

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

RHAISSA CARVALHO SAID STANCIOLI

**ACURÁCIA DE PARÂMETROS NÃO INVASIVOS PARA DISCRIMINAR A
ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA DA DOENÇA HEPÁTICA
AVANÇADA COMPENSADA POR HEPATITE C**

Belo Horizonte

2023

RHAISSA CARVALHO SAID STANCIOLI

Acurácia de parâmetros não invasivos para discriminar a esquistossomose hepatoesplênica da doença hepática avançada compensada por Hepatite C

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

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Orientadora: Prof. Dra. Rosângela Teixeira

BELO HORIZONTE

2023

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitora

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Professor Alessandro

Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-

Graduação Professora

Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa

Professor Fernando Marcos dos Reis

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de

Minas Gerais

Diretora da Faculdade de Medicina
Professora Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina

Professora Cristina Gonçalves Alvim

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do

Adulto

Coordenador do Centro de Pós-Graduação
Professor Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de

Pós-Graduação Professora Eli Iola

Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Professora Eliane Viana Mancuzo

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Professora Luciana Costa Faria

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto

Professora Claudia

Alves Couto Professora

Gilda Aparecida Ferreira

Professora Karina Braga

Gomes Borges Professora

Luciana Costa Faria

Professora Luciana Diniz

Silva Professora Melissa

Orlandin Premaor

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Stancioli, Rhaissa Carvalho Said.

ST784e Acurácia de parâmetros não invasivos para discriminar a Esquistossomose Hepatoesplênica da Doença Hepática Avançada compensada por Hepatite C [recursos eletrônicos]. / Rhaissa Carvalho Said Stancioli. - - Belo Horizonte: 2023.

79f.: il.

Formato:

PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Rosângela Teixeira.

Área de concentração Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas

Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Esquistossomose. 2. Hepatite C Crônica. 3. Técnicas de Imagem por Elasticidade. 4. Hepatopatias. 5. Dissertação Acadêmica. I. Teixeira, Rosângela.
II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
III. Título.

NLM: WC 810



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

ACURÁCIA DE PARÂMETROS NÃO INVASIVOS PARA DISCRIMINAR A ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA DA DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA COMPENSADA POR HEPATITE C

RHAISSA CARVALHO SAID STANCIOLI

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia trinta de março de dois mil e vinte e três, 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 pelos seguintes professores doutores:

Rosângela Teixeira - Orientadora
UFMG

Eduardo Garcia Vilela
UFMG

Enio Roberto Pietra Pedroso
UFMG

Rosamar Eulira Fontes Rezende
HC-FMRP-USP

Belo Horizonte, 30 de março de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Enio Roberto Pietra Pedroso, Professor do Magistério Superior**, em 31/03/2023, às 21:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosângela Teixeira, Cidadã**, em 05/04/2023, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Garcia Vilela, Professor do Magistério Superior**, em 12/04/2023, às 15:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rosamar Eulira Fontes Rezende, Usuária Externa**, em 17/04/2023, às 10:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



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 **2154733** e o código CRC **403E8058**.

**Há escolas que são
gaiolas e há escolas
que são asas.**

Escolas que são gaiolas
existem para que os
pássaros desaprendam a arte
do voo.

Pássaros engaiolados são
pássaros sob controle.
Engaiolados, o seu dono
pode levá-los para onde
quiser.

Pássaros engaiolados
sempre têm um dono.
Deixaram de ser pássaros.
Porque a essência dos
pássaros é o voo.

Escolas que são asas não
amam pássaros
engaiolados. O que elas
amam são pássaros em voo.
Existem para dar aos
pássaros coragem para voar.
Ensinar o voo, isso elas não
podem fazer, porque o voo
já nasce dentro dos
pássaros. O voo não pode
ser ensinado. Só pode ser
encorajado.

Rubem Alves

RESUMO

INTRODUÇÃO: A distinção entre hepatopatias com acometimento de hipertensão portal pré-sinusoidal ou sinusoidal pode ser complexa na prática clínica em razão da sobreposição de sinais e sintomas. Esta pesquisa teve o objetivo de investigar a acurácia de métodos não invasivos para distinguir a esquistossomose hepatoesplênica (pré-sinusoidal) da doença hepática crônica avançada compensada (DHCAC) (sinusoidal).

MÉTODOS: Estudo transversal que comparou os exames laboratoriais (bioquímicos e hematológicos) e não invasivos (ultrassonografia e elastografia por 2D shear -wave) de participantes distribuídos em dois grupos: DHCAC relacionada à hepatite C crônica (HCV; n=23) ou esquistossomose hepatoesplênica (EHE; n=24). Testes paramétricos/não paramétricos, curvas ROC (*receiver operator characteristic*) e valores de área sob a curva (AUC) foram utilizados para discriminar os grupos.

RESULTADOS: Análises laboratoriais (leucócitos, aminotransferases e plaquetas) apresentaram AUC abaixo de 0,8 para discriminar os grupos. À ultrassonografia, o grupo HCV apresentou fígado mais heterogêneo e maior diâmetro do lobo direito ($p < 0,001$), e o grupo EHE apresentou maiores diâmetros do baço, veia esplênica e fibrose periportal ($p < 0,001$). A mediana da elastografia hepática e esplênica nos grupos HCV e EHE foram 14,0 e 7,5 kPa ($p < 0,001$) e 22,0 e 23,2 kPa ($p = 0,40$), respectivamente. A AUC da elastografia hepática para discriminar HCV e HSE foi de 0,86 ($p < 0,001$).

CONCLUSÕES: A elastografia hepática 2D-SWE melhorou a precisão para discriminar a esquistossomose hepatoesplênica da DHCAC pelo HCV, que são valiosas em áreas endêmicas de ambas as doenças.

Palavras-chave: elastografia hepática; doença hepática crônica avançada compensada; hepatite C crônica; esquistossomose hepatoesplênica; hipertensão portal.

ABSTRACT

BACKGROUND: The clinical presentation of presinusoidal or sinusoidal portal hypertension liver diseases may have overlap of symptoms and challenge the clinical diagnosis. We investigate the accuracy of noninvasive methods to distinguish hepatosplenic schistosomiasis (presinusoidal) from compensated cirrhosis (sinusoidal).

METHODS: A cross-sectional study compared the laboratory (biochemical and hematological) and noninvasive (ultrasonography and two-dimensional shear wave [2D-SWE] elastography) tests of participants of two groups: compensated cirrhosis related to chronic hepatitis C (HCV; n=23) or hepatosplenic schistosomiasis (HSS n=24). Parametric/nonparametric tests, receiver operating characteristic (ROC) curves and values of area under curve (AUC) were used to discriminate groups.

RESULTS: The laboratory analyses (leukocytes, aminotransferases, and platelets) had AUC below 0.8 to discriminate the groups. By ultrasonography, HCV group had more heterogeneous liver and larger right lobe ($p < 0.001$), and HSS group had larger spleen, splenic vein and periportal fibrosis ($p < 0.001$). The median liver and splenic elastography in HCV and HSS groups were 14.0 and 7.5 kPa ($p < 0.001$), and 22.0 and 23.2 kPa ($p = 0.40$), respectively. The AUC of liver elastography to discriminate HCV and HSS was 0.86 ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: The 2D-SWE liver elastography improved accuracy to discriminate the hepatosplenic schistosomiasis from HCV compensated cirrhosis, which are valuable in endemic areas of both diseases.

Number of words: 199

Keywords: Chronic Hepatitis C, Compensated Liver Cirrhosis, Hepatosplenic Schistosomiasis, Liver Elastography, Portal Hypertension

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	Alanina Aminotransferase
APRI	Relação aspartato-Amino-Transferase/Plaquetas
ARFI	Impulso de Força de Radiação Acústica
AST	Aspartato Amino Transferase
ALT	Alanino Amino Transferase
AUC	<i>Area under curve</i> – área sob a curva
CCA	Antígenos Catódicos Circulantes
DAAs	Antivirais de Ação Direta
DHC	Doenças Hepáticas Crônicas
DHCAc	Doença Hepática Crônica Avançada compensada
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EHE	Esquistossomose Hepatoesplênica
EM	Esquistossomose Mansônica
EPF	Exame Parasitológico de Fezes
FIB-4	<i>Fibrose score-4</i> – escore de fibrose 4
HCV	Hepatitis C virus (virus da hepatite C)
HPCS	Hipertensão Portal Clinicamente Significativa
GGT	Gama-glutamil Transferase
MRE	Elastografia por Ressonância Magnética
NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> – Doença hepática gordurosa não alcoólica
OMS	Organização Mundial da Saúde
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
2D-SWE	Elastografia bidimensional por propagação de onda
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	14
2.1	Esquistossomose mansoni	14
2.2	Hepatite C	16
2.3	Avaliação não invasiva de fibrose hepática.....	17
3	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CITADAS NAS CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	26
4	OBJETIVOS.....	31
4.1	Objetivo geral.....	31
4.2	Objetivos específicos	31
5	METODOLOGIA.....	32
5.1	Desenho do estudo	32
5.2	População do estudo.....	32
5.3	Grupos de estudo.....	33
5.4	Avaliação clínica e laboratorial.....	33
5.5	Exames de imagem	34
5.6	Análise estatística.....	34
5.7	Aspectos éticos.....	35
6	ARTIGO CIENTÍFICO	36
	Study Design.....	39
	Study population	40
	Study Groups	40
	Clinical and laboratory evaluations.....	41
	Imaging exams	41
	Statistical analysis	41
	Ethics statement	42
	Demographical, clinical, and laboratorial characteristics of participants of the study	42
	Abdominal ultrasonography findings.....	45
	Liver and splenic elastography.....	49
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
8	REFERÊNCIAS	59

SUMÁRIO

APÊNDICE–TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	68
ANEXO – PARECER CONSUBSTANCIADO COEP	75

1 INTRODUÇÃO

A progressão das doenças hepáticas crônicas (DHC) envolve lesão crônica do parênquima, ativação persistente da resposta inflamatória e da fibrogênese hepática como resposta cicatricial às agressões ao órgão (PAROLA; PINZANI, 2019).

O processo de fibrogênese distingue vários mecanismos e eventos independentes de etiologia, mas pode também ser influenciado por etiologias específicas que resultam em padrões morfológicos peculiares de fibrose hepática (PAROLA; PINZANI, 2019). A cirrose define o estágio avançado da DHC com nódulos regenerativos do parênquima e alterações na arquitetura vascular do órgão, hipertensão portal e complicações relacionadas, como sangramento por varizes gastro-esofágicas, encefalopatia hepática, ascite, síndrome hepatorenal e carcinoma hepatocelular, entre outros (EL-SERAG, 2011, 2012; MCGLYNN; PETRICK; LONDON, 2015; ROSSELLI *et al.*, 2013). No entanto, do ponto de vista clínico, diferenciar as várias formas de apresentação da fibrose hepática e da hipertensão portal, principalmente a pré-sinusoidal e a sinusoidal, pode ser desafiador em razão da frequente sobreposição de vários sinais e sintomas nessas duas condições. Exemplos de distintas condições de fibrose hepática grave são a esquistossomose mansônica (EM) hepatoesplênica e a hepatite C crônica, ambas com alta (esquistossomíase mansônica) (SANTOS *et al.*, 2016) ou moderada (hepatite C crônica) (MAGRI *et al.*, 2015) prevalência no Brasil.

A esquistossomose mansônica é uma doença tropical negligenciada que afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo (STEINMANN *et al.*, 2006). Em 2016, 12.009 novos casos foram diagnosticados no Brasil, segundo o Sistema de Informações do Programa de Controle da Esquistossomose (KATZ, 2018; SANTOS *et al.*, 2016). A forma hepatoesplênica é a apresentação mais grave da infecção e acomete cerca de 7-10% dos pacientes, com fibrose periportal e hipertensão portal caracteristicamente pré-sinusoidal (ROSS *et al.*, 2002). Em contrapartida, a hepatite C crônica, um grave problema de saúde pública, causada pelo vírus da hepatite C (HCV) afeta cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo e, a despeito do tratamento curativo com drogas antivirais de ação direta (DAAs), ainda é a principal causa global de cirrose, transplante de fígado e carcinoma hepatocelular na maioria dos países ocidentais. A evolução para cirrose ocorre em cerca de 30% dos pacientes após 20 anos de doença e a hipertensão portal é classicamente sinusoidal (POL; LAGAYE, 2019).

Não raramente, pacientes com esquistossomose hepatoesplênica têm sido erroneamente diagnosticados como portadores de cirrose. A biópsia hepática, embora historicamente considerada o padrão ouro para o estadiamento da fibrose hepática, é um procedimento invasivo e propenso a erros de amostragem (EASL, 2015). No caso da esquistossomose, a biópsia hepática percutânea tem baixa sensibilidade para avaliação da fibrose periportal, pois o espécime é frequentemente pequeno e fragmentado (PINTO-SILVA *et al.*, 2010). Embora a ultrassonografia abdominal, principalmente utilizando o protocolo de Niamey proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (RICHTER *et al.*, 2016), tenha acurácia aceitável para o diagnóstico de fibrose hepática na esquistossomose hepatoesplênica, ela requer experiência do examinador. Além disso, várias outras condições podem mimetizar a esquistossomose mansônica, especialmente nos estágios iniciais da fibrose (EL SCHEICH *et al.*, 2014; FERNANDES *et al.*, 2013; LAMBERTUCCI *et al.*, 2008).

Mais recentemente, o uso de métodos não invasivos, como contagem de plaquetas, tamanho do baço, APRI, FIB4 e elastografia hepática, têm sido amplamente utilizados na prática clínica para estadiar a doença hepática e identificar pacientes com maior risco de descompensação (BOLOGNESI; 2017; EASL; ALEH, 2021). A avaliação da fibrose hepática por elastografia tem boa correlação com o gradiente de pressão venosa portal em várias DHC (por exemplo, hepatite viral, doença hepática gordurosa associada ao metabolismo, hepatite autoimune e no pós-transplante de fígado) (IIJIMA *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2019). Mais recentemente, a elastografia esplênica tem se mostrado promissora para a avaliação da hipertensão portal, pois considera o fator dinâmico, e não somente o estático, relacionado à fibrose (BERZIGOTTI, 2017; BERZIGOTTI; GARCÍA-PAGÁN; BOSCH, 2013; MA, 2016; MAZUR *et al.*, 2018). No entanto, o papel da elastografia na esquistossomose hepatoesplênica tem sido pouco investigado e não há pontos de corte bem estabelecidos para definir com precisão a doença (RAMZY *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2016).

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia dos parâmetros bioquímicos, ultrassonográficos, elastográficos hepático e esplênico visando diferenciar a fibrose hepática relacionada à esquistossomose hepatoesplênica da doença hepática crônica avançada compensada associada à hepatite C crônica.

2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 Esquistossomose mansoni

A esquistossomose é uma doença tropical causada pela infecção por vermes hematofagos do gênero *Schistosoma*. O hospedeiro intermediário é o caramujo (do gênero *Biomphalaria*, no caso do *Schistosoma mansoni*, espécie presente no Brasil) onde ocorre a transformação do miracídio, uma larva ciliada derivada da eclosão do ovo, em cercárias, as formas infectantes do homem. Após a penetração através da pele, as cercárias se transformam em esquistossômulos, que atingem os vasos sanguíneos e linfáticos. Depois, migram para o coração, capilares pulmonares (ciclo pulmonar) e circulação sistêmica, quando atingem o fígado (onde amadurecem e se acasalam na veia porta) e, posteriormente, migram para as veias do sistema mesentérico superior, local em que ocorrerá a oviposição (CDC, 2019) (Figura 1).

Uma fêmea pode fazer postura de até 300 ovos por dia que podem ser encontrados nas fezes após seis a oito semanas. Os vermes adultos, podem viver em média três a cinco anos, tendo relatos de até 30 anos, no homem (GRAY et al., 2011).

No Brasil, de acordo com dados de inquéritos realizados entre 2011 e 2015, estima-se que 1,5 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *S. mansoni*. Entre 2004 e 2013, registrou-se média anual de 500 óbitos (ZONI; CATALÁ, 2016) Sua ocorrência principal é na região Nordeste e no estado de Minas Gerais, sendo responsável por 70% das infecções. Outros estados incluem o Espírito Santo e São Paulo, mas é descrita em quase todas as regiões do país, estando presente em 19 estados da federação (AULT, 2016).

Na pele pode ocorrer reação maculopapular eritematosa de 1 a 3 centímetros associada a prurido que permanece por cerca de três a cinco dias. Algumas pessoas desenvolvem a doença aguda, em decorrência de reação de hipersensibilidade, caracterizada por astenia, fadiga, mialgia, febre, diarreia e tosse não produtiva, conhecida como “Febre de Katayama” (GRYSEELS et al., 2006). Esse quadro agudo é mais frequente após a primeira infecção em jovens de áreas não endêmicas e pode durar semanas a meses. Nessa fase da doença, ainda não são encontrados ovos nas fezes. O hemograma apresenta intensa eosinofilia e a radiografia de tórax pode revelar infiltrado intersticial difuso.

Em alguns casos, o uso de corticosteroides pode estar indicado na fase aguda para suprimir a reação de hipersensibilidade, e o tratamento com praziquantel visa eliminar os vermes já maduros. Como os vermes imaturos não são suscetíveis ao praziquantel, o tratamento

deve ser repetido após quatro a seis semanas, especialmente nos casos de persistência dos sintomas e da eosinofilia (ELBAZ; ESMAT, 2013).

Nas formas crônicas, as lesões ocorrem devido às reações inflamatórias e granulomatosas em decorrência da deposição de ovos nos tecidos. A gravidade dos sintomas depende da intensidade da infecção e da resposta imune de cada hospedeiro (GRYSEELS *et al.*, 2006).

Na forma intestinal, a manifestação mais frequente é diarreia, de padrão colônico, que pode ser sanguinolenta e estar associada a tenesmo. O diagnóstico é feito pela comprovação de ovos nas fezes e melhora após tratamento. Na ausência desses critérios, o exame direto de mucosa de sigmoide e reto, com biópsia nas três valvulas de Houston (2 a 3 fragmentos) pode revelar achados como reação granulomatosa, formação de pseudopólipos e erosões (ELBAZ; ESMAT, 2013).

A forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni é a apresentação mais grave da infecção. Acomete até 10% dos pacientes com a infecção crônica e sua fisiopatologia inclui a migração dos ovos do *Schistosoma* para o fígado, resultando em resposta inflamatória granulomatosa, infiltrado eosinofílico e consequente fibrose periportal que, caracteristicamente nessa infecção, é pré-sinusoidal. A deposição crônica de colágeno no parênquima em torno dos vasos portais poderá levar à obstrução progressiva do fluxo sanguíneo, culminando com aumento da pressão no sistema portal e suas complicações, como o hiperesplenismo e a formação de varizes esôfago-gástricas. Em geral, a função hepática permanece preservada e não há alteração importante na arquitetura lobular (LAMBERTUCCI, 2014).

As alterações típicas da doença são detectadas em exames de imagem, em especial na ultrassonografia abdominal, quando realizada por profissional experiente e classificada conforme o protocolo Niamey-Belo Horizonte (RITCHER *et al.*, 2000; EL SCHEICH *et al.*, 2014; PINTO-SILVA *et al.*, 2011; ROSS *et al.*, 2002).

O diagnóstico pode ser realizado por exame direto, pela detecção de ovos nas fezes (Kato-Katz, Lutz-Hoffmann, Helminex), biópsia hepática ou retal, ou por exames indiretos (sorologia por ELISA, hemaglutinação indireta e imunofluorescência indireta), sendo os diretos de maior especificidade e acurácia (LINDHOLZ, *et al.*, 2018).

A detecção de antígenos catódicos circulantes (CCA), presentes no soro e na urina, por imunocromatografia, tem alta sensibilidade em áreas de maior prevalência, mas com resultados conflitantes em relação à acurácia em áreas com menor prevalência (SILVEIRA, *et al.*, 2016).

O tratamento recomendado é o praziquantel na dose de 40 a 60mg/kg, sendo a dosagem mais alta indicada para pacientes com alta contagem de ovos e sujeitos a reinfeções. O tempo para caracterizar a cura parasitológica não deve ser inferior a quatro meses (LOVERDE, 2019).

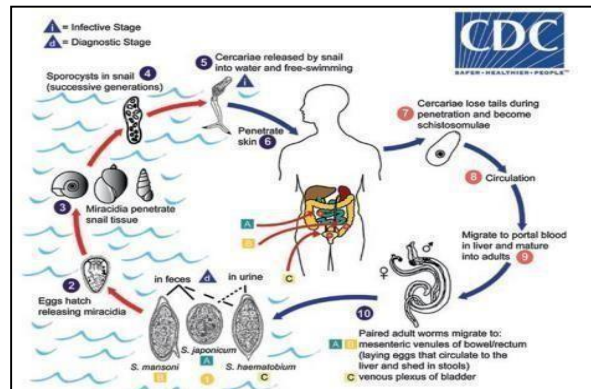


Figura 1 - Ciclo de vida do *Shistosoma*. Fonte: CDC (2019).

2.2 Hepatite C

A história da hepatite C é extraordinária na Medicina. Desde a clonagem do vírus C e a instituição do primeiro teste sorológico, o anti-HCV, em 1988, os tratamentos com interferon, o desenvolvimento de exames de biologia molecular para a confirmação da infecção, e, finalmente, a ampliação, na última década, do tratamento para todos os infectados com as drogas de ação direta (DAAs), bem toleradas, pangênótípicas e altamente eficazes representam um marco importante na Medicina (POL; LAGAYE, 2019).

Estima-se em 0,7% a prevalência mundial de infecção pelo vírus da hepatite C, ou HCV (*hepatitis C virus*), o que corresponde a cerca de 57 milhões de infectados no mundo, sendo cerca de 2,5 milhões no Brasil (YOUNOSSI, 2016). Cerca de 400.000 pessoas morrem a cada ano devido às complicações da hepatite C crônica, sendo dois terços por complicações de cirrose hepática e um terço por carcinoma hepatocelular (SPEARMAN *et al.*, 2019).

Os genótipos mais comuns do HCV em escala mundial são o tipo 1 que corresponde a 44% dos casos, o tipo 3, responsável por 25% dos casos e o tipo 4, com 15% dos casos. No Brasil, o genótipo 1 também é o mais frequente, variando de 51% no Sul a 74% na região Norte (CASTELO *et al.*, 2018).

A transmissão do HCV está associada à exposição direta ao sangue contaminado. Cerca de 20% dos indivíduos com hepatite C crônica desenvolvem complicações, como cirrose,

insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular em cerca de 20-30 anos (POL; LAGAYE, 2019).

Desde 2016, a OMS adotou um projeto global, do qual o Brasil é signatário, visando eliminar a infecção por hepatite viral até 2030, com o estabelecimento de metas para os países, como a redução de 90% de casos novos, diminuição de 65% da mortalidade por hepatite B e C e redução de 65% na mortalidade geral. No entanto, estas metas tem tido cumprimento desigual entre os países, em razão da heterogeneidade mundial das políticas públicas de saúde, além de problemas globais que requerem solução. Como exemplos citam-se a estimativa de que apenas 20% dos indivíduos com hepatite C crônica conhecem seu estado de portador da infecção e somente 15% das pessoas identificadas com a infecção foram tratadas (POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS, 2022).

A fisiopatologia da hepatite crônica tem relação com a destruição de hepatócitos por linfócitos T citotóxicos que reconhecem os antígenos virais expressos na superfície das células. Diferentemente do vírus HIV e do vírus da hepatite B, não há integração viral genômica. Assim, replicação e organogênese viral do HCV ocorrem exclusivamente no citoplasma, facilitando a ação das drogas antivirais (SPEARMAN *et al.*, 2019).

Atualmente, recomenda-se o tratamento para todos os pacientes infectados cronicamente pelo HCV. A resposta virológica sustentada (RVS) é definida por ausência de HCV-RNA após 12 semanas da infecção ou do tratamento (ABU-FREHA *et al.*, 2022).

As novas drogas incluem inibidores da polimerase viral NS5B (sofosbuvir), inibidores da região NS5A (daclatasvir, velpatasvir, pibrentasvir, elbasvir) e inibidores das proteases virais NS3/4A (glecaprevir, voxilaprevir, grazoprevir). A combinação dessas drogas constituem esquemas pangenotípicos com taxas de curas acima de 95% com duração de tratamento entre oito a 12 semanas (HÉZODE, 2017).

2.3 Avaliação não invasiva de fibrose hepática

A presença de fibrose é comum a várias doenças hepáticas crônicas e tem relação com a maior chance de evolução para cirrose, descompensação hepática e o carcinoma hepatocelular (ELKRIEF *et al.*, 2021). Dessa maneira, é de suma importância reconhecer a presença de fibrose hepática para instituição de tratamento específico da hepatopatia, medidas de prevenção e rastreamento de complicações.

Historicamente, a biópsia hepática foi considerada padrão ouro na avaliação de diversas hepatopatias. No entanto, esse método apresenta limitações, como o risco de complicações associadas ao procedimento e a grande variabilidade entre as amostras, o que a torna propensa a erros de amostragem (GINÈS, et al., 2022). Além disso, a avaliação invasiva dificulta o acompanhamento longitudinal da fibrose, sabidamente um processo dinâmico.

Nesse sentido, nos últimos anos, vários métodos não invasivos têm sido estudados para estadiamento da fibrose nas diversas hepatopatias. Esses testes, geralmente, empregam como referência a pontuação METAVIR. Esta pontuação específica foi desenvolvida inicialmente para pacientes infectados com o HCV e consegue prever o estágio de fibrose em uma escala de 5 pontos (F0: sem fibrose, F1: fibrose portal sem septos, F2: poucos septos, F3: numerosos septos sem cirrose e F4: cirrose). O nível de fibrose é significativo se o METAVIR for maior ou igual a F2 (BEDOSSA, POYNARD, 1996).

Os métodos não invasivos são divididos em marcadores séricos e métodos de imagem e serão descritos a seguir.

Marcadores séricos

Os exames séricos podem ser divididos em marcadores diretos (derivados da produção e degradação de matriz extracelular), e indiretos (marcadores de inflamação e função hepática) (LAMBRECHT, et al., 2018). A utilização desses marcadores tem como vantagens a facilidade de coleta, a representação de todo o fígado e a boa relação custo-benefício. No entanto, esses métodos têm baixa sensibilidade para diagnóstico da fibrose em estágios iniciais e grande parte dos pacientes são classificados como indeterminados (HAGSTRÖM et al., 2020). A tabela 1 descreve os principais testes sorológicos disponíveis.

Tabela 1 - Marcadores séricos para estadiamento da fibrose hepática

Marcadores individuais	Painéis serológicos
Níveis séricos de aminotransferases	Índice da razão razão aminotransferase-plaquetas (APRI)
Parâmetros de coagulação	FibroTest/FibroSure
Contagem de plaquetas	Hepascore
Gama-glutamil Transferase (GGT)	Índice de fibrose-4 (FIB-4)
Bilirrubina total	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> (NAFLD)
Alfa2-macroglobulina	Índice PGA
Alfa2-globulina (haptoglobina)	Fibro-index
	Forns
	Fibro-meter
	BARD
	Fibrospect
	ALBI
	Índice de Cirrose da Universidade de Gotemburgo (GUCI)

Notas: GGT: gama-glutamil transferase; APRI: índice de razão aminotransferase-plaquetas; FIB-4: índice de fibrose-4; NAFLD fibrose: doença hepática gordurosa não alcoólica; PGA: tempo de protrombina, GGT, apolipoproteína A1; BARD: IMC, relação AST/ALT, diabete melito; ALBI: albumina, bilirrubina; GUCI: Índice de Cirrose da Universidade de Gotemburgo.

Fonte: Adaptado de Gheorghe *et al.* (2021).

O escore APRI foi desenvolvido inicialmente para avaliar fibrose hepática em pacientes com hepatite C e coinfectados com HIV. Uma metanálise que incluiu 40 estudos e 8.739 pacientes com hepatite C crônica mostrou que o APRI teve AUC-ROC de 0,77, 0,80 e 0,83 para o diagnóstico de fibrose (F2), fibrose acentuada (F3) e cirrose, respectivamente (LIN *et al.*, 2011).

O FibroTest considera a idade e sexo dos pacientes, a dosagem de alfa2-macroglobulina, alfa2-globulina, globulina, apolipoproteína A1, GGT e bilirrubina total. Uma metanálise de 8 estudos concluiu que o FibroTest teve AUC-ROC de 0,84 para o diagnóstico de fibrose

avançada em pacientes diagnosticados com hepatites virais B e C, doença hepática alcoólica e metabólica (POYNARD *et al.*, 2007).

O HepaScore também utiliza valores de bilirrubina, GGT, ácido hialurônico, alfa2-macroglobulina, sexo e idade e foi criado inicialmente para pacientes com doença hepática alcoólica. Um estudo avaliou a acurácia em pacientes com hepatite C com AUC-ROC de 0,85 para fibrose significativa, 0,96 para fibrose avançada e 0,94 para cirrose (ADAMS *et al.*, 2005).

Hagström e pesquisadores avaliaram conjuntamente a capacidade desses scores de prever fibrose hepática avançada na população geral. O estudo foi realizado com APRI, FIB-4, BARD, Forns e NAFLD. Os resultados foram modestos, com AUC de 0,54-0,71. Os melhores resultados foram obtidos em pacientes com fatores de risco para doença hepática metabólica (HAGSTRÖM *et al.*, 2020).

Exames de imagem

A avaliação morfológica do fígado pode ser realizada por ultrassom convencional, tomografia ou ressonância magnética. No entanto, apresenta baixa sensibilidade, já que não se observam alterações relevantes detectáveis por esses exames em estágios iniciais de fibrose. Além disso, há uma grande variabilidade entre os observadores (SMITH *et al.*, 2019)

Nos últimos anos, a elastografia tem sido muito utilizada para quantificar a rigidez hepática. Nesse exame, o estadiamento da fibrose é realizado através da medida da velocidade de propagação de ondas ultrassonográficas que atravessam o fígado. O enrijecimento do parênquima tem relação com o estágio da fibrose e com a maior velocidade de propagação das ondas ultrassônicas. Assim, pela correlação entre a velocidade de propagação e o escore METAVIR, é possível estadiar, por método não invasivo, a fibrose no fígado (CASTERA, 2009). A técnica mais utilizada é a medida da velocidade das ondas de cisalhamento causadas pelos impulsos mecânicos e acústicos induzidos pelo aparelho de ultrassom.

As principais tecnologias utilizadas são (EASL; ALEH, 2021; SMITH *et al.*, 2019):

- Elastografia transitória: primeira técnica descrita, utiliza ondas elásticas de cisalhamento (50Hz). É realizada por meio do movimento mecânico de um transdutor de ultrassom que gera ondas de cisalhamento propagadas através dos tecidos subjacentes. Aquisições de ultrassom são usadas para seguir a propagação da onda de corte e medir a sua velocidade.

- Shear-wave (SWE): as ondas de cisalhamento induzidas por radiação acústica são denominadas técnicas de impulso de força de radiação acústica (ARFI). A velocidade dessa onda pode ser avaliada em um ponto (pSWE) ou por meio de várias linhas de ARFI (2D-SWE), em que vários pontos focais são gerados quase que simultaneamente, numa linha perpendicular à superfície da pele do paciente. Uma comparação entre duas imagens de ultrassom consecutivas permite a medição de deslocamentos induzidos pela onda de cisalhamento e cria um “filme” que mostra a propagação da onda de corte, cuja velocidade local está intrinsecamente ligada à elasticidade.
- Elastografia por ressonância magnética (MRE): as propriedades viscoelásticas do fígado são avaliadas por meio da velocidade de propagação de ondas criadas por um gerador localizado fora da sala em que está o aparelho (SINGH, *et al.*, 2015).

Deve -se atentar para o fato de que outros fatores podem superestimar a medida da rigidez hepática, como inflamação, colestase, congestão, exercício físico, ausência de jejum. A tabela 2 descreve as principais vantagens e desvantagens dos métodos de elastografia hepática.

Tabela 2: Vantagens e desvantagens das tecnologias empregadas atualmente para a quantificação da fibrose hepática através da elastografia

Metodo	Vantagens	Desvantagens
Elastografia transitória	Técnica mais estudada e validada Curva rápida de aprendizagem Alta acurácia para diagnóstico de cirrose (AUC-ROC > 0.9) Valor prognóstico amplamente estudado	Área de avaliação não pode ser escolhida Menor aplicabilidade na presença de ascite e obesidade
P-SWE	Área de avaliação pode ser escolhida pelo examinador Maior aplicabilidade na presença de ascite e obesidade Desempenho semelhante à elastografia transitória Tem valor prognóstico	Menos disponível Requer mais conhecimento e experiência do examinador
2D-SWE	Área de avaliação pode ser escolhida pelo examinador Maior aplicabilidade na presença de ascite e obesidade Desempenho semelhante à elastografia transitória Tem valor prognóstico	Menos disponível Requer mais conhecimento e experiência do examinador
Ressonância magnética	Avaliação de todo o fígado Maior aplicabilidade que a elastografia transitória na presença de ascite e obesidade Alto desempenho para diagnóstico de fibrose inicial	Não aplicável em caso de sobrecarga de ferro, a depende do software utilizado Método demorado e dispendioso Não há dados objetivos sobre valor prognóstico

Notas: 2D-SWE, elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento; MRE, elastografia por ressonância magnética; RM, ressonância magnética; pSWE, elastografia de onda de cisalhamento; TE, elastografia transitória.

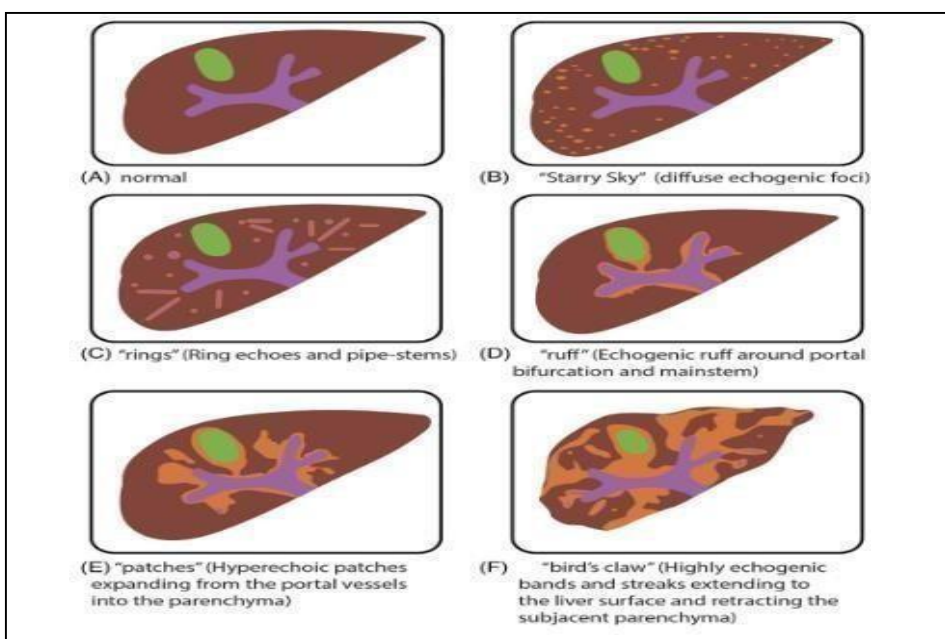
Fonte: Adaptado de EASL; ALEH (2021).

Avaliação não invasiva de fibrose na esquistossomose hepato-esplênica

Alguns estudos demonstraram que a relação plaquetas/ medida do baço pode ser útil na avaliação de hipertensão portal em pacientes com esquistossomose (XU *et al.*, 2016). Um estudo brasileiro demonstrou a relação entre o tamanho do baço e o número de plaquetas com a classificação de Niamey (MEDEIROS *et al.*, 2014). Outros marcadores, como dosagem de ácido hialurônico e tempo de protrombina (RNI), também se mostraram promissores para detecção de fibrose em pacientes com esquistossomose (HOU *et al.*, 2011).

A avaliação da fibrose hepática esquistossomótica tem sido realizada utilizando-se o protocolo Niamey-BeloHorizonte (RITCHER *et al.*, 2000). Esse protocolo contempla ainda a avaliação da hipertensão portal a partir da medida do diâmetro da veia porta, da detecção de colaterais portossistêmicas e de ascite. Conforme a aparência do parênquima hepático e a distribuição da fibrose, o protocolo de Niamey classifica a fibrose periportal em seis categorias principais, designadas pelas letras de A a F, onde A representa achados normais, B refere-se a alterações discretas próximas aos ramos portais, e de C a F os achados característicos da fibrose de Symmers, contemplando desde o espessamento leve da parede dos ramos portais (C) às anormalidades fibróticas graves que acometem todo o fígado (D, E, F). (EL SCHEICH, *et al.*, 2014) (Figura 2).

Figura 2 - Classificação de Niamey¹



Fonte: Adaptado de Hashim; Berzigotti (2021).

¹ Tradução: A: normal; B: focos ecogênicos difusos; C: anéis ecográficos e hastes de tubos; D: aumento de ecogenicidade ao redor do tronco da veia porta e bifurcação; E: ecogenicidade aumentada ao longo de ramos portais e envolvimento do parênquima; F: ecogenicidade acentuada até a cápsula hepática, causando retração do parênquima.

A despeito das vantagens inequívocas, o papel da elastografia hepática na esquistossomose é, ainda, pouco definido. Estudos realizados no Egito em pacientes com coinfeção hepatite C e esquistossomose demonstraram discordância na avaliação de fibrose entre os resultados de elastografia e biopsia hepática que foi proporcional aos títulos de anticorpos anti-Schistosoma (ESMAT *et al.*, 2013; RAMZY *et al.*, 2017). Recentemente, dois estudos brasileiros estudaram a correlação entre as medidas de elastografia e a classificação de Niamey. O primeiro, em 2018, utilizou pSWE e concluiu que a velocidade ≤ 1.1 m/s apresenta uma AUC-ROC de 0,719 para excluir fibrose periportal significativa e a medida $> 1,39$ m/s seria suficiente para confirmá-la, como AUC-ROC também de 0,719 (SANTOS *et al.*, 2018). O segundo, em 2020, utilizou elastografia transitória e os autores concluíram que o ponto de corte de 8,9 kPa apresenta uma AUC-ROC de 0,79 para determinar fibrose significativa (LIMA; LACET; PARISE, 2020).

Em contrapartida, em 2021, pesquisadores de Pernambuco estudaram o papel da elastografia por pSWE na correlação com a gravidade da hepatopatia esquistossomótica e concluíram que apenas as medidas do baço, e não do fígado, se relacionam com a progressão dos padrões de fibrose periportal pela classificação de Niamey (PEREIRA *et al.*, 2021). Por outro lado, um estudo brasileiro realizado no Rio de Janeiro, publicado em 2017, também avaliou o papel da elastografia hepática em 30 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica comparados a pacientes com hepatite C crônica e controles. Nos pacientes com esquistossomose, a rigidez hepática {9,7 (3.6–75.0) kPa} foi maior em comparação aos controles e menor em relação à hepatite C {27 (14.7–61.5) kPa}. A rigidez esplênica foi semelhante nos grupos de esquistossomose e hepatite C e aumentada em relação ao controle (VEIGA *et al.*, 2017).

Avaliação não invasiva da fibrose na hepatite C crônica

O estadiamento da fibrose na hepatite C crônica, além de possibilitar prever o prognóstico, é importante para definir a necessidade de avaliação de hipertensão portal, a profilaxia de hemorragia digestiva e a necessidade de se instituir protocolo de rastreamento do carcinoma hepatocelular.

Os exames com marcadores séricos indiretos são uma boa alternativa para avaliação inicial, já que são simples e econômicos. Globalmente, o APRI é a triagem inicial de fibrose comumente usada, onde a pontuação ≥ 1 indica possível fibrose hepática e a pontuação ≥ 2 indica cirrose. O escore FIB-4 $< 1,45$ tem valor preditivo negativo de 90% para fibrose avançada (LIN ZH *et al.*, 2011).

Se há suspeita de fibrose avançada, avaliações adicionais, como a elastografia hepática, entre outras, são necessárias. Os pontos de corte na elastografia variam de acordo com o método e a doença hepática basal. Especificamente para a hepatite C crônica, os pontos de corte sugeridos são (FERRAIOLI et al., 2018):

- Elastografia transitória: 10,0 kPa para F3 e pelo menos 12,5 kPa para F4
- pSWE: 1,60–2,17 m/s para F3 e 2,19–2,67 m/s para F4
- 2D-SWE: 9 kPa para F3 e maiores que 13 kPa para F4

Além de estimar a fibrose, a medida da rigidez hepática também se correlaciona com a hipertensão portal. Assim, valores de elastografia transitória < 10 kPa ou < 15 kPa com plaquetas $> 150.000/mm^3$ estão associados a baixo risco de hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS), enquanto valores acima de 20-25 kPa tem especificidade de 90% para identificar HPCS (DE FRANCHIS, 2020).

A elastografia esplênica também tem sido estudada para avaliar a fibrose hepática e prever hipertensão portal. A Tabela 3 enumera os principais estudos correlacionando as medidas de elastografia esplênica com o estágio fibrose pela classificação de METAVIR (MAZUR *et al.*, 2018). No caso da hepatite C, a rigidez do baço pode aumentar mesmo quando a elasticidade do fígado permanece inalterada (PAWLUS, 2016).

Tabela 3: Correlação entre a medida de elastografia esplênica e o estágio da fibrose hepática pela classificação METAVIR

Autor	Elastografia esplênica em kPa				
	F0	F1	F2	F3	F4
Leung <i>et al.</i>	17.3 ± 2.6	19.4	19.8	20.6	22
Rewisha <i>et al.</i>	19.41 ± 3.63	25.56 ± 5.36		46.19 ± 16.29	
Giunta <i>et al.</i>	-	-	36	-	46
Grgurevic <i>et al.</i>	-	23	24		35

Fonte: MAZUR *et al.*, 2018.

Finalmente, encontram-se em pesquisas vários outros escores com base em assinatura genética e no microbioma visando a determinação da fibrose hepática, o prognóstico e a evolução da hepatopatia (ESLAM *et al.* 2016).

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS CITADAS NAS CONSIDERAÇÕES INICIAIS

ABU-FREHA, N. *et al.* Chronic hepatitis C: diagnosis and treatment made easy. **Eur J GenPract**, v. 28, n. 1, p. 102-108, Dec. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35579223>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ADAMS, L. A. *et al.* Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. **Clin Chem**, v. 51, n. 10, p. 1867-1873, Out. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055434>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, v. 24, n. 2, p. 289-293, Aug. 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690394>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BERZIGOTTI, A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. **J Hepatol**, v. 67, n. 2, p. 399-411, Aug. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223101>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BERZIGOTTI, A.; GARCÍA-PAGÁN, J. C.; BOSCH, J. Reply: To PMID 23058320. **Gastroenterology**, v. 144, n. 5, p. 1153-1154, May 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528661>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BOLOGNESI, M.; DI PASCOLI, M.; SACERDOTI, D. Clinical role of non-invasive assessment of portal hypertension. **World J Gastroenterol**, v. 23, n. 1, p. 1-10, Jan. 2017.. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28104976>. Acesso em: 20 dez. 2022.

CASTELO, A. *et al.* Hepatitis C in the Brazilian public health care system: burden of disease. **Arq Gastroenterol**, v. 55, n. 4, p. 329-337, Oct./Dec. 2018. Disponível em: CASTERA, L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. **J Viral Hepat**, v. 16, n. 5, p. 300-314, May. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19254351>. Acesso em: 20 dez. 2022.

DE FRANCHIS, R. *et al.* Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. **J Hepatol**, v. 76, n. 4, p. 959-974, Apr. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35120736>. Acesso em: 20 dez. 2022.

EL SCHEICH, T. *et al.* The WHO ultrasonography protocol for assessing hepatic morbidity due to *Schistosoma mansoni*. acceptance and evolution over 12 years. **Parasitol Res**, v. 113, n. 11, p. 3915-3925, Nov. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25260691>. Acesso em: 20 dez. 2022.

EL-SERAG, H. B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, v. 142, n. 6, p. 1264-1273, May. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537432>. Acesso em: 20 dez. 2022.

EL-SERAG, H. B. Hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med**, v. 365, n. 12, p. 1118-1127, Sept. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992124>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ESLAM, M. *et al.* FibroGENE: A gene-based model for staging liver fibrosis. **J Hepatol**, v. 64, n. 2, p. 390-398, Feb. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26592354>. Acesso em: 20 dez. 2022.

FERNANDES, D. A. *et al.* Aspectos ultrassonográficos associados à morbidade de formas clínicas crônicas de esquistossomose mansônica, utilizando-se protocolo proposto pela Organização Mundial da Saúde. **Radiologia Brasileira**, v. 46, p. 1-6, 2013.

FERRAIOLI, G. *et al.* Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. **Ultrasound Med Biol**, v. 44, n. 12, p. 2419-2440, Dec. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30209008>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GHEORGHE, G. *et al.* The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 120, n. 2, p. 794-803, Feb. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664620303934?via%3DIihub>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GINÈS, P. *et al.* Population screening for liver fibrosis: toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. **Hepatology**, v. 75, n. 1, p. 219-228, Jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34537988>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GRAY, D. J. *et al.* Diagnosis and management of schistosomiasis. **BMJ**, v. 342, p. 1756-1833, May 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586478>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GRYSEELS, B. *et al.* Human schistosomiasis. **Lancet**, v. 368, n. 9541, p. 1106-1118, Sept. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997665>. Acesso em 20 dez. 2022.

HAGSTRÖM, H. *et al.* Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 158, n. 1, p. 200-214, Jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563624>. Acesso em: 20 dez. 2022.

HÉZODE, C. Pan-genotypic treatment regimens for hepatitis C virus: advantages and disadvantages in high- and low-income regions. **J Viral Hepat**, v. 24, n. 2, p. 92-101, Feb. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862695>. Acesso em: 20 dez. 2022.

HOU, X. Y. *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**, v. 41, n. 3-4, p. 325-32, Mar. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145322>. Acesso em: 20 dez. 2022.

IJIMA, H. *et al.* Comparison of liver stiffness assessment by transient elastography and shear wave elastography using six ultrasound devices. **Hepatol Res**, v. 49, n. 6, p. 676-686, Jan. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30680865>. Acesso em: 20 dez. 2022.

KATZ, N. **Inquérito nacional de prevalência da esquistossomose mansoni e helmintososes**. Belo Horizonte: CPqRR, 2018.

LAMBERTUCCI, J. R. *et al.* Imaging techniques in the evaluation of morbidity in schistosomiasis mansoni. **Acta Trop**, v. 108, n. 2-3, p. 209-217, Nov./ Dec. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760990>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LAMBRECHT, J. *et al.* Prospects in non-invasive assessment of liver fibrosis: liquid biopsy as the future gold standard? **BiochimBiophys Acta Mol BasisDis**, v. 1864, n. 4 Pt A, p. 1024-1036, Apr. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29329986>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LIMA, L. M. S. T.; LACET, C. M. C.; PARISE, E. R. Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with schistosomiasis mansoni. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 114, n. 7, p. 531-537, July 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32484861>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LINDHOLZ, C. G. *et al.* Study of diagnostic accuracy of Helmintex, Kato-Katz, and POC-CCA methods for diagnosing intestinal schistosomiasis in Candéal, a low intensity transmission area in northeastern Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 3, Mar. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29518081>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LIN ZH *et al.* Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. **Hepatology**, v. 53, n. 3, Feb. 2011. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21319189/>. Acesso em 06 jan. 2023

LOVERDE, P. T. Schistosomiasis. **AdvExp Med Biol**, v. 1154, p. 45-70, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31297759>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MA, X. *et al.* Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 11, p. e0165786, Nov. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829057>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MAGRI, M. C. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus in Brazil's inmate population: a systematic review. **Rev Saúde Pública**, v. 49, p. 36, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247383>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MAZUR, R. *et al.* Clinical applications of spleen ultrasound elastography - a review. **J Ultrason**, v. 18, n. 72, p. 37-41, Mar. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29844939>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MCGLYNN, K. A.; PETRICK, J. L.; LONDON, W. T. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. **Clin LiverDis**, v. 19, n. 2, p. 223-238, May 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25921660>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MEDEIROS, T. *et al.* Correlation between platelet count and both liver fibrosis and spleen diameter in patients with Schistosomiasis Mansoni. **Arq. Gastroenterol**, v. 51, n. 1, p. 34-38, Jan./Mar. 2014, Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/7By7d7jxCGqL6FHFpPVWZLv/?lang=en#>. Acesso em: 20 dez. 2022.

PAROLA, M.; PINZANI, M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. **Mol Aspects Med**, v. 65, p. 37-55, Feb. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213667>. Acesso em: 20 dez. 2022.

PAWLUS, A. *et al.* Shear wave elastography (SWE) of the spleen in patients with hepatitis B and C but without significant liver fibrosis. **Br J Radiol**, v. 89, n. 1066, p. 20160423, Aug. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529729/>. Acesso em: 20 dez. 2022.

PEREIRA, C. L. D. *et al.* Evaluation of *Schistosomiasis Mansoni* morbidity by hepatic and splenic elastography. **Ultrasound Med Biol**, v. 47, n. 5, p. 1235-1243, May 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33618959>. Acesso em: 20 dez. 2022.

PINTO-SILVA, R. A. *et al.* Ultrasound in *schistosomiasis mansoni*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 4, p. 479-84, July 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20721494>. Acesso em: 20 dez. 2022.

POL, S.; LAGAYE, S. The remarkable history of the hepatitis C virus. **Genes Immun**, v. 20, n. 5, p. 436-446, May. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31019253>. Acesso em: 20 dez. 2022.

POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. **Lancet GastroenterolHepatol**, v. 7, n. 5, p. 396-415, May 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35180382>. Acesso em: 20 dez. 2022.

POYNARD, T. *et al.* Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. **BMC Gastroenterol**, v. 7, p. 40, Oct. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937811>. Acesso em: 20 dez. 2022.

RAMZY, I. *et al.* Impact of old Schistosomiasis infection on the use of transient elastography (Fibroscan) for staging of fibrosis in chronic HCV patients. **Acta Trop**, v. 176, p. 283-287, Dec. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28851531>. Acesso em: 20 dez. 2022.

RICHTER, J. *et al.* Ultrasound assessment of schistosomiasis. **Z Gastroenterol**, v. 54, n. 7, p. 653-660, July 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429103>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ROSS, A. G. *et al.* Schistosomiasis. **N Engl J Med**, v. 346, n. 16, p. 1212-1220, Apr. 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11961151>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ROSSELLI, M. *et al.* Beyond scoring: a modern interpretation of disease progression in chronic liver disease. **Gut**, v. 62, n. 9, p. 1234-1241, Sept. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645629>. Acesso em: 20 dez. 2022.

SANTOS, A. D. *et al.* Spatial analysis for the identification of risk areas for schistosomiasis mansoni in the State of Sergipe, Brazil, 2005-2014. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 5, p. 608-615, Sept./Oct. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27812656>. Acesso em: 20 dez. 2022.

- SANTOS, A. D. *et al.* Spatial analysis for the identification of risk areas for schistosomiasis mansoni in the State of Sergipe, Brazil, 2005-2014. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 5, p. 608-615, Sept./Oct. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27812656>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- SANTOS, J. C. *et al.* Liver ultrasound elastography for the evaluation of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: a cross-sectional study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 11, Nov. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30444885>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- SILVEIRA, A. M. *et al.* Evaluation of the CCA Immuno-Chromatographic Test to Diagnose *Schistosoma mansoni* in Minas Gerais State, Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 1, p. e0004357, Jan. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752073>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- SMITH, A. D. *et al.* Current imaging techniques for noninvasive staging of Hepatic fibrosis. **AJR Am J Roentgenol**, v. 213, n. 1, p. 77-89, July 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30973773>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- SPEARMAN, C. W. *et al.* Hepatitis C. **Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1451-1466, Oct. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31631857>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- STEINMANN, P. *et al.* Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **Lancet Infect Dis**, v. 6, n. 7, p. 411-425, July 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790382>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- VEIGA, Z. S. T. *et al.* Transient elastography evaluation of hepatic and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 29, n. 6, p. 730-735, June 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177946>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- ZHANG, W. *et al.* Diagnostic accuracy of 2-dimensional shear wave elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. **J Ultrasound Med**, v. 38, n. 3, p. 733-740, Mar. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171621>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- ZONI, A. C.; CATALÁ, L.; AULT, S. K. Schistosomiasis prevalence and intensity of infection in Latin America and the Caribbean countries, 1942-2014: a systematic review in the context of a regional elimination goal. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 3, p. e0004493, Mar. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27007193>. Acesso em: 20 dez. 2022.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a acurácia dos parâmetros bioquímicos, ultrassonográficos, elastográficos hepáticos e esplênicos para diferenciar a fibrose hepática relacionada à esquistossomose hepatoesplênica da relacionada à doença hepática crônica avançada compensada causada pelo vírus da hepatite C.

4.2 Objetivos específicos

- Descrever e comparar as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos participantes dos dois grupos de pesquisa
- Descrever e comparar os parâmetros ultrassonográficos e elastográficos dos dois grupos de pesquisa
- Correlacionar critérios de elastografia com relato de hemorragia digestiva alta varicosa prévia e varizes de alto risco confirmadas por endoscopia.

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

Estudo transversal, de inclusão prospectiva, realizado de junho de 2018 a dezembro de 2021. Dois grupos de pacientes do Centro de Referência em Doenças Hepáticas Crônicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Belo Horizonte, Minas Gerais, foram convidados a participar: i) pacientes com doença hepática crônica avançada compensada secundária à hepatite C crônica no período pré-tratamento com DAAs; e ii) pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.

5.2 População do estudo

Critérios diagnósticos

- Doença hepática crônica avançada compensada associada à hepatite C crônica: participantes com infecção confirmada pelo HCV (anti-HCV/HCVRNA positivo por RT-PCR) e doença hepática avançada confirmada pela conjunção de avaliação clínica e exames complementares não invasivos (exames laboratoriais de perfil hepático, FIB4 igual ou superior a 3,75 e/ou ultrassonografia/endoscopia de abdome superior sugerindo fibrose hepática avançada e/ou evidências de hipertensão portal), ou biópsias hepáticas prévias classificadas como fibrose estágio 4 pela classificação METAVIR (BEDOSSA; POYNARD, 1996). Todos os participantes foram classificados como Child-Pugh A.
- Esquistossomose hepatoesplênica: evidência de hipertensão portal e sinais ultrassonográficos sugestivos de fibrose moderada a grave (descrição de hepatoesplenomegalia com fibrose periportal central - padrão de Niamey D, E e F (fibrose perivesicular, redução do lobo direito hepático e aumento do lobo hepático esquerdo) (RITCHER *et al.*, 2000 ; PINTO-SILVA *et al.*, 1994) associado a pelo menos um dos seguintes critérios: i) sorologia positiva (IgG anti-schistosoma mansoni); ii) presença de ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes ou mucosa retal (biópsia retal); e iii) epidemiologia positiva: origem de área endêmica de esquistossomose, contato com águas naturais potencialmente contaminadas (profissionais ou recreativas) e/ou tratamento prévio com agentes esquistossomicidas (oxaminiquina ou praziquantel).

Critérios de exclusão – pacientes curados da infecção pelo HCV (resposta virológica sustentada - RVS) com qualquer tratamento prévio à base de interferon ou DAAs, coinfeção com HIV ou HBV (participantes com hepatite C ou esquistossomose hepatoesplênica) ou HCV (participantes com esquistossomose hepatoesplênica), cirrose hepática descompensada ou com comorbidades relevantes, como carcinoma hepatocelular ou outras doenças oncológicas, insuficiência cardíaca ou renal, diabetes mellitus descompensada, IMC >35 kg/m², doenças autoimunes hepáticas ou sistêmicas, uso de imunossupressores ou imunobiológicos e consumo de álcool acima de 20g/dia.

5.3 Grupos de estudo

Grupo 1 – participantes com doença hepática crônica avançada compensada por HCV – **grupo HCV**

Inicialmente foram selecionados 52 pacientes. Destes, 29/52 (56%) foram excluídos (18 por tratamento prévio, cinco por consumo de álcool

> 20g/dia, três por comorbidades relevantes, dois por carcinoma hepatocelular e um por sobreposição de HCV com colangite biliar primária). Após as exclusões, 23 foram elegíveis para o estudo e compuseram o grupo 1.

Grupo 2 – participantes com esquistossomose hepatoesplênica – **grupo HSS**

Inicialmente foram selecionados 48 pacientes com diagnóstico de esquistossomose. Destes, 16/48 (33%) foram excluídos por não ter sido confirmado, através de exames, o diagnóstico da forma hepatoesplênica moderada a grave da esquistossomose, cinco (10%) por ausência de dados epidemiológicos e/ou clínicos/laboratoriais completos e três (6%) para consumo de álcool > 20g/dia. Com essas exclusões, 24 foram elegíveis para compor o grupo 2.

5.4 Avaliação clínica e laboratorial

A avaliação clínica consistiu em história médica completa, exame físico e investigações laboratoriais, como exames hematológicos e bioquímicos incluindo os de função hepática, escores APRI e FIB-4 e pontuação Child-Pugh e Meld. Os participantes dos grupos 1 (HCV) e 2 (HES) também realizaram endoscopia digestiva alta antes da inclusão no estudo como protocolo clínico para pacientes com doença hepática avançada, a critério médico.

5.5 Exames de imagem

Todos os participantes realizaram ultrassonografia abdominal em jejum. Os exames foram realizados por um único examinador experiente e com reconhecida competência no Brasil (RAPS) com total desconhecimento das condições e diagnósticos dos participantes. Em seguida, realizou-se a elastografia hepática e esplênica no mesmo equipamento (elastografia bidimensional por ondas de cisalhamento 2D-SWE em aparelho CanonApplio i600®) com sonda convexa i8C1. A posição para a realização dos exames foi o decúbito dorsal com abdução completa do membro superior direito.

A medida da rigidez hepática foi realizada no lobo direito, segmentos V e VI, através do espaço intercostal, seguida da medida da rigidez nas áreas mais homogêneas, evitando artefatos produzidos pela cápsula hepática, vasos sanguíneos e lesão focal.

Após a elastografia hepática, o examinador realizou a elastografia esplênica. Para cada participante, foram realizadas 10 medidas válidas de velocidade de cisalhamento (SWS). Apenas medidas de rigidez hepática e esplênica com taxa de sucesso de pelo menos 60% e intervalo interquartil inferior a 30% foram consideradas válidas.

5.6 Análise estatística

As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) para a seleção da apresentação dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de valores absolutos e percentuais.

A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando normais, as comparações foram feitas através do teste *t* de Student. Quando não normais, as comparações foram feitas através do teste de Mann-Whitney. Variáveis qualitativas foram comparadas através do teste de qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher, conforme apropriado.

Curvas ROC (receiver operating characteristic) foram criadas com o objetivo de definir pontos de corte para discriminar os grupos HCV e HSS. Estabeleceu-se o classificador binário HCV ou HSS de acordo com a relevância clínica de cada variável. A área sob a curva ROC interpretada como insignificante para resultados entre 0,5–0,6, ruim para 0,6–0,7, aceitável para 0,7–0,8, boa para 0,8–0,9 e excelente >0,9. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia diagnóstica foram calculados com base nos pontos de corte derivados da curva ROC. As análises foram realizadas no programa IBM SPSS versão 25, comum nível de significância de 5%.

5.7 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa foi aprovado em todas as instâncias da Faculdade de Medicina e do Hospital das Clínicas da UFMG, seguido pela aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 37275920.8.0000.5149). Os pacientes que aceitaram voluntariamente participar da pesquisa, após esclarecidos sobre seus objetivos e métodos, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, passando a serem considerados participantes da pesquisa. O estudo foi conduzido com estrito respeito às normas de boas práticas médicas em assistência e pesquisa clínica conforme a Resolução 466/2012.

6 ARTIGO CIENTÍFICO

Applicability of the two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE) to discriminate the hepatosplenic schistosomiasis mansoni from compensated advanced HCV liver disease: a cross sectional study

Authors:

Rhaissa Carvalho Said Stancioli^{1*}

rhaissasaid@hotmail.com

Rogério Augusto Pinto da Silva^{2,3}

rapsilva@gmail.com

Diego Alves Vieira¹

diegoalvesv@gmail.com

Lucy Ana Santos Fonseca³

lucysonseca@gmail.com

Isabela Gomes Ribeiro¹

isabelinhagomes@yahoo.com

Olindo Assis Martins-Filho⁴

olindo.filho@fiocruz.br

Rosângela Teixeira^{1,3}

teixeira@medicina.ufmg.br

Affiliations

1. Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais UFMG – Belo Horizonte – Minas Gerais – Brazil Postal code 30130-100
2. Centro Especializado em Ultrassonografia
Belo Horizonte – Minas Gerais – Brazil Postal code 30150-221
3. Instituto Alfa de Gastroenterologia - Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte – Minas Gerais – Brazil Postal code 30130-100
4. Fundação Osvaldo Cruz
Belo Horizonte – Minas Gerais – Brazil Postal code 30180080

*Corresponding author: Rhaissa Carvalho Said Stancioli Tel: +55 31989611348; E-mail: rhaissasaid@hotmail.com

Present address: Rua Rio Grande do Sul 1158/601 – Santo Agostinho. Belo Horizonte – Minas Gerais - Brazil

Abstract

BACKGROUND: The clinical presentation of presinusoidal or sinusoidal portal hypertension may have overlap of symptoms and challenge the clinical diagnosis. We investigate the accuracy of noninvasive methods to distinguish hepatosplenic schistosomiasis (presinusoidal) from compensated cirrhosis (sinusoidal).

METHODS: A cross-sectional study compared the laboratory (biochemical and hematological) and noninvasive (ultrasonography and two-dimensional shear wave [2D-SWE] elastography) tests of participants of two groups: compensated cirrhosis related to chronic hepatitis C (HCV; n=23) or hepatosplenic schistosomiasis (HSS n=24). Parametric/nonparametric tests, receiver operating characteristic (ROC) curves and values of area under curve (AUC) were used to discriminate groups.

RESULTS: The laboratory analyses (leukocytes, aminotransferases, and platelets) had AUC below 0.8 to discriminate the groups. By ultrasonography, HCV group had more heterogeneous liver and larger right lobe ($p < 0.001$), and HSS group had larger spleen, splenic vein and periportal fibrosis ($p < 0.001$). The median liver and splenic elastography in HCV and HSS groups were 14.0 and 7.5 kPa ($p < 0.001$), and 22.0 and 23.2 kPa ($p = 0.40$), respectively. The AUC of liver elastography to discriminate HCV and HSS was 0.86 ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: The 2D-SWE liver elastography improved accuracy to discriminate the hepatosplenic schistosomiasis from HCV compensated cirrhosis, which are valuable in endemic areas of both diseases.

Number of words: 199

Keywords: Chronic Hepatitis C, Compensated Liver Cirrhosis, Hepatosplenic Schistosomiasis, Liver Elastography, Portal Hypertension

1. INTRODUCTION

The progression of chronic liver diseases (CLD) comprises chronic parenchymal injury, persistent activation of inflammatory response as well as sustained activation of liver fibrogenesis as wound healing response.¹ This complex process holds etiology-independent mechanisms and events, but it is also significantly influenced by specific etiologies, resulting in distinct morphological patterns of liver fibrosis.¹ Examples of distinct severe liver fibrosis and portal hypertension are the hepatosplenic schistosomiasis caused by *S. mansoni* infection, a presinusoidal fibrosis, and the compensated advanced liver disease caused by hepatitis C virus (HCV), with typical sinusoidal fibrosis. Both CLD have high (schistosomiasis) or moderate (chronic hepatitis C) prevalence in Brazil and other countries.²

The cirrhosis defines the advanced stage of CLD, with regenerative nodules of parenchyma and changes in the vascular architecture resulting in portal hypertension and related complications.³ Although the development of the new oral, highly effective, pangenotypic direct-acting antivirals (DAAs) in the last decade has now paved the way to cure the 71 million people living with chronic HCV infection globally, fewer than 20% are aware of their infection, and the disease still follows as leading global cause of cirrhosis, liver transplantation and hepatocellular carcinoma in most countries.⁴

Schistosomiasis is a neglected tropical disease caused by infection with trematodes from the genus *Schistosoma* that live in the portal circulatory system and affects more than 250 million people residing in endemic areas such as Africa, Asia and Latin America.⁵ In 2016, 12,009 new cases were diagnosed in Brazil, according to the Schistosomiasis Control Program Information System.⁶

Among the species of clinical relevance, *S. mansoni* is one of the main etiological agents of hepatosplenic and intestinal schistosomiasis.⁵ The hepatosplenic form is the most severe presentation and affects about 5-7% of patients.⁷ The pathophysiology of schistosomiasis comprises the migration of the eggs of *S. mansoni* to the liver, resulting in granulomatous inflammatory response and consequent periportal fibrosis and portal hypertension, which is typically presinusoidal.⁸

From the clinical point of view, the distinction between portal hypertension related to presinusoidal or sinusoidal liver fibrosis may be difficult due to the frequent overlap of signs and symptoms of these two conditions. The liver biopsy, historically considered the gold standard to stage the liver fibrosis in most chronic liver diseases, has low sensitivity for

evaluation of periportal fibrosis in schistosomiasis as it does not always contain eggs or granulomas and the specimen is often small and fragmented.⁹

Although the abdominal ultrasonography, particularly using the Niamey protocol proposed by the World Health Organization¹⁰ has acceptable accuracy to diagnose liver fibrosis in hepatosplenic schistosomiasis, it requires expertise of the examiner and attention of the physician to the epidemiological conditions and risks, as other liver diseases, particularly in the early stage of fibrosis, can mimic it.^{11,12}

Recently, the use of non-invasive methods to stage the liver fibrosis has been widely used in clinical practice. Among them, the aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index score (APRI), fibrosis-4 score (FIB-4) and the liver elastography have been widely employed due to the good correlation with the gradient of portal venous pressure in several CLD (e.g., viral hepatitis, metabolic associated fatty liver disease, autoimmune hepatitis and in post-liver transplantation).¹³

In the last decade, the shear wave elastography (SWE) have been largely applied to stage the liver fibrosis in patients with chronic liver disease. The exam is noninvasive, safe, reproducible and has good accuracy. More recently, the splenic elastography has shown promise for the evaluation of portal hypertension.¹⁴ Nevertheless, the role of elastography in hepatosplenic schistosomiasis has been poorly investigated, and there are no well-established cut-off points to accurately define the disease.^{2,15}

Based on these considerations, we sought to evaluate the accuracy of biochemical, ultrasonography, hepatic and splenic elastography by the 2D-SWE to distinguishing the liver fibrosis related to hepatosplenic schistosomiasis from the HCV-related cirrhosis.

2. PATIENTS AND METHODS

Study Design

A cross-sectional study was conducted from June 2018 to December 2021 with prospective inclusion of patients from the Tertiary Referral Center for Chronic Liver Diseases at the Federal University of Minas Gerais, Clinical Hospital, Alfa Gastroenterology Institute, Belo Horizonte, Minas Gerais, southeastern Brazil.

Study population

Two groups of participants were selected based on the confirmed diagnosis: i) patients with chronic HCV infection and compensated cirrhosis before their treatment with DAAs; and ii) patients with hepatosplenic schistosomiasis.

The following diagnostic criteria were applied: i) HCV infection (anti-HCV/HCV RNA positive by RT-PCR) and compensated cirrhosis confirmed by the conjunction of clinical evaluation and laboratory tests (hematological and liver profile), FIB4 ≥ 3.75 and/or upper abdominal ultrasound/endoscopy suggesting advanced liver fibrosis and/or evidence of portal hypertension, or previous liver biopsy classified as fibrosis stage 4 by METAVIR;¹⁶ ii) Hepatosplenic schistosomiasis: ultrasonographic evidences of portal hypertension and moderate to severe liver fibrosis with description of hepatosplenomegaly with central periportal fibrosis (Niamey pattern D, E and F, peri vesicular fibrosis, reduction of the hepatic right lobe and enlargement of the left hepatic lobe)⁹ associated with at least one of the following criteria: a) positive serology (anti-*S.mansoni* IgG); b) presence of eggs of *S.mansoni* in feces or rectal mucosa (rectal biopsy); and c) positive epidemiology (origin from an endemic area of *S.mansoni*, professional or recreation contact with potentially contaminated natural waters) and/or previous treatment with schistosomicidal agents (oxaminiquine or praziquantel).

Exclusion criteria were: i) Anti-HCV positive but HCV RNA negative by RT-PCR (spontaneous cure) or sustained virological response (SVR) with any previous treatment (interferon-based or DAAs); ii) coinfection with HIV or HBV (HCV and hepatosplenic schistosomiasis participants) or HCV (hepatosplenic schistosomiasis participants); and iii) decompensated liver cirrhosis or relevant comorbidities as carcinoma hepatocellular, cardiac or renal insufficiency, decompensated diabetes mellitus, body mass index (BMI) $>35\text{kg/m}^2$, hepatic or systemic autoimmune diseases, use of immunosuppressants or immunobiological drugs and alcohol consumption above 20g/day.

Study Groups

HCV group (hepatitis C group): 52 patients with hepatitis C and compensated cirrhosis (Child-Pugh A) were initially selected. From these, 29/52 (56%) were excluded (18 due to previous treatment, five for alcohol consumption $>20\text{g/day}$, three for relevant comorbidities, two for hepatocellular carcinoma and one for overlap of HCV with primary biliary cholangitis). After exclusions, 23 patients were eligible for the study and composed the group HCV.

HSS group: (hepatosplenic schistosomiasis group): 48 patients diagnosed with schistosomiasis were initially selected. From these, 16/48 (33%) were excluded for not confirmed moderate to severe hepatosplenic form of schistosomiasis by Niamey protocol^{10,17}, five for absence of complete epidemiological and/or clinical/laboratory data, and three for alcohol consumption > 20g/day. With exclusions, 24 patients were finally selected for the group HSS.

Clinical and laboratory evaluations

The clinical evaluation consisted of complete medical history, physical examination and laboratory investigations including hematological and biochemical tests, APRI, FIB-4, Child-Pugh, and Meld scores. The upper gastrointestinal endoscopy was realized as clinical protocol according to physicians' discretion.

Imaging exams

Participants from groups HCV and HSS underwent fasting abdominal ultrasonography realized by an experienced examiner with recognized expertise in liver ultrasonography in Brazil (RAPS), blinded regarding clinical diagnosis. Subsequently, liver and splenic elastography were performed using the same equipment (Canon Applio i600® two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE) with an i8C1 convex probe.

The exams were performed with participants in the supine position and complete abduction of the right upper limb. The measurement of liver stiffness was performed in the hepatic right lobe, segments V and VI, through the intercostal space, followed by measurement of liver stiffness in the most homogeneous areas, avoiding artifacts produced by the liver capsule and blood vessels. Following the liver elastography, the examiner performed the spleen elastography.

For each participant, 10 valid measurements of liver and splenic stiffness were performed. The measures with a success rate of at least 60% and an interquartile range of less than 30% were considered reliable.

Statistical analysis

Descriptive statistics provided information about the demographic, clinical and ultrasonographic data of the HCV and HSS groups. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. The descriptive normal data was presented as mean and standard deviation and the comparisons were made using the student's t test. For descriptive non-normal data, results were presented as median and interquartile range, and Mann Whitney

test was used to compare the groups. For the comparison of the qualitative variables, the asymptotic Pearson's Chi-Square (χ^2) test was used.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to define the cut-off points to discriminate differences between HCV compensated cirrhosis and HSS. The area under the ROC curve (AUC-ROC) of 0.5 suggested no discrimination, 0.7 to 0.8 was considered acceptable, 0.8 to 0.9 was considered excellent, and more than 0.9 was considered outstanding, as previously suggested.¹⁸ The analyses were performed using the IBM SPSS version 25 program, with a significance level of 5%.

Ethics statement

The study protocol was approved by the Ethic Committee boards of the Federal University of Minas Gerais (CAAE 37275920.8.0000.5149). All eligible participants agreed to participate and signed the informed consent. The study protocol conformed to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki.

3. RESULTS

Demographical, clinical, and laboratorial characteristics of participants of the study

The main characteristics of participants are shown in Table 1. Most participants were male with similar distribution of age and gender. Regarding the laboratory exams, there were significantly higher levels of global leukocytes ($p = 0.013$), aspartate aminotransferase (AST) ($p = 0.004$) alanine aminotransferase (ALT) ($p = 0.005$), and platelets ($p = 0.022$) in HCV group compared to HSS group. Of note, 79% of participants with high-risk varices and 86% with report of previous upper gastrointestinal bleeding belonged to the HSS group.

With the significant data from the analysis (Table 1), ROC curves were constructed looking for better discrimination between groups. For global leukocytes, the AUC was 0.71 (95%CI 0.55-0.87, $p=0.01$). To ALT and AST, the AUC was 0.76 (95%CI 0.62-0.90, $p=0.003$) and 0.75 (95%CI 0.61-0.89, $p=0.003$), respectively. Regarding platelets, the AUC was 0.71 (95%CI 0.56-0.86 $p=0.01$). As showed in the Figure 1, the laboratory tests did not show great performance to discriminate the two diseases.

Table 1 – Demographics, clinical and laboratorial characteristics of participants with compensated cirrhosis related to hepatitis C (HCV) and hepatosplenic schistosomiasis (HSS)

Variable	HCV	HSS	p-value
	(n= 24)	(n=23)	
Age	65.5 (54.3 - 70.8)	62.0 (47.0 - 68.0)	0.18
Gender			
• Male n (%)	13 (54.2)	14 (60.9)	0.64
• Female n (%)	11 (45.8)	09 (39.1)	
BMI (kg/m ²)	23.5 (4.3)	25.4 (2.8)	0.08
Leukocytes (cell/mm ³)	5030 (4200 – 5770)	3800 (3100 – 5000)	0.01
Lymphocytes (cells/mm ³)	1950 (1400 – 2200)	1500 (1039 – 2000)	0.12
Eosinophils (cells/mm ³)	120 (20 - 240)	78 (30 - 120)	0.31
Hemoglobin (g/dl)	14.2 (1.9)	13.6 (1.5)	0.22
INR	1.08 (1.00 - 1.10)	1.10 (1.00 - 1.15)	0.55
Albumin (g/L)	4.1 (± 0.39)	4.0 (± 0.44)	0.57
Total bilirrubin (mg/dL)	0.87 (0.70 - 1.02)	0.80 (0.66 - 1.14)	0.68
Creatinin (mg/dL)	0.80 (0.66 - 0.90)	0.80 (0.70 - 0.90)	0.82
AST (U/L)	52 (32 - 67)	34 (24 - 43)	0.003
ALT(U/L)	49 (31 - 86)	30 (24 - 37)	0.003
GGT(U/L)	64 (49 - 121)	65 (42 - 169)	0.94
Platelets (x10 ³ /mm ³)	152 (123 - 201)	99 (74 - 150)	0.01
APRI	0.94 (0.57 - 1.52)	1.05 (0.47 - 1.53)	0.98
FIB4	2.69 (1.73 - 4.22)	3.55 (1.83 - 4.69)	0.25
High risk esophageal varices n (%)	8 (33.3)	20 (87.0)	<0.001
Previous upper gastrointestinal bleeding related to esophageal varices n (%)	2 (8.7)	12 (52.2)	0.003

Notes: All values are expressed as media ± standard deviation for parametric distribution (t test) and as median (Q1 - Q3) for nonparametric distribution (Mann-Whitney test). Qualitative variables were compared by Chi-Square test. The p-value corresponds to the comparative analysis between groups HCV and HSS. HCV: participants with HCV compensated cirrhosis; HSS: participants with hepatosplenic schistosomiasis.

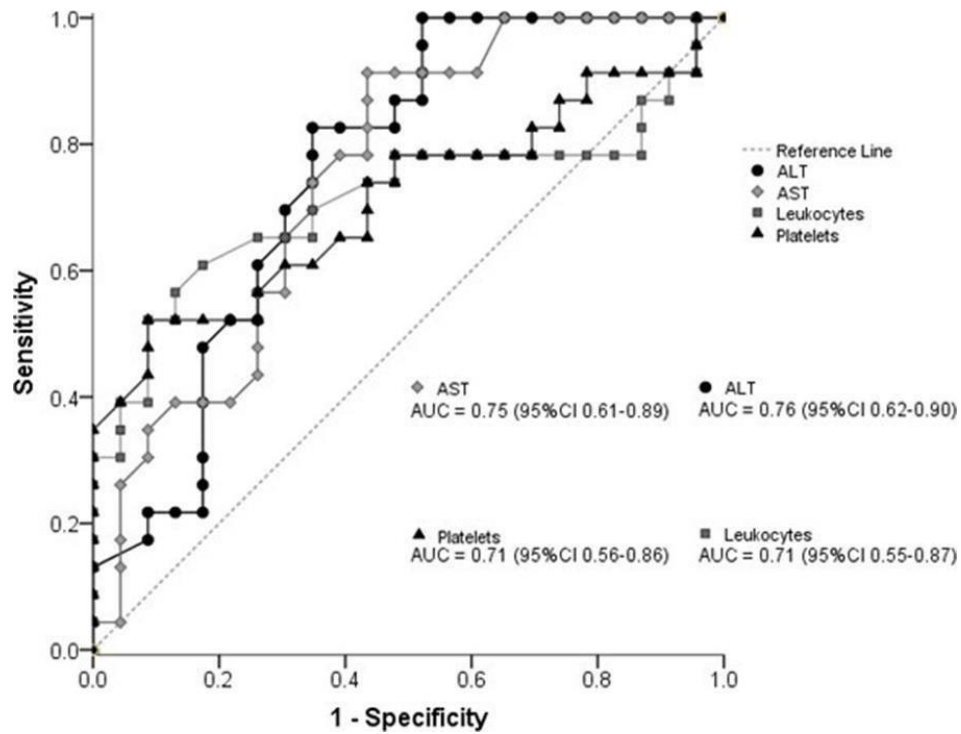


Figure 1– Receiver operating characteristic (ROC) curves of laboratorial parameters of participants with compensated cirrhosis related to hepatitis C (HCV) and hepatosplenic schistosomiasis (HSS). The area under the curve (AUC) to AST was 0.75 (95%CI 0.61-0.89, $p=0.003$), to ALT 0.76 (95%CI 0.62-0.90, $p=0.003$), to platelets 0.71 (95%CI 0.56-0.86 $p=0.01$) and to global leukocytes 0.71 (95%CI 0.55-0.87, $p=0.01$).

Abdominal ultrasonography findings

The HCV group had significantly more heterogeneous liver parenchyma and higher right lobe compared to HSS group ($p < 0.001$). Conversely, the HSS group had significantly higher measurements of spleen ($p < 0.001$) and splenic vein ($p = 0.01$), as well as larger frequency of echogenic enlargement around the gallbladder wall ($p < 0.001$) and periportal fibrosis ($p < 0.001$) (Table 2).

ROC curves evaluated the effectiveness of the ultrasonography measures of the right and left lobes of the liver to discriminate between HSS and HCV groups. The measurement of the right lobe showed better efficacy (AUC = 0.80 95%CI 0.68-0.93), compared to the left lobe (AUC = 0.68 95%CI 0.52-0.83) to discriminate the groups ($p < 0.001$ and 0.04, respectively) (Figure 2). Hence, for the right lobe, the cutoff above 116.5mm had sensitivity of 87.5%, specificity of 73.9%, positive predictive value (PPV) of 77.7 and negative predictive value (NPV) of 85.0 to rule out HSS.

Next, ROC curves evaluated the effectiveness of the measures of the longitudinal spleen and splenic vein to discriminate between HSS and HCV groups. The AUC of the longitudinal measurement of spleen was 0.86 (95%CI 0.75-0.97) showing high efficacy to discriminate the groups ($p < 0.001$). The AUC of the measurement of the spleen vein, was 0.71 (95%CI 0.54-0.87), with only modest to low efficacy to discriminate the groups ($p = 0.02$) (Figure 3). Thus, for the size of the spleen, the cutoff point above or equal 155mm had a sensitivity of 76.5%, specificity of 87%, the PPV of 81.2% and NPV of 83% to identify HSS.

Table 2 - Liver and spleen measurements by abdominal ultrasound and events associated with portal hypertension in participants with compensated cirrhosis related to hepatitis C (HCV) and hepatosplenic schistosomiasis (HSS)

Variable	HCV (n= 24)	HSS (n=23)	p-value
Liver measurements (mm)			
• Right lobe	133.3 ± 29.1	102.2 ± 22.8	<0.001
• Left lobe	88.7 ± 26.2	73.2 ± 25.7	0.05
Vein measurements (mm)			
• Portal	11.3 ± 1.5	10.9 ± 2.4	0.49
• Mesenteric	8.4 ± 1.6	9.5 ± 2.3	0.06
• Splenic	7.2 ± 1.8	8.9 ± 2.6	0.01
Longitudinal spleen (mm)	124.0 ± 31.4	169.9 ± 25.8	<0.001
Echogenic enlargement around gallbladder wall n (%)	3 (13.0)	20 (83.3)	<0.001
Periportal fibrosis n (%)	4 (17.4)	21 (87.5)	<0.001
Irregular liver surface n (%)	19 (79.2)	13 (56.5)	0.10
Heterogeneous parenchyma n (%)	21 (87.5)	4 (17.4)	<0.001

Notes: values are expressed as media ± standard deviation for parametric distribution (t test) and as median (Q1 - Q3) for nonparametric distribution (Mann-Whitney test). Qualitative variables are compared by Chi-Square test. The p-value corresponds to the comparative analysis between groups HCV and HSS. HCV: participants with HCV cirrhosis; HSS: participants with hepatosplenic schistosomiasis.

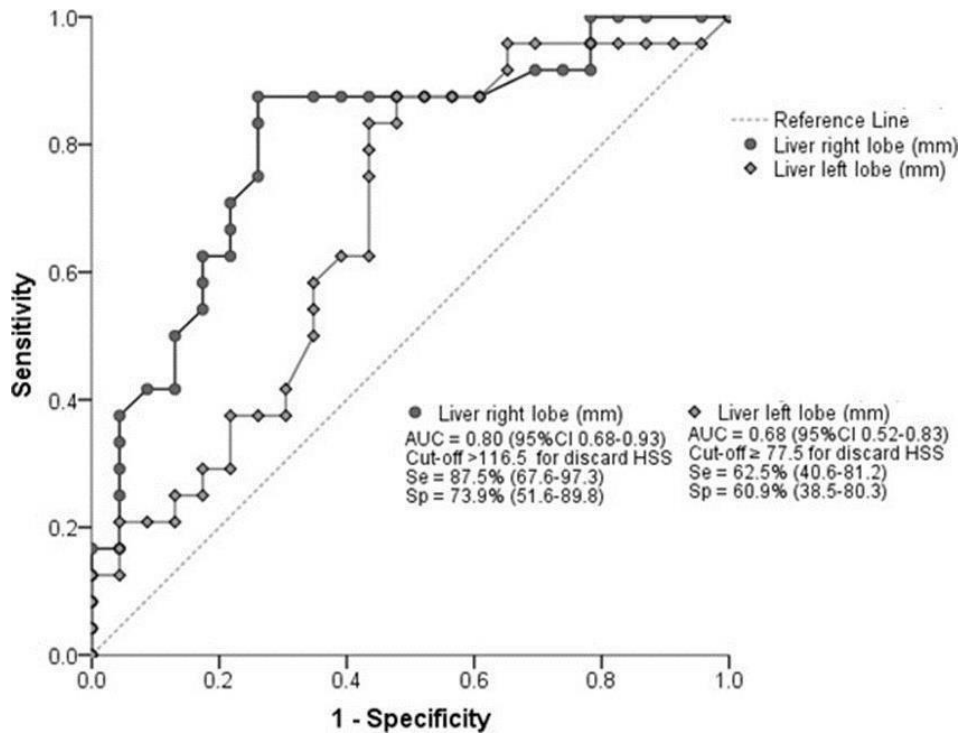


Figure 2- Receiver operating characteristic (ROC) curves of the longitudinal measurement of right and left lobes of the liver of participants with compensated cirrhosis related to hepatitis C (HCV) and hepatosplenic schistosomiasis (HSS). The The area under the curve (AUC) of the right and left lobes were 0.80 (95%CI 0.68-0.93 $p < 0.001$) and 0.68 (95%CI 0.52-0.83 $p = 0.04$) respectively.

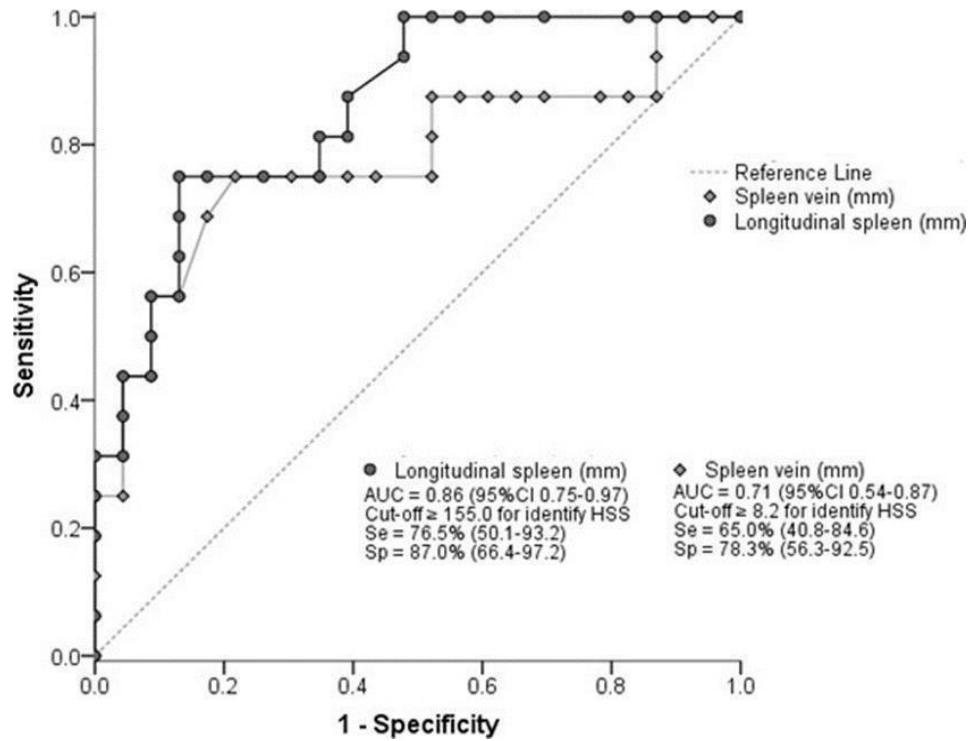


Figure 3– ROC curves of the longitudinal measurement of spleen and the spleen vein of participants with compensated cirrhosis related to hepatitis C (HCV) and hepatosplenic schistosomiasis (HSS). The AUC of the spleen and the spleen vein were 0.86 (95%CI 0.75-0.97 $p < 0.001$) and 0.71 (95%CI 0.54-0.87 $p = 0.02$), respectively.

Liver and splenic elastography

Participants of group HCV had significantly higher median value of liver elastography [14.0 kPa (10.7 – 19.9)] compared to HSS group [7.5 kPa (5.7 – 9.3)] ($p < 0.001$). Nevertheless, there was no significant difference between the spleen elastography measurements between the HCV [22.0 kPa (14.0 – 31.8)] and HSS [23.2 kPa (15.5 – 42.8)] groups ($p = 0.40$) (Table 3).

The ROC curve evaluated the effectiveness of liver elastography to distinguish between HCV and HSS groups. The AUC was 0.86 (95%CI 0.75 – 0.97) ($p < 0.001$), revealing high performance of the liver elastography to distinguish the groups (Figure 3). A cutoff above 9.65 kPa had sensitivity of 83.3%, specificity of 87%, the PPV of 87.0% and NPV of 83.3% to rule out HSS (Figure 3).

Of note, all participants with high-risk esophageal varices of the HCV group had liver elastography above 20 kPa or platelets $< 150.000/\text{mm}^3$. In contrast, in the HSS group, only one participant with high-risk varices had liver elastography > 10 kPa.

Table 3: Measurements of the hepatic and splenic elastography (2D-SWE) of participants with compensated cirrhosis related to hepatitis C (HCV) and hepatosplenic schistosomiasis (HSS)

Values of elastography (kPa)	HCV (n= 24)	HSS (n=23)	p-value
• Hepatic	14.0 (10.7–19.9)	7.5 (5.7– 9.3)	< 0.001
• Splenic	22.0 (14.0–31.8)	23.2 (15.5–42.8)	0.40

Notes: values are expressed as median (Q1 - Q3). The p-value corresponds to the comparative analysis between groups HCV and HSS. HCV: participants with HCV cirrhosis; HSS: participants with hepatosplenic schistosomiasis.

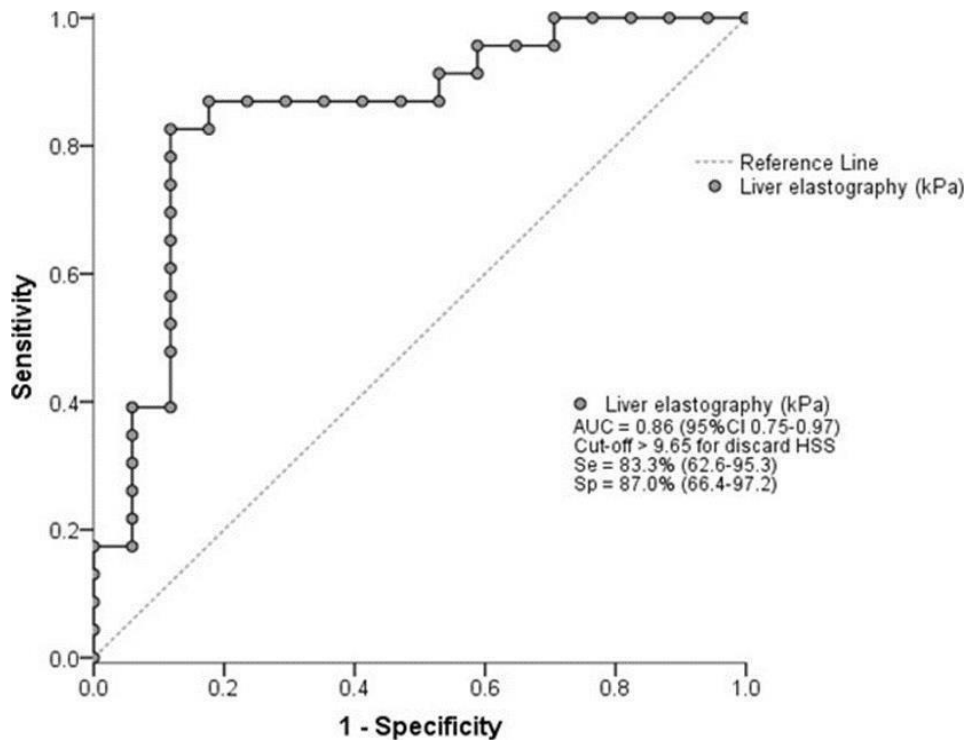


Figure 4 – Receiver operating characteristic (ROC) curve of the effectiveness of liver elastography to distinguish between participants with compensated cirrhosis related to hepatitis C (HCV) and hepatosplenic schistosomiasis (HSS). The The area under the curve (AUC) was 0.86 (95%CI 0.75-0.97 $p < 0.001$).

4. DISCUSSION

The distinction between portal hypertension related to presinusoidal or sinusoidal liver fibrosis can be challenging in clinical practice. As the hepatosplenic form of schistosomiasis caused by *S. mansoni*, a typical presinusoidal disorder, and cirrhosis related to HCV virus, predominantly sinusoidal disorder, culminate in portal hypertension and several complications in the late state of evolution, we sought to investigate the best performance of noninvasive tests to distinguish these two disorders. The results presented here showed that the non-invasive 2D-SWE elastography has leading value to differentiate these disorders in clinical practice.

Initial analysis of laboratory tests, which included the performance of global leukocytes, aminotransferases and platelets to distinguish HCV compensated advanced liver disease (HCV) from hepatosplenic schistosomiasis (HSS), revealed an area under curve (AUC) in the receiving operating characteristic (ROC) curve below 0.8, suggesting that these testes are not reasonable accurate, isolated, to distinguish the two diseases.

The ultrasonography is an operator-dependent exam, and schistosomiasis' characteristics can mimic other diseases. In our study, the exams were blindly performed by a physician with recognized expertise. Several qualitative ultrasonographic results, as echogenic fat around the gallbladder wall and periportal fibrosis, were peculiar findings in the HSS group, while heterogeneous and irregular parenchyma were more common in the HCV group. Among the quantitative parameters, measurements of the longitudinal axis of the spleen and the right hepatic lobe, despite relevant AUC values, showed relatively modest sensitivity and specificity values to distinguish the two diseases.

More valuable finding in our study was that the liver elastography by 2D-SWE showed the best performance to differentiate the two groups. Thus, for the liver elastography, the cutoff of 9.65 kPa achieved an AUC of 0.86, with sensitivity of 83.3% and specificity of 87% to distinguish HCV from HSS. Conversely, the splenic elastography, although higher in the HSS group, did not show a greater performance to distinguish the diseases in patients with advanced fibrosis.

Characteristically, the hepatosplenic schistosomiasis has typically spared periportal fibrosis that does not significantly change the hepatic architecture. However, the elastography performed with a 2D-SWE device probably performs better in hepatosplenic schistosomiasis, since it has reported better accuracy to distinguish liver fibrosis.¹⁹

The latest radiology consensus²⁰ recommends the use of the “rule of four” (5, 9, 13, 17 kPa) for 2D-SWE liver elastography, where values lower than 5 kPa exclude compensated advanced chronic liver disease (cACLD), values lower than 9 kPa exclude cACLD in the absence of other suggestive clinical features, while values between 9 and 13 kPa are suggestive of cACLD but other tests are needed for confirmation, and values greater than 13kPa and 17kPa are highly suggestive of cACLD and clinically significant portal hypertension, respectively.

In our study, none of the patients included in the HCV group had liver elastography lower than 5 kPa. Those with measurements smaller than 13 kPa had other signs suggestive of liver disease, whether laboratory or imaging. These data reiterate the methodological rigor of participants selection, which confers reliability and validity on the results obtained.

Regarding median values of elastography between groups, we observed significant lower values of kPa of the liver elastography in the HSS group [7.5 (5.7 – 9.3)] compared to HCV group [14.0 (10.7 – 19.9)] ($p < 0.001$). Conversely, the median kPa values of splenic elastography in the HSS [23.2 (15.5 – 42.8)] and in the HCV [22.0 (14.0 – 31.8)] groups did not show any significant difference. Comparable results were reported by others recently.²¹

Another point of interest is the japonicum schistosomiasis. Although not the case in Brazil, recent report concluded that liver elastography can differentiate the stages of liver fibrosis with acceptable accuracy in Japanese patients with schistosomiasis.²² As the gold standard for the evaluation of fibrosis was the liver biopsy, and not the ultrasonographic classification of Niamey²³, which is validated for the evaluation of liver fibrosis caused by *S. mansoni*, the comparative analysis of the results is not possible.

Of interest, the relationship between severity of liver fibrosis according to the Niamey classification and elastography has been investigated recently.²⁴ In one report, the authors demonstrated that, for the liver elastography cut-off of 9.0 kPa, the AUC for significant fibrosis was 0.79, which represents an acceptable accuracy to stage the liver fibrosis in patients with schistosomiasis mansoni.

In our results of liver elastography, for the cutoff of 9.65 kPa, the AUC was 0.86, with sensitivity of 83.3% and specificity of 87% to distinguish HCV from HSS. Thus, our study adds scientific value to the previously described report.²⁴ As we suggest a new cutoff point with more sensitivity and specificity not only to distinguish liver cirrhosis, in the case caused by chronic hepatitis C from hepatosplenic schistosomiasis caused by *S. mansoni*, but also to rule out this diagnosis. Nonetheless, since the use of the elastography for the staging of liver fibrosis

in patients with schistosomiasis is still a matter of debate while positive results have been reported by some authors,^{21,24} but not confirmed by others,²⁵ more investigations are needed to focus on this special topic.

Another point of relevance is the correlation of the elastography with degrees of portal hypertension. In our study, all HCV participants with high-risk varices had liver elastography above 20 kPa or platelets $< 150.000/\text{mm}^3$, by Baveno's consensus.²⁶ However, only one participant from HSS group with confirmed high-risk varices had elastography > 10 kPa, which suggests that the cutoff value of liver elastography of 20 kPa is not a good predictor of clinically significant portal hypertension in patients with presinusoidal portal hypertension, as is the case of hepatosplenic schistosomiasis caused by *S. mansoni*. It has also been suggested by others²⁷ who did not find a relationship between liver elastography values and signs of portal hypertension.

More recently, the importance of elastography as a tool to diagnosis the portosinusoidal vascular disease is in debate. Recently, Elkrief *et al*²⁸ reported that the cutoff point of liver elastography of 10 kPa had the specificity of 97% (PPV 85%) to identify portosinusoidal vascular disease, while the value of 20 kPa had the sensitivity of 94% (NPV 97%) to exclude it.

Thus, in patients with signs of portal hypertension and low hepatic stiffness by liver elastography, the pre-hepatic or presinusoidal portal hypertension should be suspected. In cases of indeterminate etiology, the liver biopsy should be performed to diagnose or exclude the portosinusoidal vascular disease.²⁹

The concern regarding the missed correlation between liver elastography and portal hypertension in non-cirrhotic patients, since this noninvasive parameter is not appropriate to stratify patients with high risk for variceal bleeding, has increased interest regarding the value of splenic elastography in this field.

In 2021, Ferreira-Silva and colleagues reported the role of the splenic elastography to predict high-risk varices in 42 non-cirrhotic patients with portal hypertension.³⁰ The authors found that the cutoff point of splenic stiffness >35.4 kPa had the sensitivity of 94%, specificity of 60%, PPV of 74% and NPV of 91% to predict the presence of varices.

In our study, we could not investigate or validate suggested cutoff point since only 50% of the participants with high-risk varices had splenic stiffness > 35.4 kPa. Hence, other investigations should validate that special point.

Other shortcomings of our investigation must be pointed out. Firstly, the small cohort of participants, which can be justified by the rigorous criteria to include participants with HSS in advanced stages of fibrosis as well as compensated HCV-related cirrhosis still untreated. Nonetheless, similar investigations trying to identify non-invasive predictors of presinusoidal portal hypertension,^{21,24,25,27,28,30} have portrayed similar population size. However, despite this, studies with larger number of participants and with other liver diseases will be of importance to validate and corroborate the results described in our study.

Another point of concern is that we did not include the liver biopsy in our investigation. However, the role of liver biopsy is not paramount for the diagnosis of schistosomiasis or chronic hepatitis C so far.

In conclusion, we demonstrated that the elastography parameters by 2D-SWE added to other laboratory and ultrasound predictors are simple and objective measures to establish the diagnosis of advanced liver diseases as HCV compensated cirrhosis and hepatosplenic schistosomiasis caused by *S. mansoni*. Hence, the use of non-invasive measurements is of great importance, especially in endemic areas of these diseases.

Authors' statements

RCSS, RAPS, IGR: carried out the acquisition of data.

RCSS, RT, LASF: carried out the clinical assessment

RCSS, RT, RAPS, OAMF, DAV: analysis and interpretation of results.

RCSS, RT, RAPS, OAMF: drafted the article or revised it critically for important intellectual content

RCSS, RT, RAPS, DAV, OAMF: final approval of the version to be published and are guarantors of the paper

Funding: no external funding to declare

Competing interests: none to declare

Ethical approval: the study protocol was approved by the Ethic Committee boards of the Federal University of Minas Gerais (CAAE 37275920.8.0000.5149). All eligible participants agreed to and signed the informed consent. The study protocol conformed to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to all participants of the study.

Our thanks to Centro Especializado em Ultrassonografia and Instituto Alfa de Gastroenterologia – Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais.

5. REFERENCES

1. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* 02 2019;65:37-55.
2. Santos AD, Lima AC, Santos MB, et al. Spatial analysis for the identification of risk areas for schistosomiasis mansoni in the State of Sergipe, Brazil, 2005-2014. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016 Sep-Oct 2016;49(5):608-615.
3. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis.* May 2015;19(2):223-38.
4. Collaborators POH. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 05 2022;7(5):396-415.
5. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin North Am.* Jun 2018;32(2):425-445.
6. Katz N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses. 2018.
7. Lambertucci JR. Revisiting the concept of hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014 Mar-Apr 2014;47(2):130-6.
8. Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med.* Apr 2002;346(16):1212-20.
9. Pinto-Silva RA, Queiroz LC, Azeredo LM, Silva LC, Lambertucci JR. Ultrasound in schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Jul 2010;105(4):479-84.
10. Richter J, Hatz C, Campagne G, Bergquist NR, Jenkins JM, Diseases UNWBWSPfRaTiT. 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.]. Revised and updated ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
11. el Scheich T, Holtfreter MC, Ekamp H, et al. The WHO ultrasonography protocol for assessing hepatic morbidity due to *Schistosoma mansoni*. Acceptance and evolution over 12 years. *Parasitol Res.* Nov 2014;113(11):3915-25.
12. Fernandes DA, Chagas ACP, Jesus ARd, et al. Aspectos ultrassonográficos associados à morbidade de formas clínicas crônicas de esquistossomose mansônica, utilizando-se protocolo proposto pela Organização Mundial da Saúde. *Radiologia Brasileira.* 2013;46:1-6.
13. Iijima H, Tada T, Kumada T, et al. Comparison of liver stiffness assessment by transient elastography and shear wave elastography using six ultrasound devices. *Hepatol Res.* Jan 2019;
14. Berzigotti A, García-Pagán JC, Bosch J. Reply: To PMID 23058320. *Gastroenterology.* May 2013;144(5):1153-4.
15. Ramzy I, Elsharkawy A, Fouad R, et al. Impact of old Schistosomiasis infection on the use of transient elastography (Fibroscan) for staging of fibrosis in chronic HCV patients. *Acta Trop.* Dec 2017;176:283-287.
16. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* Aug 1996;24(2):289-93.
17. Lambertucci JR, dos Santos Silva LC, Andrade LM, et al. Imaging techniques in the evaluation of morbidity in schistosomiasis mansoni. *Acta Trop.* 2008 Nov-Dec 2008;108(2-3):209-17.

18. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. Sep 2010;5(9):1315-6.
19. Hashim A, Berzigotti A. Noninvasive Assessment of Schistosoma-Related Periportal Fibrosis. *J Ultrasound Med*. Nov 2021;40(11):2273-2287.
20. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*. 08 2020;296(2):263-274.
21. Veiga ZST, Villela-Nogueira CA, Fernandes FF, et al. Transient elastography evaluation of hepatic and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Jun 2017;29(6):730-735.
22. Wu S, Tseng Y, Xu N, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with advanced schistosomiasis japonica. *Parasitol Int*. Jun 2018;67(3):302-308.
23. Richter J, Botelho MC, Holtfreter MC, et al. Ultrasound assessment of schistosomiasis. *Z Gastroenterol*. Jul 2016;54(7):653-60.
24. Lima LMST, Lacet CMC, Parise ER. Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with schistosomiasis mansoni. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 07 01 2020;114(7):531-537.
25. G S, W S, R S, M E, N A, A H. Transient elastography (FibroScan) is not useful in the diagnosis of schistosomal hepatic fibrosis. *Medical Journal of Viral Hepatitis*. 2016;1.2(2):1-10.
26. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Faculty BV. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 04 2022;76(4):959-974.
27. Seijo S, Reverter E, Miquel R, et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis*. Oct 2012;44(10):855-60.
28. Elkrief L, Lazareth M, Chevret S, et al. Liver Stiffness by Transient Elastography to Detect Porto-Sinusoidal Vascular Liver Disease with Portal Hypertension. *Hepatology*. 07 2021;74(1):364-378.
29. Kmeid M, Liu X, Ballentine S, Lee H. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. *Gastroenterology Res*. Apr 2021;14(2):49-65.
30. Ferreira-Silva J, Gaspar R, Liberal R, Cardoso H, Macedo G. Transient splenic elastography predicts high-risk esophageal varices in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Scand J Gastroenterol*. Dec 2021;56(12):1462-1466.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revelou que testes não invasivos, como a elastografia hepática por 2D-SWE, somados a outros preditores laboratoriais e ultrassonográficos, têm grande utilidade prática para maior acurácia diagnóstica de pacientes com doença hepática crônica avançada compensada, causada pela infecção pelo HCV, e esquistossomose hepatoesplênica, causada por *S. mansoni*. A utilização desses parâmetros permitiu distinguir as duas doenças de maneira simples e objetivatornando-se relevante, sobretudo em áreas endêmicas dessas doenças.

Dada a importância dessas hepatopatias crônicas no nosso meio, e buscando ampliar os horizontes do conhecimento científico sobre essas doenças, o passo seguinte será a análise do perfil de fatores solúveis, como citocinas, quimiocinas e fatores de regulação, e sua rede de conexões, nos dois grupos de participantes. Apesar das evidências crescentes sobre a importância dos biomarcadores moleculares na evolução das hepatopatias, são escassos, na literatura, estudos semelhantes ao proposto que terá particular importância no nosso meio, considerado foco epidêmico de esquistossomose mansoni no Brasil.

8 REFERÊNCIAS

ABDEL-RAHMAN, M. *et al.* Coinfection with hepatitis C virus and schistosomiasis: fibrosis and treatment response. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 17, p. 2691-2696, May 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674877>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ABU-FREHA, N. *et al.* Chronic hepatitis C: diagnosis and treatment made easy. **Eur J Gen Pract**, v. 28, n. 1, p. 102-108, Dec. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35579223>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ADAMS, L. A. *et al.* Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. **Clin Chem**, v. 51, n. 10, p. 1867-1873, Oct. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16055434>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ALENCAR, M. B. *et al.* Esquistossomose mansônica: uma análise de indicadores epidemiológicos no estado de Alagoas entre os anos de 2013 e 2015. **Diversitas Journal**, [S. l.], v. 1, n. 3, p. 266-274, 2016. Disponível em: https://diversitasjournal.com.br/diversitas_journal/article/view/468. Acesso em: 20 dez. 2022.

BARR, R. G. *et al.* Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. 263-274, Aug. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32515681>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BATALLER, R.; BRENNER, D. A. Liverfibrosis. **J Clin Invest**, v. 115, n. 2, p. 209-218, Feb. 2005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15690074>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, v. 24, n. 2, p. 289-293, Aug. 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690394>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BERHE, N. *et al.* Large scale evaluation of WHO's ultrasonographic staging system of schistosomal periportal fibrosis in Ethiopia. **Trop Med Int Health**, v. 11, n. 8, p. 1286-1294, Aug. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16903891>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BERZIGOTTI, A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. **J Hepatol**, v. 67, n. 2, p. 399-411, Aug. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223101>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BERZIGOTTI, A.; GARCÍA-PAGÁN, J. C.; BOSCH, J. Reply: To PMID 23058320. **Gastroenterology**, v. 144, n. 5, p. 1153-1154, May 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528661>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BOLOGNESI, M.; DI PASCOLI, M.; SACERDOTI, D. Clinical role of non-invasive assessment of portal hypertension. **World J Gastroenterol**, v. 23, n. 1, p. 1-10, Jan.

2017..Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28104976>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS: Sistema Tabnet, Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE)**. 2015.

CASTELO, A. *et al.* Hepatitis C in the Brazilian public health care system: burden of disease. **Arq Gastroenterol**, v. 55, n. 4, p. 329-337, Oct./Dec. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30785514>. Acesso em: 20 dez. 2022.

CASTERA, L.*et al.* Pain experienced during percutaneous liver biopsy. **Hepatology**, v. 30, p. 1529-1530, 1999.

CASTERA, L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. **J Viral Hepat**, v. 16, n. 5, p. 300-314, May. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19254351>. Acesso em: 20 dez. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Schistosomiasis**. [S.l.], 2019.

<https://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/index.html#:~:text=Eggs%20are%20shed%20from%20the,and%20the%20production%20of%20cercariae>. Acesso em: 20 dez. 2022.

DE FRANCHIS, R. *et al.* Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. **J Hepatol**, v. 76, n. 4, p. 959-974, Apr. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35120736>. Acesso em: 20 dez. 2022.

EL SCHEICH, T. *et al.* The WHO ultrasonography protocol for assessing hepatic morbidity due to *Schistosoma mansoni*. acceptance and evolution over 12 years. **Parasitol Res**, v. 113, n. 11, p. 3915-3925, Nov. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25260691>. Acesso em: 20 dez. 2022.

EL-SERAG, H. B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, v. 142, n. 6, p. 1264-1273, May. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537432>. Acesso em: 20 dez. 2022.

EL-SERAG, H. B. Hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med**, v. 365, n. 12, p. 1118-1127, Sept. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992124>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ELBAZ, T.; ESMAT, G. Hepatic and intestinal schistosomiasis: review. **J Adv Res**, v. 4, n. 5, p. 445-452, Sept. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25685451>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ELKRIEF, L. *et al.* Liver stiffness by transient elastography to detect porto-sinusoidal vascular liver disease with portal hypertension. **Hepatology**, v. 74, n. 1, p. 364-378, July 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33345307>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ESLAM, M. *et al.* FibroGENE: A gene-based model for staging liver fibrosis. **J Hepatol**, v. 64, n. 2, p. 390-398, Feb. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26592354>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ESMAT, G. *et al.* Fibroscan of chronic HCV patients coinfecting with schistosomiasis. **Arab J Gastroenterol**, v. 14, n. 3, p. 109-12, Sept. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206738>. Acesso em: 20 dez. 2022.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update 2021. **J Hepatol**, v. 75, n. 3, p. 659-689, Sept. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34166721/>. Acesso em: 20 dez. 2022.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL); ASOCIACION LATINOAMERICANA PARA EL ESTUDIO DEL HIGADO (ALEH). Clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. **J Hepatol**, v. 63, n. 1, p. 237-64, July 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911335>. Acesso em: 20 dez. 2022.

FERNANDES, D. A. *et al.* Aspectos ultrassonográficos associados à morbidade de formas clínicas crônicas de esquistossomose mansônica, utilizando-se protocolo proposto pela Organização Mundial da Saúde. **Radiologia Brasileira**, v. 46, p. 1-6, 2013.

FERRAIOLI, G. *et al.* Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. **Ultrasound Med Biol**, v. 44, n. 12, p. 2419-2440, Dec. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30209008>. Acesso em: 20 dez. 2022.

FERREIRA-SILVA, J. *et al.* Transient splenic elastography predicts high-risk esophageal varices in patients with non-cirrhotic portal hypertension. **Scand J Gastroenterol**, v. 56, n. 12, p. 1462-1466, Dec. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34428123>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GHEORGHE, G. *et al.* The non-invasive assessment of hepatic fibrosis. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 120, n. 2, p. 794-803, Feb. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664620303934?via%3Dihub>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GINÈS, P. *et al.* Population screening for liver fibrosis: toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. **Hepatology**, v. 75, n. 1, p. 219-228, Jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34537988>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GIOIA, S.; NARDELLI, S.; RIGGIO, O. Liver stiffness in non-cirrhotic portal hypertension - the Devil is in the diagnosis. **Hepatology**, v. 70, n. 1, p. 444-445, July 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30506573/>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GRAY, D. J. *et al.* Diagnosis and management of schistosomiasis. **BMJ**, v. 342, p. 1756-1833, May 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586478>. Acesso em: 20 dez. 2022.

GRYSEELS, B. *et al.* Human schistosomiasis. **Lancet**, v. 368, n. 9541, p. 1106-1118, Sept. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997665>. Acesso em 20 dez. 2022.

HAGSTRÖM, H. *et al.* Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 158, n. 1, p. 200-214, Jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563624>. Acesso em: 20 dez. 2022.

HASHIM, A.; BERZIGOTTI, A. Noninvasive assessment of schistosoma-related periportal fibrosis. **J Ultrasound Med**, v. 40, n. 11, p. 2273-2287, Nov. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33448437>. Acesso em: 20 dez. 2022.

HÉZODE, C. Pan-genotypic treatment regimens for hepatitis C virus: advantages and disadvantages in high- and low-income regions. **J Viral Hepat**, v. 24, n. 2, p. 92-101, Feb. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862695>. Acesso em: 20 dez. 2022.

HOU, X. Y. *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**, v. 41, n. 3-4, p. 325-32, Mar. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145322>. Acesso em: 20 dez. 2022.

IJIMA, H. *et al.* Comparison of liver stiffness assessment by transient elastography and shear wave elastography using six ultrasound devices. **Hepatol Res**, v. 49, n. 6, p. 676-686, Jan. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30680865>. Acesso em: 20 dez. 2022.

KAMAL, S. M. *et al.* Acute hepatitis C without and with schistosomiasis: correlation with hepatitis C-specific CD4(+) T-cell and cytokine response. **Gastroenterology**, v. 121, n. 3, p. 646-656, Sept. 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522749>. Acesso em: 20 dez. 2022.

KAMAL, S. M. *et al.* Progression of fibrosis in hepatitis C with and without schistosomiasis: correlation with serum markers of fibrosis. **Hepatology**, v. 43, n. 4, p. 771-779, Apr. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557547>. Acesso em: 20 dez. 2022.

KATZ, N. **Inquérito nacional de prevalência da esquistossomose mansoni e geohelmintoses**. Belo Horizonte: CPqRR, 2018.

KMEID, M. *et al.* Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension and porto-sinusoidal vascular disease: review of current data. **Gastroenterology Res**, v. 14, n. 2, p. 49-65, Apr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34007347>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LAMBERTUCCI, J. R. *et al.* Imaging techniques in the evaluation of morbidity in schistosomiasis mansoni. **Acta Trop**, v. 108, n. 2-3, p. 209-217, Nov./ Dec. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760990>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LAMBERTUCCI, J. R. Revisiting the concept of hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. **RevSocBras Med Trop**, v. 47, n. 2, p. 130-136, Mar./Apr. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861284>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LAMBRECHT, J. *et al.* Prospects in non-invasive assessment of liver fibrosis: liquid biopsy as the future gold standard? **BiochimBiophys Acta Mol BasisDis**, v. 1864, n. 4 Pt A, p. 1024-1036, Apr. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29329986>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LECHNER, F. *et al.* Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. **J Exp Med**, v. 191, n. 9, p. 1499-1512, May 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10790425>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LI, T. *et al.* Evaluation of large esophageal varices in cirrhotic patients by transient elastography: a meta-analysis. **RevEspEnferm Dig**, v. 108, n. 8, p. 464-472, Aug. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444047>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LIMA, L. M. S. T.; LACET, C. M. C.; PARISE, E. R. Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with schistosomiasis mansoni. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 114, n. 7, p. 531-537, July 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32484861>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LIN, Z. H. *et al.* Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. **Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 726-736, Mar. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21319189>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LINDHOLZ, C. G. *et al.* Study of diagnostic accuracy of Helmintex, Kato-Katz, and POC-CCA methods for diagnosing intestinal schistosomiasis in Candéal, a low intensity transmission area in northeastern Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 3, Mar. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29518081>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LOVERDE, P. T. Schistosomiasis. **AdvExp Med Biol**, v. 1154, p. 45-70, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31297759>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MA, X. *et al.* Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 11, p. e0165786, Nov. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829057>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MAGRI, M. C. *et al.* Prevalence of hepatitis C virus in Brazil's inmate population: a systematic review. **Rev Saúde Pública**, v. 49, p. 36, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247383>. Acesso em: 20 dez. 2022.

MANDREKAR, J. N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. **J Thorac Oncol**, v. 5, n. 9, p. 1315-1316, Sep. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736804>. Acesso em: 22 dez. 2022.

- MARRA, F.; TACKE, F. Roles for chemokines in liver disease. **Gastroenterology**, v. 147, n. 3, p. 577-594, Sep. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066692>. Acesso em: 22 dez. 2022.
- MAZUR, R. *et al.* Clinical applications of spleen ultrasound elastography - a review. **J Ultrason**, v. 18, n. 72, p. 37-41, Mar. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29844939>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- MCGLYNN, K. A.; PETRICK, J. L.; LONDON, W. T. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. **Clin Liver Dis**, v. 19, n. 2, p. 223-238, May 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25921660>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- MEDEIROS, T. *et al.* Correlation between platelet count and both liver fibrosis and spleen diameter in patients with *Schistosomiasis Mansoni*. **Arq. Gastroenterol**, v. 51, n. 1, p. 34-38, Jan./Mar. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/7By7d7jxCgQL6FHFpPVWZLv/?lang=en#>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- PAROLA, M.; PINZANI, M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. **Mol Aspects Med**, v. 65, p. 37-55, Feb. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213667>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- PAWLUS, A. *et al.* Shear wave elastography (SWE) of the spleen in patients with hepatitis B and C but without significant liver fibrosis. **Br J Radiol**, v. 89, n. 1066, p. 20160423, Aug. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529729/>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- PEREIRA, C. L. D. *et al.* Evaluation of *Schistosomiasis Mansoni* morbidity by hepatic and splenic elastography. **Ultrasound Med Biol**, v. 47, n. 5, p. 1235-1243, May 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33618959>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- PINTO-SILVA, R. A. *et al.* Ultrasound in *schistosomiasis mansoni*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 4, p. 479-84, July 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20721494>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- PINTO-SILVA, R. A. *et al.* Sonographic features of portal hypertension in *schistosomiasis mansoni*. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 36, n. 4, p. 355-361, July/Aug. 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7732266>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- POL, S.; LAGAYE, S. The remarkable history of the hepatitis C virus. **Genes Immun**, v. 20, n. 5, p. 436-446, May. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31019253>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- POLARIS OBSERVATORY HCV COLLABORATORS. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 5, p. 396-415, May 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35180382>. Acesso em: 20 dez. 2022.

POYNARD, T. *et al.* Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. **BMC Gastroenterol**, v. 7, p. 40, Oct. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937811>. Acesso em: 20 dez. 2022.

RAMZY, I. *et al.* Impact of old Schistosomiasis infection on the use of transient elastography (Fibroscan) for staging of fibrosis in chronic HCV patients. **Acta Trop**, v. 176, p. 283-287, Dec. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28851531>. Acesso em: 20 dez. 2022.

REHERMANN, B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. **J Clin Invest**, v. 119, n. 7, p. 1745-1754, July 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587449>. Acesso em: 20 dez. 2022.

RICHTER, J. *et al.* Ultrasound assessment of schistosomiasis. **Z Gastroenterol**, v. 54, n. 7, p. 653-660, July 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429103>. Acesso em: 20 dez. 2022.

RICHTER, J. *et al.* Ultrasound in schistosomiasis: a practical guide to the standard use of ultrasonography for assessment of schistosomiasis-related morbidity. *In: INTERNATIONAL WORKSHOP, 2.; 1996., Niamey, Niger. Ultrasound In Schistosomiasis*. Geneva: World Health Organization, 2000. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66535/TDR_STR_SCH_00.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 20 dez. 2022.

ROCCARINA, D. *et al.* Elastography methods for the non-invasive assessment of portal hypertension. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 12, n. 2, p. 155-164, Feb. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28856972>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ROSS, A. G. *et al.* Schistosomiasis. **N Engl J Med**, v. 346, n. 16, p. 1212-1220, Apr. 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11961151>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ROSSELLI, M. *et al.* Beyond scoring: a modern interpretation of disease progression in chronic liver disease. **Gut**, v. 62, n. 9, p. 1234-1241, Sept. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23645629>. Acesso em: 20 dez. 2022.

SANDRIN, L. *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. **Ultrasound Med Biol**, v. 29, n. 12, p. 1705-1713, Dec. 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14698338>. Acesso em: 20 dez. 2022.

SANTOS, A. D. *et al.* Spatial analysis for the identification of risk areas for schistosomiasis mansoni in the State of Sergipe, Brazil, 2005-2014. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 5, p. 608-615, Sept./Oct. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27812656>. Acesso em: 20 dez. 2022.

SANTOS, J. C. *et al.* Liver ultrasound elastography for the evaluation of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: a cross-sectional study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 11, Nov. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30444885>. Acesso em: 20 dez. 2022.

- SEIJO, S. *et al.* Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. **Dig LiverDis**, v. 44, n. 10, p. 855-860, Oct. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22721839>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- SILVEIRA, A. M. *et al.* Evaluation of the CCA Immuno-Chromatographic Test to Diagnose *Schistosoma mansoni* in Minas Gerais State, Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 1, p. e0004357, Jan. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752073>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- SINGH, S. *et al.* Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 13, n. 3, p. 440-451, Mar. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25305349>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- SHIHA, G. *et al.* Transient elastography (FibroScan) is not useful in the diagnosis of schistosomal hepatic fibrosis. **Medical Journal of Viral Hepatitis**, v. 1, n. 2, p. 23-32, June 2016. Disponível em: https://mjvh.journals.ekb.eg/article_4568.html. Acesso em: 20 dez. 2022.
- SMITH, A. D. *et al.* Current imaging techniques for noninvasive staging of Hepatic fibrosis. **AJR Am J Roentgenol**, v. 213, n. 1, p. 77-89, July 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30973773>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- SPEARMAN, C. W. *et al.* Hepatitis C. **Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1451-1466, Oct. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31631857>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- STEINKE, J. W.; BORISH, L. 3. Cytokines and chemokines. **J Allergy Clin Immunol**, v. 117, n. 2 Suppl Mini-Primer, p. S441-5, Feb. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455343>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- STEINMANN, P. *et al.* Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **Lancet Infect Dis**, v. 6, n. 7, p. 411-425, July 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790382>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- TAKUMA, Y. *et al.* portal hypertension in patients with liver cirrhosis: diagnostic accuracy of spleen stiffness. **Radiology**, v. 279, n. 2, p. 609-619, May 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26588019>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- THIO, C. L. Host genetic factors and antiviral immune responses to hepatitis C virus. **Clin LiverDis**, v. 12, n. 3, p. 713-726, Aug. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625436>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- VEIGA, Z. S. T. *et al.* Transient elastography evaluation of hepatic and spleen stiffness in patients with hepatosplenic schistosomiasis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 29, n. 6, p. 730-735, June 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177946>. Acesso em: 20 dez. 2022.

WHO EXPERT COMMITTEE. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 912, p. I-VI, p. 1-57, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592987>. Acesso em: 20 dez. 2022.

XU, X. D. *et al.* Ratio of platelet count/spleen diameter predicted the presence of esophageal varices in patients with schistosomiasis liver cirrhosis. **Eur J GastroenterolHepatol**, v. 28, n. 5, p. 588-591, May 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26862932>. Acesso em: 20 dez. 2022.

YOUNOSSI, M. Z. BIRERDINC, A.; HENRY, L. Hepatitis C infection: A multi-faceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. **J Hepatol**, v. 65; n. 1 (Supl.), p. S109-S119, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27641981/>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ZHANG, W. *et al.* Diagnostic accuracy of 2-dimensional shear wave elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. **J Ultrasound Med**, v. 38, n. 3, p. 733-740, Mar. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171621>. Acesso em: 20 dez. 2022.

ZIMMERMANN, H. W.; TACKE, F. Modification of chemokine pathways and immune cell infiltration as a novel therapeutic approach in liver inflammation and fibrosis. **Inflamm Allergy Drug Targets**, v. 10, n. 6, p. 509-536, Dec. 2011.

ZONI, A. C.; CATALÁ, L.; AULT, S. K. Schistosomiasis prevalence and intensity of infection in Latin America and the Caribbean countries, 1942-2014: a systematic review in the context of a regional elimination goal. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 3, p. e0004493, Mar. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27007193>. Acesso em: 20 dez. 2022.

APÊNDICE–TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo:

Análise multiparamétrica da fibrose hepática em pacientes com cirrose hepática compensada por vírus C ou esquistossomose mansoni forma hepatoesplênica

Prezado(a) Sr(a). _____

O(A) Sr(a). está sendo convidado para participar do estudo chamado “Análise multiparamétrica da fibrose hepática em pacientes com cirrose hepática compensada por vírus C ou esquistossomose mansoni forma hepatoesplênica”.

Antes que o(a) Sr(a). decida participar, é importante que saiba por que o estudo está sendo feito e o que ele significará para o(a) Sr(a). O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais revisou os objetivos e a proposta deste estudo e forneceu parecer favorável para a sua realização.

Este documento tem a finalidade de fornecer todas as informações que o(a) Sr(a). precisa saber para decidir se quer participar ou não dessa pesquisa. Tome o tempo que precisar para ler este documento com atenção. O(a) Sr(a). poderá fazer as perguntas que desejar a fim de compreender totalmente os objetivos e os métodos deste estudo antes de decidir se deseja ou não participar.

QUAL É A FINALIDADE DO ESTUDO?

A finalidade deste estudo é obter melhor entendimento da quantidade de cicatriz no fígado, que chamamos de fibrose, no caso de pacientes com schistose, ou cirrose (no caso de pacientes com hepatite C). Nosso objetivo é somar uma série de informações, como idade, sexo, onde nasceu viveu na infância, se teve contato com águas naturais, juntamente com resultados de exames que o(a) Sr(a). já fez no serviço (exames que avaliam principalmente como o fígado está funcionando, que chamamos de testes de função hepática). Além disso, o estudo vai também realizar exames específicos que incluem exames de sangue para avaliar a resposta imunológica, ou seja, como as células de defesa do fígado atuam, juntamente com a ultrassonografia abdominal e outro exame, parecido com a ultrassonografia, realizado junto com este, que chama elastografia, que mede a quantidade de fibrose do fígado e o tamanho do baço. O que pretendemos analisar são as características de pessoas com esquistossomose no baço e fígado que as distingue de quem tem doença no fígado causada pelo vírus da hepatite C. Somos uma região onde muita gente tem ou teve esquistossomose e nunca soube. Como a esquistossomose também causa endurecimento no fígado e, em muitas vezes, é difícil na prática saber quem tem somente hepatite C ou quem tem hepatite C mais esquistossomose, decidimos fazer um estudo para esclarecer melhor essas duas doenças que causam fibrose no fígado.

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

Rubrica da Testemunha/ /Representante Legal Imparcial, se aplicável

EU PRECISO PARTICIPAR?

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. O seu tratamento e a sua relação com seu médico não serão afetados caso o(a) Sr(a). opte por não participar dele.

Se o(a) Sr(a). optar por participar, precisará assinar este documento, chamado de termo de consentimento livre e esclarecido para confirmar que a finalidade, duração e efeitos previsíveis do estudo foram explicados e que o(a) Sr(a). concordou em participar.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO SE EU PARTICIPAR?

Se o(a) Sr(a). concordar em participar deste estudo, os seguintes procedimentos precisarão ser realizados:

Uma das pesquisadoras preencherá um questionário com informações como idade, sexo e histórico médico relevante. Coletará também informações sobre risco de pegar esquistossomose e se o(a) Sr(a) algum dia na vida fez tratamento para esta infecção. Estas informações serão confidenciais e anotadas pelas pesquisadoras do estudo e serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes visando o melhor entendimento dos fatores envolvidos na pesquisa.

Com o consentimento, o(a) Sr(a). dará a sua permissão para que uma amostra de 5 (cinco) mililitros de sangue seja coletada na veia do braço. Esta amostra de sangue será centrifugada, dividida em pequenas alíquotas e armazenada em freezer até que a pesquisa em laboratório possa ser feita. É muito importante que o(a) Sr(a). saiba que a sua identidade será preservada, os frascos da pesquisa serão guardados apenas com números e que as anotações não serão identificadas com o seu nome em nenhum dos resultados. As amostras serão armazenadas de acordo o Termo de Constituição de Biorrepositório que é um documento necessário em todas as pesquisas em que há armazenamento de sangue para a pesquisa atual ou futura. Ao concordar em participar da pesquisa, solicitamos que autorize a coleta, transporte, armazenamento, utilização e descarte das amostras de sangue, que ficarão temporariamente armazenadas para dosagem de marcadores e depois descartadas. É nesse sangue que serão realizados exames que avaliam como a imunidade reage diante de uma doença – esquistossomose ou hepatite C.

Conforme lhe dissemos, a pesquisa inclui a realização do exame de ultrassonografia abdominal e a elastografia do fígado e baço. Certamente o(a) Sr(a). já fez exame de ultrassom na vida. O exame que será feito para a pesquisa é exatamente igual aos anteriores, ou seja, é indolor e não lhe causa desconforto. Da mesma forma, a elastografia é um exame mais moderno semelhante à ultrassonografia, que dura cerca de 10-15 minutos e que hoje é muito utilizado para que os médicos avaliem qual a quantidade de fibrose existe no fígado. Para realizá-lo, é necessário apenas um jejum de 3 horas. Antigamente isso dependia de biópsia, mas, hoje em dia, esse exame substitui a biópsia do fígado. Esses dois exames serão realizados por um profissional altamente treinado para a sua realização (Dr. Rogério Augusto Pinto da Silva). Como não temos esses aparelhos no Hospital das Clínicas, será necessário que o Sr(a). compareça ao laboratório onde esses exames são realizados, chamado Centro de Ultrassom de Belo Horizonte, que está localizado 700 metros do ambulatório. Iremos procurar conciliar a realização desse exame de ultrassom e a coleta de sangue da pesquisa no mesmo dia da sua consulta nos ambulatórios onde o(a) Sr(a). faz sua consulta regular no Hospital

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

Rubrica da Testemunha/ /Representante Legal Imparcial, se aplicável

das Clínicas. No entanto, pode ser que as datas não coincidam e que o o(a) Sr(a). tenha que se deslocar da sua residência para ir ao Centro de Ultrassom. Nesse caso, o(a) Sr(a). deverá comparecer ao Ambulatório de Hepatites para ser conduzido ao Centro de Ultrassom juntamente com a Dra. Rhaissa Carvalho Said Stancioli que é uma das pesquisadoras desse estudo. Assim, a Dra. Rhaissa irá acompanhá-lo(a) até o local da realização do exame e os custos desse transporte e do transporte (ida e volta) até o ambulatório serão pagos pelos pesquisadores. Além disso, como será necessário jejum de 3 horas, o(a) Sr(a). receberá um lanche ao final do exame, também custeado pelos pesquisadores.

O(a) Sr(a). poderá se retirar do estudo a qualquer momento, sem afetar de maneira alguma a sua assistência médica atual ou futura. Para se retirar deste estudo, notifique às pesquisadoras Dra. Rosângela Teixeira ou Dra. Rhaissa Carvalho Said Stancioli. Mas é importante que fique claro que o seu tratamento não será jamais interrompido por este motivo e o(a) Sr(a). continuará com a mesma assistência médica inicial. Portanto, a interrupção do tratamento só acontecerá por motivos médicos, conforme decisão do seu médico, e não por causa dessa pesquisa.

É também muito importante que saiba que, para que o(a) Sr(a). participe do estudo, não será necessário tomar qualquer outro medicamento experimental ou outro medicamento que não seja os que seu médico lhe receitou. É importante esclarecer que a coleta de sangue e os exames de imagens realizados não afetarão em nada o seu tratamento proposto.

QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?

Conforme dito acima, este estudo não requer que o(a) Sr(a). tome qualquer medicamento fora do tratamento proposto pelo(a) médico (a) que o assiste na rotina. Este estudo também não irá modificar nada no tratamento proposto que seguirá o protocolo do serviço. Portanto, a sua participação no estudo não irá trazer riscos adicionais àqueles que são do próprio tratamento indicado para seu caso.

A pequena quantidade de sangue (5 mililitros) será colhida na veia do braço. Este procedimento é semelhante ao que o(a) Sr(a). realiza nos laboratórios de rotina. Contudo, toda punção venosa tem risco de pequeno desconforto e dor local e raramente podem ocorrer manchas vermelhas (ou hematomas) no local da punção. Contudo, estes riscos são minimizados quando a punção é realizada por técnico treinado e capacitado, como ocorre no nosso serviço.

A ultrassonografia abdominal e a elastografia hepática transitória serão realizadas no mesmo dia e horário, não apresentam riscos à saúde do(a) Sr(a) visto que são exames que não causam dor, não requerem anestesia, nem uso de contrastes. Somente será solicitado que o(a) Sr(a). esteja em jejum de três horas até a sua realização. No entanto, poderá se alimentar com o lanche que lhe será fornecido logo após o término do exame.

QUAIS SÃO OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS OBTIDOS COM A PARTICIPAÇÃO DO SR(A) NO ESTUDO?

Com a sua participação, os dados coletados de cada paciente e examinados em conjunto ajudarão a conhecer e compreender melhor a fibrose que acontece no fígado. Ademais, a ultrassonografia abdominal e a elastografia do fígado e do baço serão realizadas por médico

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

Rubrica da Testemunha/ /Representante Legal Imparcial, se aplicável

experiente e capacitado. Assim, poderemos obter informações de qualidade sobre o estado do seu fígado.

Estas informações, somadas à de outras pesquisas, poderão beneficiar outras pessoas que serão tratadas no futuro. Mas é muito importante o(a) Sr(a). saber que o seu tratamento não será modificado em nenhuma hipótese com a sua participação. Portanto, as suas chances de resposta aos tratamentos propostos por seu médico e equipe não serão aumentadas nem diminuídas com a sua participação.

E QUANTO À CONFIDENCIALIDADE?

Para os propósitos da sua participação neste estudo e para a proteção da sua identidade, o seu médico irá atribuir para o(a) Sr(a). um código único, tal como uma série de números e/ou letras. O médico do estudo registrará os dados do estudo coletados em um formulário que usa o código que lhe foi atribuído e não o seu nome. Isto tem a intenção de proteger os seus dados do estudo, tornando-os anônimos para a maioria dos propósitos do estudo.

Os dados que são registrados com o código atribuído ao invés de seu nome, são chamados "dados codificados". Os dados codificados serão inseridos na base de dados do estudo, no computador. O seu médico do estudo manterá uma lista confidencial ligando o seu nome ao seu código e apenas pessoas autorizadas terão acesso a esta lista. Os seus dados codificados, juntamente com o sangue colhido e armazenado, só serão utilizados pela equipe do projeto de pesquisa e serão do conhecimento do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais(CEP/UFMG) que é o órgão que tem a finalidade de proteger os pacientes que participam de projetos de pesquisa na nossa instituição.

Os seus dados codificados serão utilizados neste estudo e também poderão ser:

- Utilizados para outras pesquisas atuais ou futuras envolvendo o tratamento e controle da hepatite C, esquistossomose, condições de saúde relacionadas, ou para outra pesquisa relevante de saúde;
- Utilizados em publicações sobre este estudo, mas eles permanecerão codificados. A sua identidade não será revelada em qualquer compilação, relatório de estudo ou publicação a qualquer momento.

O(a) Sr(a). terá o direito de inspecionar os dados que estão sendo compilados, solicitar a correção de dados incorretos, e se opor ao processamento dos seus dados pessoais, a qualquer momento.

E QUANTO AOS CUSTOS?

O(a) Sr(a). não receberá qualquer compensação ou remuneração pela sua participação no estudo, e este também não lhe acarretará custos. O(a) Sr(a). não receberá qualquer tratamento gratuito ou adicional pela sua participação neste estudo.

CONTATO PARA OUTRAS INFORMAÇÕES

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

Rubrica da Testemunha/ /Representante Legal Imparcial, se aplicável

O(a) Sr(a). receberá **uma via** deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado. Se tiver dúvidas sobre qualquer aspecto deste estudo, poderá solicitar outras informações, a qualquer momento durante o estudo aos pesquisadores responsáveis **Dra. Rosângela Teixeira, (email: telxeira.ufmg@gmail.com) ou Dra. Rhaissa Said Stancioli (email: rhaissasaid@hotmail.com)**, no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia no Ambulatório Jenny Faria de Andrade, quinto andar, Alameda Vereador Álvaro Celso, 117 - Centro, Belo Horizonte - MG, CEP 30150-260, telefone (31) 3307-9554, todas as segundas, no horário da manhã, Se o(a) Sr(a).ou seu representante tiver qualquer dúvida sobre os seus direitos como paciente, relacionadas a este estudo que não forem solucionados pelas pesquisadoras do estudo, poderá também contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG que é o órgão que regulamenta a realização de pesquisas na UFMG, no endereço Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade administrativa II – 2º andar – sala 2005. CEP: 31270-901 – BH-MG telefax (031) 3409-4592 - email: coep@proq.ufmg.br

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

Rubrica da Testemunha/ /Representante Legal Imparcial, se aplicável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Li o termo de consentimento livre e esclarecido para este estudo "Análise multiparamétrica da fibrose hepática em pacientes com cirrose hepática compensada por vírus C ou esquistossomose mansoni forma hepatoesplênica". Recebi explicações sobre a finalidade, duração e possível benefício do estudo e sobre o que é esperado que eu faça. Minhas perguntas foram respondidas de maneira satisfatória.

1. Concordo livremente em participar deste estudo.
2. Entendo que a minha participação no estudo é voluntária e que sou livre para me retirar a qualquer momento, sem dar qualquer razão, sem que minha assistência médica ou os meus direitos legais sejam afetados.
3. Pesquisadores ou membros do Comitê de Ética em Pesquisa podem querer examinar os meus prontuários médicos para verificar as informações coletadas.
4. Ao assinar este documento, dou permissão para coleta de amostra de sangue e análise dos meus dados no prontuário médico do Hospital das Clínicas da UFMG e para realização de ultrassonografia abdominal e elastografia hepática.
5. Dou o meu consentimento para o uso, armazenamento e retenção da minha amostra de sangue e dos meus dados pessoais para as finalidades desse estudo.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Data ____/____/____

Médico ou pessoa que conduziu a discussão sobre o consentimento livre e esclarecido

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, finalidade e duração do estudo ao sujeito supracitado.

Nome da pesquisadora

Assinatura

Data ____/____/____ (deve ser a mesma data)

Testemunha Imparcial

As informações deste documento e quaisquer outras informações por escrito foram claramente explicadas e aparentemente compreendidas, e o consentimento foi concedido livremente pelo paciente.

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

Rubrica da Testemunha/ /Representante Legal Imparcial, se aplicável

Nome da testemunha*

Assinatura*

Data: _____/_____/_____

*Testemunha imparcial: Se o paciente não souber ler, será necessária a assinatura de uma testemunha imparcial. Uma testemunha imparcial é uma pessoa independente do estudo que não pode estar sob a influência de pessoas ligadas à pesquisa clínica, e que se encontra presente durante o processo de consentimento e lê o TCLE e qualquer outra informação por escrito dada ao paciente.

Rubrica do Pesquisador _____

Rubrica do Participante _____

Rubrica da Testemunha/ /Representante Legal Imparcial, se aplicável _____

ANEXO – PARECER CONSUBSTANCIADO COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise multiparamétrica da fibrose hepática de pacientes com cirrose hepática compensada pelo vírus C ou esquistossomose mansoni forma hepatoesplênica

Pesquisador: Rosângela Teixeira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37275920.8.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.428.463

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de coorte prospectiva para avaliar grupo de pacientes com Hepatite C e Esquistossomose mansoni quanto a aspectos hepáticos. O projeto propõe a investigação de fibrose hepática nesses dois grupos de pacientes utilizando elastografica hepática e esplênica e a busca de marcadores de evolução clínica através de dosagem de citocinas e quimiocinas no sangue. Com o projeto, os pesquisadores pretendem descrever características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e imunes em pacientes com cirrose hepática compensada pelo vírus da hepatite C e esquistossomose hepatoesplênica visando identificar biomarcadores diagnósticos específicos desses agravos.

Segundo os autores:

A progressão da fibrose hepática nas diversas hepatopatias é um processo complexo que envolve mediadores biossociais, celulares, genéticos e imunológicos. Analisados conjuntamente, os resultados de estudos realizados até o momento assinalam as lacunas no conhecimento e as discordâncias existentes na literatura a respeito da avaliação prognóstica e definição diagnóstica mais apurada em pacientes com cirrose compensada por hepatite C crônica e a esquistossomose mansoni forma hepatoesplênica. Portanto, mais investigações são necessárias, particularmente em áreas endêmicas, como Minas Gerais, para ampliar o conhecimento dessas duas doenças. Desta

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: 4.428.463

forma, a análise conjunta de informações clínicas, laboratoriais, somadas a método não invasivo de elastografia do fígado e baço e a parâmetros de biomarcadores imunológicos de resposta imune poderá contribuir para maior compreensão da fibrose hepática, de grande importância nesse momento científico em que está em evidência a busca do tratamento antifibrótico específico.

Critério de Inclusão:

Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de cirrose hepática compensada pelo vírus C, não tratados, maiores de 18 anos.

Pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansoni através dos seguintes critérios:

- a) epidemiologia positiva (procedência de zona endêmica de S.mansoni, contato curto ou prolongado com águas naturais potencialmente contaminadas, tratamento prévio com esquistossomicidas (oxaminiquine ou praziquantel);
- b) presença de ovos de S.mansoni nas fezes ou na mucosa retal (biópsia retal);
- c) hepatoesplenomegalia ao exame físico na ausência de outros fatores;
- d) evidências de hipertensão portal (varizes esofágicas e/ou gástricas),
- e) descrição de fibrose periportal em biópsias hepáticas (Symmers-Bogliolo) e/ou sugerido à ultrassonografia abdominal feito por profissional com experiência nesse diagnóstico.

Critério de Exclusão:

Pacientes curados da infecção pelo HCV por tratamento atual ou prévio.

Comorbidades clínicas relevantes como insuficiência cardíaca, diabetes descontrolado, trombose portal aguda ou crônica, insuficiência renal crônica, IMC>35 e cirrose hepática descompensada definida pela classificação de Child-Pugh como B ou C.

Transplante prévio de órgão sólido.

Outra doença hepática concomitante: hepatite B crônica, hepatite autoimune, doença hepática alcoólica, doença hepática não alcoólica, hemocromatose, doença de Wilson ou deficiência de alfa-1-antitripsina.

Diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

Consumo de álcool regular acima de 20g/dia para mulher e 40g/dia para homem.

Não aceite em participar da pesquisa, incompreensão dos seus objetivos ou não assinatura do

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad Sl 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: 4.428.463

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os autores:

Hipótese:

A análise conjunta de parâmetros clínicos, laboratoriais, bioquímicos, de imagem e imunológicos permitirão, com maior acurácia, por métodos não invasivos, o diagnóstico diferencial entre fibrose esquistossomótica em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica e cirrose hepática compensada em pacientes com hepatite C crônica.

Objetivo Primário:

Analisar parâmetros epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e imunes em pacientes com cirrose hepática compensada pelo vírus da hepatite C e esquistossomose hepatoesplênica visando identificar biomarcadores diagnósticos específicos desses agravos.

Objetivo Secundário:

Descrever e comparar as características epidemiológicas, demográficas, clínicas e laboratoriais (hematológicas, bioquímicas, imagens e endoscópicas) de pacientes com cirrose hepática compensada pelo vírus C ou esquistossomose mansoni forma hepatoesplênica.

Analisar e comparar o perfil de citocinas e quimiocinas séricas em pacientes com cirrose hepática compensada pelo vírus C ou esquistossomose mansoni forma hepatoesplênica.

Identificar, no conjunto dos resultados dos exames citados, a especificidade e acurácia de exames/marcadores, clínicos/imagem e imunológicos para o diagnóstico diferencial entre fibrose e cirrose hepática.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores:

Riscos:

Desconforto ou dor no local da picada da agulha em veia periférica para o estudo de biomarcadores. A forma de minimizá-la será a realização de coleta por profissional treinado e

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: 4.428.483

capacitado para esta atividade (venopuncionista do serviço). Caso haja eventualmente hematomas no local, a equipe médica estará pronta a atender os pacientes. Constrangimento de participação em projeto de pesquisa – todas as informações e liberdade de escolha (participar ou não) será garantida aos pacientes. A equipe de pesquisadores é experiente e garantirá o sigilo e a continuidade do acompanhamento dos pacientes independentemente de seu aceite em participar.

Benefícios:

O estudo contemplará a realização gratuita de método não invasivo de imagem de alta sensibilidade e especificidade para o estadiamento da fibrose hepática através da elastografia. Trata-se de exame não disponível, na atualidade, nos serviços públicos de saúde aos quais os participantes pertencem. Este exame será realizado por profissional altamente qualificado, de competência reconhecida nacional e internacionalmente, membro do grupo de pesquisa. Não haverá outros benefícios diretos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto possui embasamento e hipótese científica compatíveis com a proposta. Serão utilizadas três cortes, sendo duas recrutadas sob esse protocolo e mais uma de participante saudáveis apenas para os estudos de biomarcadores. O projeto conta com a colaboração de diversos centros: UFMG (proponente), Instituto Rene Rachou (onde será realizada a pesquisa de biomarcadores) e do Centro Especializado em Ultrassonografia (entidade privada). O projeto prevê orçamento zero (contemplando apenas gastos com transporte e lanches dos participantes que serão pagos pelos pesquisadores), uma vez que os exames laboratoriais serão obtidos de resultados de exames de rotina dos participantes, o US abdominal e a elastografia serão feitos na forma de colaboração com o pesquisador em sua prática privada e os exames de biomarcadores serão supostamente realizados às expensas dos colaboradores no IRR.

Após a revisão, o TCLE ficou mais claro. O projeto foi colocado em diligência para esclarecimentos e ajustes no TCLE que foram plenamente atendidas pelos pesquisadores.

PENDÊNCIA: "Os pesquisadores não apresentaram anuências de nenhum desses colaboradores e sequer as respectivas instituições foram listadas como co-participantes (caso aplicável)"

Resposta: foram incluídas na Plataforma Brasil as instituições participantes Fundação

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 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: 4.428.463

Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas René Rachou e CEU – Centro Especializado em Ultrassonografia. Seguem, também, anexadas à PB as cartas de anuência dos respectivos pesquisadores das instituições coparticipantes.

*****PENDÊNCIA ATENDIDA*****

PENDÊNCIA: "O TCLE é geralmente claro, mas confuso em alguns pontos. Por exemplo, há menção de que a visita para a realização do US será agendada. Ao que parece, esse exame será de exclusividade da pesquisa. Embora haja um retorno ao participante, não parece que tal exame seria solicitado como parte do acompanhamento usual do paciente. Dessa forma, parece haver pelo menos uma visita extra, ao contrário do que diz o TCLE "...não será necessário comparecer a nenhuma consulta extra...". Além disso, embora o TCLE diz que não haverá custos para participar do projeto, observa-se que haverá o deslocamento dos participantes até a clínica particular para a realização da elastografia e a resolução 466 estabelece que custos de deslocamento devem ser cobertos pela pesquisa. Também solicita-se jejum de 3 horas para a realização dos exames de imagem, o que impõe a necessidade de alimentação após o exame. Tais condições devem ser cobertas pelos pesquisadores e esclarecidas no TCLE".

Resposta: Sim, este exame é essencial e necessário para todos os pacientes cirróticos. No entanto, infelizmente ele não está disponível na rede pública. A sua realização poderá demandar uma visita extra ao Ambulatório de Hepatites Virais do Hospital das Clínicas da UFMG para que o participante seja conduzido pela pesquisadora Dra. Rhaissa ao serviço de ultrassonografia que, felizmente, fica próximo ao Hospital das Clínicas, o que permitirá fácil acesso dos pacientes. No entanto, os pesquisadores deixam claro que cuidarão do reembolso do transporte e fornecimento de lanche após a realização visto o exame requerer jejum de três horas. Estes custos são pequenos e, portanto, serão divididos entre os pesquisadores. Além disso, o Ambulatório de Hepatites Virais oferece aos pacientes um lanchinho fornecido por doações e esses pacientes serão contemplados com esse pequeno agrado também. As informações foram clareadas no TCLE.

*****PENDÊNCIA ATENDIDA*****

PENDÊNCIA: "Esclarecer que custos de deslocamento para realização de exames serão cobertos pelo projeto Esclarecer que será fornecido um lanche rápido após o exame em jejum"

Resposta: Documento modificado conforme sugestão

*****PENDÊNCIA ATENDIDA*****

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S1 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: 4.428.463

PENDÊNCIA: "Colocar espaço de rubrica para pesquisador e participante em todas as páginas não assinadas do TCLE"

Resposta: Documento modificado conforme sugestão

*****PENDÊNCIA ATENDIDA*****

PENDÊNCIA: "Colocar email dos pesquisadores no TCLE"

Resposta: Documento modificado conforme sugestão

*****PENDÊNCIA ATENDIDA*****

PENDÊNCIA: "Como haverá coleta de sangue, deve-se acrescentar o Termo de Constituição de Biorrepositório e acrescentar a informação no TCLE.

Resposta: Documento modificado conforme sugestão

*****PENDÊNCIA ATENDIDA*****

PENDÊNCIA: "Como haverá exames de imagem do paciente, se tiver a intenção de divulgação científica, deve-se inserir o Termo de Cessão de Uso de Imagem para fins científicos e informar no TCLE"

Resposta: Esclarecemos que não haverá uso de imagens (já consagradas) e serão compilados somente os resultados das medidas de órgãos pela ultrassonografia e elastografia.

*****PENDÊNCIA ATENDIDA*****

PENDÊNCIA: "Trocar o termo "cópia" por "via" no TCLE"

Resposta: Documento modificado conforme sugestão

*****PENDÊNCIA ATENDIDA*****

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª 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: 4.428.463

PENDÊNCIA: "Colocar espaço de rubrica para pesquisador e participante em todas as páginas não assinadas Rodapé de todas as páginas"

Resposta: Documento modificado conforme sugestão

*****PENDÊNCIA ATENDIDA*****

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto – Adequada

Projeto completo – Adequado

TCLE – Adequado

Aprovação do GEP

Aprovação do Departamento de Clínica Médica da FM/UFMG.

Aprovação da unidade de Gastroenterologia e Cirurgia do Aparelho Digestivo do HC/EBSERH

Carta de anuência da IRR

Carta de anuência do Centro Especializado em Ultrassonografia

Termo de constituição de Biorrepositório

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou favorável smj aprovação do protocolo.

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, 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_1565187.pdf	17/11/2020 20:19:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	17/11/2020 20:19:13	Rosângela Teixeira	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: 4.428.463

Ausência	TCLE.pdf	17/11/2020 20:19:13	Rosângela Teixeira	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CEP.pdf	17/11/2020 19:51:49	Rosângela Teixeira	Aceito
Outros	Anuencia_Centro_especializado_em_ult rassonografia.pdf	17/11/2020 19:51:17	Rosângela Teixeira	Aceito
Outros	Anuencia_Instituto_Rene_Rachou_Fiocr uz.pdf	17/11/2020 19:50:48	Rosângela Teixeira	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_Biorrepositorio.pdf	17/11/2020 19:45:24	Rosângela Teixeira	Aceito
Outros	GEP.pdf	02/09/2020 10:43:35	Rosângela Teixeira	Aceito
Outros	parecer_departamento.pdf	31/08/2020 19:30:19	Rosângela Teixeira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parecer_viabilidade.pdf	31/08/2020 19:29:45	Rosângela Teixeira	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	31/08/2020 19:29:24	Rosângela Teixeira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_de_pesquisa_brochura.docx	26/05/2020 16:55:59	Rosângela Teixeira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 30 de Novembro de 2020

Assinado por:
Corinne Davis Rodrigues
(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