
Table S1: Percentiles of transient elastography measurements obtained in patients with hepatosplenic schistosomiasis (n = 29) and cirrhosis due to steatohepatitis (n = 23)	86
Table S2: Comparison between transient elastography parameters and Niamey criteria patterns in participants with hepatosplenic schistosomiasis (n = 29).....	87
Table S3: Spearman correlation between transient elastography parameters and ultrasonographic quantitative measurements in participants with hepatosplenic schistosomiasis (n = 29).....	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT- Alanina aminotransferase
AST - Aspartato aminotransferase
CAP- Controlled Attenuation Parameter
DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica
DVM- Diâmetro de veia mesentérica
DVP- Diâmetro de veia porta
EHNA -Esteatohepatite não alcoólica
EHE- Esquistossomose hepatoesplênica
EM – esquistossomose mansoni
ET - Elastografia transitória
FA- Fosfatase alcalina
GGT- Gama-glutamil transferase
GPVH- Gradiente de pressão venosa hepática
HAS- Hipertensão arterial sistêmica
HC-UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HDA- Hemorragia digestiva alta
HP- Hipertensão portal
IFN- γ – Interferon gamma
IL – Interleucina
IMC- Índice de massa corporal
IRAH- Índice de resistência de artéria hepática
Kpa- Quilopascal
OMS- Organização mundial da saúde
RNM- Ressonância nuclear magnética
SM- Síndrome metabólica
TC- Tomografia computadorizada
TVP- Trombose de veia porta
US – Ultrassonografia
VE- Varizes esofágicas

VVP- Velocidade de veia porta

LIST OF ABBREVIATIONS

ANOVA- Analysis of variance

CAP- Controlled attenuation parameter

HSS- Hepatosplenic schistosomiasis

IQR- Interquartile range

LS- Liver stiffness

LR- Likelihood ratios

NASH- Nonalcoholic steatohepatitis

ROC- Receiver operating characteristic

SS- Spleen stiffness

TE- Transient elastography

UVB- Upper variceal bleeding

SUMÁRIO

RESUMO	v
ABSTRACT	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
1.0 INTRODUÇÃO	12
2.0 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	14
2.1 Epidemiologia.....	14
2.2 Etiopatogenia e fisiopatologia	14
2.3 Formas clínicas da doença	16
2.3.1 Fase aguda.....	16
2.3.2 Fase Crônica.....	16
2.3.3 Esquistossomose hepatoesplênica	18
2.4 Métodos Diagnósticos da Esquistossomose Mansonii	19
2.4.1 Infecção pelo <i>Schistosoma mansoni</i>	19
2.4.2 Diagnóstico de Fibrose Periportal	22
2.4.2.1 Estudo anatomopatológico	22
2.4.2.2 Marcadores Séricos	23
2.4.2.3 Métodos de imagem	25
2.4.2.3.1 Ultrassonografia	25
2.4.2.3.2 Tomografia computadorizada	28
2.4.2.3.3 Ressonância nuclear magnética.....	29
2.5 Elastografia Transitória.....	30
2.5.1 O uso da elastografia transitória na esquistossomose	35

3.0 OBJETIVOS.....	39
3.1 Objetivo geral	39
3.2 Objetivos específicos	39
4.0 PARTICIPANTES E MÉTODOS.....	40
4.1 Participantes.....	40
4.2 Critérios de inclusão:	41
4.3 Critérios de exclusão:.....	41
4.4 Dados clínicos e laboratoriais	42
4.5 Dados Ultrassonográficos	43
4.6 Elastografia transitória	43
4.7 Análise estatística	44
5.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
6.0 ARTIGO	62
7.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
8.0 ANEXOS.....	90

1.0 INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansoni (EM) é uma doença infectoparasitária causada por trematódeos pertencentes ao gênero *Schistosoma* que afeta aproximadamente 240 milhões de pessoas em todo o mundo¹. No Brasil, a doença é causada pelo parasito *Schistosoma mansoni*, e estima-se que 1,5 milhão de pessoas estão em risco de infecção, representando a doença um problema de saúde pública, principalmente nas áreas endêmicas².

A EM engloba um espectro de apresentações clínicas que abrange a fase aguda e diferentes formas de fase crônica. Os pacientes infectados provenientes de áreas endêmicas frequentemente evoluem para infecção crônica³. Destes, aproximadamente 4 a 10% desenvolvem a forma hepatoesplênica da esquistossomose, que é a manifestação clínica mais grave caracterizada por hipertensão portal pré-sinusoidal e pelo potencial de complicação com hemorragia digestiva alta (HDA) por ruptura de varizes esofágicas (VE)⁴⁻⁶.

O diagnóstico da esquistossomose hepatoesplênica (EHE) ocorre a partir de dados clínico-epidemiológicos e obrigatoriamente propedêutica de imagem para avaliar a fibrose periportal, lesão básica desta forma clínica. Este estudo é feito principalmente pela ultrassonografia (US), uma vez que permite visualização de espessamento periportal, que se correlaciona com a fibrose hepática⁷, além de avaliar sinais de hipertensão portal (HP), sendo um método não invasivo e de baixo custo⁸. Entretanto, o padrão-ouro para se estudar a fibrose periportal da EHE e diferenciá-la da fibrose intra-hepática de outras hepatopatias ainda é o estudo anatomopatológico por biópsia, embora seja um procedimento invasivo, com potencial morbidade e limitações como amostragem insuficiente devido ao perfil irregular da distribuição da fibrose na EHE^{9,10}.

Devido às limitações da biópsia e como na prática clínica muitas vezes se faz necessário a diferenciação entre EHE e cirrose hepática (CH), o emprego de métodos não-invasivos da avaliação de fibrose hepática vem sendo estudado. Um destes métodos, a elastografia transitória (ET), mede a rigidez do parênquima hepático por meio de estímulo vibroacústico¹¹. Foi descrita em 2003 e, a partir de então, vem demonstrando boa acurácia para o diagnóstico de CH em etiologias como a hepatite C crônica¹¹⁻¹³ e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)^{14,15}. Entretanto, poucos estudos avaliaram seu uso na EHE e ainda é incerto se a ET pode vir a ser um método útil na diferenciação da HP pré-sinusoidal daquela pós-sinusoidal¹⁶.

Recentemente, outra aplicação da elastografia transitória vem sendo estudada, desta vez a capacidade da rigidez esplênica de predizer a HP e a ocorrência de VE nas hepatopatias crônicas, apresentando uma performance promissora¹⁷⁻¹⁹. No entanto, somente um estudo avaliou a rigidez esplênica na EHE mansônica¹⁶.

Visto que a EHE tem um importante impacto na saúde pública de regiões endêmicas brasileiras, o estudo da aplicação da ET hepática e esplênica no contexto da EHE pode ser relevante para o diagnóstico diferencial da EHE e CH, bem como para o desenvolvimento de métodos não-invasivos na predição de HP pré-sinusoidal e de complicações como VE e HDA, com potencial aplicabilidade nos serviços de saúde.

2.0 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 Epidemiologia

A EM é uma doença infecciosa parasitária que apresenta manifestações clínicas variadas com potenciais repercussões graves, sendo a forma hepatoesplênica a mais crítica. A doença é causada por um helminto pertencente ao gênero *Schistosoma* que afeta mais de 240 milhões de pessoas em todo mundo, sendo registrados mais de 200 mil mortes anualmente^{1-3,20}. A transmissão foi reconhecida em 78 países da América, África, Oriente Médio e Ásia, com predominância nas áreas tropicais e subtropicais, especialmente nas regiões onde o acesso ao saneamento básico é precário^{1,7}. Nas Américas, essa parasitose é causada pela espécie *Schistosoma mansoni*, sendo endêmica em quatro países: Brasil, Venezuela, Suriname e Santa Lucia²¹.

No Brasil, 25 milhões de indivíduos vivem em áreas endêmicas para a EM, sendo aproximadamente 4 a 6 milhões de pessoas infectadas¹. A doença está presente em grande parte do território brasileiro e apesar de ser amplamente distribuída no país, ocorre principalmente nos estados do Norte, Nordeste e Sudeste^{7,20-23}. Essas regiões contêm a maior parte da população brasileira e reúnem os mais precários índices sócio-demográficos do país, apresentando baixo desenvolvimento econômico, acesso restrito a educação, pobreza e saneamento básico inadequado²³⁻²⁵.

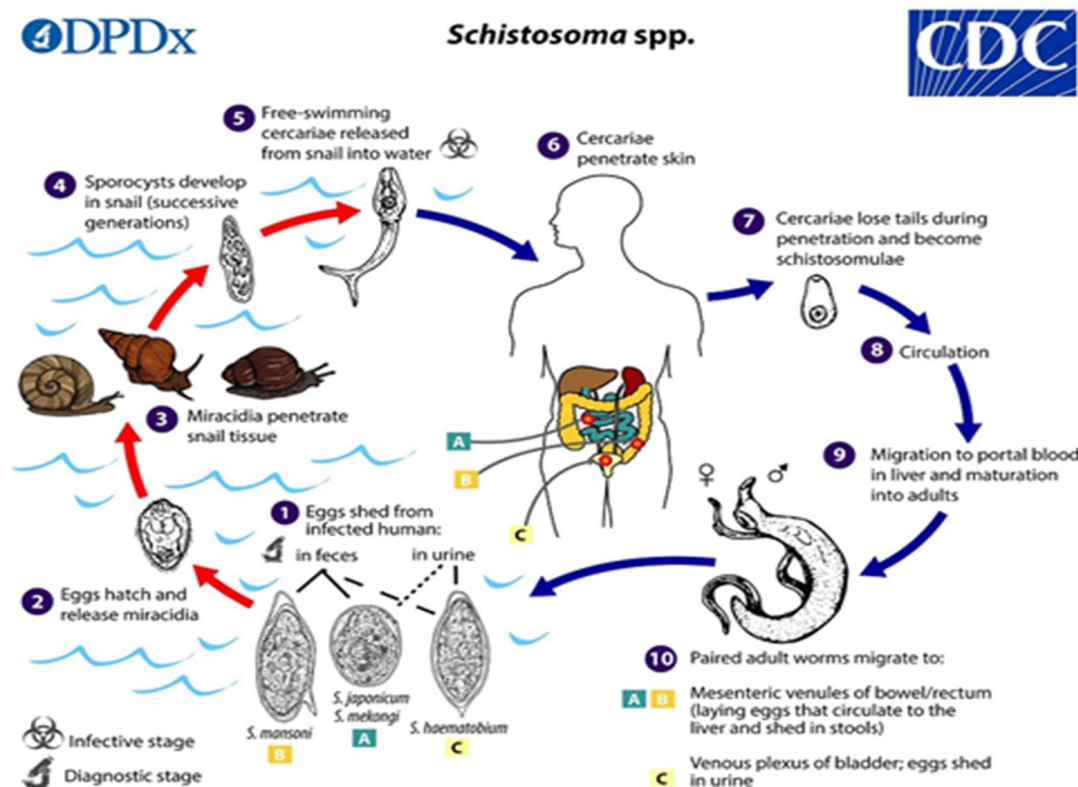
2.2 Etiopatogenia e fisiopatologia

Os parasitas que causam a EM são platelmintos da classe dos trematódeos, da família *Schistosomatidae*, que apresentam evidente dimorfismo sexual. Comumente habitam vênulas mesentéricas e plexos hemorroidários^{20,26}.

O ciclo do parasita *Schistosoma mansoni* envolve dois hospedeiros, um intermediário, o caramujo do gênero *Biomphalaria*, e um definitivo, como o homem. O ciclo de vida do parasita inicia-se com o ser humano infectado eliminando os ovos do helminto junto às suas fezes. Se esta eliminação alcança cursos de água doce, como rios e lagoas, os ovos podem se transformar em miracídios, a forma infectante do hospedeiro intermediário, o caramujo *Biomphalaria sp.* Ao ser penetrado pelos miracídios, o molusco permite a transformação destas formas em cercárias, a forma infectante do

hospedeiro definitivo. Estes parasitas no estágio cercariano são eliminados posteriormente nas águas do manancial, possibilitando a penetração transdérmica do indivíduo e dando início ao ciclo no hospedeiro definitivo (Figura 1)^{20,27,28}.

Após a penetração do indivíduo, a cercária perde sua cauda e se transforma no esquistossômulo, que é drenado pelo sistema venoso para a circulação pulmonar, coração esquerdo e circulação sistêmica. Alcançando o fígado, os parasitas se maturam nas formas adultas com dimorfismo sexual, que migram copulados pelo sistema portal para as vênulas mesentéricas, onde ocorre a oviposição. Os ovos depositados migram das vênulas para a luz intestinal e são liberados nas fezes (Figura 1)^{20,27-29}. Entretanto, alguns ovos, em vez de seguir esta via de eliminação, podem ficar retidos nos tecidos durante a migração peri-intestinal ou podem embolizar para outros sítios, como o fígado, baço, pulmões ou sistema cerebrospinal²⁹. Os ovos esquistossomóticos representam a base fisiopatológica da doença crônica. Eles secretam enzimas proteolíticas que provocam inflamação com a presença predominante de eosinófilos e reação granulomatosa, que evolui com



fibrose tissular^{1,2,28,29}.

Figura 1. Representação do ciclo da esquistossomose mansoni. Fonte: Centers for Disease Control – CDC, (<https://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/index.html>). Acessado em: 01 de abril de 2020.

2.3 Formas clínicas da doença

A EM pode se manifestar sob diferentes formas por mecanismos ainda não bem estabelecidos, que envolvem múltiplos fatores decorrentes da interação parasita-hospedeiro². A doença é caracterizada por duas fases distintas, a fase aguda e crônica^{30,31}.

2.3.1 Fase aguda

A primeira manifestação da EM costuma ser a dermatite cercariana, resultado da penetração transdérmica pela cercária durante o banho em águas contaminadas³². Ela se manifesta como um *rash* pruriginoso que pode persistir como lesões máculo-papulares por dias^{33,34}.

A apresentação sistêmica resultante da infecção aguda esquistossomótica, entretanto, pode ocorrer dentro de 14 a 84 dias após a infecção primária³⁵. Na maioria dos casos, porém, esta fase é assintomática³⁶. A presença de sintomas ocorre principalmente em indivíduos não-provenientes de áreas endêmicas ou em primoinfecção, por mecanismos ainda não bem estabelecidos³⁷. Esta fase corresponde ao início da oviposição parasitária, por conta do aumento de produção antigênica e consequente resposta imunológica³³.

A manifestação clínica desta fase aguda é conhecida como síndrome de Katayama, e é composta por sintomas inespecíficos como febre, fadiga, mialgia, astenia e tosse seca. Alguns sinais também presentes são linfadenopatia generalizada, eosinofilia, espessamento brônquico e infiltrado micronodular ao exame radiológico pulmonar^{22,36,38,39}. A maioria dos pacientes se recupera espontaneamente em 2 a 10 semanas, embora alguns desenvolvam manifestações persistentes como perda ponderal, dispneia, diarreia, dor abdominal e hepatomegalia³⁶.

2.3.2 Fase Crônica

Essa fase é caracterizada principalmente pela resposta inflamatória aos ovos do helminto que não foram eliminados pelo organismo. Essa resposta inclui a formação de granulomas com consequente formação de tecido fibrótico. As diferentes formas crônicas variam de acordo com a carga parasitária (*i.e.*, quantidade de ovos produzidos), a distribuição anatômica dos ovos, a duração da infecção e fatores imunitários do hospedeiro^{29,40}. As manifestações clínicas encontradas nessa fase

da doença podem ser expressas principalmente em quatro formas: intestinal, hepatointestinal, hepática e hepatoesplênica, podendo ocorrer também as formas extra-intestinais, como a neurológica⁴¹ e a pulmonar, que são menos frequentes³ e não serão abordadas no presente trabalho.

A forma intestinal é desencadeada pela deposição dos ovos do *S. mansoni* na camada submucosa do intestino dos indivíduos infectados²⁶. A formação do granuloma se dá por meio do recrutamento de células mononucleares, eosinófilos e neutrófilos⁴². A presença dos sintomas nessa fase estão associados as lesões desenvolvidas pela reação granulomatosa, que proporciona a formação de pseudopólipos, microulcerações e sangramento superficial^{4,3} com consequente manifestação de dor abdominal, anorexia, desconforto pós-prandial, diarreia e até mesmo hematoquezia²⁶.

A forma hepatointestinal ocorre em aproximadamente 90-96% dos indivíduos infectados e constitui a forma clínica mais presente na EM⁴⁴. É caracterizada por manifestações compatíveis com a forma intestinal associada à presença de hepatomegalia. Mas muitas vezes os sintomas são subclínicos. Apenas perda ponderal e hepatomegalia podem ocorrer em alguns pacientes. A esplenomegalia é incomum, não há lesão hepática importante e a biópsia dificilmente fornece informações suficientes para a caracterização da forma clínica^{20,26,30}. Os indivíduos infectados podem apresentar pequena quantidade de granulomas hepáticos em pequenos vasos do trato portal, além de ausência ou mínima formação de fibrose hepática e inexistência de HP^{30,44}

A manifestação hepática também é resultante da interação entre o sistema imune e os ovos retidos no espaço portal com reação inflamatória granulomatosa. Essa reação precoce é a causa da hepatomegalia esquistossomótica principalmente em crianças e adolescentes infectados^{40,45}. A longo prazo, aproximadamente após 5 a 15 anos pode ocorrer na EM o processo de fibrose periportal, que é o mecanismo fisiopatológico básico da lesão na EHE^{10,46,47}.

A progressão da forma hepatointestinal para a forma hepatoesplênica, que representa a forma clínica com maior potencial para complicações, pode acontecer. São fatores associados ao desenvolvimento da forma EHE: altas cargas parasitárias, infecção durante a infância, múltiplas reinfecções e fatores genéticos do hospedeiro^{29,48}.

2.3.3 Esquistossomose hepatoesplênica

A manifestação hepatoesplênica da EM acomete aproximadamente 4–10% dos pacientes infectados^{2,44}. Os ovos liberados por fêmeas do *S. mansoni* nas vênulas mesentéricas majoritariamente atingem o lúmen intestinal e são liberados junto às fezes, ou ficam alojados na submucosa intestinal. Entretanto, eles podem também ser embolizados para o sistema portal⁴⁹ e, no fígado, o acúmulo de ovos do parasito implica reação inflamatória granulomatosa originada por antígenos dos ovos vivos^{42,49}.

Durante a fase aguda do desenvolvimento do granuloma, antígenos liberados pelos ovos do *S. mansoni* desencadeiam uma resposta celular mediada por linfócitos TCD4+ do tipo Th1, com a produção de mediadores pró-inflamatórios como IFN-gama e IL-2^{50,51}. Além disso, a produção das citocinas IL-1 e TGF-beta contribuem para o recrutamento de células do sistema imune, como eosinófilos, macrófagos, linfócitos e neutrófilos, levando à formação do granuloma⁴². Posteriormente, com o crescimento do granuloma, a resposta Th1 é regulada por meio da produção de citocinas relacionadas ao perfil Th2, como IL-10, IL-4 e IL-5^{42,51}. Comparada à resposta produzida pelos linfócitos Th1, que é mediada pelos mecanismos de pró-inflamação, a resposta Th2 exerce efeitos anti-inflamatórios⁵¹. Dessa forma, após essa fase, o granuloma diminui de tamanho, resultando na redução da inflamação por meio da expressão de mecanismos imunomodulatórios⁴². Em uma fase mais tardia, as células presentes no granuloma secretam citocinas responsáveis pela formação de fibroblastos e de fatores de crescimento que irão estimular a síntese do colágeno e a deposição de matriz extracelular no espaço periportal^{4,30,42}. Embora a formação do granuloma seja benéfica para o hospedeiro, pois bloqueia os efeitos hepatotóxicos do antígeno liberado pelos ovos do helminto, esse processo desencadeia a formação da principal lesão na EHE, a fibrose de Symmers-Bogliolo^{5,52}, que pode ser responsável pelo desenvolvimento de HP pré-sinusoidal, característica principal da EHE^{3,29}, juntamente com esplenomegalia, hepatomegalia e formação de VE^{26,53}.

A esplenomegalia que pode ser observada na EHE está ligada não somente à congestão venosa gerada pela HP, mas também pela resposta inflamatória intensa relacionada ao parasita e seus ovos pela hiperplasia reticular⁵⁴. Esse processo estimula a mobilização constante dos elementos linfocitários do baço e propicia a formação de lesões fibrosas em seu parênquima, causando alterações em sua conformação, como espessamento dos cordões esplênicos, hiperplasia

parenquimatosa e formação de fistulas que contribuem para a congestão e o processo de esplenomegalia^{42,54-56}. A hepatomegalia, por sua vez, ocorre principalmente às custas do lobo esquerdo, e se desenvolve pelo maior direcionamento sanguíneo a ele, principalmente do fluxo esplênico, causando hiperplasia de lobo esquerdo⁵³.

A formação de VE ocorre devido à HP⁵³. O bloqueio gerado pela fibrose periportal propicia a redução do fluxo sanguíneo pré-sinusoidal, que, agravado pelo hiperfluxo da veia esplênica, contribui para a formação de circulação colateral. Entre os vasos hepatofugais estão as vênulas submucosas esofágicas, que, ingurgitadas, formam as VE⁵⁷. A rede de circulação colateral pode envolver veias do fundo gástrico, do plexo hemorroidário e da parede abdominal anterior⁵⁸. A formação das VE na EHE tem grande importância clínica, pois a HDA por ruptura das varizes é a principal causa de óbito nesta doença^{29,59}.

A EM é uma doença de longa evolução sendo o intervalo entre o início da infecção e a manifestação clínica da EHE de 5 a 15 anos⁵³. A presença de sintomas varia de acordo com a fase da doença, que pode ser dividida em compensada e descompensada. Na fase compensada os sintomas são os mesmos apresentados na forma hepatointestinal acrescidos de sinais de HP (*i.e.*, varizes esofágicas, esplenomegalia e hiperesplenismo). A fase descompensada caracteriza-se pela presença de hemorragia digestiva alta, que pode se manifestar como melena e hematêmese. No exame físico, a hepatoesplenomegalia pode ser observada. As alterações laboratoriais mais frequentes são resultantes dessa condição: anemia, leucopenia e plaquetopenia, associadas principalmente ao seu represamento no baço. As provas de função hepática não costumam apresentar alterações já que o parênquima hepático é poupado na EHE, sendo mais comuns quando a doença é associada a outras hepatopatias, tais como hepatites virais, alcoólica e não-alcoólica^{56,60,61}. Muitas vezes, a descompensação pode estar associada a essas outras hepatopatias, o que contribui para agravamento da HP e aumenta o risco de sangramento digestivo^{20,30,56,60,61}.

2.4 Métodos Diagnósticos da Esquistossomose Mansonii

2.4.1 Infecção pelo *Schistosoma mansoni*

O diagnóstico da EM deve se basear em critérios epidemiológicos, clínicos e procedência do indivíduo suspeito. Em pacientes com história de contato epidemiológico ou com quadro suspeito,

a abordagem difere entre os moradores de regiões endêmicas e os viajantes procedentes de regiões onde não há epidemiologia positiva para EM. Os viajantes apresentam infecção recente com baixa carga parasitária. Neste caso, os testes microscópicos diretos e testes moleculares apresentam boa sensibilidade, ao passo que a investigação por sorologia (pesquisa de anticorpos) é ainda mais indicada por ser a mais sensível neste grupo^{62,63}. No entanto, a positividade ocorre após 6 a 12 semanas do contato. Nas regiões endêmicas, os moradores costumam apresentar maior carga parasitária e, portanto, a utilização de técnicas como teste direto microscópico por exame de fezes e testes moleculares mostra-se importante^{62,63}. Em geral, o título de anticorpos não se associa com a carga parasitária e um teste negativo é útil para afastar a infecção. Os anticorpos podem persistir por meses a anos após o tratamento, não sendo úteis para acompanhamento e nem diferenciação entre infecção ativa e passada. Portanto, a investigação diagnóstica da EM deve valorizar o relato de naturalidade, procedência e viagens recentes do paciente sintomático. O questionamento ativo de banhos em águas potencialmente contaminadas é importante para o direcionamento do diagnóstico⁶⁴.

As ferramentas diagnósticas na propedêutica da EM pode incluir o exame de fezes, biópsia retal e hepática, testes moleculares, estudo de antígenos pelo método ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) e estudos por métodos de imagem^{65,66}.

As técnicas de exame de fezes mais utilizadas no diagnóstico podem ser classificadas em qualitativas e quantitativas. O exame de sedimentação que foi descoberto inicialmente por Lutz em 1919, e reavaliado e aperfeiçoado por Hoffman, Pons e Janner em 1934, representa a forma qualitativa por avaliar apenas a presença ou a ausência de ovos nas fezes do paciente. A técnica de análise quantitativa é representada pelo método de contagem proposto por Kato e modificado por Katz, Chaves e Pelegrino em 1972, que permite observar a presença dos ovos nas fezes e inferir a carga parasitária de acordo com a quantidade encontrada⁶⁷⁻⁶⁹. São métodos de baixo custo amplamente utilizados que permitem a confirmação do diagnóstico para EM e a identificação da espécie envolvida. No entanto, apresentam maior sensibilidade nas áreas endêmicas da doença, onde as maiores cargas parasitárias são encontradas. Sendo assim, para a detecção da esquistossomose em áreas de baixa endemicidade é recomendado a repetição deste exame por pelo menos três vezes, e, se houver alta suspeição clínica, que se estenda a propedêutica caso o exame de fezes permaneça negativo, com a realização de biópsia retal^{60,66,70}. A biópsia hepática é

considerada a última opção diagnóstica para EM, pois é um método mais invasivo e com potencial morbidade ao paciente, além de apresentar limitações como amostragem insuficiente devido ao perfil irregular da distribuição da fibrose na EHE^{9,10}. Geralmente essa técnica é utilizada para diferenciar de outras doenças hepáticas²⁰.

A biópsia retal apresenta alta sensibilidade e especificidade na detecção dos ovos, sendo superior ao exame de fezes. Contudo, também pode estar sujeita a falhas^{60,65,69}. Em um estudo comparativo entre as técnicas de biópsia retal, o exame de Lutz e Kato-Katz, a biópsia diagnosticou uma proporção superior de pacientes. Ainda assim, o estudo também observou que alguns pacientes apresentaram resultado negativo para EM através da biópsia retal, mesmo com positividade no exame de fezes para esquistossomose, demonstrando um potencial de resultados falso-negativo⁷¹. Portanto a associação do uso de exames no diagnóstico da EM pode ser mais preciso e eficaz, principalmente nas áreas de baixa endemicidade da doença⁷¹.

Outros métodos utilizados que podem auxiliar no diagnóstico são os testes imunológicos. A imunofluorescência indireta, a hemaglutinação direta e o teste de ELISA estão entre os mais aplicados. Esses testes investigam a presença de anticorpos produzidos pelo indivíduo contra o parasita. Todavia, apenas identificam se a pessoa teve contato com o infectante, não podendo ser utilizado para indicar se a infecção está ativa ou não, já que pode permanecer reagente por meses a anos após a cura. Além disso, existe a possibilidade de haver reação cruzada com outras doenças causadas por helmintos, tornando-o um método menos específico. Sua utilização está mais indicada para o diagnóstico de pessoas que viajaram para locais endêmicos, imigrantes e pessoas expostas de forma ocasional, pelo fato de terem uma carga parasitária menor^{29,66,69}.

Os testes moleculares apresentam contribuição significativa no diagnóstico da EM. A reação em cadeia da polimerase (PCR), desde a sua criação nos anos 80, contribui substancialmente com os diagnósticos das doenças infecciosas⁷². Esse teste molecular apresenta alta sensibilidade através da detecção do DNA ou RNA do parasito. Assim, permite detecção de infecções com baixas cargas parasitárias que podem não ser diagnosticadas pelos métodos mais tradicionais. Desta forma, a técnica de PCR é mais utilizada em áreas de baixa endemicidade da doença e em pessoas com relato de viagens em áreas endêmicas^{64,69,73}.

Por último, os métodos de imagem permitem a detecção de alterações correspondentes a lesões orgânicas secundárias à esquistossomose na fase crônica, principalmente. O acometimento pulmonar pode ser avaliado por radiografia de tórax ou tomografia computadorizada, o sistema nervoso central é melhor investigado pela ressonância nuclear magnética e a ultrassonografia é o método mais utilizado na avaliação da EHE. Por ser não-invasivo, apresentar fácil manuseio, ser acessível e baixo custo, a ultrassonografia é o método mais usado na EHE permitindo visualização de sinais sugestivos da fibrose hepática periportal^{8,74}.

2.4.2 Diagnóstico de Fibrose Periportal

2.4.2.1 Estudo anatomopatológico

A biópsia hepática tem sido reconhecida como padrão-ouro na identificação e avaliação da fibrose. Por meio do estudo histopatológico é possível estratificar e classificar diretamente a atividade histológica das hepatopatias e a extensão da fibrose, fornecendo informações mais fidedignas sobre o estadiamento das doenças hepáticas, aumentando a acurácia diagnóstica e a predição do prognóstico^{8,75}. A obtenção da amostra hepática pode ser feita por via percutânea, transjugular, laparoscópica ou por aspiração de agulha fina que pode ser guiada por ultrassom ou tomografia computadorizada, e em cunha por meio de procedimento cirúrgico^{76,77}.

A qualidade do fragmento retirado do fígado influencia diretamente na precisão do diagnóstico obtido pela biópsia e o número de tratos portais alcançados na amostra revela se ela foi representativa. Geralmente a presença de seis a oito traços portais representa uma amostra de boa qualidade, sendo muito importante principalmente nas doenças hepáticas crônicas onde a extensão da lesão pode variar entre os traços portais^{76,78}.

Na EHE, a biópsia hepática tem sido considerada a forma mais acurada para o diagnóstico da fibrose de Symmers-Bogliolo. A melhor qualidade da amostra costuma ser obtida por meio da cirurgia em cunha, pois em estudos prévios a biópsia por agulha esteve associada com amostras menos representativas^{77,79}. Esse fato está relacionado a característica da distribuição da fibrose nessa doença, uma vez que ela tende a ocorrer restritamente na região periportal e não produz alterações estruturais como ocorre na cirrose hepática. Além disso, o fato da distribuição fibrótica não ser uniforme pelo parênquima dificulta a obtenção de amostras hepáticas representativas por

métodos com menor volume de amostras obtidas. Portanto, a cirurgia em cunha é considerada o método mais acurado^{9,80}, embora seja um procedimento cirúrgico mais invasivo que necessita internação do paciente e pode acarretar maiores riscos aos doentes⁸.

Sendo assim, mesmo a biópsia hepática sendo o padrão-ouro na avaliação da fibrose periportal, a representatividade da amostra pode ser um fator limitante importante. Além disso, é um procedimento invasivo e de alto custo, pode causar dor, ansiedade, desconforto, recusa do paciente em repetir o exame caso a amostra obtida não tenha sido satisfatória, e com potenciais complicações como a hemorragia. A precisão do diagnóstico pela biópsia depende, ademais, da experiência do patologista que fará as análises. Por esses motivos, métodos não-invasivos estão sendo cada vez mais estudados e utilizados na avaliação das hepatopatias^{75,78,81,82}.

2.4.2.2 Marcadores Séricos

A fibrose hepática é um dos principais preditores de progressão da doença e mortalidade relacionada ao fígado nas hepatopatias crônicas⁸³. Muitos biomarcadores séricos foram e estão sendo avaliados quanto à sua capacidade de prever o estágio da fibrose⁸⁴, com a intenção de selecionar melhor os pacientes que devem ser submetidos a métodos invasivos a fim de reduzir o custo e a morbidade da propedêutica. O estudo de biomarcadores séricos nas hepatopatias crônicas já é uma linha de pesquisa estabelecida e desenvolvida para várias etiologias de doença hepática⁸⁵. Entretanto, na EHE ainda são escassos os estudos que investigam a aplicação destes métodos na predição de fibrose periportal^{86,87}.

Dentre os marcadores propostos, os marcadores diretos refletem alterações na matriz extracelular (MEC) hepática⁸⁸, incluindo glicoproteínas, como hialuronato sérico, laminina e YKL-40, colágenos como o colágeno tipo IV, e metaloproteinases de matriz (MMP) e seus inibidores (TIMP)⁸⁴. Os chamados marcadores indiretos refletem alterações no parênquima hepático em exames de sangue de rotina, como o tempo de protrombina, contagem de plaquetas, albumina, bilirrubinas e a proporção da aspartato aminotransferase (AST) por alanina aminotransferase (ALT)^{84,88}.

Pelo fato de existirem limitações intrínsecas aos biomarcadores séricos, como a variabilidade intra e interindividual, a característica multifatorial relacionada à progressão da doença, e diferentes

sensibilidades e especificidades para cada um^{89,90}, a implementação de abordagens não-invasivas evoluiu rapidamente para o desenvolvimento de escores clínico-laboratoriais que reunissem diferentes preditores para a progressão da doença⁸³. Dentre eles podemos citar: *AST to ALT ratio* (AAR); escore BARD, que utiliza o índice de massa corporal (IMC), a relação AST/ALT e a presença de diabetes; *AST to platelet ratio index* (APRI), que calcula a relação AST/Plaquetas; FIB-4, que utiliza contagem de plaquetas, idade, AST e ALT; além de testes não-invasivos comerciais, como o escore de Fibrose Hepática Avançada (*Enhanced Liver Fibrosis score*) e FibroTest[®], um índice que inclui em sua avaliação α 2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total e gama-glutamil transferase^{83,88,91}. Dentre esses preditores, os mais utilizados e validados nas hepatopatias crônicas são o APRI e o FibroTest^{®84}.

Nessa abordagem, trabalhos que avaliam o potencial biomarcador dessas moléculas podem ser essenciais para a predição de fibrose hepática em diferentes contextos patológicos. No entanto, são escassos os estudos que avaliaram os marcadores séricos para determinar o nível de fibrose hepática em pacientes com EHE. Entre as pesquisas realizadas podemos observar o destaque de quatro marcadores que se associaram melhor com a predição da fibrose na EHE: o ácido hialurônico, a fosfatase alcalina, o TIMP-1 e a contagem de plaquetas^{92,93}.

O ácido hialurônico está presente nos processos inflamatórios do parênquima hepático e a sua presença foi correlacionada com a existência de fibrose nos pacientes com EHE^{86,93-95}. Marinho e cols⁹⁶ observaram que os níveis de ácido hialurônico de pacientes com EHE, ao serem comparados com os seus respectivos exames de ultrassom, apresentaram uma correlação positiva com a presença de fibrose periportal. O estudo concluiu que o hialuronato tem potencial uso como teste de triagem na EHE por ter a possibilidade de direcionar recursos diagnósticos para os indivíduos com maior probabilidade de ter a forma hepatoesplênica, e, portanto, fibrose periportal. Porém faltam estudos de validação diagnóstica e definição de *cutoffs* mais precisos⁹⁶. Sinkala e cols⁹⁷ também observaram níveis elevados de hialuronato em pacientes com EHE quando comparado ao grupo controle, corroborando o potencial do mesmo como ferramenta para a predição e monitoramento da fibrose periportal na EHE⁹⁷.

Sobre a fosfatase alcalina e a contagem de plaquetas, um estudo propôs um índice (índice de Coutinho) por meio da fórmula: fosfatase alcalina (limite superior do valor de referência) / contagem de plaquetas ($\times 10^9$ cel / mm³) $\times 100$, sendo um escore de risco para fibrose periportal.

A aplicação do índice demonstrou que os níveis de fosfatase alcalina e plaquetas teriam relação inversamente proporcional ao nível de fibrose periportal, podendo ser, assim, um possível preditor de fibrose periportal avançada na EHE⁹⁸. Em fato, a contagem de plaquetas, isoladamente, se correlaciona com o diâmetro do baço e a gravidade da fibrose periportal⁹⁹. Por fim, os níveis do TIMP-1 apresentaram uma relação significativa com a intensidade e a presença da fibrose na EHE. Os seus níveis se mostraram consideravelmente maiores na presença da maior gravidade da fibrose periportal ^{86,93}. Embora existam alguns estudos avaliando os marcadores séricos de fibrose periportal na EHE, seu uso não está estabelecido na prática clínica, uma vez que são exames de difícil acesso, apresentam considerável variabilidade entre populações e indivíduos, o que dificulta a definição de *cutoffs*. Ademais, faltam estudos de validação na EHE^{86,87,89,90}.

2.4.2.3 Métodos de imagem

Os métodos de imagem são usados de rotina para o diagnóstico e acompanhamento do paciente com EHE, são úteis para a avaliação diagnóstica da fibrose periportal, de complicações vasculares, o planejamento terapêutico e a monitorização da terapia. Para isto, se empregam métodos de imagem tradicionais, como a ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, e também novos métodos em estudo como a ET¹⁰⁰.

2.4.2.3.1 Ultrassonografia

A US abdominal tem sido o método de escolha para avaliar as alterações na EHE. O seu uso vem sendo relatado desde o final da década de 70, quando surgiram os primeiros estudos evidenciando a sua efetividade na visualização das alterações hepáticas decorrentes da EHE. Esses estudos demonstraram que os achados da US apresentam adequada correspondência ao diagnóstico da fibrose de Symmers-Bogliolo na biópsia hepática, sendo um método menos invasivo e mais barato^{8,101}. Além disso, permite avaliação da hepatomegalia, esplenomegalia e apresenta uma perspectiva do fígado como um todo, diferente do método anatomopatológico que, na EHE, apresenta como limitação o fato da fibrose não ser distribuída de forma uniforme no parênquima hepático^{74,77}.

Entre os achados nas alterações decorrentes da EHE, temos a hiperecogenicidade e espessamento periportal devido a fibrose, com maior evidência na região do hilo hepático, hipertrofia do lobo

esquerdo com a atrofia do lobo direito, espessamento da parede da vesícula biliar possivelmente correlacionado a extensão da fibrose periportal, aumento do diâmetro dos vasos portais e a esplenomegalia em graus variados. O parênquima do fígado geralmente não apresenta alterações^{8,74,102}. Com a inserção do *doppler* na US, além da visualização dos aspectos relatados, também podem ser avaliados os diâmetros dos vasos, a presença de circulação colateral, a velocidade do fluxo sanguíneo e a presença de trombose nos vasos portais¹⁰³.

O diagnóstico diferencial da EHE também deve levar em consideração outras hepatopatias que cursam com cirrose hepática, a fibrose congênita e a hepatite aguda¹⁰³. A US permite diferenciar entre a hepatopatia fibrosante da EHE daquela da cirrose hepática, uma vez que na cirrose se espera encontrar fígado de contornos irregulares, serrilhados e de parênquima heterogêneo¹⁰⁴. Entretanto, estudos prévios demonstraram que o estadiamento da fibrose periportal da EHE é comprometido, quando há associação entre EHE e outras doenças que evoluem com cirrose hepática tais como hepatites virais e doença hepática alcoólica¹⁰⁵. Com isto, a coexistência de cirrose hepática e EHE é um fator de confusão na avaliação ultrassonográfica. Na US da hepatite aguda, observa-se a hepatomegalia e o parênquima hepático de aspecto ecogênico preservado, porém, assim como na EHE, pode apresentar hiperecogenicidade periportal e espessamento da parede da vesícula biliar. Sendo assim, pode ser necessário uma avaliação adicional com exames complementares para a diferenciação entre essas hepatopatias. Portanto o uso exclusivo da US para o diagnóstico em algumas situações pode não ser suficiente¹⁰³, e na prática clínica muitas vezes o diagnóstico diferencial entre EHE e cirrose hepática não é facilmente realizado por ultrassom.

Como forma de padronizar a avaliação do parênquima hepático, da fibrose periportal e da HP, especificamente na EHE, foi desenvolvido o sistema de classificação Niamey¹⁰⁶, já que os métodos criados em estudos anteriores apresentavam diferenças, o que dificultava a sua utilização em escala global¹⁰². Nesta classificação, os pacientes recebem três escores: o padrão de textura da imagem (qualitativo), o padrão de espessamento portal (quantitativo) e o escore de hipertensão portal^{8,106}. O método qualitativo da textura hepática (Figura 2) determina seis padrões de fibrose periportal: A (ausência de fibrose), B (céu estrelado, com focos ecogênicos difusos), C (ecos anelares e em haste de cachimbo), D (hiperecogenicidade junto à bifurcação portal), E (focos altamente ecogênicos se estendendo dos vasos portais para o parênquima) e F (bandas altamente ecogênicas se estendendo para a periferia do fígado e retraindo o parênquima subjacente)^{106,107}. A forma

quantitativa de avaliar o espessamento portal é feito pelas medidas de espessura das paredes portais após a segunda bifurcação ajustadas pela altura do paciente, de forma a quantificar o grau de espessamento^{8,106}. Por último, o escore de HP avalia o diâmetro da veia porta, a presença de circulação colateral e presença de ascite^{8,106}. Pelo fato de incluir três escores diferentes, esta classificação torna-se mais trabalhosa e demorada. O protocolo de Niamey sugere que o ultrassonografista utilize os métodos qualitativo e quantitativo até que obtenha experiência suficiente para decidir qual método é mais adequado na sua classificação⁸.

Embora a US seja mais acessível, não-invasiva e mais segura, ela também tem limitações. A avaliação por ultrassom está sujeita a alta variabilidade interobservador, principalmente em relação às medidas dos diâmetros dos vasos portais, que são fundamentais para o diagnóstico da fibrose periportal. Além disso, é necessário um treinamento mais prolongado nos protocolos adotados pela OMS¹⁰⁶, para que o examinador seja capaz de aplicá-lo^{60,108}.

Patterns associated with schistosomiasis (A – F)

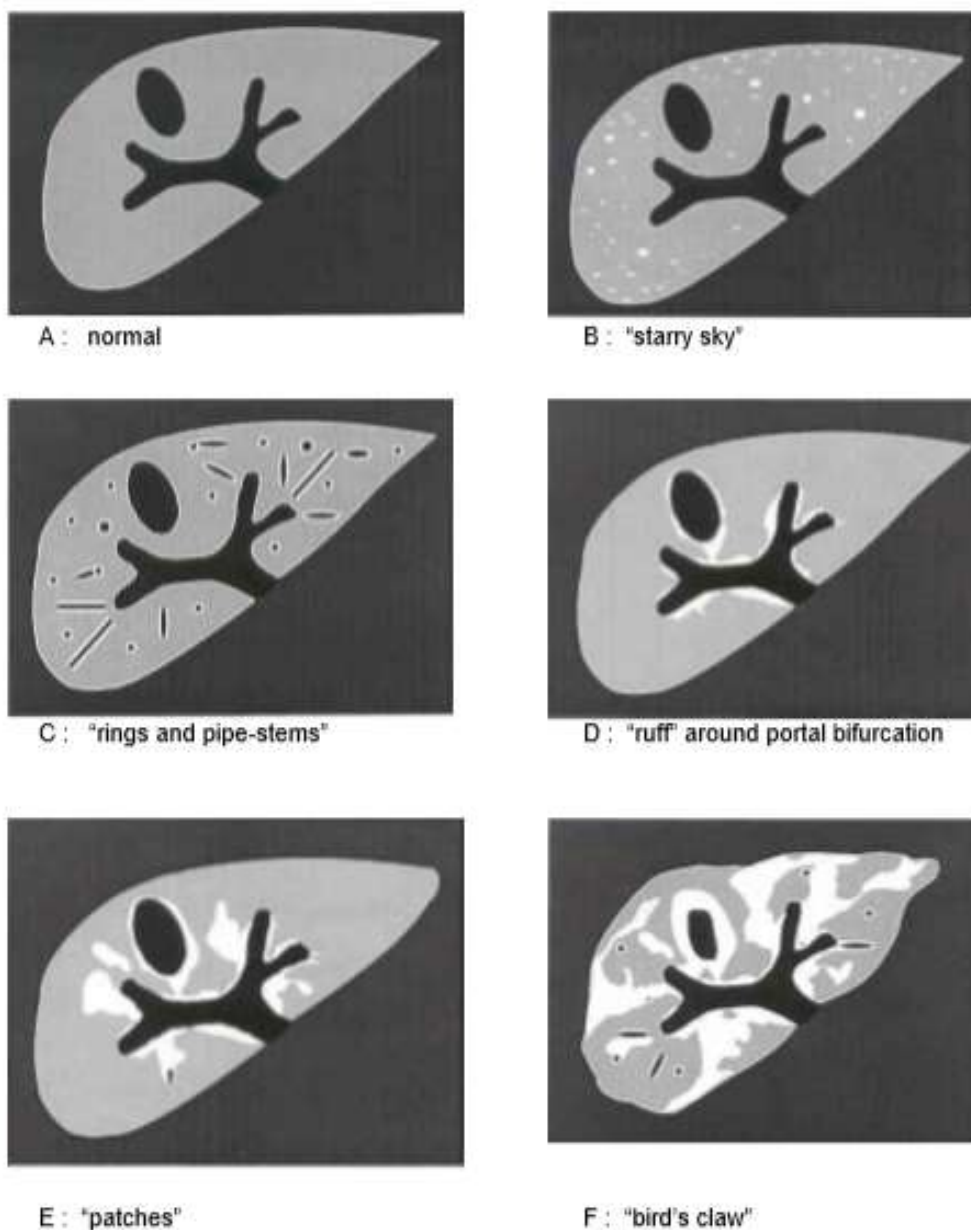


Figura 2. Classificação de Niamey. Fonte: Niamey working group 2000

2.4.2.3.2 Tomografia computadorizada

O uso da tomografia computadorizada (TC) na avaliação da EHE apresentou achados equivalentes aos encontrados na US⁷⁴ na avaliação da hipertensão portal, através da avaliação de dilatação das veias porta e mesentérica, circulação colateral e esplenomegalia. Além disso, com a utilização de meio de contraste intravenoso pode-se detectar alterações na perfusão parenquimatosa hepática que

estão associados com ocorrência de fibrose. Na EHE, os principais achados na fibrose periportal são zonas arredondadas e hipoatenuantes periportais que apresentam hiperatenuação após injeção de meio de contraste^{100,109}. As imagens da TC podem também evidenciar o aumento do lobo esquerdo do fígado e a atrofia do lobo direito. Esse exame, mesmo sendo não-invasivo, apresenta como desvantagem a emissão de radiação, o custo relativamente alto e o baixo acesso ao método em centros mais remotos, quando comparado à US⁸.

2.4.2.3.3 Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética (RNM) é um método que possui alta sensibilidade na avaliação das alterações hepáticas resultantes de diversas hepatopatias. Na esquistossomose, no entanto, os dados são escassos sendo a maioria dos estudos publicados, séries de casos⁹⁵.

Em 2004, Bezerra e cols. avaliaram os achados da RNM em pacientes com EHE em 28 pacientes¹¹⁰. Os principais achados incluíram: sinal periportal acentuado em sequências T2 e hipossinal em relação ao parênquima hepático normal em sequência T1 com supressão de gordura. Após a administração de contraste, verificaram acentuação do sinal periportal nas sequências T1. Foram observados também o alargamento das fissuras hepáticas, fossa vesicular e hilo hepático, irregularidade no contorno do fígado e a heterogeneidade do parênquima. Morfologicamente, as alterações mais encontradas foram a redução do lobo direito, aumento dos lobos caudados e esquerdo, alargamento das fissuras e fibrose periportal¹¹⁰. Em 2007, os mesmos autores confirmaram os achados mencionados acima. Além disso, observaram a capacidade da RNM de diferenciar a fibrose periportal com reação inflamatória aguda ativa daquela com características de uma resposta inflamatória crônica, por meio da identificação da deposição de colágeno e vasos colaterais¹¹¹.

Ainda que o uso da RNM no diagnóstico da EHE e fibrose periportal não esteja completamente estabelecido e os achados ainda serem insipientes, um estudo comparativo entre a RNM e a US, demonstrou uma maior associação das alterações macroscópicas relacionadas à fibrose de Symmers encontradas pela RNM do que pela US^{74,72}. Além disso, é um método não-invasivo e mostrou-se mais sensível na avaliação das alterações hepáticas focais e difusas e da rede vascular, além de sofrer pouca influência do observador¹¹¹.

No entanto, a avaliação por RNM apresenta limitações devido ao fato do exame não ser amplamente disponível no país, ser de alto custo e ainda não haver padronização dos achados de fibrose periportal, como existe com a US⁷⁴. Em estudos onde foram analisadas as possibilidades da reprodutibilidade da classificação de fibrose periportal da OMS, como a de Niamey por exemplo, os resultados não foram favoráveis à RNM, demonstrando a necessidade do desenvolvimento de padronização específica^{95,112}.

2.5 Elastografia Transitória

Com o avanço e o desenvolvimento de novas técnicas, o uso da biópsia tem sido reduzido na prática clínica na avaliação de diversas hepatopatias crônicas e métodos alternativos não-invasivos foram desenvolvidos e tem sido cada vez mais utilizados. Nesse contexto, um método que têm se mostrado promissor na avaliação da fibrose hepática é a ET^{74,113}.

Sandrin e cols.¹¹ utilizaram pela primeira vez a ET para mensurar fibrose hepática em pacientes com hepatite C crônica e concluiu que o método propedêutico tem uma boa performance para avaliar a rigidez do parênquima hepático por meio de estímulo vibroacústico, além de ser uma ferramenta indolor, de rápida utilização e objetiva para o diagnóstico de fibrose hepática¹¹. A partir desse trabalho, vários estudos demonstraram a boa acurácia da ET para o estadiamento de hepatopatias crônicas e predição de cirrose hepática¹¹⁻¹³.

A técnica de ET por estímulo vibroacústico, o Fibroscan[®], foi o primeiro método de elastografia consolidado^{11,114}. Posteriormente, foram desenvolvidos os métodos por ressonância magnética, por impulso de força de radiação acústica (*acoustic radiation force impulse imaging* – ARFI) e por onda de cisalhamento^{11,113}.

O método de elastografia por ressonância magnética utiliza a técnica da ressonância associada a um sistema produtor de ondas mecânicas para avaliar quantitativamente a fibrose hepática. Para a obtenção do resultado utiliza-se um algoritmo que converte as informações das ondas propagadas em mapas de rigidez do parênquima hepático^{115,116}. Essas ondas se propagam mais rapidamente no parênquima rígido (*i.e.*, fibrose hepática) e mais lentamente no parênquima mais macio (*i.e.*, fígado com parênquima preservado)¹¹⁵.

A técnica por ARFI se apoia no uso do ultrassom para avaliar a rigidez do tecido¹¹⁷, utilizando impulsos para gerar deslocamentos teciduais, que levam à propagação de ondas de cisalhamento que são detectadas por meio da sonda de ultrassom. A velocidade dessa onda de cisalhamento resultante é proporcional à rigidez do parênquima hepático¹¹⁸.

O último método, por onda de cisalhamento, é uma técnica que se fundamenta na produção de ondas por deslocamento de tecido induzido por pressão externa¹¹⁹. As ondas de cisalhamento formadas possuem um movimento perpendicular à direção da força que os gerou, e sua velocidade de propagação se correlaciona com a elasticidade do tecido, na qual quanto mais alta a sua velocidade, maior a rigidez do parênquima hepático¹²⁰. Dentre esses métodos, atualmente o mais utilizado é o Fibroscan[®], e por ter sido o método precursor, também é o mais estudado^{11,113}.

O exame realizado pelo Fibroscan[®] se baseia no uso de ondas elásticas em baixas frequências (50 Hz) que se propagam no parênquima hepático para medir a sua elasticidade. A execução do exame é baseada no uso de uma sonda com transdutor de ultrassom montado no eixo de uma fonte vibratória, acoplados a um sistema de processamento de dados¹¹. O paciente deve ser posicionado em decúbito dorsal em máxima abdução do membro superior direito para o posicionamento da sonda no espaço intercostal na região do lobo direito hepático, tendo como base a interseção entre a linha axilar média e a linha transversal paralela aos rebordos costais na altura do apêndice xifoide. A sonda possui um botão que deve ser pressionado para a transmissão das ondas de vibração, que irão produzir uma onda de cisalhamento que se propagará pelo parênquima hepático. A obtenção dos impulsos ultrasonográficos gerados em resposta é utilizada para medir a velocidade de propagação das ondas que estarão diretamente relacionadas aos níveis de rigidez do fígado. Assim, quanto maior a rigidez do parênquima hepático, mais rápida será a propagação da onda^{11,113}. Para que o resultado do exame seja considerado efetivo são necessárias dez medidas válidas relacionadas a penetração adequada das ondas vibratórias no fígado, sendo que a razão entre o número de medições válidas e o número de medidas realizadas deve ser maior ou igual a 60% e a amplitude interquartil ou índice de dispersão (IQR/M) das dez medições deve ser inferior a 30%. O resultado final do exame é obtido pela mediana das dez medidas válidas obtidas expressas em unidades quilopascal (Kpa), sendo que o aparelho registra valores de rigidez hepática entre 2.5 Kpa e 75.0 Kpa¹²¹. Essas medidas de rigidez hepática são obtidas em um volume equivalente a 1/500 do volume do fígado, apresentando grande representatividade de amostra. Portanto, o exame

realizado pelo Fibroscan® representa uma amostragem superior àquelas amostras obtidas por meio da biópsia hepática, podendo dessa forma ser considerada um método mais representativo⁷⁸.

Além das medidas da rigidez hepática, a ET que utiliza a US também é capaz de quantificar a esteatose hepática por meio da medida da atenuação ultrassonográfica do parênquima. Sendo assim, esta medida foi denominada como parâmetro de atenuação controlada (CAP)¹²² e seus valores podem variar de 100 a 400 dB/m^{123,124}. Essa ferramenta mostrou-se com uma excelente performance para detectar mais de 10% de depósito de gordura no parênquima hepático¹²². Além disso, permite a avaliação simultânea de fibrose e esteatose hepática por um mesmo método não-invasivo, permitindo aumentar o espectro da exploração e acompanhamento de pacientes com doenças hepáticas crônicas¹²⁴.

Apesar dos grandes benefícios que a ET proporciona, esse método demonstrou algumas limitações, pois alguns fatores influenciam os valores obtidos como resultado. A presença de inflamação hepática aguda com valores de ALT superior a 1,3 vezes o valor de referência, a presença de colestase extra-hepática, congestão venosa hepática, período pós-prandial, assim como a ingestão recente de álcool e a presença de esteatose hepática podem implicar uma superestimação do valor de fibrose hepática^{113,125,126}. Somado a isso, a obesidade também se apresentou como um fator limitante, já que as camadas de tecido adiposo apresentaram interferência na transmissão das ondas de cisalhamento e ultrassom do aparelho. Dessa forma, uma alternativa foi criada para realizar a avaliação da ET em pacientes com obesidade por meio do desenvolvimento de uma nova sonda denominada sonda XL. Esta sonda apresenta comprimento maior do transdutor, produz ondas de frequência menor, amplitude de vibração maior, e profundidade de medição também aumentada em relação à sonda padrão (sonda M)¹¹³.

Inicialmente, a ET, foi estudada nos pacientes portadores de hepatite C crônica¹¹, sendo posteriormente avaliada em outras hepatopatias. Em pacientes com hepatite B crônica a medição da rigidez hepática através da utilização da técnica de Fibroscan® mostrou ser confiável na detecção de fibrose e cirrose¹²⁷. Um estudo com 164 pacientes que apresentavam doença hepática gordurosa não alcoólica demonstrou que a utilização da ET pode ser essencial para descartar fibrose avançada e evitar a realização de biópsia em pelo menos 45% dos pacientes com essa patologia¹⁵. Ganne-Carrie e cols.¹³ selecionaram 775 pacientes que apresentavam doenças hepáticas crônicas de diferentes causas, dentre elas vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, consumo alcoólico,

esteatohepatite não-alcoólica, hemocromatose e doença hepática colestática, e concluíram que o método por Fibroscan® é eficiente para o diagnóstico de cirrose independente da etiologia da doença¹³. Além disso, uma metanálise avaliou 50 estudos que abordavam o desempenho da ET para o diagnóstico de fibrose e verificaram que a técnica pode ser realizada com excelente precisão diagnóstica e independente da doença hepática subjacente para o diagnóstico de cirrose¹².

Para a avaliação da HP e VE a ET se baseia na fisiopatologia dessas alterações, que estão associadas a fibrogênese progressiva do parênquima hepático e as alterações hemodinâmicas que ocorrem no fígado e no baço em decorrência do processo de fibrose. A elastografia ao registrar a rigidez hepática avalia o componente fibrótico do parênquima responsável pelo aumento da resistência intra-hepática ao fluxo portal, principal fator envolvido no surgimento da HP e consequentemente das VE⁷⁸.

O uso do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) já é um método estabelecido e validado para avaliar a HP, sendo um dos melhores indicadores de formação de VE. No entanto, é um método de caráter invasivo e o seu uso está limitado aos centros especializados. Dessa forma, nos últimos anos foram propostos o desenvolvimento de métodos não-invasivos para avaliar a HP e o risco de VE, como por exemplo através da ET¹⁹.

Metanálise realizada por Shi e cols.¹²⁸ avaliou o desempenho da ET pelo Fibroscan®, na detecção de HP e VE, incluindo 18 estudos e 3644 pacientes com diagnóstico de hepatopatia crônica de origem viral e alcoólica em sua maioria. Dentre esses estudos, cinco avaliaram a acurácia da elastografia e mostraram sensibilidade de 90% e especificidade de 79% na detecção de HP significativa. Os pontos de corte para o valor do Kpa na rigidez hepática apresentaram variação, ficando entre os valores de 13.6 Kpa e 34.9 Kpa. Para a avaliação do uso da ET na predição de VE foram avaliados 12 estudos e a sensibilidade encontrada foi de 87% e especificidade de 53%, estando os valores de corte entre 15.1 Kpa e 28.0 Kpa. As análises demonstraram que a ET pode ser uma boa ferramenta na triagem e detecção de HP, mas teria desempenho moderado na predição de VE¹²⁸.

Entretanto, Sporea e cols.¹²⁹, avaliaram 1000 pacientes diagnosticados com cirrose hepática e observaram que a ET pelo método Fibroscan® foi confiável na detecção de VE e predição de sangramento. Os pacientes foram separados em dois grupos, sendo o primeiro composto por

pessoas sem VE ou com VE de grau 1 e o segundo por pessoas com VE significativas. Os valores médios encontrados na avaliação da rigidez hepática dos pacientes do primeiro grupo foram menores do que no segundo grupo (26.29 ± 0.60 Kpa vs. 45.21 ± 1.07 Kpa, $P < 0.0001$). Pela curva ROC, foi estabelecido valor de corte de 31 Kpa para a presença de VE, com sensibilidade de 83% e especificidade de 62%. Os valores médios da rigidez hepática do grupo de pacientes com histórico de sangramentos foram maiores em relação aos pacientes sem histórico de sangramento (51.92 ± 1.56 kPa vs. 35.20 ± 0.91 Kpa, $P < 0.0001$)¹²⁹.

Recentemente, outra aplicação da ET vem sendo estudada, desta vez a capacidade da rigidez esplênica de predizer a HP e a ocorrência de VE nas hepatopatias crônicas¹⁷⁻¹⁹. A esplenomegalia é um achado frequente nos pacientes com cirrose hepática, estando relacionada à congestão venosa e esplênica resultantes da HP. Essas alterações foram quantificadas pela elastografia esplênica pelo Fibroscan®, em um estudo realizado em 2011 com pacientes portadores de cirrose hepática de etiologia viral e alcoólica, comparando a outros dois grupos controle, um saudável e um com hepatite crônica de origem viral. Os resultados obtidos mostraram que a maior rigidez esplênica encontrada estava associada a cirrose hepática em comparação ao grupo com hepatite crônica e o saudável: 60.96 vs. 34.49 vs. 22.01 Kpa ($P < 0.0001$), respectivamente. Já no grupo dos cirróticos, os pacientes com VE apresentaram maior valor de rigidez esplênica em relação aos cirróticos sem VE (63.69 vs. 47.78 Kpa, $P < 0.0001$). Além disso, foi definido o melhor valor de corte de rigidez esplênica para a detecção da presença de VE: 52.5 Kpa, com valor de precisão diagnóstica de 85%¹⁷.

Sharma e cols.¹⁸ também avaliaram a rigidez do baço em pacientes com cirrose hepática de etiologias variadas por meio da elastografia pelo método Fibroscan® e compararam com outros testes não-invasivos utilizados na predição de VE, como *platelet count to spleen diameter ratio* (PSR), que utiliza a razão do diâmetro do baço e a contagem de plaquetas, e o *Liver stiffness – spleen diameter to platelet ratio score* (LSPS), que utiliza o valor da rigidez hepática multiplicado pelo diâmetro do baço, dividido pelo número de plaquetas. Os resultados mostraram que houve uma diferença significativa nas medianas da rigidez hepática, esplênica e dos marcadores indiretos (LSPS e PSR) nos pacientes com e sem varizes de esôfago: rigidez hepática (51.4 vs. 23.9 Kpa, $P = 0.001$), esplênica (54 vs. 32 Kpa, $P = 0.001$), LSPS (6.1 vs. 2.5 , $P = 0.001$) e PSR (812 vs. 1.165 , $P = 0.001$). A rigidez do baço apresentou um valor de corte de 40.8 Kpa para a presunção de VE,

com sensibilidade de 94%, especificidade de 76% e precisão diagnóstica de 86%, concluindo que a rigidez do baço pode ser útil na avaliação não-invasiva de VE¹⁸.

Colecchia e cols.¹⁹ em 2014 realizaram um estudo prospectivo que veio corroborar os achados dos estudos descritos acima. A pesquisa avaliou a medida da rigidez do baço em comparação ao GPVH em pacientes com cirrose hepática pelo vírus da hepatite C. Ao longo da pesquisa foram observadas descompensações clínicas dos pacientes participantes e os resultados evidenciaram que a medição da rigidez esplênica é capaz de identificar os pacientes com risco baixo de complicações, com sensibilidade de 97% e especificidade de 63%, sendo também caracterizado como um método não inferior ao GPVH. Sendo assim, a rigidez do baço poderia ser utilizada como uma ferramenta válida para prever complicações clínicas relacionadas à HP, podendo facilitar a triagem e o manejo clínico mais efetivo dos pacientes cirróticos com maiores potenciais de descompensação clínica¹⁹.

2.5.1 O uso da elastografia transitória na esquistossomose

São poucos os estudos que avaliaram o uso da ET na esquistossomose. O primeiro foi realizado no Egito em 2013 por Esmat e cols.¹³⁰, em 231 pacientes diagnosticados com hepatite C coinfectados com EM. A pesquisa comparou a biópsia hepática e os achados da elastografia e os resultados mostraram associação estatisticamente significativa entre os resultados do Fibroscan® e da histologia. No entanto, a sensibilidade da ET na detecção dos estágios de fibrose F2 e F3 em pacientes negativos para a EM foi melhor do que nos pacientes com sorologia positiva (64% e 43.8%, vs. 30.8% e 21.4%, respectivamente). Já nos estágios F0-F1 e F4, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, apresentando a elastografia e a biópsia concordância significativa. Essas diferenças encontradas entre os grupos analisados podem estar associadas ao fato de que a coinfeção pode resultar em uma forma mais grave da manifestação da doença hepática podendo favorecer a superestimação na detecção da fibrose hepática no exame da ET¹³⁰.

Em 2016, também no Egito, foi realizado o primeiro estudo da elastografia pelo método Fibroscan®, em pacientes com EM não associada a outras doenças hepáticas, sendo mais de 90% dos pacientes com a forma EHE. A pesquisa teve o objetivo de relacionar a presença de VE e esplenomegalia com o grau de fibrose hepática por ET de 30 pacientes, utilizando os *cutoff* de hepatite C crônica de Castera et al 2005¹³¹. Os resultados demonstraram que um terço dos pacientes com VE tinham ET sugestiva de F0-2, assim como mais de 70% dos que tinham esplenomegalia.

A média dos valores do KPa encontrados nos 30 pacientes foi de 5.5-9.4 Kpa. Dessa forma, este estudo demonstrou que a ET não é capaz de, utilizando *cutoff* de hepatite C crônica, predizer VE e esplenomegalia na EHE¹³².

Em seguida, Wu e cols.¹³³ realizaram um estudo em 2017 na China com 73 pacientes portadores de esquistossomose japônica avançada. Os pacientes foram submetidos a biópsia hepática, coleta de exames laboratoriais para cálculo dos marcadores séricos de fibrose hepática e a ET pelo Fibroscan®. A ET foi superior aos marcadores séricos de fibrose (APRI, FIB-4 e o índice de HI que utiliza os valores de ácido hialurônico (AH) e a razão normalizadora internacional (RNI) por meio da fórmula: $HA \times RNI/100$) na avaliação da fibrose hepática com valores de AUROC (0.90 vs. 0.76, $p < 0.01$; 0.90 vs. 0.77, $p < 0.01$; 0.90 vs. 0.83, $p < 0.05$, respectivamente) e considerou-se a ET como método não-invasivo confiável na avaliação do risco de fibrose hepática na esquistossomose. O valor de corte de Kpa encontrado para fibrose significativa foi de 8.0 Kpa, com sensibilidade de 83% e especificidade de 100%. Na fibrose avançada, o valor encontrado foi de 9.5 Kpa com sensibilidade de 72% e especificidade de 78%. A cirrose hepática, quando associada, apresentou um valor de corte ideal de 18.0 Kpa com sensibilidade de 85% e especificidade de 85%¹³³.

No Brasil, um estudo desenvolvido em 2018, em Pernambuco, por Santos e cols.¹³⁴ objetivou avaliar o desempenho da ET por onda de cisalhamento, como ferramenta para predizer a fibrose periportal na EM e determinar o seu melhor ponto de corte utilizando a classificação ultrassonográfica de Nيامey como referência. Foram incluídos no estudo os pacientes com as formas leve, moderada e avançada da fibrose periportal, representadas pelas formas C, D, E e F ao ultrassom, pelo protocolo de Nيامey. Os resultados evidenciaram que a elastografia foi um método útil para confirmar fibrose periportal significativa, porém não foram encontradas associações significativas entre os padrões de fibrose periportal de Nيامey e a avaliação da ET.

Entretanto, outra pesquisa também realizada no Brasil, em 2020, com 117 participantes diagnosticados com EM nas formas clínicas intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica que utilizou como base a classificação da fibrose hepática ultrassonográfica de Nيامey observou correlação entre os resultados do US e a ET. Todos os participantes foram submetidos ao US e a ET, sendo posteriormente organizados em três grupos de acordo com o estágio da fibrose detectada pela USG: A (ausente), M (média ou moderada) e I (intensa). A mediana dos valores de Kpa

encontrados no grupo A foi de 4,7 Kpa, no grupo M de 9,3 Kpa e no grupo I de 10,3 Kpa. Houve diferença estatisticamente significativa, $p < 0.05$, entre os valores da rigidez hepática nos grupos A, em comparação aos grupos M e I. Os valores encontrados pela ET também apresentaram forte correlação com as diferentes formas clínicas. O valor de 0,92 e 0,79 AUROC com ponto de corte de 6,1 Kpa e 8,9 Kpa foram estabelecidos para a definição da presença da fibrose hepática e fibrose hepática significativa respectivamente. O estudo concluiu que a ET apresentou boa performance na detecção das formas avançadas da EM e que poderia ser utilizada na predição de complicações clínicas dos pacientes¹³⁵.

Os estudos citados acima utilizaram o método da ET em pacientes com EHE para avaliar a rigidez do fígado e verificar a sua efetividade na avaliação da fibrose periportal. No entanto, nenhum estudo ainda havia associado o uso da rigidez hepática e esplênica pela ET nesses pacientes. Em estudo pioneiro, realizado no Brasil em 2017, Veiga e cols.¹⁶ avaliaram os parâmetros de rigidez do fígado e do baço através da ET por Fibroscan® em 30 pacientes com EHE mansônica, e os seus respectivos dados ultrassonográficos e comparou os resultados da ET com outros dois grupos controle, um cirrótico por vírus C e um saudável. Os resultados mostraram que os pacientes com EHE apresentaram rigidez hepática significativamente maior que pacientes hígidos e menor que pacientes cirróticos (medianas de 9.7 Kpa vs. 3.7 Kpa vs. 27 kPa, respectivamente, $P < 0.001$). Pacientes com EHE apresentaram rigidez esplênica semelhante a pacientes cirróticos (66.4 Kpa vs. 69.1 Kpa respectivamente, $P = 0.78$)¹⁶. Esse estudo mostrou que a ET poderia, assim, auxiliar a ultrassonografia na diferenciação da HP relacionada à fibrose hepática pré- sinusoidal do paciente com EHE daquela causada pela cirrose hepática.

Estabelecer os valores de *cutoff* pela ET nos pacientes com EHE diferenciando os pacientes com EHE com e sem cirrose associada, sem a necessidade de biópsia seria de grande interesse sendo fundamental para a abordagem clínica. Pacientes com cirrose hepática associada à EHE apresentam maior risco de hepatocarcinoma e descompensação hepática com ascite, e também maior mortalidade durante o acompanhamento clínico¹³⁶. Esse diagnóstico é muitas vezes bastante difícil pelos métodos de imagem apenas. Muitas vezes, os pacientes com EHE podem apresentar alterações laboratoriais como o aumento de bilirrubinas e alteração no coagulograma que podem se sobrepor às alterações encontradas na cirrose⁵⁵. Nesse contexto, outros estudos para a estabelecer o papel da elastografia na EHE são muito desejáveis.

Nessa perspectiva, o presente trabalho pretende investigar o papel da elastografia transitória hepática e esplênica na diferenciação entre EHE e cirrose hepática, além de pesquisar fatores associados às medidas elastográficas no grupo EHE.

3.0 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a rigidez dos parênquimas hepático e esplênico por técnica de elastografia transitória em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar as medidas de rigidez do parênquima hepático e esplênico entre pacientes com EHE e grupo controle de pacientes com cirrose hepática por esteatohepatite não-alcoólica.
- Avaliar a associação entre rigidez do parênquima hepático e esplênico com dados demográficos, tempo de doença, comorbidades metabólicas, exames laboratoriais, trombose de veia porta e hemorragia digestiva alta no grupo EHE.
- Comparar os valores de rigidez hepática e esplênica por elastografia com parâmetros ultrassonográficos e com a classificação de Niamey no grupo EHE.

4.0 PARTICIPANTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal com inclusão prospectiva de pacientes, desenvolvido no ano de 2019 e 2020, no Ambulatório de Fígado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/EBSERH (HC/UFGM). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais - CAAE: 13550819.1.0000.5149.

4.1 Participantes

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (EHE) não-esplenectomizados, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 75 anos. Selecionaram-se, também, pacientes com diagnóstico de cirrose hepática compensada, Child-Pugh, A por esteatohepatite não-alcoólica (EHNA) comprovada por biópsia hepática.

Para diagnóstico da esquistossomose, foram utilizados história epidemiológica, exame parasitológico de fezes ou biópsia retal prévios indicativos de *S. mansoni* e histórico de tratamento para esquistossomose. A forma hepatoesplênica foi diagnosticada por US de abdome demonstrando fibrose periportal associada a sinais de hipertensão portal: circulação colateral, esplenomegalia ou varizes de esôfago. Para o diagnóstico de cirrose hepática por EHNA todos pacientes foram avaliados pela biópsia hepática, previamente realizada durante o acompanhamento ambulatorial regular, além da exclusão de outras causas de doença hepática. Os critérios gerais de exclusão foram: comorbidades clínicas graves como insuficiência cardíaca, doença renal crônica estádios IV e V, doença pulmonar crônica avançada e neoplasias malignas, além de gestação, infecção pelo HIV, hepatites B e C, outras doenças hepáticas associadas, portadores de marca-passo, uso de imunossupressores e uso de álcool > 20g de etanol/dia.

Os critérios de inclusão e exclusão de ambos os grupos estão sumarizados abaixo:

4.2 Critérios de inclusão:

- **Grupo EHE:**

- 1- Diagnóstico da forma hepatoesplênica da esquistossomose por USG de abdome demonstrando fibrose periportal associada a sinais de hipertensão portal: circulação colateral, esplenomegalia ou varizes de esôfago;
- 2- Ausência de esplenectomia;
- 3- Idade ≥ 18 anos e ≤ 75 anos;
- 4- Concordância em participar do estudo;
- 5- Assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

- **Grupo cirrose hepática:**

- 1- Diagnóstico histológico de cirrose hepática Child-Pugh A por EHNA
- 2- Idade ≥ 18 anos e ≤ 75 anos;
- 3- Concordância em participar do estudo;
- 4- Assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

4.3 Critérios de exclusão:

- 1- Comorbidades clínicas como insuficiência cardíaca, doença renal crônica estádios IV e V, doença pulmonar avançada, neoplasia maligna;
- 2- Gestação;
- 3- Infecção pelo HIV;
- 4- Portadores de marca-passo;
- 5- Uso atual de agentes imunossupressores;
- 6- Uso de álcool $> 20g$ de etanol/dia;
- 7- Hepatite B, C e outras doenças hepáticas associadas
- 8- Desistência em participar do estudo.

A amostra final do estudo contou com 29 pacientes do grupo EHE e 23 pacientes do grupo cirrose hepática por EHNA. O diagrama de seleção dos participantes está disposto abaixo.

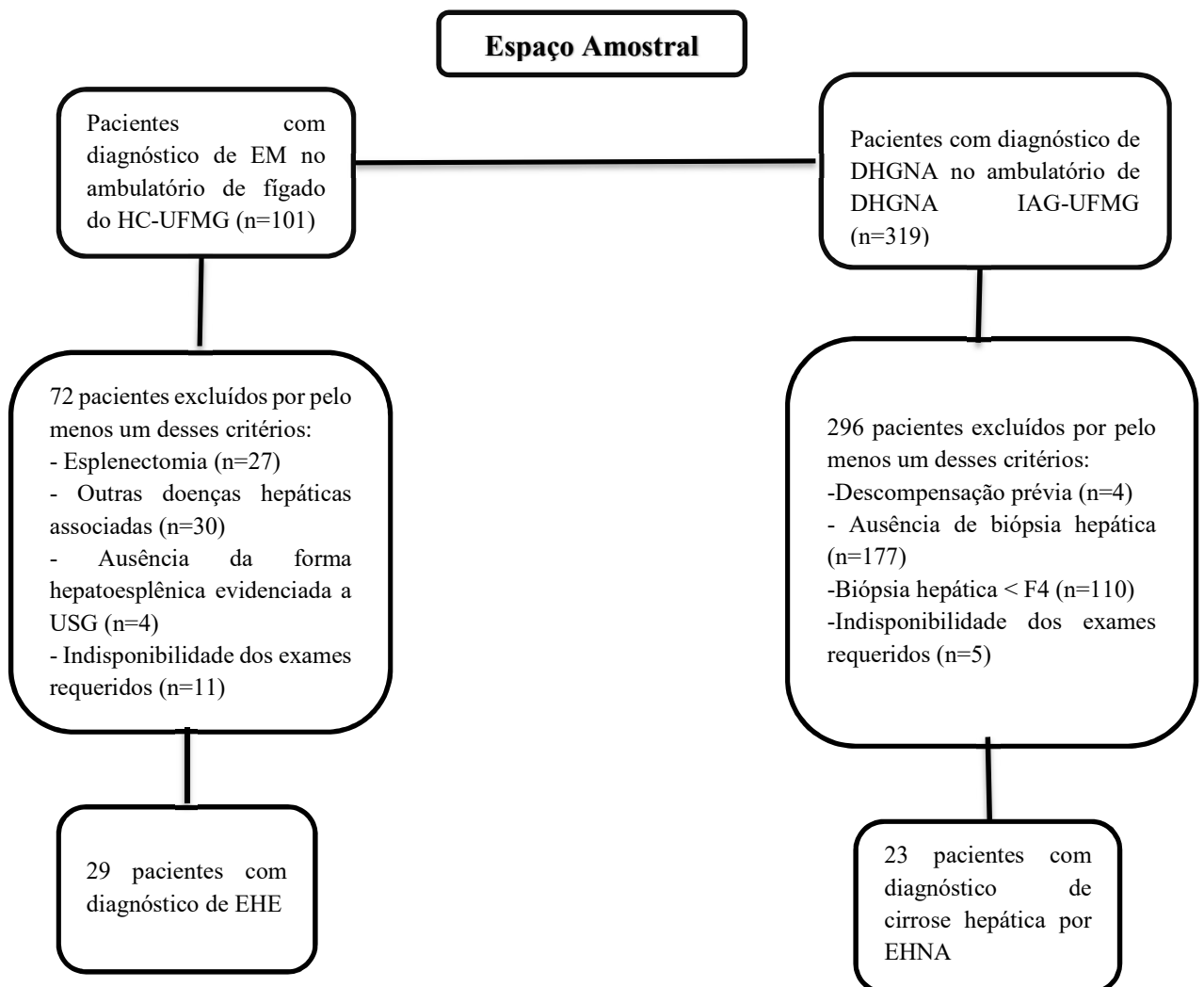


Figura 3: Fluxograma da seleção dos participantes do estudo

4.4 Dados clínicos e laboratoriais

Todos os participantes do estudo eram pacientes acompanhados e diagnosticados pelos hepatologistas do Ambulatório de Fígado do HC da UFG. Os dados clínicos e demográficos foram obtidos por meio das consultas médicas de acompanhamento e de revisão do prontuário médico. Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Central do HC da UFG para atendimento de rotina dos pacientes.

Dados clínicos coletados incluíram: sexo, idade, naturalidade, renda mensal, data do diagnóstico, medidas antropométricas (*i.e.*, peso, altura e índice de massa corporal), hábito de etilismo e

tabagismo, comorbidades associadas e medicamentos em uso. Os exames laboratoriais avaliados foram: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamil transferase (GGT), albumina, tempo de protrombina, razão normalizada internacional (RNI), bilirrubinas, hemograma completo, glicemia de jejum e colesterol total e frações. O intervalo entre a coleta de exames laboratoriais e a realização da elastografia hepática e da ultrassonografia abdominal foi menor que seis meses. Síndrome metabólica foi diagnosticada pelos critérios da *International Diabetes Federation* ¹³⁷.

4.5 Dados Ultrassonográficos

Todos pacientes do grupo EHE realizaram ultrassonografia do abdome superior com *doppler* de vasos hepáticos no Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da UFMG após jejum de pelo menos 8 horas antes do exame. Os exames foram realizados por dois operadores experientes cegos para dados clínicos e laboratoriais dos indivíduos, seguindo o mesmo protocolo estabelecido.

Os pacientes do grupo EHE foram avaliados por meio do protocolo de Niamey da OMS ^{106,107} para estadiamento da fibrose hepática, recebendo escores qualitativos: A (ausência de fibrose), B (imagem em céu estrelado, com focos ecogênicos difusos), C (ecos anelares e em haste de cachimbo), D (hiperecogenicidade junto à bifurcação portal), E (focos altamente ecogênicos se estendendo dos vasos portais para o parênquima) e F (bandas altamente ecogênicas se estendendo para a periferia do fígado e retraindo o parênquima subjacente). Foram obtidos, ainda, dados ultrassonográficos quantitativos: velocidade do fluxo em veia porta (VVP), índice de resistência de artéria hepática (IRAH), diâmetros dos lobos hepáticos direito e esquerdo, da veia mesentérica superior (DVM), da veia porta (DVP), do baço e da veia esplênica.

Todos os pacientes com cirrose hepática relacionada a EHNA foram submetidos a ultrassonografia hepática antes da ET pelo mesmo radiologista.

4.6 Elastografia transitória

Todos os pacientes de casos e controles foram submetidos à avaliação da ET por Fibroscan® (Echosens, Paris, França) para aquisição de rigidez hepática, rigidez do baço e parâmetro de atenuação controlada pelo fígado (CAP), após um período de jejum de 3 horas, por dois operadores

com grande experiência no método, cegos para dados clínicos e laboratoriais. O valor máximo de medição de rigidez do dispositivo é 75.0 Kpa. Os participantes foram posicionados em decúbito dorsal, com o braço direito em abdução máxima. Após a aplicação de pequena quantidade de gel condutor sobre a ponta da sonda, ela foi posicionada em espaço intercostal sobre o lobo direito do fígado, na interseção da linha axilar média e a linha paralela aos espaços intercostais que cruza o apêndice xifóide do esterno. Foram necessárias dez medições válidas, com taxa de sucesso (razão entre o número de medições válidas e o número de medições realizadas) maior ou igual a 60%, e amplitude interquartílica (IQR) inferior a 30% para que um exame fosse considerado adequado. O resultado da elastografia é a mediana dos valores de rigidez obtidos nas dez medições válidas¹¹. A elastografia esplênica segue exatamente os mesmos princípios da elastografia hepática, mudando-se somente o sítio de obtenção das medidas para espaço intercostal à esquerda e linha axilar posterior.

4.7 Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo *software Statistical Package for Social Sciences* versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, e as que tiveram distribuição gaussiana foram apresentadas como médias e desvio-padrão, enquanto aquelas com distribuição não-gaussiana foram descritas como medianas e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e percentuais. Nas análises univariadas, foram utilizados teste de qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas. Para variáveis contínuas com distribuição normal foi realizado o teste T de Student ou análise de variância (ANOVA) se a distribuição fosse normal e teste U de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis para comparação de medianas de variáveis numéricas entre variáveis categóricas. O teste de coeficiente de Spearman foi utilizado para avaliar correlação entre variáveis contínuas não-paramétricas. A sensibilidade, a especificidade e a razão de verossimilhança foram calculados usando a curva ROC (característica operacional do receptor). O valor de corte foi calculado pela distância mínima entre o ponto (0,1) e a curva ROC. O desempenho da ET foi avaliado como a área sob a curva ROC (AUROC). Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos.

5.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Schistosomiasis fact sheet [Internet]. Fact Sheets. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>
2. Nascimento GL, Domingues ALC, Ximenes RA de A, Itria A, Cruz LN, Oliveira MRF de. Quality of life and quality-adjusted life years of chronic schistosomiasis mansoni patients in Brazil in 2015. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2018 May 1;112(5):238–44. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article/112/5/238/5045443>
3. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet* [Internet]. 2014 Jun;383(9936):2253–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613619492>
4. Andrade Z. Schistosomiasis and liver fibrosis. *Parasite Immunol* [Internet]. 2009 Oct 7;31(11):656–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3024.2009.01157.x>
5. Lambertucci JR. Revisiting the concept of hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2014 Apr 11;47(2):130–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000200130&lng=en&tlng=en
6. Ferrari M, Coelho P, Antunes C, Tavares C, Da Cunha A. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: A controlled trial. *Bull World Health Organ*. 2003;81(3):190–6.
7. Katz N, Peixoto SV. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2000 Jun;33(3):303–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822000000300009&lng=pt&tlng=pt
8. Domingues A. Diagnóstico por imagem. In: Carvalho O, Coelho P, Lenzi H, editors. *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar*. 1st ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2008. p. 927–61.
9. Bogliolo L. The Anatomical Picture of the Liver in Hepato-Splenic Schistosomiasis

- Mansoni. *Ann Trop Med Parasitol* [Internet]. 1957 Mar 17;51(1):1–14. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00034983.1957.11685789>
10. Cheever AW. A Quantitative Post-Mortem Study of Schistosomiasis Mansoni in Man. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1968 Jan 1;17(1):38–64. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1968.17.38>
 11. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2003 Dec;29(12):1705–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562903010718>
 12. Friedrich–Rust M, Ong M, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 Apr;134(4):960-974.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850800108X>
 13. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* [Internet]. 2006 Dec;44(6):1511–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.21420>
 14. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan;67(1):134–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29489>
 15. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016 May;111(5):677–84. Available from: <http://journals.lww.com/00000434-201605000-00024>
 16. Veiga ZST, Villela-Nogueira CA, Fernandes FF, Cavalcanti MG, Figueiredo FA, Pereira JL, et al. Transient elastography evaluation of hepatic and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jun;29(6):730–5. Available from: <http://journals.lww.com/00042737-201706000-00017>
 17. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver

- cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Jan;26(1):164–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2010.06325.x>
18. Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, Bansal N, Singla V, Kumar A, et al. Spleen Stiffness in Patients With Cirrhosis in Predicting Esophageal Varices. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Jul;108(7):1101–7. Available from: <http://journals.lww.com/00000434-201307000-00016>
 19. Colecchia A, Colli A, Casazza G, Mandolesi D, Schiumerini R, Reggiani LB, et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Jun;60(6):1158–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827814001329>
 20. Brasil. Vigilância da Esquistossomose Mansoni - Diretrizes técnicas. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2014.
 21. Gomes Casavechia MT, de Melo G de AN, Da Silva Fernandes ACB, De Castro KR, Pedroso RB, Da Silva Santos T, et al. Systematic review and meta-analysis on *Schistosoma mansoni* infection prevalence, and associated risk factors in Brazil. *Parasitology* [Internet]. 2018 Jul 3;145(8):1000–14. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0031182017002268/type/journal_article
 22. Lambertucci JR. Acute schistosomiasis mansoni: revisited and reconsidered. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2010 Jul;105(4):422–35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000400012&lng=en&tlng=en
 23. Silva-Moraes V, Shollenberger LM, Siqueira LMV, Castro-Borges W, Harn DA, Grenfell RFQ e, et al. Diagnosis of *Schistosoma mansoni* infections: what are the choices in Brazilian low-endemic areas? *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2019;114. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762019000100200&tlng=en
 24. Szwarcwald CL, Souza Júnior PRB De, Marques AP, Almeida WDS De, Montilla DER. Inequalities in healthy life expectancy by Brazilian geographic regions: findings from the National Health Survey, 2013. *Int J Equity Health* [Internet]. 2016 Dec 17;15(1):141. Available from: <http://equityhealthj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-016-0432->

25. Katz N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses. 1 ed. Belo Horizonte: Centro de Pesquisa René Rachou; 2018. 76 p.
26. Elbaz T, Esmat G. Hepatic and Intestinal Schistosomiasis: Review. *J Adv Res* [Internet]. 2013 Sep;4(5):445–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2090123212001087>
27. Elliott DE. SCHISTOSOMIASIS. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 1996 Sep;25(3):599–625. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088985530570265X>
28. Nelwan ML. Schistosomiasis: Life Cycle, Diagnosis, and Control. *Curr Ther Res* [Internet]. 2019;91:5–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011393X19300098>
29. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* [Internet]. 2006 Sep;368(9541):1106–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606694403>
30. Souza FPC de, Vitorino RR, Costa A de P, Faria Júnior FC de, Santana LA, Gomes AP. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais , imunologia , patogênese e história natural. *Rev Bras Clínica Médica*. 2011;9(4).
31. Espírito-Santo M, Magalhães M, Mortari N, França F, Luna E, Gryscek R. Clinical-epidemiological and laboratory profiles of severe Schistosomiasis mansoni infections at a university hospital. *Clinics* [Internet]. 2018 Nov 1;73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137612/?report=classic>
32. Wang C-H, Chang C-H. Cercarial Dermatitis. *Tzu Chi Med J* [Internet]. 2008 Mar;20(1):63–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1016319008600105>
33. Visser LG, Polderman AM, Stuiver PC. Outbreak of Schistosomiasis Among Travelers Returning from Mali, West Africa. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1995 Feb 1;20(2):280–5. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/clinids/20.2.280>
34. Lambertucci J, Rayes A, Barata C, Teixeira R, Gerspacher-Lara R. Acute Schistosomiasis: Report on Five Singular Cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 1997 Sep;92(5):631–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761997000500013&lng=en&tlng=en

35. Ross AGP, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Apr 18;346(16):1212–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra012396>
36. Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2007 Mar;7(3):218–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309907700531>
37. Bottieau E, Clerinx J, de Vega MR, Van den Enden E, Colebunders R, Van Esbroeck M, et al. Imported Katayama fever: Clinical and biological features at presentation and during treatment. *J Infect* [Internet]. 2006 May;52(5):339–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445305002203>
38. Rocha MOC, Rocha RL, Pedroso ÊRP, Greco DB, Ferreira CS, Lambertucci JR, et al. Pulmonary manifestations in the initial phase of schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 1995 Aug;37(4):311–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651995000400005&lng=en&tlng=en
39. Lambertucci JR, Drummond SC, Voietta I, de Queiróz LC, Pereira PPN, Chaves BA, et al. An Outbreak of Acute *Schistosoma mansoni* Schistosomiasis in a Nonendemic Area of Brazil: A Report on 50 Cases, Including 5 With Severe Clinical Manifestations. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Jul 1;57(1):e1–6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit157>
40. Lucey DR, Maguire JH. Schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 1993 Sep;7(3):635–53.
41. Ferrari TCA, Moreira PRR, Cunha AS. Clinical characterization of neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni* and its treatment. *Acta Trop* [Internet]. 2008 Nov;108(2–3):89–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X08000909>
42. Carvalho E, Martins F, Oliveira R. A resposta imune na forma crônica da Esquistossomose mansoni. In: CARVALHO O, COELHO P, LENZI H, editors. *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2008. p. 701–16.
43. Cheever AW, Danner R, Mosimann JE, Kamel A, Elwi AM, Ismail, et al. *Schistosoma Mansoni* and *S. Haematobium* Infections in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1978 Jan 1;27(1):55–75. Available from:

<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1978.27.55>

44. Pereira TA, Syn W-K, Pereira FEL, Lambertucci JR, Secor WE, Diehl AM. Serum osteopontin is a biomarker of severe fibrosis and portal hypertension in human and murine schistosomiasis mansoni. *Int J Parasitol* [Internet]. 2016 Dec;46(13–14):829–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020751916302120>
45. Gryseels B, Polderman AM. Morbidity, due to schistosomiasis mansoni, and its control in Sub-Saharan Africa. *Parasitol Today* [Internet]. 1991 Jan;7(9):244–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/016947589190238J>
46. Gryseels B, Polderman AM. The morbidity of schistosomiasis mansoni in Maniema (Zaire). *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1987 Jan;81(2):202–9. Available from: [https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/0035-9203\(87\)90215-X](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/0035-9203(87)90215-X)
47. Suliman S, Homeida M, Nash T, Eltom I, Bennett JL, Ahmed S, et al. Morbidity Associated with Schistosoma Mansoni Infection as Determined by Ultrasound: A Study in Gezira, Sudan. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1988 Aug 1;39(2):196–201. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1988.39.196>
48. Burke ML, Jones MK, Gobert GN, Li YS, Ellis MK, McManus DP. Immunopathogenesis of human schistosomiasis. *Parasite Immunol* [Internet]. 2009 Apr;31(4):163–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3024.2009.01098.x>
49. Dunn MA, Kamel R. Hepatic schistosomiasis. *Hepatology* [Internet]. 1981 Nov;1(6):653–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.1840010615>
50. de Jesus AR, Silva A, Santana LB, Magalhães A, de Jesus AA, de Almeida RP, et al. Clinical and Immunologic Evaluation of 31 Patients with Acute Schistosomiasis mansoni. *J Infect Dis* [Internet]. 2002 Jan;185(1):98–105. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/324668>
51. Zheng B, Zhang J, Chen H, Nie H, Miller H, Gong Q, et al. T Lymphocyte-Mediated Liver Immunopathology of Schistosomiasis. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Feb 18;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00061/full>
52. Morais CNL de, Souza JR de, Melo WG, Aroucha ML, Miranda P, Domingues ALC, et al. Cytokine profile associated with chronic and acute human schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2008 Sep;103(6):561–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-

02762008000600009&lng=en&tlng=en

53. Andrade ZA, Bina JC. A patologia da forma h pato-esplênica da esquistossomose mansoni em sua forma avançada (estudo de 232 necrópsias completas). Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 1983 Sep;78(3):285–305. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761983000300007&lng=pt&tlng=pt
54. Magalhães F, Coutinho-Abath E. Lesões espl nicas iniciais na esquistossomose mansônica humana. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1960;2:251–9.
55. Freitas CRL, Barbosa Jr AA, Fernandes ALM, Andrade ZA. Pathology of the spleen in hepatosplenic schistosomiasis. Morphometric evaluation and extracellular matrix changes. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 1999 Nov;94(6):815–22. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761999000600019&lng=en&tlng=en
56. Maia MD, Lopes EPA, Ferraz  AB, Barros FMR, Domingues ALC, Ferraz EM. Evaluation of splenomegaly in the hepatosplenic form of mansonic schistosomiasis. Acta Trop [Internet]. 2007 Mar;101(3):183–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X07000459>
57. Correia HST, Domingues ALC, Lopes EPA, Morais CNL, Sarteschi C, Moura IMF. Níveis séricos de globulinas e a intensidade da fibrose hepática em pacientes com esquistossomose mansônica. Arq Gastroenterol [Internet]. 2009 Sep;46(3):194–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032009000300010&lng=pt&tlng=pt
58. Martinelli ALC. Hipertensão portal. In: Medicina. 2004.
59. Farias AQ, Kassab F, da Rocha ECV, dos Santos Bomfim V, Vezozzo DCP, Bittencourt PL, et al. Propranolol reduces variceal pressure and wall tension in schistosomiasis presinusoidal portal hypertension. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2009 Dec;24(12):1852–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2009.05912.x>
60. Vitorino R, Souza F, Costa A, Faria Júnior F, Santana L, Gomes A. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. Rev Soc Bras Clin Med. 2012;10(1):39–45.
61. Petroianu A. Tratamento cirúrgico da hipertensão porta na esquistossomose mansoni. Rev

- Soc Bras Med Trop [Internet]. 2003 Apr;36(2):253–65. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000200010&lng=pt&tlng=pt
62. Bierman WFW, Wetsteyn JCFM, Gool T. Presentation and Diagnosis of Imported Schistosomiasis: Relevance of Eosinophilia, Microscopy for Ova, and Serology. *J Travel Med* [Internet]. 2006 Mar 8;12(1):9–13. Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article-lookup/doi/10.2310/7060.2005.00003>
 63. Coltart CEM, Chew A, Storrar N, Armstrong M, Suff N, Morris L, et al. Schistosomiasis presenting in travellers: a 15 year observational study at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2015 Mar 1;109(3):214–20. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/tru195>
 64. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou X-N. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018 Dec 9;4(1):13. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-018-0013-8>
 65. Oliveira CA de. Considerações sobre o diagnóstico parasitológico da esquistossomose mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 1967 Feb;1(1):43–50. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86821967000100007&lng=pt&tlng=pt
 66. Oliveira EJ de, Kanamura HY, Dias LC de S, Soares LCB, Lima DMC, Ciaravolho RM de C. ELISA-IgM para diagnóstico da esquistossomose mansoni em área de baixa endemicidade. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2003 Feb;19(1):255–61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000100028&lng=pt&tlng=pt
 67. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in Schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 1972;14(6):397–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4675644>
 68. Coura JR, Conceicao MJ. Estudo Comparativo Dos Metodos De Lutz, Kato E Simoes Barbosa No Diagnostico Cropologico Da Esquistossomose Mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1974;8(3):153–8.
 69. Rabello A, Pontes L, Enk M, Montenegro S, Morais C. Diagnóstico parasitológico, imunológico e molecular da Esquistossomose mansoni. In: Carvalho O dos S, Coelho PMZ,

Lenzi HL, editors. *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2008. p. 895–925.

70. Hawkins KR, Cantera JL, Storey HL, Leader BT, de los Santos T. Diagnostic Tests to Support Late-Stage Control Programs for Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiases. Remais J V., editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Dec 22;10(12):e0004985. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004985>
71. Reis R, Ferreira A, Ferreira J, Salazar H. Esquistossomose mansoni: diagnostico pela biopsia retal e parasitologico em 100 casos selecionados. *Rev bras colo-proctol*. 1984;4(2):99–101.
72. Saiki R, Scharf S, Faloona F, Mullis K, Horn G, Erlich H, et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* (80-) [Internet]. 1985 Dec 20;230(4732):1350–4. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.2999980>
73. Cnops L, Tannich E, Polman K, Clerinx J, Van Esbroeck M. *Schistosoma* real-time PCR as diagnostic tool for international travellers and migrants. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2012 Oct;17(10):1208–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3156.2012.03060.x>
74. Veiga Z, Pereira JL, Pereira GH, Fernandes FF, Mariz DM. Métodos de imagem no diagnóstico de esquistossomose hepatoesplênica. 2013;32(1):32–6. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-7772/2013/v32n1/a4524.pdf>
75. Mincis M, Mincis R. Avanços no diagnóstico de fibrose hepática. *Einstein Educ Contin Saude*. 2009;7(4):178–80.
76. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Feb 15;344(7):495–500. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200102153440706>
77. Voietta I, Queiroz LC de, Andrade LM, Silva LCS, Fontes VF, Barbosa Jr A, et al. Imaging techniques and histology in the evaluation of liver fibrosis in hepatosplenic schistosomiasis mansoni in Brazil: a comparative study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2010 Jul;105(4):414–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000400011&lng=en&tlng=en
78. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using

- transient elastography. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Mar;56(3):696–703. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827811005538>
79. Kubašta M, Dušek J, Kubaštová B, Kodousek R. Needle Biopsy of the Liver in Schistosomiasis Mansoni. *Gastroenterology* [Internet]. 1965 Sep;49(3):280–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508519345408>
 80. Brandt CT, Domingues ALC, Vilela P, Sena A, Marques K, Giusti CF. Histomorphometry of hepatic portal fibrosis in patients with surgical schistosomiasis mansoni. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2002;17(suppl 1):7–10. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502002000700002&lng=en&tlng=en
 81. Cadranel J-F, Rufat P, Degos F. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey. *Hepatology* [Internet]. 2000 Sep;32(3):477–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2000.16602>
 82. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2003 Dec;38(6):ajhep09022. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.hep.2003.09.022>
 83. Zeybel M, Idilman R. Serum biomarkers for the evaluation of liver fibrosis: The need for better tests. *Turkish J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jun 29;29(4):377–8. Available from: turkjgastroenterol.org/en/serum-biomarkers-for-the-evaluation-of-liver-fibrosis-the-need-for-better-tests-135327
 84. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1293-1302.e4.
 85. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut* [Internet]. 2020 Feb 17;gutjnl-2018-317593. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2018-317593>
 86. Hou X ya, Ellis MK, McManus DP, Wang Y yuan, Li S da, Williams GM, et al. Diagnostic value of non-invasive bio-markers for stage-specific diagnosis of hepatic fibrosis in patients with advanced schistosomiasis japonica. *Int J Parasitol*. 2011;
 87. Ahmed Ismail K. Serum Hyaluronic Acid (HA) and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1(Sicam-1) as Non-Invasive Markers of Liver Fibrosis in Viral Hepatitis, Schistosomiasis mansoni and Co-infected Patients. *J Bacteriol Parasitol* [Internet].

- 2012;03(08). Available from: <https://www.omicsonline.org/serum-hyaluronic-acid-and-soluble-intercellular-adhesion-molecule-1-as-non-invasive-markers-of-liver-fibrosis-2155-9597.1000155.php?aid=9358>
88. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* [Internet]. 2005 Apr;42(1):S22–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827804006130>
 89. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* [Internet]. 2003 Jan;38:38–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827802004294>
 90. Liu T, Wang X, Karsdal MA, Leeming DJ, Genovese F. Molecular Serum Markers of Liver Fibrosis. *Biomark Insights* [Internet]. 2012 Jan 23;7:BMIS10009. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.4137/BMIS10009>
 91. Alkhouri N, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet? *Metabolism* [Internet]. 2016 Aug;65(8):1087–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049516000287>
 92. Barreto AVMS, Lacerda GAN de, Figueiredo AL de C, Diniz GTN, Gomes ECS, Domingues ALC, et al. Evaluation of serum levels of IL-9 and IL-17 in human *Schistosoma mansoni* infection and their relationship with periportal fibrosis. *Immunobiology* [Internet]. 2016 Dec;221(12):1351–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0171298516303400>
 93. Olveda DU, Inobaya M, Olveda RM, Vinluan ML, Ng S-K, Weerakoon K, et al. Diagnosing schistosomiasis-induced liver morbidity: implications for global control. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017 Jan;54:138–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216312085>
 94. Wu Y, Xu N, Hu J, Xu X, Wu W, Gao S, et al. A simple noninvasive index to predict significant liver fibrosis in patients with advanced schistosomiasis japonica. *Parasitol Int* [Internet]. 2013 Jun;62(3):283–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383576913000263>
 95. Silva LCS, Andrade LM, Queiroz LC de, Voieta I, Azeredo LM, Antunes CMF, et al. *Schistosoma mansoni*: magnetic resonance analysis of liver fibrosis according to WHO patterns for ultrasound assessment of schistosomiasis-related morbidity. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2010 Jul;105(4):467–70. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000400019&lng=en&tlng=en

96. Marinho CC, Bretas T, Voieta I, Queiroz LC de, Ruiz-Guevara R, Teixeira AL, et al. Serum hyaluronan and collagen IV as non-invasive markers of liver fibrosis in patients from an endemic area for schistosomiasis mansoni: a field-based study in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2010 Jul;105(4):471–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000400020&lng=en&tlng=en
97. Sinkala E, Kapulu MC, Besa E, Zyambo K, Chisoso NJ, Foster GR, et al. Hepatosplenic schistosomiasis is characterised by high blood markers of translocation, inflammation and fibrosis. *Liver Int* [Internet]. 2016 Jan;36(1):145–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.12891>
98. Barreto AVMS, Alecrim VM, Medeiros TB de, Domingues ALC, Lopes EP, Martins JRM, et al. New index for the diagnosis of liver fibrosis in Schistosomiasis mansoni. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2017 Mar;54(1):51–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032017000100051&lng=en&tlng=en
99. Medeiros TB, Domingues ALC, Luna CF, Lopes EP. Correlation between platelet count and both liver fibrosis and spleen diameter in patients with schistosomiasis mansoni. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2014 Mar;51(1):34–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032014000100034&lng=en&tlng=en
100. Masi B, Perles-Barbacaru T-A, Bernard M, Viola A. Clinical and Preclinical Imaging of Hepatosplenic Schistosomiasis. *Trends Parasitol* [Internet]. 2020 Feb;36(2):206–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471492219302983>
101. Homeida M, Abdel-Gadir AF, Cheever AW, Bennett JL, Arbab BMO, Ibrahim SZ, et al. Diagnosis of pathologically confirmed Symmers' periportal fibrosis by ultrasonography: A prospective blinded study. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;
102. Richter J, Domingues ALC, Barata CH, Prata AR, Lambertucci JR. Report of the Second Satellite Symposium on Ultrasound in Schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2001 Sep;96(suppl):151–6. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762001000900023&lng=en&tlng=en

103. Machado MM, Rosa ACF, Oliveira IRS, Cerri GG. Aspectos ultrassonográficos da esquistossomose hepatoesplênica. *Radiol Bras* [Internet]. 2002;35(1):41–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842002000100008&lng=pt&tlng=pt
104. Cerri GG, Alves VAF, Magalhães A. Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestations. *Radiology* [Internet]. 1984 Dec;153(3):777–80. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.153.3.6387793>
105. Pereira LMMB, Domingues ALC, Spinelli V, McFarlane IG. Ultrasonography of the liver and spleen in Brazilian patients with hepatosplenic schistosomiasis and cirrhosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1998 Nov;92(6):639–42. Available from: [https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/S0035-9203\(98\)90794-5](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/S0035-9203(98)90794-5)
106. Richter J, Campagne G, Hatz G, Berquist NR, Jenkins JM. *ULTRASOUND IN SCHISTOSOMIASIS A Practical Guide to the Standardized Use of Ultrasonography for the Assessment of Schistosomiasis-related Morbidity*. World Heal Organ. 1996;
107. Richter J, Hatz C, Campagne G, Bergquist NR, Jenkins JM, Diseases UBSP for R and T in T. *Ultrasound in schistosomiasis : a practical guide to the standard use of ultrasonography for assessment of schistosomiasis-related morbidity: Second international workshop, October 22-26 1996, Niamey, Niger / editors: J. Richter ... [et al.]* [Internet]. Revised an. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66535>
108. Lambertucci JR, Silva LCDS, Antunes CM. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index and blood platelet count are good markers for fibrosis evaluation in schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2007 Oct;40(5):599–599. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822007000500023&lng=en&tlng=en
109. Sah VK, Wang L, Min X, Rizal R, Feng Z, Ke Z, et al. Human schistosomiasis: A diagnostic imaging focused review of a neglected disease. *Radiol Infect Dis* [Internet]. 2015 Nov;2(3):150–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352621115000881>

110. Bezerra AS de A, D'Ippolito G, Caldana RP, Cecin AO, Szejnfeld J. Avaliação hepática e esplênica por ressonância magnética em pacientes portadores de esquistossomose mansônica crônica. *Radiol Bras* [Internet]. 2004 Oct;37(5):313–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842004000500003&lng=pt&tlng=pt
111. Bezerra ASA, D'Ippolito G, Caldana RP, Cecin AO, Ahmed M, Szejnfeld J. Chronic hepatosplenic schistosomiasis mansoni: magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography findings. *Acta radiol* [Internet]. 2007 Mar 30;48(2):125–34. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1080/02841850601105833>
112. Scortegagna Junior E, Leão ARDS, Santos JEM, Sales DM, Shigueoka DC, Aguiar LAK de, et al. Avaliação da concordância entre ressonância magnética de ultra-sonografia na classificação de fibrose periportal em esquistossomóticos, segundo a classificação de Niamey. *Radiol Bras* [Internet]. 2007 Oct;40(5):303–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842007000500005&lng=pt&tlng=pt
113. Chang PE. Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;7(1):91. Available from: <http://www.wjgnet.com/2150-5349/full/v7/i1/91.htm>
114. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Aug;67(2):399–411. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827817300715>
115. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Mar;37(3):544–55.
116. Hoodeshenas S, Yin M, Venkatesh SK. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Current Update. *Top Magn Reson Imaging*. 2018 Oct;27(5):319–33.
117. Haberal KM, Turnaoğlu H, Özdemir A, Uslu N, Haberal Reyhan AN, Moray G, et al. Liver Stiffness Measurements Using Acoustic Radiation Force Impulse in Recipients of Living-Donor and Deceased-Donor Orthotopic Liver Transplant. *Exp Clin Transplant* [Internet]. 2017 Aug 24; Available from: http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi_id=10.6002/ect.2017.0002
118. Lollert A, Hoffmann C, Lache M, König J, Brixius-Huth M, Hennermann JB, et al. Acoustic

- radiation force impulse point shear wave elastography of the liver and spleen in patients with Gaucher disease type 1: Correlations with clinical data and markers of disease severity. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2020 Jun;130(2):140–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719220300780>
119. Gharibvand M, Asare M, Motamedfar A, Alavinejad P, Momeni M. Ultrasound shear wave elastography and liver biopsy to determine liver fibrosis in adult patients. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2020 Feb;9(2):943. Available from: <http://www.jfmpc.com/text.asp?2020/9/2/943/279322>
 120. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, Filice C. Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2014 Feb;33(2):197–203. Available from: <http://doi.wiley.com/10.7863/ultra.33.2.197>
 121. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* [Internet]. 2008 May;48(5):835–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827808001232>
 122. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010 Nov;36(11):1825–35.
 123. Carvalhana S, Leitão J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. *Liver Int* [Internet]. 2014 Jul;34(6):e111–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.12305>
 124. de Lédininghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart J-B, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* [Internet]. 2014 May;60(5):1026–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827813008866>
 125. Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* [Internet]. 2015 Jul;63(1):237–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815002597>

126. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2015 Oct;62(4):1101–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.27844>
127. Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* [Internet]. 2009 Feb;29(2):242–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2008.01802.x>
128. Shi K-Q, Fan Y-C, Pan Z-Z, Lin X-F, Liu W-Y, Chen Y-P, et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* [Internet]. 2013 Jan;33(1):62–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.12003>
129. Sporea I. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011;17(17):2206. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i17/2206.htm>
130. Esmat G, Elsharkawy A, El Akel W, Fouad A, Helal K, Mohamed MK, et al. Fibroscan of chronic HCV patients coinfecting with schistosomiasis. *Arab J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Sep;14(3):109–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687197913001172>
131. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 Feb;128(2):343–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508504020293>
132. Shiha G, Samir W, Soliman R, Elbasiony M, Ahmed N, Helmy A. Transient elastography (FibroScan) is not useful in the diagnosis of schistosomal hepatic fibrosis. *Med J Viral Hepat* [Internet]. 2016 Jun 1;1(2):1–10. Available from: https://mjvh.journals.ekb.eg/article_4568.html
133. Wu S, Tseng Y, Xu N, Yin X, Xie X, Zhang L, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with advanced schistosomiasis japonica. *Parasitol Int* [Internet]. 2018 Jun;67(3):302–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383576917302192>

134. Santos J, Batista AD, Vasconcelos CM, Lemos R, Junior VR, Dessein A, et al. Liver ultrasound elastography for the evaluation of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: A cross-sectional study. Junghanss T, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2018 Nov 16;12(11):e0006868. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0006868>
135. Lima LMST de B, Lacet CMC, Parise ER. Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with schistosomiasis mansoni. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 2020 Jun 2; Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/advance-article/doi/10.1093/trstmh/traa035/5850365>
136. Lambertucci J, Silva L, Voieta I. Esquistossomose e doenças associadas. In: Carvalho O, Coelho P, Lenzi H, editors. Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. 1st ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2008. p. 789–806.
137. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . Circulation. 2009 Oct;120(16):1640–5.

6.0 ARTIGO

LIVER STIFFNESS CAN DIFFERENTIATE HEPATOSPLENIC SCHISTOSOMIASIS FROM LIVER CIRRHOSIS AND SPLEEN STIFFNESS IS ASSOCIATED WITH MORE SEVERE HEPATOSPLENIC SCHISTOSOMIASIS

Catherine Ferreira da Silva¹, Mateus Jorge Nardelli¹, Fernanda Aziz Barbosa¹, Humberto Oliva Galizzi¹, Tereza Cristina Minto Fontes Cal³, Teresa Cristina Abreu Ferrari^{1,2}, Luciana Costa Faria^{1,2}, Claudia Alves Couto^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

²Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

³Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

Corresponding author:

Claudia Alves Couto, MD, PhD

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Alfredo Balena 110, 30130-100, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

+55 31 3307-9300; clalcouto@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the role of transient elastography (TE) in differentiating hepatosplenic schistosomiasis (HSS) from nonalcoholic steatohepatitis (NASH) liver cirrhosis, and the factors associated with liver and spleen stiffness in HSS. **Method:** A cross-sectional study included patients with HSS mansoni (n=29) and biopsy-proven liver cirrhosis due to NASH classified as Child-Pugh A without prior decompensation (n=23). Liver and spleen stiffness and controlled attenuation parameter (CAP) were assessed using TE. HSS was diagnosed by abdominal ultrasonography according to the Niamey protocol. **Results:** HSS subjects presented lower median liver stiffness (9.6 vs. 21.3 Kpa, $p < 0.001$) and liver CAP (229 vs. 274 dB/m, $p = 0.010$) than cirrhosis subjects, in addition to higher median spleen stiffness (73.5 vs. 42.2 Kpa, $p = 0.002$). The AUROC for detecting cirrhosis by LS was 0.947 (95% confidence interval 0.89-1.00, $p < 0.001$), with optimal cutoff of 11.75 Kpa. In HSS subjects, the presence of the following clinical variables was associated with higher SS: diabetes mellitus ($p = 0.036$), metabolic syndrome ($p = 0.043$), esophageal varices ($p = 0.001$), portal vein thrombosis ($p = 0.047$) and history of previous variceal bleeding ($p = 0.011$). Selecting only HSS patients without portal vein thrombosis, history of upper variceal bleeding was associated with higher SS ($p = 0.018$). The Niamey categories were not associated with LS ($p = 0.676$) or SS ($p = 0.504$). **Conclusion:** LS and SS were different between patients with HSS and cirrhosis due to NASH, suggesting that TE can play a role in differentiating these two conditions, especially by LS assessment. SS may be further investigated for predicting clinical features and complications in HSS.

Keywords: schistosomiasis; hepatosplenic schistosomiasis; liver cirrhosis; steatohepatitis; transient elastography; Fibroscan.

INTRODUCTION

Schistosomiasis is a tropical infectious disease caused by the trematode *Schistosoma sp* (1). In Brazil, 1.5 million people are estimated to be at risk of infection with *Schistosoma mansoni*, with an annual average of 500 deaths (2). Patients from endemic areas frequently present chronic infection and may develop hepatosplenic schistosomiasis (HSS), which is one of the most severe clinical forms (3).

HSS is characterized by periportal fibrosis associated with portal hypertension. Differently from cirrhosis, liver parenchyma and function are usually preserved and splenomegaly, esophagogastric varices and upper variceal bleeding (UVB) in HSS are due to pre-sinusoidal portal hypertension (3,4). Although presenting distinct physiopathology and morphology, it may be difficult to differentiate liver fibrosis due to HSS from that due to cirrhosis in clinical practice (5,6), since imaging methods present some limitations for this purpose (6-9).

Abdominal ultrasonography is the most used method to assess liver fibrosis in HSS, especially using the Niamey criteria (10); however, it is operator-dependent, and expertise in schistosomiasis' protocols are required (11). Thus, liver biopsy remains the gold standard to evaluate HSS-related fibrosis, but it is an invasive procedure with possible complications; moreover, insufficient sampling is common due to the irregular pattern of schistosomiasis fibrosis distribution (8,12). When compared to histological evaluation, imaging techniques are reliable to define the presence of periportal fibrosis, but fail in grading its intensity (8). Furthermore, despite ultrasonography is a valid technique for assessing patients with HSS, it is not reliable for assessing periportal fibrosis when there is concomitantly another chronic liver disease of a different cause (9).

Therefore, noninvasive tests for evaluating liver fibrosis in HSS are under investigation, such as transient elastography (TE), which has been used to predict cirrhosis based on liver stiffness measurement (13). Previous studies have shown that liver stiffness measurements are distinct between patients with HSS, hepatitis C cirrhosis and healthy controls (14), and seems to be effective in diagnosing and grading fibrosis in HSS (15). However, TE has not yet been validated in schistosomiasis and its role in differentiating cirrhosis from HSS-related fibrosis is still unclear since cutoff values have not yet been defined.

The aims of this study were to investigate liver and spleen stiffness by TE in HSS patients, to compare them to those in subjects with liver cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), and to investigate factors associated with liver and spleen stiffness in HSS patients.

MATERIALS AND METHODS

Study design and subjects selection

A cross-sectional study was conducted at the hepatology outpatient clinic from the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil. Individuals who attended the clinic between 2019 and 2020 were consecutively enrolled.

The inclusion criteria in the HSS group were non-splenectomized patients with the diagnosis of HSS, aged between 18 and 75 years. Schistosomiasis was diagnosed based on epidemiological risk, and previous pharmacological treatment or previous presence of eggs in stool parasitological examination or in rectal biopsy. The hepatosplenic form was defined by abdominal ultrasonography suggestive of periportal fibrosis according to the Niamey criteria (10) associated with portal hypertension signs; i.e., splenomegaly, portal collateral circulation or esophageal varices. The group of cirrhotic patients comprised individuals with biopsy-proven liver cirrhosis due to NASH (16) classified as Child-Pugh A, without any prior decompensation, aged between

18 and 75 years. Exclusion criteria for both groups were severe clinical comorbidities as heart failure, advanced chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, malign neoplasm, pregnancy, HIV infection and other causes of liver disease, such as viral hepatitis, alcohol consumption >20 g/day for women and >30g/day for men, autoimmune liver disorders, hereditary hemochromatosis, alpha-1-antitrypsin deficiency and Wilson's disease.

The study was approved by the institutional ethics committee (CAAE: 13550819.1.0000.5149) and all included patients agreed in participating and signed the informed consent form.

Clinical and laboratory data

Clinical data were obtained by interviewing the participants during follow-up medical appointment and reviewing the medical records. Data collected included: metabolic comorbidities, history of previous UVB and UVB in the last year. Obesity was defined as body mass index ≥ 30 kg/m². Diabetes and metabolic syndrome were diagnosed according to the American Diabetes Association (17); and International Diabetes Federation (18) criteria, respectively. Laboratory exams included serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase, albumin, prothrombin time, bilirubin, complete blood count, fasting glucose, total cholesterol and lipoproteins.

Ultrasonographic evaluation

All patients with HSS underwent upper abdominal ultrasonography with doppler of hepatic vessels at our institution's radiology service after eight hours fasting. Exams were performed by two operators blinded to clinical and laboratory data. The patients were evaluated according to the World Health Organizations' Niamey protocol (10) for schistosomiasis-related liver fibrosis

assessment and were classified by qualitative scores: A (normal structure), B (diffuse echogenic foci), C (highly echogenic ‘ring echoes’, ‘pipe stems’), D (highly echogenic ‘ruff’ around portal bifurcation and main stem), E (highly echogenic ‘patches’ extending from main portal vein and branches into the parenchyma) and F (highly echogenic ‘bands’ and ‘streaks’, extending from the main portal vein and its bifurcation to the liver surface). Ultrasonographic measurements registered were portal vein flux velocity, hepatic artery resistance index, and diameters of the hepatic lobes, superior mesenteric vein, portal vein, spleen and splenic vein. Portal vein thrombosis was diagnosed by doppler evaluation.

All patients with NASH-related liver cirrhosis underwent liver ultrasonography before TE by the same radiologist.

Transient elastography evaluation

All the participants with HSS and liver cirrhosis underwent TE evaluation using Fibroscan® (Echosens, Paris, France) for acquisition of liver stiffness, spleen stiffness and liver controlled attenuation parameter (CAP). The device’s maximal value of stiffness measurement was 75.0 Kpa. Two experienced operators, blinded to clinical and laboratorial data, performed the exam in patients with at least three hours on fasting. For liver assessment, subjects assumed dorsal decubitus position with the right arm on maximal abduction. Probe size M was utilized in non-obese patients, and probe XL, in obese subjects. After covering the probe tip with gel, it was placed over the right liver lobe through the intercostal space at the intersection of the anterior axillary line with the line that crossed the xiphoid appendix. The exam was considered adequate when 10 valid measurements were performed with success rate $\geq 60\%$ and interquartile range $< 30\%$ of the median value. Liver stiffness was defined by the median value of the obtained measurements (13). For

spleen assessment, the method was the same; however, the probe was positioned on the intercostal space at the intersection of the posterior axillary line with the line that crossed the xiphoid appendix.

Statistical analysis

Analyses were performed using the software SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Continuous variables were assessed for normal distribution by the Shapiro-Wilk test, and those with gaussian distribution were expressed as mean \pm standard deviation (SD), whereas those with skewed distribution were described as median and interquartile range (IQR). Categorical variables were expressed as absolute numbers and percentages. For univariate analysis of categorical variables, we utilized the chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. For continuous variables, we compared the data using the Student t-test or analysis of variance (ANOVA) if distribution was normal; and the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test for skewed data. Spearman coefficient correlation was utilized for evaluating correlation between skewed distributed continuous variables. Sensitivity, specificity and likelihood ratios (LRs) values were calculated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. Cutoff value was defined by the point on the curve with minimum distance from the left-upper corner of the unit square. The accuracy of TE was evaluated as the area under ROC curve (AUROC). P-values <0.05 were considered significant.

RESULTS

Participant characteristics

From 101 patients with HSS, 29 were included in the study after meticulous selection (**Figure 1**). Individuals were predominantly of the male sex (63.3%), with a median age of 52 (IQR 42-55) years, and had been diagnosed with HSS 15.5 (IQR 11-19) years previously. Portal vein

thrombosis was observed in 8 (27.6%) subjects. The main characteristics of HSS participants are shown in **Table 1**.

The group of NASH-related hepatic cirrhosis included 23 patients. All of them had the diagnosis confirmed by liver biopsy and were classified as Child-Pugh A, without prior decompensation (**Figure 1**). Five subjects (21.7%) were of male sex and the mean age was 62.1 ± 7.4 years. The main characteristics of NASH-cirrhotic participants are shown in **Table 1**. From those, 8/20 (40.0%) had esophageal varices and, based on ultrasonographic evaluation, 7/17 (41.1%) presented splenomegaly. Data on esophageal varices, splenomegaly and metabolic syndrome were not available for 3, 6 and 6 cirrhotic patients, respectively.

Comparing the two groups according to the clinical and laboratory data (**Table 1**), we observed that HSS patients were younger (median age 52 vs. 63 years, $p < 0.001$), with higher frequency of male sex (63.3% vs. 21.7%, $p = 0.004$) and lower body mass index (26.5 ± 3.7 vs. 31.8 ± 5.2 kg/m², $p < 0.001$). Additionally, HSS individuals presented lower frequencies of diabetes mellitus (20.7% vs. 82.6%, $p < 0.001$) and metabolic syndrome (13.8% vs. 94.1%, $p < 0.001$).

Transient elastography of liver and spleen

All the participants with HSS underwent TE of the liver and spleen with valid results. Mean liver stiffness measurement was 9.8 ± 3.1 Kpa, ranging from 4.5 to 18.4 Kpa; median spleen stiffness measurement was 73.5 (IQR 45.3-75.0) Kpa, ranging from 20.0 to 75.0 Kpa; and median liver CAP was 229 (IQR 192-267) dB/m, ranging from 100-313 dB/m.

All the participants with liver cirrhosis underwent TE, which presented a median liver stiffness of 21.3 (IQR 14.0-23.1; range, 11.1-50.5) Kpa. Spleen stiffness could not be determined in 6 patients, because of invalid measures >60%. Mean spleen stiffness and CAP measurement were 43.6 ± 16.4 (range 18.5-75.0) Kpa and 272.6 ± 56.9 (range 201-400) dB/m, respectively.

Percentiles values of TE assessment in both groups are described in **Table S1**.

Comparing the groups, it was observed that HSS subjects presented lower median values of liver stiffness (9.6 vs. 21.3 Kpa, $p < 0.001$) and CAP (229.0 vs. 274 dB/m, $p = 0.010$), in addition to higher median values of spleen stiffness (73.5 vs. 42.2 Kpa, $p = 0.002$). These results are described in **Table 2** and **Figure 2**.

Accuracy of TE in distinguishing liver cirrhosis from HSS

In order to evaluate the diagnostic accuracy of TE in distinguishing liver cirrhosis from HSS-related fibrosis, we constructed a ROC curve taking into account liver stiffness measurements. The AUROC was 0.947 (95% confidence interval [95%CI] 0.89-1.00, $p < 0.001$), and the best cutoff value was 11.75 Kpa, which was associated with a 95.7% (95%CI 78.0-99.9%) sensitivity, 79.3% (95%CI 60.3-92.0%) specificity, 4.62 positive LR (95%CI 2.26-9.48) and 0.05 negative LR (95%CI 0.01-0.38) (**Figure 3**).

Factors associated with elastography parameters in HSS group

Subjects' sex was not associated with liver ($p = 0.110$) nor spleen ($p = 0.346$) stiffness in HSS group. TE parameters also did not correlate with patients' age or time since the HSS diagnosis. We also analyzed the association between liver and spleen stiffness with the following clinical data: presence of diabetes mellitus, arterial hypertension, metabolic syndrome, portal vein thrombosis, esophageal varices and history of previous UVB (**Table 3**). The presence or absence of these variables was not associated with liver stiffness measurements. However, higher median spleen stiffness was associated with the diagnosis of diabetes *mellitus* (75.0 vs. 66.4 Kpa, $p = 0.036$), metabolic syndrome (75.0 vs. 69.1 Kpa, $p = 0.043$), esophageal varices (75.0 vs. 34.9 Kpa,

p = 0.001), portal vein thrombosis (75.0 vs. 66.4 Kpa, p = 0.047) and history of previous UVB (75.0 vs. 46.4 Kpa, p = 0.011).

Laboratory exams analysis demonstrated that liver stiffness measurement was negatively correlated with platelet count (r = -0.609, p <0.001), whereas spleen stiffness did not correlate with any laboratory parameter.

When analyzing liver CAP values in HSS, we observed that CAP measurement correlated with body mass index (r = 0.484, p = 0.008) and spleen stiffness measurement (r = 0.378, p = 0.043).

Factors associated with previous UVB in HSS group

From the total subjects with HSS, 18 (62.1%) presented history of previous UVB and from these, 4 (13.8%) presented UVB in the last year. Since only a few patients presented UVB during last year, we could only analyze factors associated with history of recent UVB.

There was no association between previous UVB and the following clinical variables: diabetes mellitus (p = 0.362), arterial hypertension (p = 0.240), metabolic syndrome (p = 0.646) and portal vein thrombosis (p = 0.110).

As stated above, patients with previous UVB presented higher median values of spleen stiffness (75.0 vs. 46.4 Kpa, p = 0.011) than those without this complication. On the other hand, there was no difference regarding liver stiffness measurements (**Table 3**). Selecting only HSS patients without portal vein thrombosis, subjects with history of UVB still presented higher values of spleen stiffness – 75.0 (IQR 63.9-75.0) vs. 44.6 (IQR 31.5-70.2) Kpa (p = 0.018) – when compared to those without previous bleeding. There was no difference regarding liver stiffness measurements (11.0 ± 4.1 vs. 9.4 ± 1.4 Kpa, p = 0.252).

Association between TE parameters and ultrasonographic assessment in HSS group

The subjects were classified according to the Niamey criteria into the following patterns: A (0%), B (0%), C (0%), D (27.6%), E (37.9%) and F (34.5%). There was no association between the Niamey patterns and liver ($p = 0.776$) or spleen ($p = 0.504$) stiffness. Mean liver stiffness was the following for each category: D $9.2 (\pm 2.5)$ Kpa, E $9.7 (\pm 3.2)$ Kpa and F $10.5 (\pm 3.5)$ Kpa, $p = 0.676$. Median spleen stiffness was the following for each category: D, 71.3 (IQR 48.2-75.0) Kpa; E, 72.0 (IQR 33.8-75.0) Kpa; F, 75.0 (IQR 54.3-75.0) Kpa ($p = 0.504$) (**Table S2**).

Ultrasonography quantitative measurements were analyzed for correlation with elastography parameters (**Table S3**). The only significant correlation was between liver stiffness measurement and hepatic artery resistance index ($r = 0.489$, $p = 0.007$).

DISCUSSION

This study demonstrated that liver and spleen stiffness measurements are different between individuals with HSS and cirrhosis due to NASH; thus, TE may play a role in differentiating these two conditions, especially by liver stiffness assessment. Furthermore, in the HSS group, higher values of spleen stiffness were associated with the presence of metabolic comorbidities, esophageal varices, portal vein thrombosis and history of previous UVB, which can suggest that spleen stiffness may be associated with higher levels of portal hypertension in HSS.

In clinical practice, it may be difficult to differentiate portal hypertension due to liver cirrhosis from that secondary to HSS (5,6). Usually, HSS clinical presentation is predominantly composed by signs and symptoms of portal hypertension and hypersplenism, whereas hepatocellular failure is absent (1,3). However, some patients with HSS can develop collateral portal shunts that cause hyperbilirubinemia and coagulation tests abnormalities (3,5), which may suggest association with liver cirrhosis, especially when there are risk factors for additional liver

injury, such as chronic viral hepatitis, alcohol intake, metabolic syndrome, portal vein thrombosis or multiple episodes of UVB which can cause ischemic liver injury (19,20). Imaging methods for differentiating these two conditions present limitations (6-9), while the gold standard is liver biopsy. In some cases, when concomitant cirrhosis is diagnosed, its etiology remains unknown and it is considered cryptogenic cirrhosis associated with HSS. In fact, it has been described that NASH is a potential underlying cause of cryptogenic cirrhosis (21,22). We compared TE parameters between patients with HSS and cirrhosis due to NASH and showed that these groups present different elastography patterns, when they occur in isolation. Additional studies are needed to define the elastography patterns of HSS associated with cirrhosis of different causes.

We evaluated the diagnostic accuracy of TE in distinguishing liver cirrhosis from HSS-related fibrosis. The AUROC suggests that this diagnostic test is accurate for its purpose, with an optimal cutoff of 11.75 Kpa. The high sensitivity found for this threshold suggests that HSS is improbable when liver stiffness is above this threshold. On the other hand, liver cirrhosis individuals might sometimes present such lower liver stiffness values, thus, deserving further investigation. The small sample size is responsible for the relatively high width of the 95% CI for these indexes. Instead of calculating predictive values, we determined LR_s, because predictive values should be calculated based on the disease's prevalence or pre-test probability, which is artificial in our study. The positive LR was moderate for this test; however, the negative LR suggests that an individual with liver stiffness lower than the cutoff have 20 times more chance of having HSS than cirrhosis, obviously considering the appropriate context. TE seems to be a potential method for differentiating these two conditions based on liver stiffness.

Few authors have investigated TE in HSS subjects. In the studies in which liver stiffness was analyzed in patients co-infected chronically with hepatitis C virus and schistosoma, fibrosis was staged using the criteria defined for its quantification in chronic hepatitis C. In these studies,

it was uncertain if schistosomiasis impacted in fibrosis staging (23,24). In another study, elastography was performed in subjects with pure HSS. Liver stiffness was described, for the first time in this group, with a mean measurement of 9.4 (± 5.5) Kpa – ranging from 3.5 to 30.0 Kpa (25). The first Brazilian study in which TE in HSS was investigated found a median liver stiffness of 9.7 (range, 3.5-75.0) Kpa and spleen stiffness of 66.4 (range, 25.0-75.0) Kpa; both values were significantly different from those measured in healthy controls and in cirrhosis due to chronic hepatitis C virus (14). Another recent study in Brazil demonstrated HSS median liver stiffness of 10.6 (ranging from 5.5-65.3) Kpa (15). Our investigation corroborated these previous TE assessments in HSS by demonstrating similar mean liver stiffness of 9.8 ± 3.1 (range, 4.5-18.4) Kpa, and median spleen stiffness of 73.5 (range, 20.0-75.0) Kpa. We also described liver CAP, for the first time, in HSS, with a median value of 229 (range, 100-313) dB/m.

Ultrasonography is the first choice imaging exam for evaluating schistosome liver fibrosis. In order to establish a protocol for its assessment, the World Health Organization published the Niamey criteria (10), which classifies fibrosis into five categories. Similarly to our results, a previous Brazilian investigation did not demonstrate association between the Niamey classification and TE parameters (14). However, a recent study was able to find such association after redefining Niamey criterion pattern A as absence of fibrosis, and regrouping patterns B, C and D into mild to moderate fibrosis, and patterns E and F into severe fibrosis. Liver stiffness measurements showed an AUROC value of 0.92 for defining presence of fibrosis and 0.79 for significant fibrosis using the regrouped Niamey criteria as gold standard (15). Therefore, it remains unclear if TE parameters are useful for staging schistosome fibrosis.

A possible difference between portal hypertension severities in our study groups may be the reason why we found higher spleen stiffness measurements in HSS individuals when compared to those observed in liver cirrhosis. Our control group presented Child-Pugh A cirrhosis without

prior decompensation, and only 40% had esophageal varices, while 86% of the HSS subjects had varices. In this context, Veiga *et al.* (14) compared HSS patients with subjects with liver cirrhosis due to chronic hepatitis C virus infection paired by presence of esophageal and gastric varices and did not find any difference in spleen stiffness between these groups. Therefore, it seems that spleen stiffness is associated with portal hypertension severity.

We also found that higher spleen stiffness was associated with metabolic comorbidities, presence of esophageal varices, portal vein thrombosis and history of previous UVB in the HSS individuals. These findings have never been demonstrated previously. The role of spleen stiffness in predicting portal hypertension, presence and severity of esophageal varices and UVB have been demonstrated in liver cirrhosis patients (26-28). However, when non-cirrhotic extrahepatic portal vein obstruction was investigated, spleen stiffness was not an adequate predictor of esophageal variceal grade (29). Our findings suggest that spleen stiffness may be a predictor of portal vein thrombosis, UVB and more advanced HSS. Further studies are needed to better investigate this possibility.

Lastly, the association between diabetes *mellitus* and higher spleen stiffness values in the HSS group was unexpected. A possible explanation for this finding could be the presence of underlying fatty liver disease not detected by ultrasonography. However, liver stiffness measurement was not different between HSS patients with and without diabetes. A higher liver stiffness was expected if there was an underlying liver parenchymal disease with consequent more severe portal hypertension and greater splenic stiffness. Further studies are needed to better investigate such association.

Our study presents limitations. The meticulous criteria in selecting only pure HSS patients with preserved liver function, and biopsy-proven cirrhosis due to NASH resulted in a small sample size. HSS patients did not undergo liver biopsy for diagnosis. However, in clinical practice,

sampling limitation due to schistosomiasis irregular pattern of fibrosis distribution and the procedure's high risk due to low platelet count contribute to an unfavorable risk-benefit relation in performing diagnostic histopathologic study in HSS. Moreover, the fact that only four HSS individuals presented UVB during last year impaired the analysis between TE parameters and recent UVB; therefore, we could only investigate history of prior UVB in general. Furthermore, the Fibroscan® device we utilized had the maximal value for stiffness measurement of 75.0 Kpa, which limited statistical analyses since it underestimated splenic stiffness in many participants.

In conclusion, this study showed that liver and spleen stiffness are significantly different between patients with HSS and cirrhosis due to NASH. Liver stiffness seems to play a role in differentiating these two conditions, when they occur in isolation. In HSS, higher spleen stiffness is probably associated with more advanced forms of the disease. Further studies are needed to define liver stiffness cutoffs specifically for HSS and to investigate the role of spleen stiffness in predicting portal hypertension related complications in this population.

ACKNOWLEDGMENTS

This study did not receive any specific grant from funding agencies.

REFERENCES

1. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet* [Internet]. 2014 Jun;383(9936):2253–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613619492>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Vigilância da Esquistossomose Mansoni: diretrizes técnicas* [Internet]. 4th ed. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 144 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf
3. Lambertucci JR. Revisiting the concept of hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2014 Apr 11;47(2):130–

6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822014000200130&lng=en&tlng=en
4. Andrade ZA. Schistosomiasis and liver fibrosis. *Parasite Immunol* [Internet]. 2009 Oct 7;31(11):656–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3024.2009.01157.x>
 5. Andrade ZA. Schistosomal hepatopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2004 Aug;99(suppl 1):51–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762004000900009&lng=en&tlng=en
 6. Bezerra AS de A, D'Ippolito G, Caldana RP, Leopoldino DD, Batista GR, Borges DR, et al. Differentiating Cirrhosis and Chronic Hepatosplenic Schistosomiasis Using MRI. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2008 Mar;190(3):W201–7. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.07.2639>
 7. Winkfield B, Aubé C, Burtin P, Calès P. Inter-observer and intra-observer variability in hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2003 Sep;15(9):959–66. Available from: <http://journals.lww.com/00042737-200309000-00004>
 8. Voietta I, Queiroz LC de, Andrade LM, Silva LCS, Fontes VF, Barbosa Jr A, et al. Imaging techniques and histology in the evaluation of liver fibrosis in hepatosplenic schistosomiasis mansoni in Brazil: a comparative study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2010 Jul;105(4):414–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762010000400011&lng=en&tlng=en
 9. Pereira LMMB, Domingues ALC, Spinelli V, McFarlane IG. Ultrasonography of the liver and spleen in Brazilian patients with hepatosplenic schistosomiasis and cirrhosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1998 Nov;92(6):639–42. Available from: [https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/S0035-9203\(98\)90794-5](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/S0035-9203(98)90794-5)
 10. Richter J, Hatz C, Campagne G, Bergquist NR, Jenkins JM, Diseases UBSP for R and T in T. Ultrasound in schistosomiasis : a practical guide to the standard use of ultrasonography for assessment of schistosomiasis-related morbidity: Second international workshop, October 22-26 1996, Niamey, Niger [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2000. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66535>
 11. Lambertucci JR, Silva LC dos S, Andrade LM, de Queiroz LC, Carvalho VT, Voietta I, et al. Imaging techniques in the evaluation of morbidity in schistosomiasis mansoni. *Acta Trop* [Internet]. 2008 Nov;108(2–3):209–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X08002088>
 12. Bogliolo L. The Anatomical Picture of the Liver in Hepato-Splenic Schistosomiasis Mansoni. *Ann Trop Med Parasitol* [Internet]. 1957 Mar 17;51(1):1–14. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00034983.1957.11685789>
 13. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2003 Dec;29(12):1705–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562903010718>
 14. Veiga ZST, Villela-Nogueira CA, Fernandes FF, Cavalcanti MG, Figueiredo FA, Pereira JL, et al. Transient elastography evaluation of hepatic and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jun;29(6):730–5. Available from: <http://journals.lww.com/00042737-201706000-00017>
 15. Lima LMST de B, Lacet CMC, Parise ER. Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with schistosomiasis mansoni. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Jun 2;

- Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/advance-article/doi/10.1093/trstmh/traa035/5850365>
16. Bedossa P, Burt AD, Gouw ASH, Biology M, Schirmacher P, Terracciano L, et al. Utility and appropriateness of the FLIP algorithm and SAF score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565–575.
 17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jan;33 Suppl 1(Suppl 1):S62–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042775>
 18. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* [Internet]. 2009 Oct 20;120(16):1640–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
 19. Gonçalves-Macedo L, Lopes EP, Domingues ALC, Markman Filho B, Mota VG, Luna CF. Schistosomiasis and hepatopulmonary syndrome: the role of concomitant liver cirrhosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2017 Jul;112(7):469–73. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762017000700469&lng=en&tIng=en
 20. Van-Lume DS de M, de Albuquerque M de FPM, de Souza AI, Domingues ALC, Lopes EP de A, de Moraes CNL, et al. Association between Schistosomiasis mansoni and hepatitis C: systematic review. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2013 Jun;47(2):414–24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000200414&lng=en&tIng=en
 21. Younossi Z, Stepanova M, Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, et al. The conundrum of cryptogenic cirrhosis: Adverse outcomes without treatment options. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Dec;69(6):1365–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818322955>
 22. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999;
 23. Ramzy I, Elsharkawy A, Fouad R, Hafez HA, El Raziky M, El Akel W, et al. Impact of old Schistosomiasis infection on the use of transient elastography (Fibroscan) for staging of fibrosis in chronic HCV patients. *Acta Trop* [Internet]. 2017 Dec;176:283–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.08.019>
 24. Esmat G, Elsharkawy A, El Akel W, Fouad A, Helal K, Mohamed MK, et al. Fibroscan of chronic HCV patients coinfecting with schistosomiasis. *Arab J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Sep;14(3):109–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687197913001172>
 25. Shiha G, Samir W, Soliman R, Elbasiony M, Ahmed N, Helmy A. Transient elastography (FibroScan) is not useful in the diagnosis of schistosomal hepatic fibrosis. *Med J Viral Hepat* [Internet]. 2016 Jun 1;1(2):1–10. Available from: https://mjvh.journals.ekb.eg/article_4568.html
 26. Sporea I. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011;17(17):2206. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i17/2206.htm>
 27. Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22(35):7857. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i35/7857.htm>

28. Karagiannakis DS, Voulgaris T, Koureta E, Chloupi E, Papatheodoridis G V., Vlachogiannakos J. Role of Spleen Stiffness Measurement by 2D-Shear Wave Elastography in Ruling Out the Presence of High-Risk Varices in Cirrhotic Patients. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019 Sep 15;64(9):2653–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05616-4>
29. Madhusudhan KS, Kilambi R, Shalimar, Sahni P, Sharma R, Srivastava DN, et al. Measurement of splenic stiffness by 2D-shear wave elastography in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Br J Radiol* [Internet]. 2018 Dec;91(1092):20180401. Available from: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20180401>

TABELAS

Table 1: Comparison of clinical and laboratorial variables between patients with hepatosplenic schistosomiasis and cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis Child-Pugh A

Variable	Group HSS N = 29	Group Cirrhosis N = 23	P-value
Male sex	19 (63.3)	5 (21.7)	0.004 ^a
Age (yr.)	52 (42-55)	63 (57-68)	< 0.001 ^b
Diabetes mellitus	6 (20.7)	19 (82.6)	< 0.001 ^a
Arterial hypertension	11 (37.9)	14 (63.6)	0.069 ^a
Body mass index (kg/m ²)	26.5 (± 3.7)	31.8 (± 5.2)	< 0.001 ^c
Metabolic syndrome	4 (13.8)	16/17 (94.1)	< 0.001 ^a
Esophageal varices	25 (86.2)	8/20 (40.0)	0.001 ^a
AST (U/L)	40 (32-48)	43 (32-57)	0.575 ^b
ALT (U/L)	41 (26-53)	40 (29-56)	0.704 ^b
AP (U/L)	87 (65-101)	75 (61-129)	0.948 ^b
GGT (U/L)	81 (42-134)	69 (47-103)	0.458 ^b
Albumin (mg/dL)	4.19 (3.7-4.4)	4.40 (4.0-4.6)	0.030 ^b
INR	1.2 (1.1-1.36)	1.09 (1.04-1.20)	0.077 ^b
Total bilirubin (mg/dL)	1.46 (0.92-1.88)	0.80 (0.68-1.30)	0.010 ^b
Direct bilirubin (mg/dL)	0.35 (0.21-0.42)	0.45 (0.28-0.53)	0.034 ^b
Indirect bilirubin (mg/dL)	1.12 (± 0.49)	0.41 (± 0.35)	< 0.001 ^c
Platelet count (10 ⁹ /L)	60 (51-117)	151 (114-182)	< 0.001 ^b

Data are expressed as absolute number (percentage), median (interquartile range) or mean (± standard deviation). HSS, hepatosplenic schistosomiasis; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine alaninotransferase; AP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltransferase; INR, international normalized ratio. ^aChi-square test, ^bMann-Whitney U test, ^cStudent's T test.

Table 2: Comparison of elastography parameters between patients with hepatosplenic schistosomiasis and cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis

Variable	HSS Group N = 29	Cirrhosis Group N = 23	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Liver stiffness (Kpa)	9.6 (7.5-11.3)	21.3 (14.0-23.1)	0.61 (0.46-0.80)	< 0.001 ^a
Spleen stiffness (Kpa)	73.5 (45.3-75.0)	42.2 (32.2-54.2)	1.06 (1.02-1.10)	0.002 ^a
CAP (dB/m)	229 (192-267)	274 (224-301)	0.98 (0.97-0.996)	0.010 ^a

Data are expressed as median (interquartile range). HSS, hepatosplenic schistosomiasis; 95%CI, 95% confidence interval; CAP, controlled attenuation parameter. ^aMann-Whitney U test.

Table 3: Comparison of clinical variables according to liver and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis

Variables	Liver stiffness (Kpa)		P value	Spleen stiffness (Kpa)		P value
	Presence	Absence		Presence	Absence	
Diabetes mellitus	11.2 ± 4.1	9.4 ± 2.8	0.227 ^a	75.0 (74.2-75.0)	66.4 (42.9-75.0)	0.036 ^b
Arterial hypertension	8.9 ± 2.4	10.3 ± 3.4	0.264 ^a	69.1 (42.9-75.0)	74.2 (47.7-75.0)	0.588 ^b
Metabolic syndrome	9.8 ± 3.5	9.8 ± 3.1	0.870 ^a	75.0 (75.0-75.0)	69.1 (43.6-75.0)	0.043 ^b
Esophageal varices	9.9 ± 3.3	9.4 ± 1.6	0.804 ^a	75.0 (60.0-75.0)	34.9 (22.4-42.1)	0.001 ^b
Portal vein thrombosis	8.6 ± 2.8	10.3 ± 3.2	0.212 ^a	75.0 (73.9-75.0)	66.4 (41.4-75.0)	0.047 ^b
Previous UVB	10.1 ± 3.8	9.3 ± 1.4	0.485 ^a	75.0 (65.7-75.0)	46.4 (32.0-73.5)	0.011 ^b

Data are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range). UVB, upper variceal bleeding. ^aStudent's T test, ^bMann-Whitney U test.

FIGURAS

Figure 1: Flowchart of patient's selection in the study

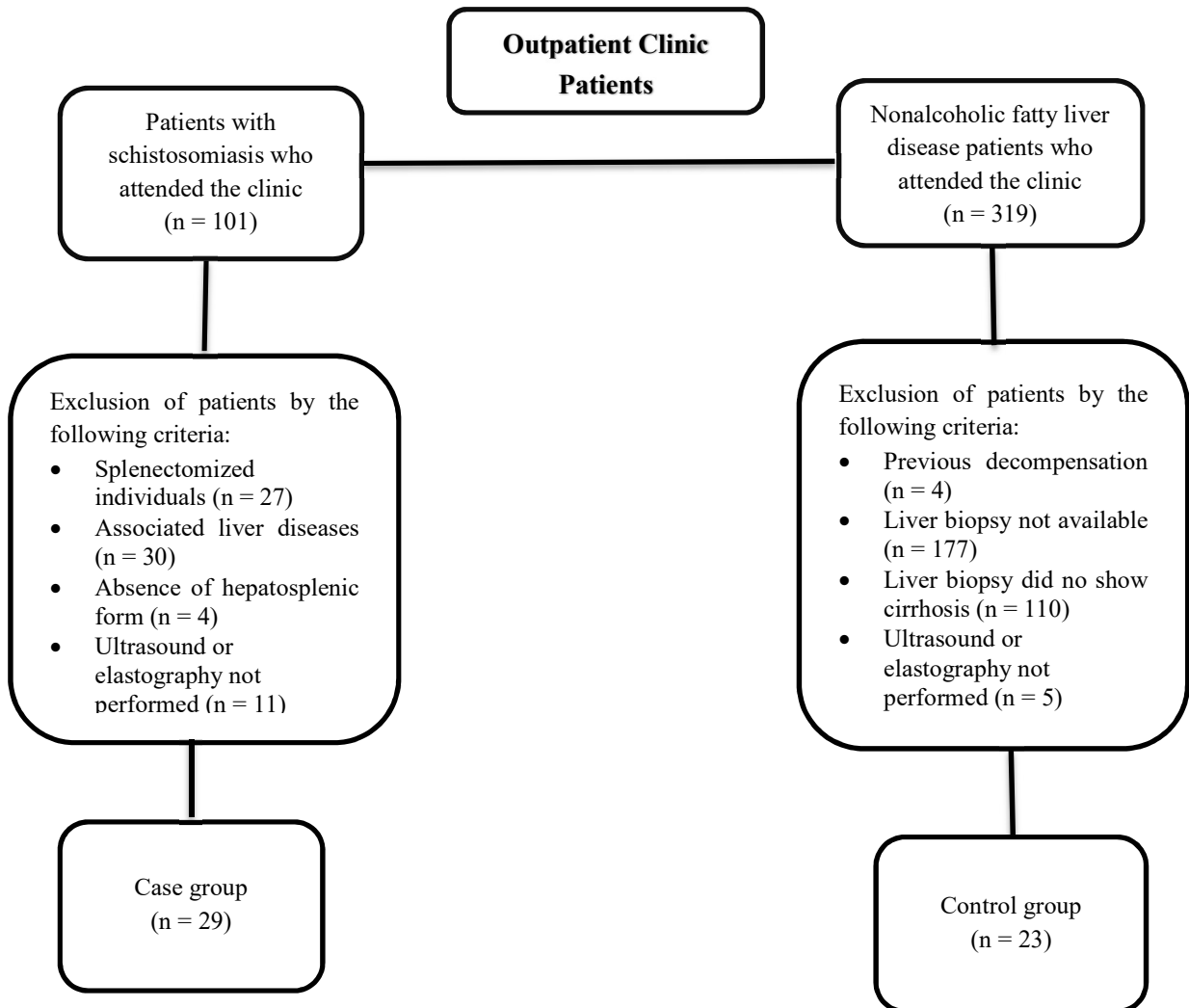
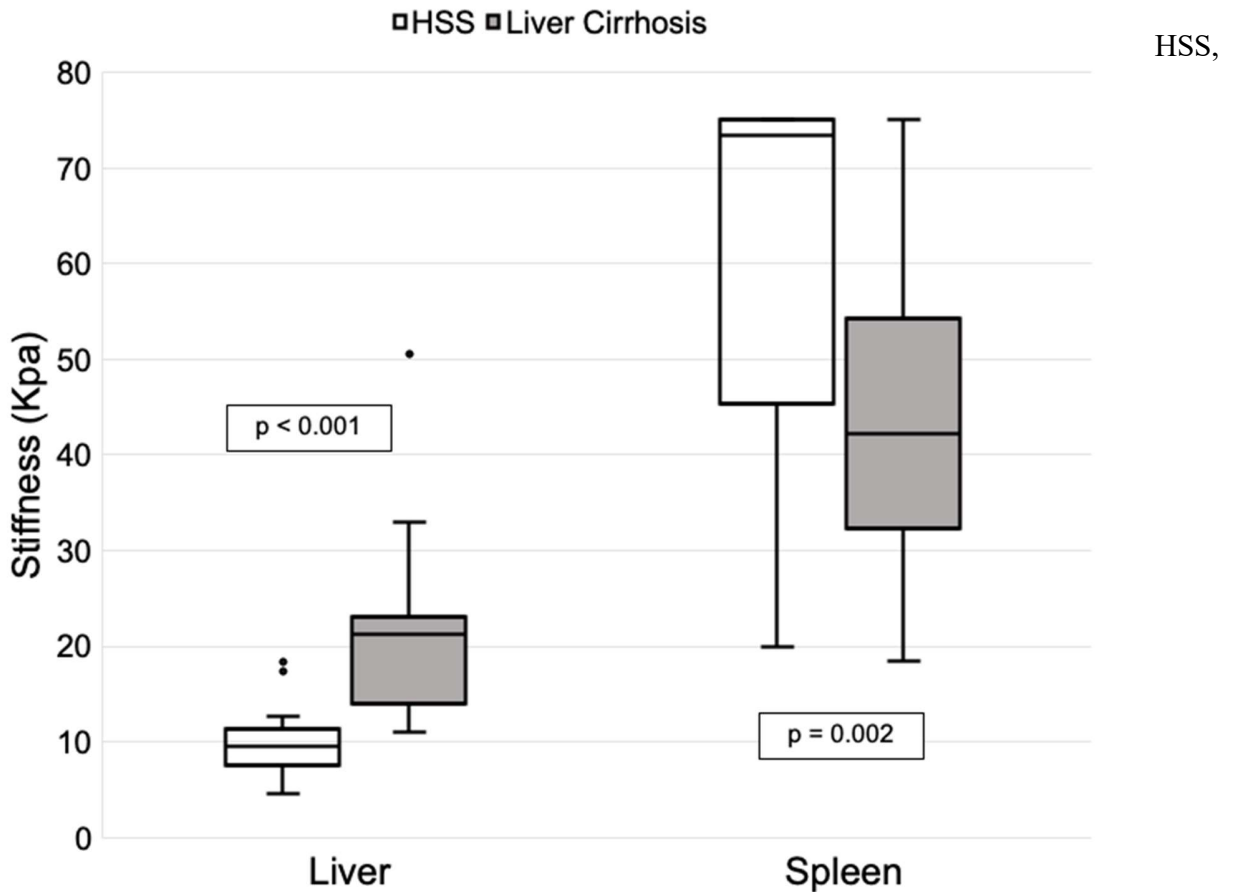
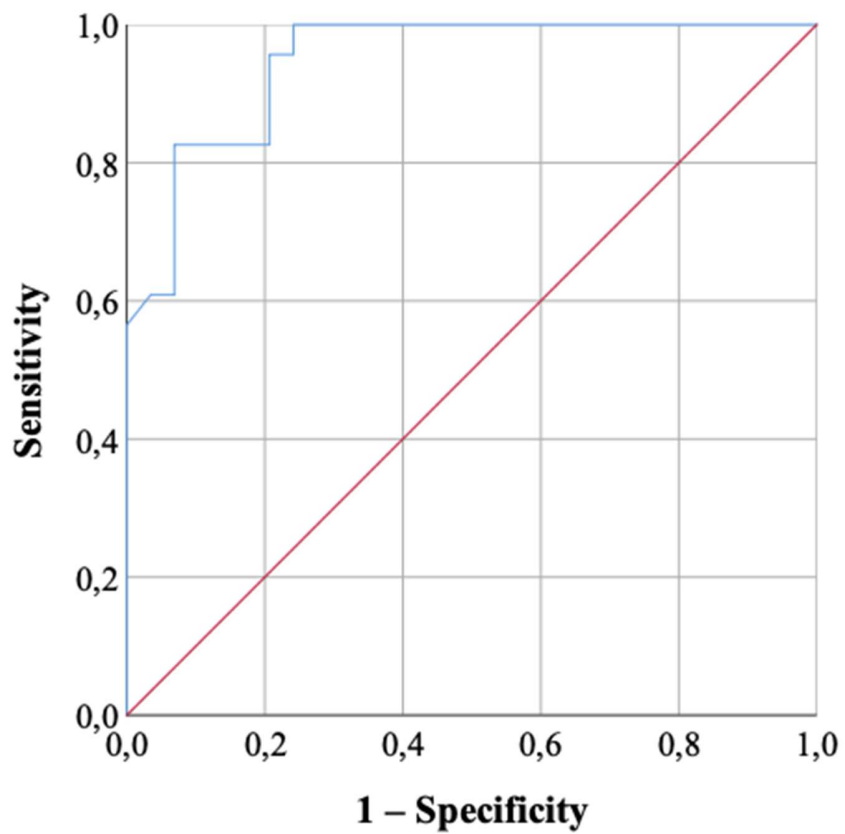


Figure 2: Comparison of liver and spleen stiffness measurements by transient elastography between patients with hepatosplenic schistosomiasis and cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis



hepatosplenic schistosomiasis. Analysis performed by Mann-Whitney U-test.

Figure 3: ROC curve for liver stiffness to predict cirrhosis in the study population



APÊNDICE SUPLEMENTAR

Table S1: Percentiles of transient elastography measurements obtained in patients with hepatosplenic schistosomiasis (n = 29) and cirrhosis due to steatohepatitis (n = 23)

Variable	Group	Percentile						
		5	10	25	50	75	90	95
Liver stiffness (kPa)	HSS	5.00	5.90	7.50	9.60	11.30	12.60	17.85
	Cirrhosis	11.26	11.90	14.00	21.30	23.10	32.08	47.00
Spleen stiffness (kPa)	HSS	24.95	32.00	45.35	73.50	75.00	75.00	75.00
	Cirrhosis	18.47	22.17	32.25	42.20	54.20	73.80	-
CAP (dB/m)	HSS	100.00	100.00	192.00	229.00	267.00	291.00	309.50
	Cirrhosis	201.00	210.10	223.75	274.50	301.00	382.50	-

HSS, hepatosplenic schistosomiasis; CAP, controlled attenuation parameter; kPa: kilopascals.

Table S2: Comparison between transient elastography parameters and Niamey criteria patterns in participants with hepatosplenic schistosomiasis (n = 29)

Variables	Niamey pattern			P-value
	D	E	F	
Liver stiffness (Kpa)	9.2 (\pm 2.5)	9.7 (\pm 3.2)	10.5 (\pm 3.5)	0.676 ^a
Spleen stiffness (Kpa)	71.3 (48.2-75.0)	72.0 (33.8-75.0)	75.0 (54.3-75.0)	0.504 ^b

Data are expressed as mean (\pm standard deviation) or median (interquartile range). ^aANOVA test, ^bKruskal-Wallis test.

Table S3: Spearman correlation between transient elastography parameters and ultrasonographic quantitative measurements in participants with hepatosplenic schistosomiasis (n = 29)

Variables		LRLD	LLLD	PVfV	MVD	PVD	SD	SVD	HARI
Liver stiffness	Correlation coefficient	-0.007	-0.015	-0.009	0.157	0.317	0.307	0.359	0.489
	P-value	0.970	0.938	0.966	0.473	0.131	0.106	0.072	0.007
Spleen stiffness	Correlation coefficient	0.348	-0.152	0.077	0.107	0.369	0.291	0.151	0.244
	P-value	0.064	0.439	0.722	0.626	0.076	0.126	0.463	0.202

LRLD, liver right lobe diameter; LLLD, liver left lobe diameter; PVV, portal vein flux velocity; MVD, mesenteric vein diameter; PVD, portal vein diameter; SD, spleen diameter; SVD, splenic vein diameter; HARI, hepatic artery resistance index.

7.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais achados do presente estudo foram:

- Os valores de rigidez hepática e esplênica encontrados na ET são diferentes entre pacientes com EHE e cirrose por EHNA, podendo a ET ser útil na diferenciação entre essas duas condições, principalmente por meio da avaliação da rigidez hepática.
- No grupo de pacientes com EHE, os maiores valores de rigidez esplênica estiveram associados com a presença das seguintes comorbidades metabólicas: VE, TVP e histórico de HDA, podendo sugerir que essa avaliação pode vir a ser estudada como um preditor de formas clínicas mais avançadas da EHE.
- Não houve correlação entre a classificação de fibrose hepática ultrassonográfica de Níamey e os parâmetros da ET em pacientes com EHE e hipertensão portal.

8.0 ANEXOS

ANEXO A: APROVAÇÃO DO COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da elastografia hepática e esplênica em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni e sua correlação com marcadores sorológicos de remodelamento da matriz extracelular

Pesquisador: Claudia Alves Couto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13550819.1.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.508.395

Apresentação do Projeto:

O presente projeto visa avaliar uma técnica propedêutica e marcadores sorológicos na hepatopatia associada a esquistossomose. Conforme os autores:

A infecção crônica pelo *Schistosoma mansoni*, um helminto da classe Trematoda que habita o sistema venoso portal do homem, pode causar fibrose hepática periportal, com conseqüente hipertensão portal, associada a elevada morbimortalidade devido à ocorrência de hemorragia digestiva alta por varizes de esôfago. A fibrose é derivada do acúmulo excessivo de matriz extracelular (MEC), que resulta da inflamação crônica não resolvida. Esse processo envolve um desequilíbrio na ação de moléculas pró-fibrogênicas, aquelas responsáveis pela degradação de componentes da MEC e seus inibidores. Objetivo: Investigar a correlação entre a rigidez hepática e esplênica, medida por técnica de elastografia transitória (Fibroscan®), e os níveis plasmáticos de MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4 e de osteopontina em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose. Métodos: O estudo será desenvolvido no Ambulatório de Fígado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Biologia das Interações Celulares do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Serão convidados a participar pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (EHE), de ambos os sexos, com idade 18 anos e 65 anos,

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.508.395

pacientes com diagnóstico de cirrose hepática Child-Pugh A com hipertensão portal e indivíduos sem hepatopatia conhecida. Todos os participantes serão submetidos a elastografia transitória (Fibroscan®) do parênquima hepático e esplênico e coleta de 10 ml de sangue venoso para dosagens da metaloproteínas de matriz (MMP)-2, MMP-7, MMP-9 e seus inibidores (TIMP)-1, TIMP-2, TIMP-3 e TIMP-4 [Luminex Assay Principle (R&D Systems)], além da osteopontina, por técnica de ELISA.

Critérios de inclusão (casos):

- 1- Diagnóstico da forma hepatoesplênica da esquistossomose
- 2- Idade 18 anos e 65 anos;
- 3- Concordância em participar do estudo;
- 4- Assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Critérios de inclusão (controles cirróticos): 9

- 1- Diagnóstico de cirrose hepática Child-Pugh A com hipertensão portal (identificada por circulação colateral e/ou esplenomegalia à ultrassonografia, presença de varizes de esôfago à endoscopia digestiva alta ou contagem de plaquetas < 100.000/mm³;
- 2- Idade 18 anos e 65 anos;
- 3- Concordância em participar do estudo;
- 4- Assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Critérios de inclusão (controles hígidos):

- 1- Ausência de doença hepática conhecida identificada pela anamnese;
- 2- Idade 18 anos e 65 anos;
- 3- Concordância em participar do estudo;
- 4- Assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Critérios de exclusão:

- 1- Comorbidades clínicas como insuficiência cardíaca, doença renal crônica estádios IV e V,

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.508.395

doença pulmonar avançada, neoplasia;

2- Gestação;

3- Infecção pelo HIV;

4- Portadores de marca-passo;

5- Uso atual de agentes imunossupressores;

6- Etilismo atual;

7- Desistência em participar do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Existe correlação entre os níveis plasmáticos de osteopontina, MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 e TIMP-4 e a rigidez do parênquima hepático e esplênico medidas por elastografia transitória (Fibroscan®).

Objetivo Primário:

Investigar a correlação entre a rigidez hepática e esplênica, medidas por técnica de elastografia transitória (Fibroscan®), e os níveis plasmáticos de MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4 e de osteopontina em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a rigidez dos parênquimas hepático e esplênico por técnica de elastografia transitória (Fibroscan®) em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose (EHE);
- Comparar os resultados das medidas de rigidez do parênquima hepático e esplênico por técnica de elastografia (Fibroscan®) em pacientes com EHE àqueles de pacientes com cirrose hepática e hipertensão portal e de controles hígidos;
- Avaliar o perfil de metaloproteinases de matriz e seus inibidores e de osteopontina no plasma dos indivíduos dos grupos estudados;
- Comparar os níveis plasmáticos de metaloproteinases de matriz e seus inibidores no plasma e da osteopontina em pacientes com a EHE com aqueles de pacientes com cirrose hepática e hipertensão portal e de controles hígidos.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.508.395

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos são mínimos e todo esforço será realizado para minimizá-los. A coleta de sangue apresenta risco de hematoma e dor local, mas será feita por profissional experiente. A elastografia transitória é exame absolutamente indolor e não envolve radiação. Entretanto, não deve ser utilizada em mulheres grávidas e portadores de marcapasso. Todos os cuidados serão adotados para a preservação do sigilo dos participantes incluídos neste estudo. Os resultados desse estudo serão divulgados, sejam eles favoráveis ou não. Apenas os pesquisadores terão acesso aos dados dos participantes, esses que não serão divulgados garantindo o sigilo na pesquisa. A participação é voluntária e mesmo que haja desistência isso não trará nenhum prejuízo à continuação do acompanhamento e tratamento.

Benefícios:

Não são esperados benefícios imediatos para os participantes, mas o melhor conhecimento da EHE, bem como de moléculas envolvidas na fibrogênese hepática, da aplicabilidade da elastografia transitória em seu diagnóstico e talvez definição de prognóstico, poderão trazer benefícios futuros no manejo dessa condição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto com potencial para validar novas formas de diagnóstico e avaliação da fibrose hepática associada a esquistossomose. O projeto encontra-se bem redigido e delineado. O TCLE é claro e apresenta todas as informações pertinentes.

Os autores responderam a todas as pendências adequadamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguinte termos:

- 1- Folha de rosto - Adequada
- 2- Projeto completo – Adequado
- 3- TCLE – Adequado
- 4- Anuência da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG/Ebserh - Adequada
- 5- Parecer favorável do Departamento de Clínica Médica da UFMG - Adequado
- 6- CV da investigadora principal - Adequado

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.508.395

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou favorável pela aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1249446.pdf	09/07/2019 16:07:08		Aceito
Outros	termo_biorrepositorio.pdf	09/07/2019 15:56:01	CATHERINE FERREIRA DA	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_brochura_alteracoes.pdf	09/07/2019 15:54:23	CATHERINE FERREIRA DA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa_alteracoes_detalhado.pdf	09/07/2019 15:53:47	CATHERINE FERREIRA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_alteracoes.pdf	09/07/2019 15:45:27	CATHERINE FERREIRA DA SILVA	Aceito
Orçamento	orcamento_alteracao.pdf	09/07/2019 15:39:49	CATHERINE FERREIRA DA	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	09/07/2019 15:39:09	CATHERINE FERREIRA DA	Aceito
Cronograma	cronograma_projeto.pdf	02/05/2019 10:37:02	Claudia Alves Couto	Aceito
Outros	parecer_hospitaldasclinicas.pdf	02/05/2019 10:25:50	Claudia Alves Couto	Aceito
Outros	parecer_iag.pdf	02/05/2019 10:25:07	Claudia Alves Couto	Aceito
Outros	parecer_clinicamedica.pdf	02/05/2019 10:24:25	Claudia Alves Couto	Aceito
Folha de Rosto	parecer_faculdademedicina.PDF	02/05/2019 10:10:10	Claudia Alves Couto	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.508.395

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 14 de Agosto de 2019

Assinado por:

**Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Avaliação da elastografia hepática e esplênica em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni e sua correlação com marcadores sorológicos de remodelamento da matriz extracelular

Prezado (a) participante,
Sr(Sra)

Você está sendo convidado a participar desse estudo que tem como objetivo investigar a relação entre a rigidez do fígado e do baço (medida pela elastografia transitória) e as dosagens no sangue de algumas moléculas que são responsáveis por aumentar ou reduzir a quantidade de fibrose no fígado.

Para realizarmos este trabalho, são necessários alguns passos:

- Coleta dos seguintes dados clínicos e laboratoriais do seu prontuário: exames laboratoriais (bilirrubina total e frações, albumina, creatinina, sódio, hemograma, e sorologia para hepatite B e hepatite C), história clínica, outras doenças associadas e medicamentos em uso.

- Realização de elastografia do fígado e do baço. A elastografia é um exame parecido com o ultrassom, que não provoca dor e não envolve radiação. Entretanto, não deve ser realizada em mulheres grávidas e portadores de marcapasso. Ela vai medir a rigidez do seu fígado e do seu baço, que estão associadas à quantidade de fibrose no fígado.

- Pedimos também a sua autorização para coleta, transporte, armazenamento, utilização e descarte do material biológico sangue. A utilização do seu material biológico está vinculada somente a este projeto de pesquisa. Será coletada amostra de 10 ml de sangue venoso, que será transportada pelos pesquisadores em caixa de isopor com gelo seco para o Instituto de Ciências Biológicas/UFMG situado à Avenida Presidente Antônio Carlos, 6.627 Campus UFMG, Pampulha - Belo Horizonte, MG - CEP 31270-901, onde será armazenada em freezer a -80°C até a realização dos experimentos propostos no presente estudo. Após a realização dos mesmos, o material biológico será descartado de acordo com as recomendações vigentes da Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA) e do Conselho Nacional do Meio Ambiente – CONAMA. Portanto, o tempo de armazenamento das amostras biológicas será aquele previsto no cronograma de execução do presente estudo.

Os riscos são mínimos e todo esforço será realizado para minimizá-los. A punção venosa para coleta de sangue é procedimento simples, que pode causar hematoma e dor local, mas que será realizado por profissional treinado e experiente. Os resultados desse estudo serão colocados no computador para facilitar a análise e podem ser divulgados em congressos e revistas científicas. Seu nome não será divulgado em momento algum. As únicas pessoas que terão acesso aos seus dados serão os pesquisadores. Você não terá nenhum custo por participar desse estudo. Não haverá qualquer tipo de pagamento ou recompensa individual para a participação nesse estudo. Sua participação é voluntária e, se você se recusar a participar, isso não trará nenhum prejuízo à continuidade de seu acompanhamento e tratamento no Hospital das Clínicas da UFMG. Você pode mudar de opinião a qualquer momento e isso, de modo algum, afetará o seu tratamento no ambulatório. Se resolver deixar o estudo, você precisa avisar aos pesquisadores ou a alguém da equipe do ambulatório.

Pesquisador _____

Participante _____

Declaração de consentimento :

Eu, _____, portador do documento de identidade _____, fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “Avaliação da elastografia hepática e esplênica em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni e sua correlação com marcadores sorológicos de remodelamento da matriz extracelular”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nome completo do participante Data

Assinatura do participante

Nome completo do Pesquisador Responsável: Cláudia Alves Couto, telefone:(31) 34099746, email: clalcouto@gmail.com

Assinatura do pesquisador responsável Data

Nome completo do Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

COEP-UFGM - Comissão de Ética em Pesquisa da UFGM

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.