

## 1. Introdução

A esquistossomose, entidade patológica descrita pela primeira vez, em 1852, por Teodore Bilharz, no Cairo, é uma endemia que, segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, acomete cerca de 200 milhões de pessoas em 74 países, especialmente no mundo tropical (1). Das seis espécies reconhecidas que podem causar doença no homem, *Schistosoma mansoni* foi a única que se desenvolveu no continente americano. Acredita-se que a doença tenha chegado ao Brasil com os escravos africanos, mas somente em 1907 o parasito foi reconhecido pelo cientista Manuel Augusto Pirajá da Silva, na Bahia (2). Do litoral, onde primeiramente se estabeleceu, a esquistossomose expandiu-se pelo país através dos movimentos migratórios e hoje ocorre em 19 Estados da Federação, especialmente na região Nordeste e em Minas Gerais. Embora não haja inquéritos definitivos, estima-se que cerca de sete milhões de pessoas estejam parasitadas, fato que posiciona a esquistossomose mansônica como a segunda endemia brasileira, atrás apenas da malária (3).

Na década de 70 do século passado, especialmente nos estados nordestinos, promoveu-se tratamento em massa, com esquistossomicida, de mais de 10 milhões de pessoas parasitadas. Esse fato, somado à melhoria das condições sanitárias, tem permitido, ao longo dos últimos anos, redução significativa da morbidade da doença (4).

A forma hepatoesplênica (EHE), a mais grave, desenvolve-se em menos de 10% dos pacientes infectados pelo *S. mansoni* e é marcada pela fibrose que acomete os ramos da veia porta atingidos por ovos do parasito embolizados. Essa fibrose característica foi descrita por Symmers, em 1904, no Egito, após observações em peças de necropsia (5).

A hipertensão portal que se estabelece pode determinar formação de varizes calibrosas em diversos territórios – região esôfago-gástrica, reto, parede abdominal, pelve, retroperitônio. A hemorragia causada pela ruptura dessas varizes, sobretudo as esôfago-gástricas, é um dos principais fatores determinantes de morbidade e mortalidade da doença (6).

Tratamentos cirúrgicos que buscam reduzir a pressão no sistema porta, especialmente a desconexão ázigo-portal com esplenectomia (DAPE), há muito são propostos para prevenir hemorragias, corrigir alterações hematológicas do hiperesplenismo ou, simplesmente, eliminar baços muito volumosos (7,8,9). Com base nos conceitos vigentes, as cirurgias de descompressão do sistema porta seriam seguras e eficazes para o tratamento das complicações da EHE, já que a condição funcional hepática é preservada (10). A discussão limitou-se, por muito tempo, a qual procedimento cirúrgico seria o mais recomendável – DAPE ou anastomoses porto-sistêmicas? (11,12).

A maior disponibilidade de recursos propedêuticos, notadamente a ultrassonografia com Doppler (USD), tem permitido acompanhamento mais adequado de pacientes esquistossomóticos e algumas séries têm reportado incidência significativamente aumentada de trombose no sistema porta de pacientes previamente submetidos à esplenectomia ou anastomoses porto-sistêmicas (13,14). A ocorrência dessas trombooses pode agravar a hipertensão portal e aumentar o risco de recidiva hemorrágica pelas varizes esôfago-gástricas. Além disso, cabe interrogar qual seria o impacto que a privação do sangue portal traria à condição estrutural e funcional do fígado, já que não há trabalhos clínicos consistentes que avaliem tal questão. Estudos experimentais têm revelado que alterações da vascularização portal podem ter papel decisivo na progressão

da fibrose esquistossomótica (15).

Historicamente, admite-se que a fibrose hepática de etiologia esquistossomótica não produza subversão da arquitetura lobular do fígado e, conseqüentemente, não interfira com a função hepatocelular (16). Por essa premissa, os pacientes que evoluem para insuficiência hepática o fazem pela interferência de co-fatores potencialmente causadores de cirrose – infecção pelos vírus da hepatite B ou C, alcoolismo, drogas hepatotóxicas, hepatopatias auto-imunes, doenças metabólicas (17).

O conceito de que a função hepatocelular não é comprometida tem sido questionado, sobretudo em investigações nas quais são estudados os distúrbios da coagulação na EHE (18,19,20). Existem evidências concretas de que, já em fases precoces da doença, há deficiência de síntese e depuração de fatores de coagulação e anticoagulação (21). Na prática clínica, não são infreqüentes os casos de pacientes com EHE que se apresentam com insuficiência hepática grave, comportando-se como verdadeiros cirróticos, a despeito de nenhum fator cirrogênico conhecido ser identificável.

Com base nas observações obtidas a partir do acompanhamento, entre 1992 e 2006, de um grupo de pacientes com EHE, no Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG, buscamos questionar alguns conceitos que, por estarem firmemente arraigados na literatura e na prática médica, muitas vezes são levados a cabo sem a postura crítica recomendável.

Os primeiros questionamentos se referem ao papel da cirurgia para redução da hipertensão portal no esquistossomótico: seria realmente a cirurgia um método seguro e

eficaz de prevenção da recidiva hemorrágica? A longo prazo, qual a seria a frequência de trombose no sistema porta em pacientes operados, quando comparados aos não operados? Qual seria o impacto da cirurgia sobre a história natural da doença?

Uma segunda linha de questionamentos seria acerca da insuficiência hepática manifesta no curso evolutivo da EHE: a esquistossomose pode, por si, em algumas situações, caminhar rumo à insuficiência hepática terminal? Qual seria a participação de co-fatores cirróticos extrínsecos? Teria o hipofluxo portal algum papel na gênese da falência hepatocelular?

Considerando-se essas questões, foi planejado e desenvolvido o presente estudo.

## **2. Objetivos**

### *Objetivo geral*

Acompanhar a evolução, a longo prazo, de um grupo de 63 pacientes com EHE, assistidos no IPSEMG, no período de 1992 a 2006, e comparar, com base em parâmetros clínicos, laboratoriais e ecográficos, as diferenças evolutivas entre os que se submeteram, ou não, à cirurgia para tratamento de hipertensão portal (DAPE).

### *Objetivos específicos*

Avaliar a frequência de hemorragia digestiva alta (HDA) por varizes esôfago-gástricas nos dois grupos de pacientes com EHE (submetidos e não-submetidos à DAPE) e compará-la entre os referidos grupos.

Avaliar a frequência de trombose no sistema porta dos 63 pacientes com EHE e comparar essa frequência entre o grupo de pacientes submetidos e não-submetidos à DAPE.

Avaliar, no grupo de pacientes submetidos à DAPE, a associação entre trombose portal pós-operatória e ocorrência de HDA por varizes esôfago-gástricas.

Avaliar a ocorrência de hipofluxo portal nos dois grupos de pacientes com EHE (submetidos e não-submetidos à DAPE) e comparar a sua frequência.

Avaliar a ocorrência de insuficiência hepática nos dois grupos de pacientes com EHE (submetidos e não-submetidos à DAPE) e comparar a sua frequência.

Avaliar, nos dois grupos de pacientes com EHE (submetidos e não-submetidos à DAPE) a associação entre hipofluxo portal e insuficiência hepática.

### 3. Revisão da literatura

*Schistosoma mansoni* é um trematódio que, antes de se instalar no seu hospedeiro definitivo, cumpre etapa evolutiva em hospedeiro intermediário – um caramujo do gênero *Biomphalaria*. A forma larvária do verme, o miracídio, é liberada quando ovos do parasito, presentes nas fezes, entram em contato com a água. O miracídio penetra no caramujo e, assexuadamente, multiplica-se para dar origem às cercárias, que são as formas infectantes. O processo de formação e liberação das cercárias dura em torno de 30 dias e, uma vez liberadas na água, elas morrem em até três dias se não penetrarem no hospedeiro definitivo, que habitualmente é o homem. Após penetração ativa pela pele, as cercárias perdem a cauda, transformam-se em esquistossômulos, e são conduzidos, principalmente por via hematogênica, até os pulmões. Depois de cumprirem a fase pulmonar, migram para o sistema porta, que é seu *habitat* natural. Entre seis e oito semanas após a infecção, os parasitos, já maduros, iniciam a postura dos ovos, especialmente nos ramos distais das veias mesentéricas (22). Esses ovos podem permanecer na parede do intestino, presos em pequenos vasos da submucosa, cair na luz intestinal e serem eliminados pelas fezes, ou migrar através das tributárias do sistema porta e se alojar no fígado ou qualquer segmento dos intestinos delgado e grosso. O mecanismo exato pelo qual os ovos atravessam a superfície endotelial e outros tecidos não está claramente elucidado, mas, certamente, envolve mecanismos imunes (23).

Além dos ovos, antígenos do parasito e complexos antígeno-anticorpos podem disseminar-se além do sistema porta e se alojar nos pulmões, rins, peritônio, sistema nervoso central, pele, órgãos genitais, retina, tireóide e coração. Essa disseminação se dá pelo sistema linfático, por anastomoses venosas porto-sistêmicas e é favorecida pela

sobrecarga do sistema macrofágico retículo-endotelial. O parasito pode sobreviver por até 25 anos nas veias do sistema porta (22).

### **3.1- Aspectos patológicos e patogênicos**

A patogenia da esquistossomose mansônica depende essencialmente da relação parasito-hospedeiro. Já na fase aguda pré-postural pode haver reações de hipersensibilidade desencadeadas por antígenos das cercárias, esquistossômulos ou vermes adultos. As reações que ocorrem logo após o início da oviposição podem variar, do ponto de vista clínico, de irrelevantes a toxêmicas graves. Na fase crônica, uma maior tolerância imunológica ao parasito pode permitir infestações maciças que, geralmente, evoluem para formas mais graves da doença (4).

A lesão patológica essencial é o granuloma, que se forma por resposta imune, comandada por linfócitos T CD4<sup>+</sup> sensibilizados por produtos antigênicos liberados pelos ovos do parasito – os esquistossômulos e os vermes maduros não induzem tal reação. A composição antigênica do ovo é bastante complexa e várias frações foram caracterizadas a partir do extrato solúvel que se difunde através dos poros da casca – em conjunto, são chamadas antígenos solúveis do ovo. Seus componentes são lipídios e, principalmente, proteínas e glicoproteínas. Por imunodifusão são reconhecidos três antígenos: MAS 1, MAS 2 e MAS 3 (*Major Serologic Antigens*), dos quais o MSA1, uma glicoproteína de 100 a 130 kD, parece ser o indutor da reação granulomatosa (24). A reação granulomatosa é um processo dinâmico, que se modifica com o tempo. No início, os granulomas são grandes, com maior número de macrófagos, linfócitos e eosinófilos em torno do ovo. Com a morte do embrião, que ocorre no máximo em 18-21

dias, o exsudato regride e é substituído, paulatinamente, por tecido conjuntivo. Como o verme continua a depositar ovos, novos granulomas se formam, porém, com menor tamanho e menos células inflamatórias.

### **3.1.1- Forma hepatoesplênica**

Após o primeiro relato de Symmers (5), em 1904, seguiu-se período de franca discordância sobre o substrato anátomo-patológico da EHE. Em 1941, Jaffé (25), trabalhando na Venezuela, afirmava não haver um quadro histopatológico característico da EHE, que as alterações encontradas seriam indistinguíveis daquelas de outras formas de hepatopatia crônica e que a lesão hepática se instalaria em consequência da ação de toxinas liberadas pelo parasito. Hashem (26), em 1947, acreditava haver, sim, elementos anátomo-patológicos característicos da EHE e que a expressão “cirrose esquistossomótica” devesse ser utilizada para diferenciá-la de outras formas de cirrose hepática.

Nesse cenário, o clássico trabalho de Bogliolo (16), de 1957, trouxe luz à discussão, consolidando-se como referência que vigorou inquestionável por muitos anos. Analisando fígados com EHE de 21 pacientes necropsiados e comparando-os com fígados cronicamente acometidos por outras doenças, bem como com fígados considerados normais, ele estabeleceu as bases anátomo-patológicas da EHE. Segundo Bogliolo (16), a lesão essencial seria mesmo a “*clay-pipe-stem cirrhosis*”, descrita por Symmers em 1904 (5), e esse aspecto anátomo-patológico seria patognomônico da EHE. A lesão caracterizar-se-ia por peri-flebite granulomatosa, envolvendo ramos da veia porta ocluídos por ovos do parasito. Em consequência desse processo inflamatório

crônico haveria fibrose progressiva que, caracteristicamente, permaneceria limitada aos espaços-porta, não invadindo o lóbulo hepático e não determinando formação de nódulos, tal como ocorria na cirrose. Bogliolo (16) descreveu também uma série de alterações vasculares que distinguiriam a EHE das doenças fibrosantes de outra etiologia. Segundo ele, os vasos portais seriam enrijecidos pela inflamação e pela fibrose e haveria intensa neoformação vascular, também limitada à área peri-portal. Diferentemente do que se via na cirrose, essas alterações não ocorreriam na região lobular e envolveriam exclusivamente a árvore portal, sem acometer os ramos arteriais e as veias hepáticas. A preservação estrutural do lóbulo hepático determinaria, clinicamente, uma doença fibrosante sem disfunção hepatocelular e as alterações vasculares justificariam a hipertensão portal.

#### **3.1.1.1- Progressão da fibrose e alterações vasculares**

Classicamente, considera-se que a carga parasitária seja o principal fator determinante da progressão da hepatopatia esquistossomótica. Estudos de Andrade e Cheever (27), Andrade (28) e Flannery (29) reforçaram o conceito de que a embolização maciça de ovos no sistema porta leva à obliteração progressiva de ramos venosos a partir do leito mais periférico, o que produz aumento da pressão venosa intra-hepática. Esse aumento da pressão induz à formação de colaterais peri-portais, por sua vez também acometidas por mais ovos embolizados. A reação inflamatória granulomatosa peri-ovular, e a conseqüente expansão fibrosa dos espaços-porta, é tanto mais intensa quanto maior for o aporte de ovos do parasito. Tal como ocorre em hepatopatias fibrosantes de outra etiologia, a deposição de matriz colagênica extra-celular tem participação ativa das células estreladas hepáticas (30).

Embora haja evidências conclusivas para se afirmar que essa seqüência patogênica seja correta, ela não é suficiente para elucidar completamente a fisiopatogenia da EHE. Já no seu clássico trabalho de 1957 (16), Bogliolo chamava atenção para o fato de não haver relação constante entre o número de ovos e a intensidade da fibrose. De fato, nem todos pacientes maciçamente parasitados vão desenvolver fibrose, o que sugere que outros fatores estejam envolvidos. Postula-se que aspectos genéticos, estado imunológico, nutrição, idade e fatores ambientais possam influir, mas seu papel patogênico não está inteiramente compreendido (31). Nesse contexto, cada vez mais são valorizadas as alterações de perfusão hepática ocorridas na EHE (15).

Característica marcante da hepatopatia esquistossomótica, as alterações vasculares têm sido objeto de uma série de estudos, que reforçam, cada vez mais, seu envolvimento fundamental na patogênese da doença. Estudo experimental de Andrade (28), utilizando técnicas para moldagem do sistema vascular hepático, confirmou que as alterações ocorridas na EHE são proeminentes na árvore portal – tortuosidades, obliteração e amputação de ramos periféricos, anastomoses e surgimento de ramos secundários anômalos a partir dos troncos principais. Esse comprometimento da irrigação portal produz hipertrofia compensatória da artéria hepática e o sistema arterial pode passar a ser predominante, fato que já fora demonstrado por Andrade e Cheever (27) e que não fora considerado por Bogliolo (16). As alterações das veias hepáticas de drenagem são insignificantes.

Almeida-Melo *et al.* (32) confirmaram, experimentalmente, que os mecanismos compensatórios da artéria hepática podem manter viável o parênquima hepático de ratos submetidos à ligadura da veia porta, mas essa privação de sangue portal pode predispor

ao aumento da deposição de fibras colágenas nos espaços de Disse, com conseqüente capilarização sinusoidal. A deposição de IgG nos espaços de Disse em pacientes com EHE já fora reportada por Grimaud e Borojevic (33,34).

Outro aspecto negativo da perda de circulação portal é uma maior sensibilidade do parênquima hepático às oscilações da pressão arterial, fato que ocorre, por exemplo, após hemorragias digestivas por ruptura de varizes esôfago-gástricas. Andrade e Bina (35) constataram que pacientes com EHE, falecidos poucos dias após hemorragia digestiva grave, apresentavam áreas focais de necrose de extensão variável, especialmente na região sub-capsular, e presumiram que a cicatrização pós-necrótica dessas áreas, nos sobreviventes, poderia justificar os focos de regeneração nodular de aspecto cirrótico que podem ser vistos em biópsias e autópsias de pacientes com formas avançadas de EHE.

Silva *et al.* (36) compararam a progressão da hepatopatia em ratos infectados pelo *S. mansoni* e constataram que aqueles que desenvolveram fibrose apresentavam alterações expressivas da circulação portal, já descritas por Andrade (28) – os moldes do sistema porta revelavam aspecto de “árvore seca”. Ao contrário, os ratos que desenvolveram apenas granulomas, sem fibrose significativa, não apresentaram as referidas alterações na árvore portal. Nesse mesmo estudo, não houve correlação entre a carga parasitária e a intensidade da fibrose peri-portal.

### 3.1.1.2- Hepatite crônica e associação com vírus

Em estudo de Andrade e Cheever (37) foi demonstrado, em experimentação animal, que além do clássico granuloma, hepatite crônica peri-portal, inclusive com lesão de interface, pode fazer parte do quadro histopatológico da própria EHE e que o tratamento com esquistossomicida pode revertê-la.

Embora existam estudos que demonstrem prevalência elevada de anticorpos contra o vírus da hepatite B (VHB) em pacientes de regiões endêmicas para EHE (38,39), não há evidências de que o curso natural da hepatite B seja agravado pela co-infecção pelo *S. mansoni*, fato que foi referendado por estudo de Serufo *et al.* (40).

Estudos egípcios (41,42,43) constataram alta prevalência de marcadores contra o vírus da hepatite C (VHC) em populações de áreas endêmicas para esquistossomose. Nessas comunidades, essa prevalência elevada foi relacionada ao uso prévio, nas décadas de 60 e 70, de esquistossomicidas parenterais. Esses mesmos estudos não indicaram haver comportamento da hepatite C mais agressivo que o habitual nos pacientes co-infectados.

Segundo Chen *et al.* (44), a real interação entre a EHE e os vírus hepatotrópicos nunca foi, de fato, estabelecida. Essa premissa foi reforçada por trabalho experimental de Andrade *et al.* (45) e estudo populacional de Tavares Neto (46), em região endêmica da Bahia. Na mesma linha, Rocha (47) avaliou a interação entre EHE e hepatites virais, com base em aspectos anátomo-patológicos e imunológicos, e não constatou diferenças evolutivas em relação à população geral.

### **3.2- Aspectos clínicos**

Por razões ainda não inteiramente esclarecidas e que envolvem múltiplos fatores resultantes da interação parasito-hospedeiro, a esquistossomose mansônica se manifesta sob diferentes formas anátomo-clínicas. Essas formas podem coexistir no mesmo paciente e surgem tanto em primo como em reinfetados. As formas clínicas de apresentação da esquistossomose mansônica encontram-se discriminadas na Tabela 1.

Tabela 1: Formas de apresentação clínica da esquistossomose mansônica\*

=====

**Fase aguda**

Pré-postural

- dermatite cercariana
- forma não-toxêmica
- forma toxêmica

Pós-postural

- forma não-toxêmica
- forma toxêmica

**Fase crônica**

Formas intestinais

- enterocolite
- hiperplásica / polipóide

Formas hepáticas

- hepatointestinal
- hepatoesplênica

Formas pulmonares

- sem hipertensão pulmonar
- com hipertensão pulmonar
- cianótica

Formas ectópicas

- rim, sistema nervoso central, pele, gônadas, retina, tireóide, coração

=====

\*Raso P. Esquistossomose mansônica. In: Brasileiro FG, Pittella JEH, Pereira FEL, Bambilra EA, Barbosa AJA, editores. Bogliolo Patologia. 2ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 1994. p. 1124-45.

### 3.2.1- Fase aguda

A fase aguda da doença pode já se manifestar pela dermatite cercariana, uma reação eritemato-pruriginosa que se desenvolve nas áreas de penetração das cercárias. O quadro é transitório (um a três dias) e de resolução espontânea, mas pode perdurar por até 15 dias. Embora possam ocorrer reações de hipersensibilidade por estímulo antigênico, a fase aguda é subclínica na maioria dos pacientes, especialmente na fase pré-postural – alguns podem referir tosse seca, motivada pela migração pulmonar do esquistossômulo. Após a sexta semana, quando se inicia o período de oviposição, pode ocorrer reação toxêmica caracterizada por mal estar, febre, cefaléia, mialgia, diarreia, dor abdominal, hepato-esplenomegalia e, mais raramente, outras manifestações clínicas tais como pericardite, encefalite ou mielite. Nessa fase, os exames laboratoriais podem evidenciar elevação pouco expressiva das enzimas hepáticas e pronunciada eosinofilia ( $> 1000 / \text{mm}^3$ ). Diante desse quadro clínico, o achado de ovos viáveis de *S. mansoni* ao exame de fezes ou biópsia retal permite selar o diagnóstico. A ultrassonografia é inespecífica e a biópsia hepática pode revelar o característico granuloma esquistossomótico na fase necrótico-exsudativa – nos casos em que a detecção de ovos viáveis nas fezes não for possível, a biópsia hepática é necessária para o diagnóstico definitivo. Esse quadro toxêmico pode estender-se por até 90 dias e, eventualmente, ser enquadrado no diagnóstico de febre de origem obscura. Embora as manifestações clínicas possam ser muito debilitantes, o óbito é raro (4).

### **3.2.2- Fase crônica**

O granuloma necrótico-exsudativo da fase aguda regride de tamanho, a reação inflamatória e a necrose involuem, ao passo que a deposição peri-ovular de fibras colágenas se intensifica. A intensidade da imunomodulação pode determinar a estabilização do quadro em uma forma mais leve – intestinal, ou a progressão para uma forma mais grave – hepatoesplênica (24).

#### **3.2.2.1- Forma intestinal**

A maioria dos parasitados apresenta a forma intestinal da doença que, habitualmente, cursa assintomática. O diagnóstico é muitas vezes ocasional, a partir do encontro de ovos viáveis em exame de fezes. Quando há sintomas, são inespecíficos – adinamia, tonturas, flatulência, plenitude pós-prandial, irregularidade do hábito intestinal. O lobo esquerdo do fígado pode ser palpável, mas não há esplenomegalia, alteração de enzimas hepáticas, ou achados ecográficos característicos. Alguns pacientes podem desenvolver polipose intestinal, que se manifesta como enteropatia perdedora de proteínas (24).

A maioria dos autores têm preferido incluir a forma hepatointestinal, supostamente uma etapa de transição para a forma hepatoesplênica, no contexto da forma intestinal, já que não há um limite preciso entre elas (4).

### **3.2.2.2- Forma hepatoesplênica**

Menos de 10% dos pacientes infectados desenvolverão a forma hepatoesplênica. Com base nas manifestações clínicas, convencionou-se diferenciá-la em forma compensada e descompensada (4).

#### **3.2.2.2.1- Forma hepato-esplênica compensada**

A forma hepato-esplênica compensada, em adultos, manifesta-se fundamentalmente pela hipertensão portal. Prevalece na faixa etária entre 10 e 30 anos e, nas crianças, a hipertensão portal pode não estar presente. Habitualmente, o estado geral do paciente é preservado e a hepato-esplenomegalia não-dolorosa pode ser detectável pelo exame físico. Pacientes jovens podem apresentar hipoevolutismo. Pelo menos 40% dos pacientes apresentarão HDA conseqüente à hipertensão portal. A superinfecção por bactérias Gram-negativas, especialmente as do gênero *Salmonella*, pode motivar quadros febris prolongados (48). Também já foi descrita a ocorrência de abscessos hepáticos causados pelo *Staphylococcus aureus* (49).

A condição funcional do fígado é preservada e não há estigmas de insuficiência hepática. Os exames laboratoriais de perfil hepático são normais, embora, não infreqüentemente, se observe prolongamento do tempo de protrombina. Esse fato poderia ser conseqüente aos distúrbios de coagulação precoces já identificados por alguns autores (21). As alterações hematológicas secundárias ao hiperesplenismo (leucopenia, trombocitopenia e, menos comumente, anemia) dificilmente têm relevância clínica e a hipertensão pulmonar, motivada por embolizações de ovos ou vermes mortos

e por vasculite secundária à deposição de imunocomplexos, pode ser detectada com frequência, especialmente se parâmetros invasivos forem utilizados (50,51).

Do ponto de vista hemodinâmico, a pressão sinusoidal é normal ou discretamente elevada, as pressões na veia porta e esplênica são aumentadas e o fluxo hepático é normal ou levemente reduzido (4).

As alterações anátomo-patológicas são marcantes nos espaços-porta, com moderado infiltrado inflamatório e intensa fibrose do tipo Symmers. Os hepatócitos e a estrutura lobular são preservados (35).

#### **3.2.2.2- Forma hepato-esplênica descompensada**

A forma hepatoesplênica descompensada pode ser, clinicamente, indistinguível da cirrose. Os pacientes têm, habitualmente, mais de 30 anos de idade, estado geral precário e os estigmas de insuficiência hepática são frequentes – ascite, icterícia, encefalopatia. As alterações bioquímicas são evidentes – queda dos níveis de albumina, da atividade de protrombina, aumento das bilirrubinas e da amônia sérica. O volume e o fluxo sanguíneo hepático são reduzidos. A rede de vasos colaterais hepatofugais é vasta. A presença de outras condições associadas, como alcoolismo, hepatite B ou C, pode contribuir para a degradação da função hepática. A histologia pode revelar hepatite crônica ativa, proliferação de ductos biliares, fibrose septal e focos de regeneração nodular (35).

### **3.2.2.2.3- Insuficiência hepática**

Apesar de firmemente arraigado, o conceito de que a EHE é doença que não compromete a função hepatocelular vem sendo questionado há algum tempo, sobretudo por autores que estudam a coagulação sanguínea nesses pacientes. Em uma primeira fase, anterior à década de 90, os estudos sobre a coagulação eram pouco confiáveis, pois apenas testes coagulométricos eram realizados; a exclusão de pacientes portadores do VHC não era possível; e a função de síntese protéica era avaliada, fundamentalmente, pela pouco sensível determinação da albumina sérica (19). Atualmente, o sistema da hemostasia pode ser avaliado por testes específicos (imunológicos e funcionais) e a seleção dos “esquistossomóticos puros” pode ser mais bem feita, excluindo-se com maior segurança os portadores de infecções virais crônicas, doenças auto-imunes e distúrbios metabólicos, eventualmente associados à EHE. Além disso, a função hepática de síntese pode ser avaliada por propedêutica laboratorial mais sensível do que a mera determinação da albumina sérica (21).

Em 1955, Fraga Filho (52) estudou a coagulação sanguínea em 50 hepatopatas, entre os quais oito com EHE; nestes, encontrou atividade de protrombina anormal, fatores II, V e VII diminuídos e, em dois pacientes, também o fibrinogênio reduzido. Renó (53), em 1965, estudou fatores plasmáticos da coagulação em doentes com EHE e concluiu que as deficiências encontradas eram conseqüência da síntese hepática diminuída; ressaltou, porém, que em alguns casos não houve relação entre disfunção hepática e diminuição dos fatores de coagulação. Relatou também não serem as alterações corrigidas pela administração de vitamina K e não ser possível, pela análise dos fatores de coagulação, prever os casos com tendência à hemorragia. Em 1971, Borges (18), estudando as

formas hepato-intestinais e hepato-esplênicas da esquistossomose, mostrou que eram normais as provas de coagulação na forma hepato-intestinal e sugeriu que as alterações encontradas nos doentes portadores da forma hepato-esplênica poderiam ser explicadas, em alguns casos (principalmente nos indivíduos jovens e com grande esplenomegalia), por coagulopatia de consumo crônica. Reforçava essa idéia o fato de haver normalização das alterações laboratoriais após heparinização ou esplenectomia. O estudo do “modelo” esquistossomótico permitiu, portanto, formular, na década de 70, a hipótese de que a hipertensão portal, por si, independentemente de insuficiência hepática, fosse responsável, ao menos em parte, pelas alterações laboratoriais de coagulação encontradas nas hepatopatias crônicas.

Estudos mais recentes de Borges (54) indicam que pacientes com EHE, quando submetidos à esplenectomia, normalizam os níveis, antes reduzidos, de protrombina, mas não de procalicreína, nem de proteína C. Isso sugere que a esplenomegalia, mais que a hipertensão portal, seja responsável pelas alterações da hemostasia na EHE. Como após a cirurgia corrige-se o sistema da coagulação (protrombina), mas não o da anticoagulação (proteína C), rompe-se o equilíbrio entre os dois sistemas, o que pode significar risco trombótico. Com base nesses mesmos estudos, Borges propõe que a síntese hepática em pacientes com EHE seja avaliada pela dosagem da proteína C, procalicreína, fator VII e transtiretina, muito mais sensíveis do que a albumina (55).

Em 1998, Camacho-Lobato e Borges (21) publicaram um trabalho no qual foi estudada a coagulação sanguínea em três grupos de pacientes: um com esquistossomose hepato-intestinal (12 pacientes); outro com EHE (13 pacientes); e um grupo controle sem hepatopatia (10 pacientes). Foram afastados outros agentes etiológicos potencialmente causadores de doença hepática ou que pudessem interferir com a coagulação – VHB,

VHC, alcoolismo, desnutrição e drogas. Os resultados indicaram que o grupo com EHE apresentou evidências significativas de síntese hepática prejudicada (redução dos níveis séricos de protrombina, antitrombina, proteína C e transtiretina), a despeito de não haver alteração significativa dos níveis de albumina. Além disso, os pacientes desse grupo apresentaram também evidências de falha na depuração hepática do ativador tecidual de plasminogênio (tPA), que é de produção endotelial. A dosagem de marcadores de ativação do sistema de coagulação (complexos antitrombina e fragmentos de protrombina) não revelou existência de coagulopatia de consumo. Esse estudo sugere que o desequilíbrio entre a síntese e a depuração de fatores de coagulação e anticoagulação seja o fator determinante na gênese dos distúrbios da crase sanguínea apresentados pelos pacientes com EHE; a coagulopatia de consumo crônica teria papel secundário.

No entanto, estudos egípcios de Omram *et al.* (56) e El-Bassiouni *et al* (57) mostraram indícios concretos de hiperfibrinólise e coagulação intravascular disseminada em pacientes com EHE. Confrontando seus dados (21) com os estudos africanos, Borges (21) sugeriu que os pacientes com EHE pudessem apresentar estádios variáveis de coagulopatia – em um primeiro momento, a síntese hepática estaria preservada e não haveria coagulopatia detectável; em uma fase posterior, a síntese estaria reduzida, mas a coagulopatia manter-se-ia compensada; em uma fase mais avançada, a síntese diminuída e o consumo aumentado produziriam descompensação da coagulopatia.

Também contrariando a hipótese de que não há acometimento hepatocelular na EHE, alguns estudos com microscopia eletrônica confirmaram a existência de capilarização de sinusóides hepáticos nesses pacientes, tal como ocorre na cirrose (58,59) o que pode

justificar a deficiência precoce de síntese protéica. Questiona-se, ainda, até que ponto a perda de massa hepatocitária funcional, conseqüente à atrofia do lobo hepático direito, muito comum nos pacientes com EHE, poderia repercutir na capacidade de síntese hepática (60).

### **3.3- Diagnóstico**

O diagnóstico da esquistossomose pode ser feito por meio de métodos diretos, capazes de detectar ovos ou antígenos específicos do parasito, indicativos de infecção atual - exame de fezes, biópsias retal, hepática ou de outros sítios, pesquisa de antígenos circulantes. Os métodos indiretos, baseados na pesquisa de anticorpos contra antígenos do verme no soro ou intradermoreação, permitem identificar contato prévio com o parasito e não se prestam para a confirmação de infecção atual (6,22).

O diagnóstico da forma hepato-esplênica baseia-se essencialmente em métodos de imagem, já que a biópsia hepática percutânea com agulha tem baixa sensibilidade para identificar os elementos histológicos essenciais das formas crônicas (4). A biópsia cirúrgica em cunha, obviamente muito invasiva, pode ter melhor desempenho, desde que se obtenha fragmento que não se limite à região subcapsular (4).

A ampla disponibilidade, a inocuidade e a possibilidade de utilização em trabalhos de campo, fizeram da ultrassonografia abdominal o exame mais utilizado para o diagnóstico da EHE (61,62). Em 1992, no Cairo, propôs-se uma padronização dos elementos diagnósticos, com o objetivo de uniformizar as publicações e melhorar o índice de concordância entre observadores (63). Os achados ecográficos relevantes para

o diagnóstico são a presença de fibrose peri-portal, fibrose peri-vesicular, retração do lobo hepático direito, hipertrofia do lobo hepático esquerdo, esplenomegalia, nódulos esplênicos (64,65). O acréscimo do Doppler permite estudo mais apurado dos vasos do sistema porta, notadamente direcionamento e velocidade de fluxo, e detecção de colaterais porto-sistêmicas (66,67). Dentro de um contexto epidemiológico consistente, esses achados ecográficos mostram-se muito sensíveis para o diagnóstico da EHE, especialmente nas fases mais avançadas. O desempenho da ultrassonografia diagnóstica é pior nas fases mais precoces da EHE (68,69,70). Outros métodos de imagem, como a ressonância magnética, têm potencial de fornecer informações mais refinadas (71), mas são pouco difundidos. As Figuras 1 e 2 ilustram alguns achados ultrassonográficos da EHE.

Fig 1: Fibrose peri-portal

Fig. 2: Fibrose peri-vesicular

### **3.4 - Tratamento**

#### **3.4.1- Tratamento clínico**

O tratamento específico da esquistosomose baseia-se em duas drogas - oxamniquina e praziquantel (4,6,22). Diversos estudos experimentais e observações clínicas têm demonstrado reversão da fibrose peri-portal após quimioterapia específica e, até mesmo, na ausência de tratamento da EHE (72). Esta última situação parece dever-se à extinção espontânea da infecção em indivíduos que não voltaram a se infectar. Como nas outras formas de fibrose, também na EHE, a reabsorção da matriz colagênica está relacionada à natureza dinâmica do processo de fibrogênese e a reversão da fibrose e da hipertensão portal é mais rápida quando a infecção é tratada precocemente. Assim, indivíduos com processo recente de instalação da forma hepatoesplênica, podem apresentar involução dramática do quadro, com diminuição do volume e consistência do fígado, regressão da esplenomegalia e desaparecimento das varizes esofagianas, um a dois anos após a quimioterapia específica. Por outro lado, a reabsorção da matriz nos casos de infecção prolongada é lenta, o que provavelmente deve-se, como em outras formas de fibrose hepática, à maior reticulação do colágeno. Entretanto, mesmo o colágeno mais antigo pode ser degradado, embora esse processo possa ser muito lento e perceptível apenas ao exame ultra-estrutural (73).

#### **3.4.2- Tratamento endoscópico das varizes esôfago-gástricas**

São muito poucos os estudos em que se avalia a terapêutica endoscópica, isoladamente, na prevenção da recidiva hemorrágica em pacientes com EHE. Maurizio *et al.* (74)

trataram 34 pacientes por escleroterapia endoscópica após HDA, conseguiram erradicar as varizes em 82% deles e, em um período médio de acompanhamento de 10 meses, registraram dois casos de ressangramento. Sakai *et al.* (75) e al Karawi *et al.* (76) relataram maior eficiência da escleroterapia endoscópica em pacientes com EHE, quando comparados a pacientes com cirrose hepática. Não há trabalhos controlados que comparem, prospectivamente, os benefícios da terapêutica endoscópica e cirúrgica na prevenção da recidiva hemorrágica em pacientes com EHE.

Na prática, a terapêutica endoscópica difundiu-se como ato complementar ao tratamento cirúrgico, especialmente à DAPE. Sakai *et al.* (77) constataram melhores resultados da escleroterapia em pacientes submetidos previamente a tratamento cirúrgico para descompressão do sistema porta. Ferraz *et al.* (78), avaliando os benefícios da escleroterapia pós-operatória, relataram que, embora a escleroterapia tivesse permitido maior sucesso na erradicação das varizes, não houve diferenças quanto ao índice de ressangramento pós-operatório.

### **3.4.3- Tratamento cirúrgico da hipertensão portal**

Pelo fato de a maioria dos pacientes com EHE, quando do primeiro sangramento por ruptura de varizes esôfago-gástricas, apresentar bom estado geral e boa reserva funcional hepática, admite-se amplamente que o tratamento cirúrgico seja a opção preferencial para prevenção da recidiva hemorrágica (79).

As técnicas operatórias mais difundidas para o tratamento da hipertensão portal

esquistossomótica – desconexão ázigo-portal com esplenectomia (DAPE), anastomose espleno-renal proximal (AERP) e anastomose espleno-renal distal (AERD) – foram comparadas em estudos de da Silva *et al.* (11) e Raia *et al.* (12). Esses estudos revelaram índices proibitivos de encefalopatia hepática associados à AERP, razão do seu abandono. Comparada à AERD, a DAPE mostrou-se igualmente efetiva na prevenção do ressangramento, com menor morbidade pós-operatória e índices mais baixos de encefalopatia, motivo pelo qual passou a ser a considerada a cirurgia de escolha.

No entanto, alguns aspectos negativos do tratamento cirúrgico passaram a ser melhor reconhecidos, mais recentemente. A maior disponibilidade da USD tem permitido constatar índices elevados de trombose no sistema porta de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da hipertensão portal. Segundo Widman *et al.* (13), esses índices podem ser de 19% após DAPE e de 50% após AERD. Estudo de Cleva *et al.* (14) revelou índice de 55% de trombose pós-DAPE, não estando esse alto índice correlacionado à intensidade de fluxo e à pressão portal aferidos no per-operatório. Outro aspecto potencialmente negativo, a longo prazo, é a perda de fluxo hepático efetivo após a cirurgia. Cleva *et al.* (80) constataram, com base em índices hemodinâmicos per-operatórios, que a DAPE determina redução média de 25% da pressão e de 42% do fluxo no sistema porta. Widman *et al.* (81) compararam os achados de USD em pacientes submetidos e não-submetidos à DAPE e constataram que os operados apresentavam uma significativa redução do calibre e do fluxo na veia porta e seus ramos.

Mais um fator relevante, relacionado, especialmente, às anastomoses porto-sistêmicas, é

a possibilidade de agravamento de hipertensão pulmonar pré-existente. Estudo de Barbosa *et al.* (50) já revelava forte correlação entre EHE e hipertensão pulmonar. Cleva *et al.* (51), estudando prospectivamente 34 pacientes com EHE e história prévia de HDA por hipertensão portal, constataram, por meio de parâmetros hemodinâmicos, índice de 70% de hipertensão pulmonar, sendo 20% de formas moderadas e graves.

## **4. Pacientes e Métodos**

### **4.1- Pacientes**

Foram incluídos no estudo, consecutivamente, 63 pacientes com EHE, que procuraram espontaneamente o Ambulatório de Hepatologia do IPSEMG, no período de junho de 1992 a maio de 2004, sendo monitorados até 2006. Trata-se, portanto, de coorte de 63 indivíduos com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica, acompanhados por período de tempo relativamente prolongado.

#### **4.1.1- Aspectos clínico-laboratoriais**

O diagnóstico de EHE foi ultrassonográfico, com base nos critérios do “Cairo Working Group” (63). Os exames de USD foram feitos sempre pelo mesmo examinador e os seguintes aspectos foram relevantes para o diagnóstico: fibrose peri-portal tipo Symmers, fibrose peri-vesicular, hipertrofia do lobo hepático esquerdo, hipotrofia do lobo direito, esplenomegalia, nódulos esplênicos, aumento de calibre dos vasos do sistema porta, hiperfluxo esplênico.

Todos os pacientes eram de regiões endêmicas para esquistossomose e tinham pesquisa sorológica positiva de anticorpos IgG contra antígenos de *S. mansoni*. O exame parasitológico de fezes foi realizado à admissão e, na eventualidade da presença de ovos viáveis de *S. mansoni*, o tratamento específico foi instituído. Não foram realizadas biópsias hepáticas de rotina.

A presença de trombose no sistema porta, de vasos colaterais e a velocidade de fluxo na veia porta foram rigorosamente aferidos e periodicamente reavaliados, com intervalo semestral. O critério para estabelecer o diagnóstico de hipofluxo portal foi a presença, em pelo menos três aferições consecutivas, de fluxo no tronco da veia porta com velocidade inferior a 15 cm/segundos – esse é o limite de referência já convencionado (82). As aferições consecutivas visaram minimizar influências técnicas circunstanciais.

A investigação de outros fatores etiológicos, potencialmente causadores de fibrose hepática, foi feita em todos os pacientes, com base em exames laboratoriais e dados clínicos (anamnese e exame físico):

- sorologia viral: anticorpos anti-vírus da hepatite C (anti-HCV), antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), anticorpos anti-core do vírus da hepatite B (anti-HBc IgG), anticorpos anti-antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBs). Os exames de biologia molecular por reação em cadeia da polimerase (PCR) foram realizados em situações específicas: pacientes com suspeita de infecção oculta pelo VHB (anti-HBc positivo / HBsAg negativo / anti-HBs negativo) ou pacientes com anti-HCV positivo
- doenças auto-imunes: fator anti-núcleo (FAN), anticorpos anti-mitocôndria (AMA) e anticorpos anti-músculo liso (ASMA)
- doenças metabólicas: ferritina, índice de saturação de transferrina, ceruloplasmina e alfa 1 anti-tripsina
- inquérito sobre uso de drogas potencialmente fibrogênicas
- alcoolismo: não há consenso sobre a conceituação numérica do alcoolismo, pois a susceptibilidade do fígado à lesão pelo etanol é muito influenciada por questões genéticas. Segundo Sherlock (83), para a maioria dos indivíduos, a

dose de risco para desenvolvimento de cirrose é de 80g de etanol/dia, por período superior a cinco anos. Para que não pairassem dúvidas sobre o real envolvimento do álcool na gênese da hepatopatia fibrosante, foi estabelecido um limite baixo, de 200g/semana, a partir do qual o paciente foi considerado alcoolista.

Dois pacientes, um do grupo de operados (OP) e outro do grupo de não-operados (NOP), foram considerados alcoolistas. Dois outros, também um de cada grupo, tiveram confirmada a presença do VHC. Esses quatro pacientes não foram excluídos do acompanhamento, já que preenchiam todos os critérios para o diagnóstico de EHE, eram em pequeno número e igualmente distribuídos nos dois grupos. Sendo assim, sua inclusão não comprometeria a análise final.

A função hepática foi monitorada semestralmente, por meio da dosagem sérica de albumina, atividade de protrombina e bilirrubinas. O critério para o diagnóstico de insuficiência hepática foi baseado no escore de Child-Pugh.

O escore de Child-Pugh é universalmente utilizado para avaliação do grau de disfunção hepática, independentemente da etiologia da hepatopatia crônica. Cinco parâmetros são considerados, dois clínicos (ascite e encefalopatia) e três laboratoriais (atividade de protrombina, albumina e bilirrubinas), como discriminado na Tabela 2.

Tabela 2 - Escore de Child-Pugh para avaliação do grau de insuficiência hepática

PARÂMETROS	PONTUAÇÃO		
	1	2	3
Ascite	ausente	grau I	grau II / III
Encefalopatia	ausente	grau I / II	grau III / IV
Bilirrubinas (mg/dl)	< 2	2 - 3	> 3
Albumina (g/dl)	> 3,4	2,8 - 3,4	< 2,8
Prolongamento tempo protombina (seg)	1 - 3	4 - 6	> 6
Pontuação total	Classe de Child-Pugh		
5 - 6	A		
7 - 9	B		
10 - 15	C		

Foram feitas avaliações consecutivas com o objetivo de minimizar influências circunstanciais que pudessem interferir momentaneamente com a função hepática – infecção, hemorragia, desidratação, transgressão alimentar e medicação inadequada. A presença de outras condições determinantes de hipoalbuminemia foi afastada – desnutrição, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca e enteropatia perdedora de proteínas. O acompanhamento em seqüência da pontuação do escore de Child-Pugh é um parâmetro confiável para estimar a função hepática (83). Pacientes que mantiveram pelo menos sete pontos (Child-Pugh B) em três aferições consecutivas semestrais tiveram diagnóstico de insuficiência hepática.

Outros exames incluídos na rotina de avaliação foram o hemograma completo, creatinina, transaminases, fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase.

Endoscopia digestiva alta foi sempre realizada no momento da inclusão no estudo. Havendo varizes esôfago-gástricas ou indicação de terapêutica endoscópica, a

periodicidade do procedimento foi definida em comum acordo com o Serviço de Endoscopia Digestiva do IPSEMG.

Para os estudos comparativos, os pacientes foram agrupados segundo as seguintes variáveis:

- não-submetidos à DAPE
- submetidos à DAPE

As cirurgias de DAPE foram realizadas em diferentes hospitais de Belo Horizonte e do interior de Minas Gerais.

## **4.2- Métodos**

Os dados dos pacientes foram obtidos dos prontuários de acordo com protocolo específico (Anexo 1).

### **4.2.1- Abordagem estatística**

Ao término do estudo, os dados do protocolo foram consolidados e organizados em banco de dados. A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software* estatístico SPSS 10.0 (SPSS Inc. and Microsoft Corp., Chicago, IL). A presença de associação entre duas variáveis categóricas foi investigada por meio do teste qui-quadrado de independência ou do teste exato de Fisher. Quando presente, essa associação foi quantificada e a sua direção determinada por intermédio da medida da razão das chances (*odds ratio*). A única variável intervalar analisada no estudo foi idade. Uma vez

que apresenta distribuição assimétrica, empregou-se o teste Mann-Whitney na análise comparativa das medianas dos dois grupos. O nível de significância adotado foi de 5%.

#### **4.3- Considerações Éticas**

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) no dia 29 de novembro de 2005 – parecer nº ETIC 199/05 (Anexo 2). Após esclarecidos sobre a pesquisa, todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3).

## 5. Resultados

O grupo total de pacientes ( $n = 63$ ) foi dividido em dois subgrupos: um de pacientes operados, submetidos à DAPE (grupo OP;  $n = 34$ ) e outro de pacientes não-operados (grupo NOP;  $n = 29$ ).

### 5.1- Características gerais da amostra

Quarenta e três pacientes (68%) eram do sexo masculino e vinte (32%) do sexo feminino. A distribuição por sexo foi semelhante entre o grupo de pacientes OP e NOP ( $p = 0,418$ ), como demonstrado na Figura 3.

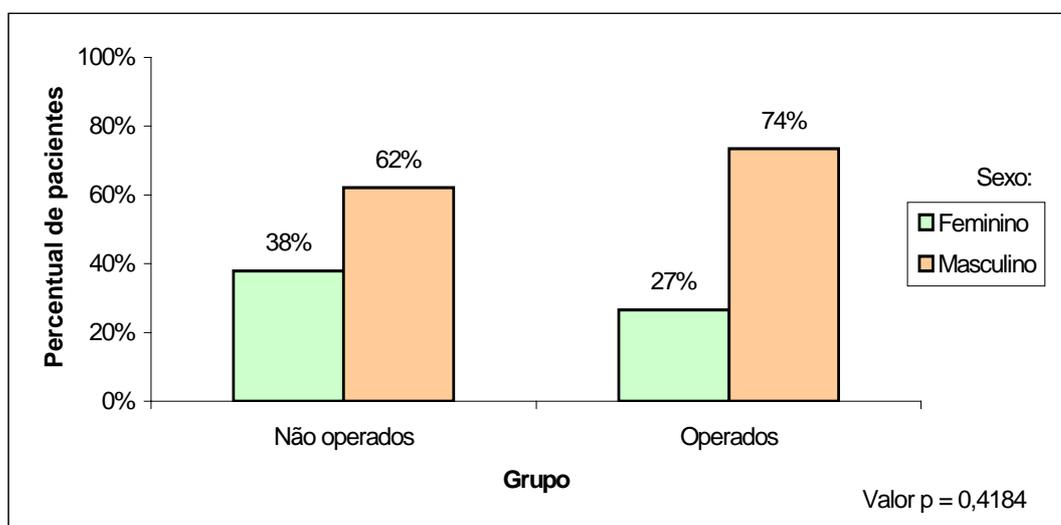


Figura 3- Distribuição dos pacientes por sexo entre os grupos NOP ( $n=29$ ) e OP ( $n=34$ )

Os pacientes do grupo OP receberam o diagnóstico de EHE com uma idade significativamente mais baixa que os pacientes do grupo NOP ( $p = 0,000$ ), como discriminado na Tabela 3.

Tabela 3- Dados relativos à idade no momento do diagnóstico da EHE e comparação da idade mediana entre pacientes do grupo NOP e OP

Idade ao diagnóstico (anos)							
Grupo	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor p*
NOP	29	41,7	42,0	13,4	21,0	71,0	p = 0,000
OP	34	27,5	23,0	11,0	16,0	67,0	

EHE – esquistossomose hepato-esplênica; NOP – grupo de pacientes não-operados; OP – grupo de pacientes operados.

\* Teste não-paramétrico Mann-Whitney.

No grupo OP as formas de apresentação da doença, motivadoras da esplenectomia, foram a hemorragia digestiva alta por varizes esôfago-gástricas, a esplenomegalia e os sinais de hiperesplenismo ao hemograma. Os pacientes do grupo NOP manifestaram sua doença por condições clínicas mais diversas, algumas já indicativas de insuficiência hepatocelular (Figura 4).

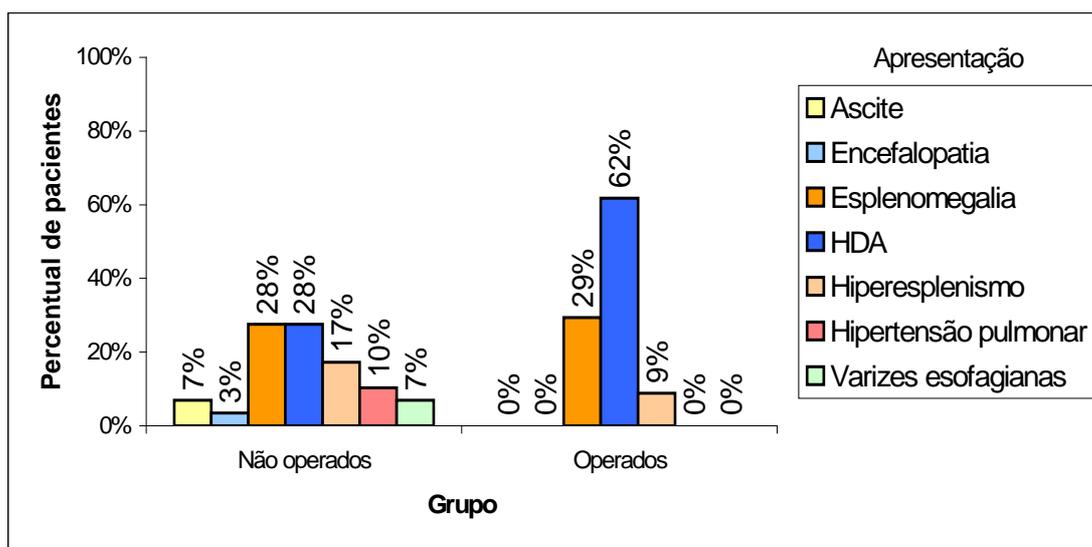


Figura 4- Formas de apresentação clínica da EHE nos grupos NOP (n=29) e OP (n=34)

Entre os pacientes operados, o tempo transcorrido desde a cirurgia até o final do seguimento variou de três a 45 anos, com média de 22 anos (Tabela 4).

Tabela 4- Dados relativos ao tempo de pós-operatório nos pacientes do grupo OP

Variável	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Tempo de cirurgia (anos)	34	22,06	24,50	12,80	3,00	45,00

OP – grupo de pacientes operados

O tempo médio de acompanhamento clínico de todos o pacientes no Ambulatório do IPSEMG foi de aproximadamente quatro anos e quatro meses e nenhum paciente foi acompanhado por menos de dois anos (Tabela 5).

Tabela 5- Dados relativos ao tempo de acompanhamento clínico do grupo total de pacientes

Variável	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Tempo de acompanhamento (anos)	63	4,33	3,41	2,68	2,00	13,90

No grupo NOP essa média foi de três anos e nove meses e no grupo OP de quatro anos e 10 meses. Essa diferença no tempo de acompanhamento entre os dois grupos não teve significância estatística ( $p=0,166$ ) (Tabela 6).

Tabela 6- Dados relativos ao tempo de acompanhamento dos pacientes e sua comparação entre os grupos OP e NOP.

Grupo	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor p*
OP	34	4,90	3,96	3,10	2,00	13,99	0,166
NOP	29	3,66	2,83	1,95	2,08	8,25	

OP - grupo de pacientes operados; NOP – grupo de pacientes não-operados

\* Teste não-paramétrico Mann-Whitney.

## 5.2- Cirurgia e HDA por varizes esôfago-gástricas

No grupo OP, a principal indicação da DAPE foi a ocorrência de HDA por varizes esôfago-gástricas. Vinte e um dos 34 pacientes (61,8%) foram operados por esse motivo e, destes, 14 (67%) foram reinternados no pós-operatório tardio por recorrência da HDA.

Treze dos 34 pacientes (38,2%) foram operados por motivos outros, que não a HDA – esplenomegalia e/ou hiperesplenismo. Destes, oito (61,5%) vieram a manifestar o seu primeiro episódio de HDA no pós-operatório tardio.

Considerando-se todo o grupo, 22 dos 34 pacientes submetidos à DAPE (65%) apresentaram pelo menos um episódio de HDA por varizes esôfago-gástricas no pós-operatório. Não foi observada diferença entre a frequência de HDA pós-operatória nos pacientes submetidos à cirurgia por HDA prévia em relação àqueles operados por hiperesplenismo/esplenomegalia ( $p = 0,100$ ) (Figura 5).

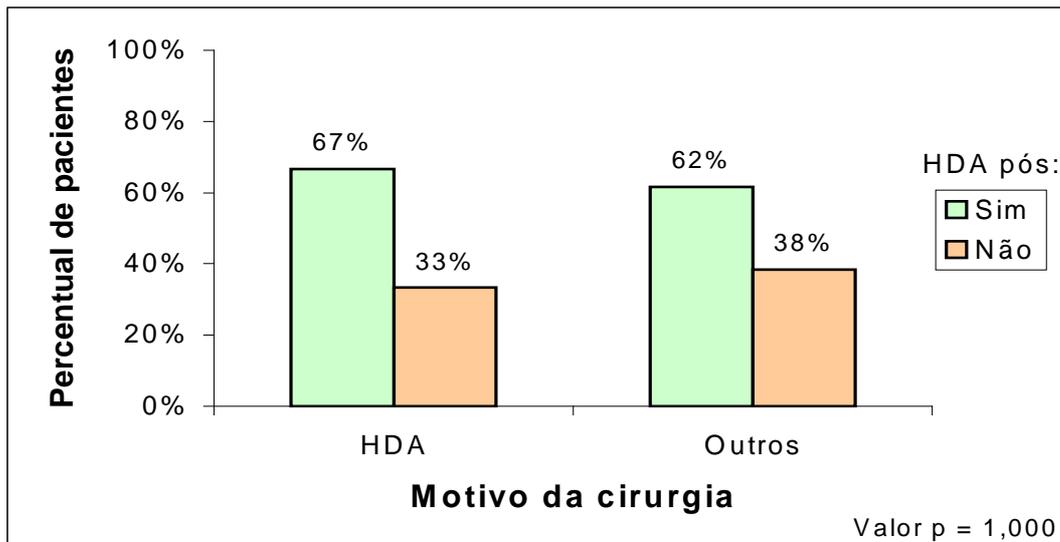


Figura 5- Frequência de HDA pós-operatória em pacientes do grupo OP, operados por HDA prévia (n =21) ou por hiperesplenismo/esplenomegalia (n = 13).

No grupo NOP, 13 dos 29 pacientes (45%) apresentaram HDA por varizes esôfago-gástricas e foram submetidos a tratamento endoscópico. Destes, quatro (31%) precisaram ser reinternados por recorrência da HDA.

Não houve diferença estatística quanto à frequência de HDA entre os grupos NOP e OP, tanto no pré-operatório (p = 0,179), quanto no pós-operatório (p = 0,114).

### 5.3- Cirurgia e trombose portal

A frequência de trombose no sistema porta foi significativamente mais alta no grupo de pacientes operados (Figura 6). Após a DAPE realizada em 34 pacientes, 24 (70,6%) apresentaram trombose portal pós-operatória. No grupo NOP (n = 29), apenas três (10,3%) pacientes tiveram diagnóstico de trombose (p = 0,000). A análise da direção dessa associação por meio da razão das chances (*odds ratio*) evidencia que a chance de

um paciente ter trombose quando ele foi operado é aproximadamente 21 vezes a chance de indivíduo não-operado apresentar tal complicação, sendo que essa chance pode variar de 5,11 a 84,73 com um nível de confiança de 95%.

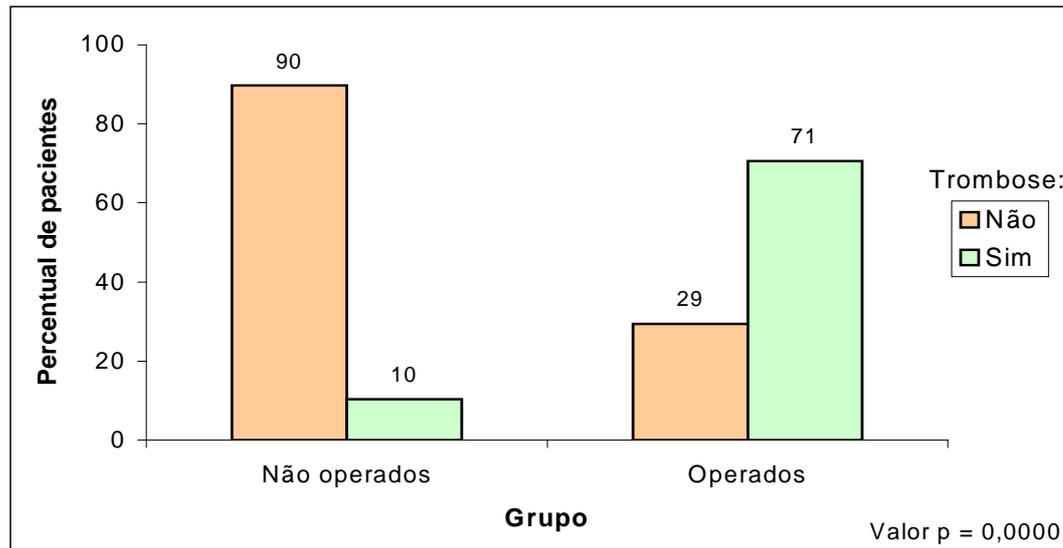


Figura 6- Frequência de trombose portal no grupo NOP (n=29) e OP (n=34).

#### 5.4-Trombose e HDA por varizes esôfago-gástricas

A ocorrência de trombose no sistema porta associou-se a uma incidência maior de HDA pós-operatória, embora esse dado não tenha alcançado significância estatística (Figura 7). Entre 24 pacientes operados que apresentaram trombose no sistema porta, 18 (75%) tiveram HDA no pós-operatório. Dos 10 pacientes operados, que não apresentaram trombose, quatro (40%) tiveram HDA.

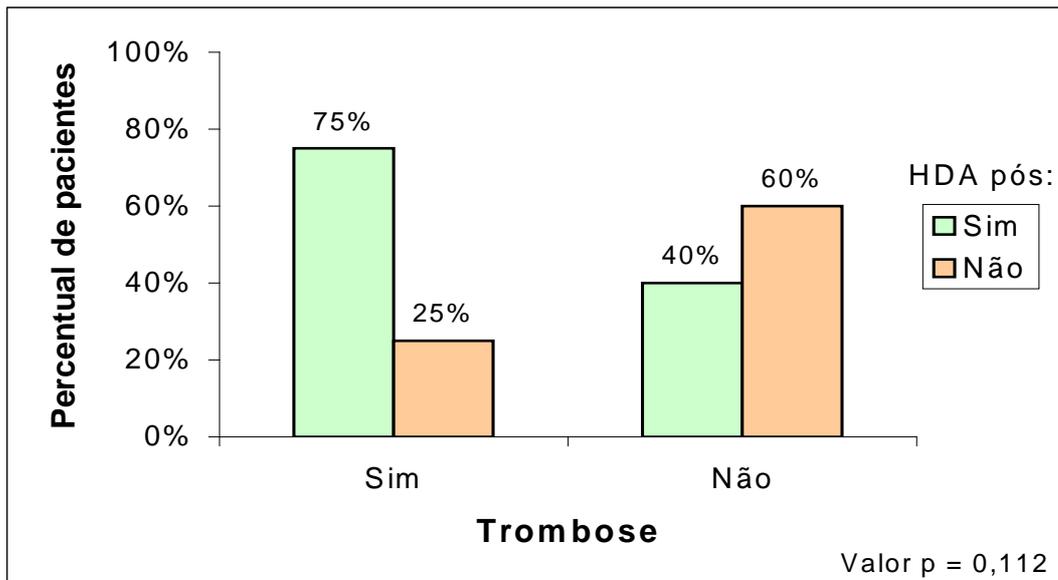


Figura 7- Frequência de HDA pós-operatória nos pacientes do grupo OP com trombose portal (n=24) e sem trombose portal (n=10).

No entanto, quando se consideram apenas os pacientes do grupo OP com trombose portal não-recanalizada, associação entre HDA e trombose portal se consolida estatisticamente ( $p = 0,028$ ) (Figura 8) – entre 15 pacientes, 13 (86,7%) apresentaram HDA. A análise segundo a razão das chances evidencia que a chance de um paciente operado ter HDA pós-operatória quando ele teve trombose não-recanalizada é 9,75 vezes a chance de um indivíduo operado que não teve trombose, sendo que essa chance pode variar de 1,38 a 68,78 com um nível de confiança de 95%.

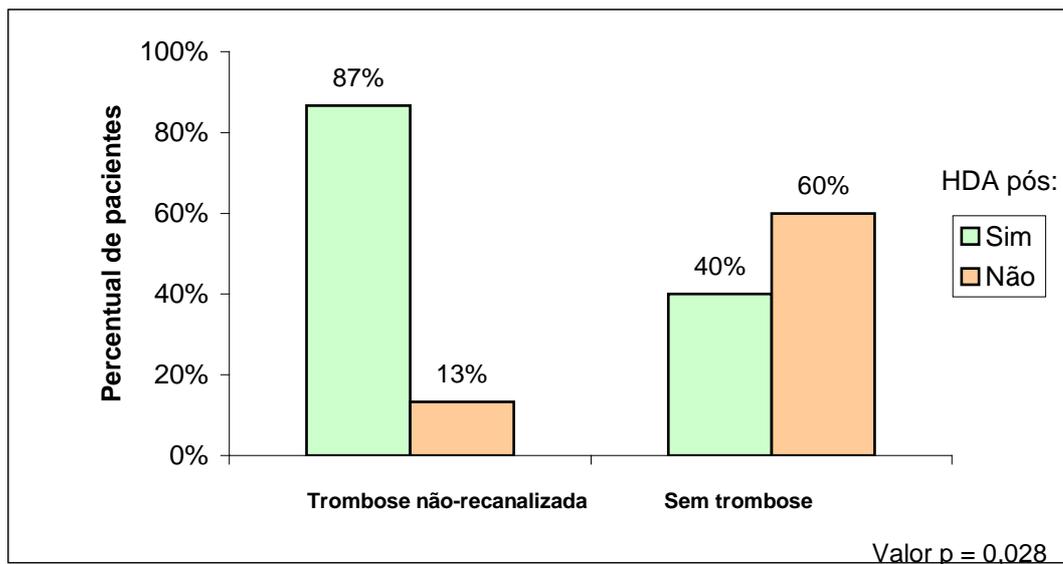


Figura 8- Frequência de HDA pós-operatória em pacientes do grupo OP com trombose portal não-recanalizada (n=15) e sem trombose portal (n=10).

### 5.5- Hipofluxo portal

A ocorrência de hipofluxo portal foi similar entre os grupos NOP e OP (Figura 9).

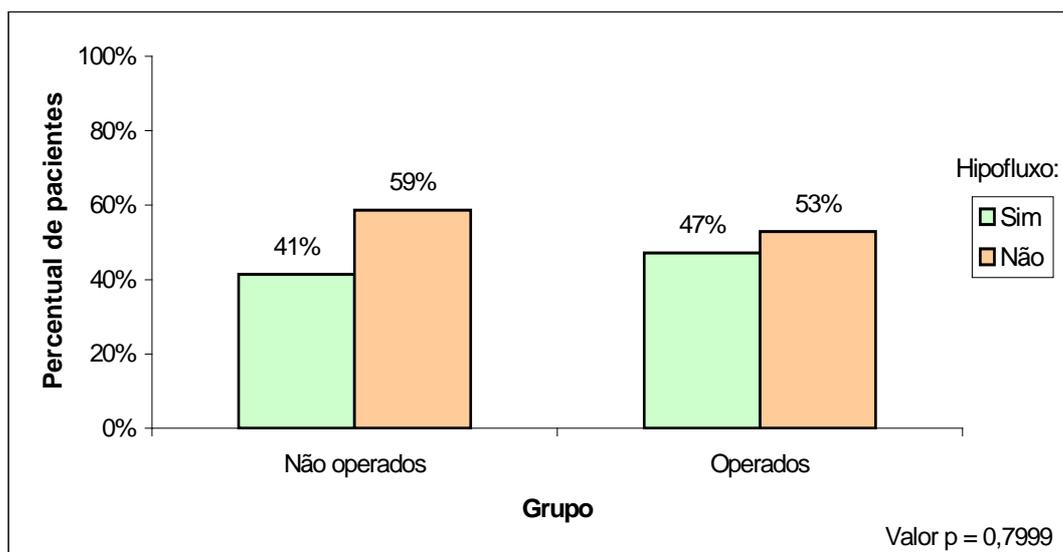


Figura 9- Frequência de hipofluxo portal entre pacientes do grupo NOP (n=29) e OP (n=34).

No grupo NOP, dos 12 pacientes com hipofluxo, oito tinham anastomoses porto-sistêmicas hepato-fugais, três tinham trombose portal e um, nenhuma dessas condições. Por outro lado, no grupo OP, dos 15 pacientes com hipofluxo, 13 tinham trombose da veia porta (TVP), um tinha anastomose porto-sistêmica hepatofugal e um nenhuma dessas condições (Figura 10).

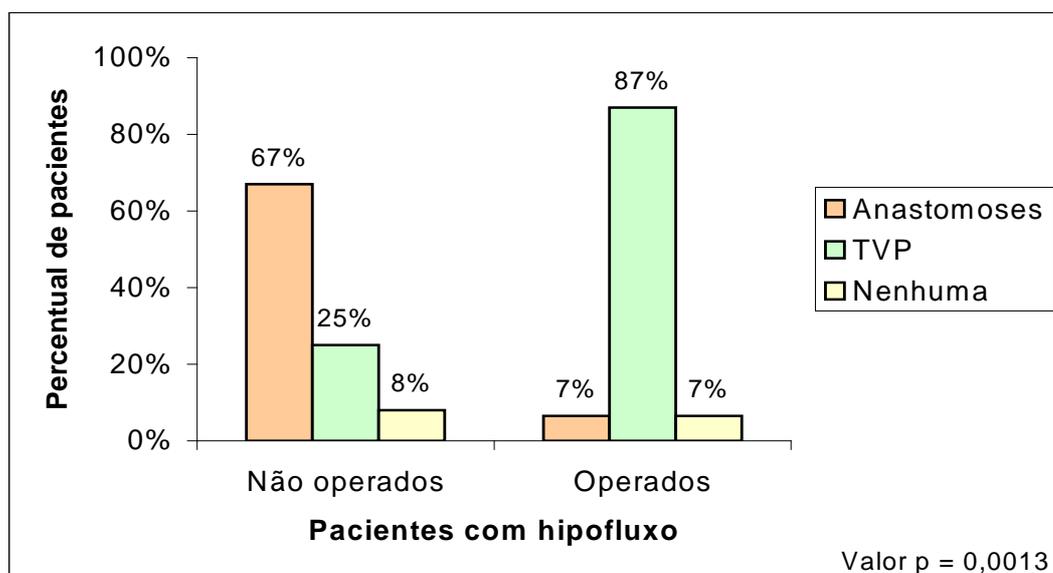


Figura 10- Condições associadas ao hipofluxo portal nos pacientes do grupo NOP (n = 29) e OP (n = 34).

A chance de um paciente do grupo NOP com hipofluxo ter anastomoses hepato-fugais é aproximadamente 35 vezes a chance de um paciente do grupo OP com hipofluxo, sendo que essa chance pode variar de 3,06 a 393,2 com um nível de confiança de 95%.

A chance de um paciente do grupo OP com hipofluxo ter trombose portal é 34,67 vezes a chance de um paciente do grupo OP com hipofluxo, sendo que essa chance pode variar de 3,1 a 393,1 com um nível de confiança de 95%.

## 5.6- Insuficiência hepática

A frequência de insuficiência hepática foi similar entre os grupos NOP e OP (Figura 11).

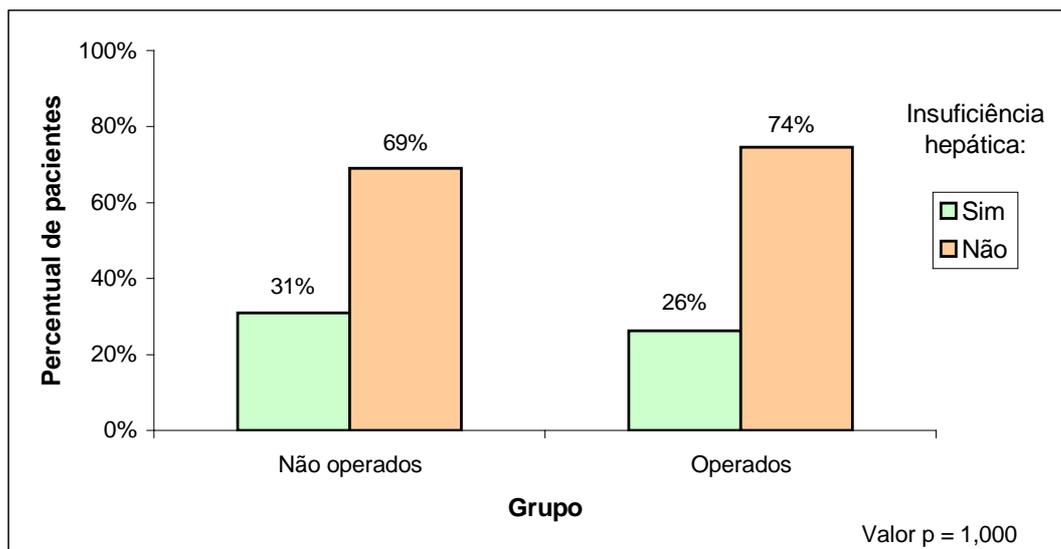


Figura 11- Frequência de insuficiência hepática entre pacientes do grupo NOP (n = 29) e OP (n = 34).

Os óbitos por insuficiência hepática foram mais frequentes no grupo OP (Tabela 7), mas o pequeno número de casos não permitiu análise estatística.

Tabela 7- Frequência de óbitos por insuficiência hepática entre pacientes do grupo NOP e OP.

Grupo	Insuficiência hepática	Óbito	
		Frequência	Percentual
NOP	9	1	11%
OP	9	4	44%

NOP – grupo de pacientes não-operados; OP – grupo de pacientes operados

## 5.7- Insuficiência hepática e hipofluxo portal

No grupo OP, dos 15 pacientes com hipofluxo portal, nove (60%) manifestaram insuficiência hepática crônica. Nenhum dos 19 pacientes com velocidade de fluxo normal pela veia porta desenvolveu insuficiência hepática ( $p = 0,000$ ) (Figura 12). A chance de um paciente operado desenvolver insuficiência hepática quando ele teve hipofluxo foi aproximadamente 30 vezes a chance de um paciente operado que não teve hipofluxo, sendo que essa chance pode variar de 3,15 a 285,70 com um nível de confiança de 95%.

Todos os nove pacientes com insuficiência hepática tinham hipofluxo, oito deles tinham trombose portal. Apenas em dois deles (22%), foi identificado co-fator cirrogênico – alcoolismo e infecção pelo VHC.

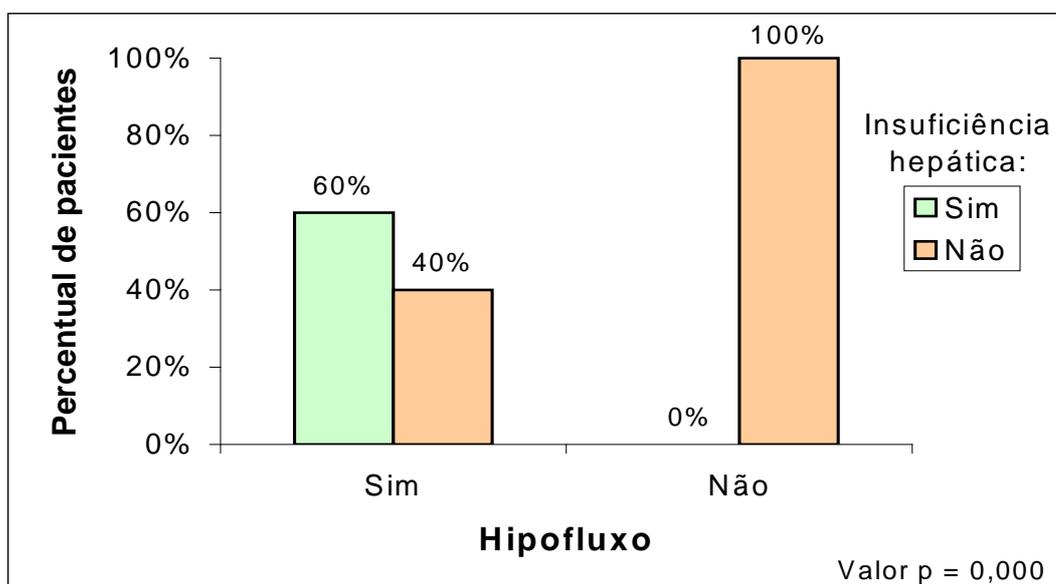


Figura 12- Frequência da insuficiência hepática em pacientes do grupo OP com hipofluxo portal ( $n = 15$ ) e sem hipofluxo portal ( $n = 19$ ).

No grupo NOP, dos 12 pacientes com hipofluxo portal, nove (75%) manifestaram insuficiência hepática crônica. Nenhum dos 17 pacientes com velocidade de fluxo normal pela veia porta desenvolveu IH ( $p = 0,000$ ) (Figura 13). A chance de um paciente não-operado ter insuficiência hepática quando ele teve hipofluxo foi de aproximadamente 45 vezes a chance de um indivíduo não-operado que não teve hipofluxo, sendo que essa chance pode variar de 2,41 a 459,6 com um nível de confiança de 95%.

Todos os nove pacientes com insuficiência hepática, sete deles com anastomoses porto-sistêmicas hepatofugais, tinham hipofluxo. Apenas em dois deles (22%), foi identificado co-fator cirrótico – alcoolismo e infecção pelo VHC.

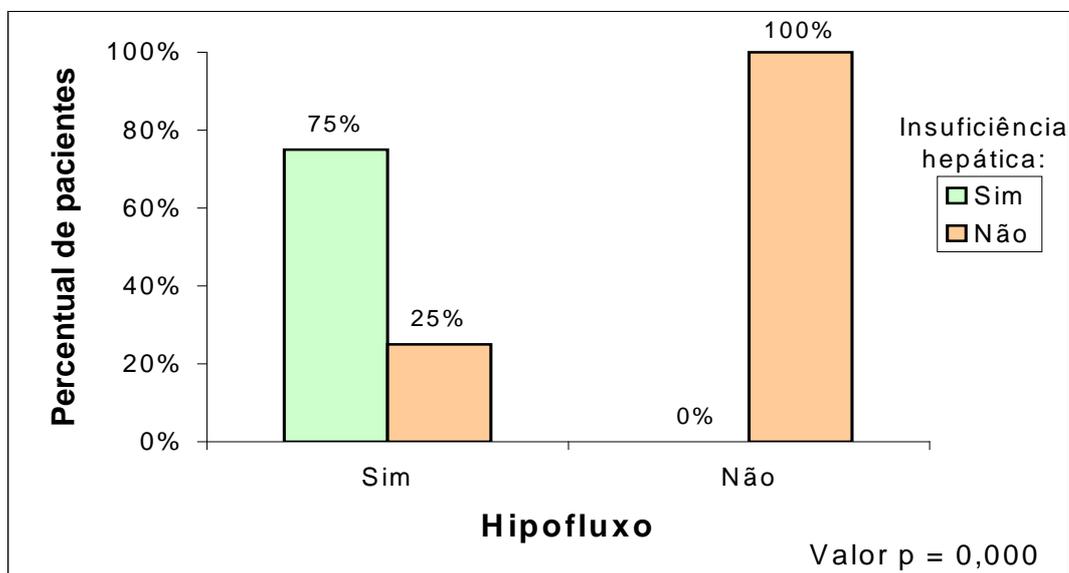


Figura 13- Frequência de insuficiência hepática em pacientes do grupo NOP com hipofluxo portal (n = 12) e sem hipofluxo portal (n = 17).

## 6. Discussão

### 6.1- Apresentação clínica da EHE

Entre os pacientes estudados, ficou clara a distinção entre dois grupos - um grupo que manifesta a doença mais precocemente, apenas por sinais de hipertensão portal, e um outro, com idade mais avançada, que a manifesta por sinais clínicos mais diversos, alguns já indicativos de insuficiência hepatocelular. Como a indicação cirúrgica é muito liberal para os esquistossomóticos com hipertensão portal, os pacientes do primeiro grupo acabam sendo operados ainda jovens – a DAPE é a operação mais difundida. Aqueles que não desenvolvem hipertensão portal clinicamente relevante em fases mais precoces, provavelmente não o fazem pela formação espontânea de grandes colaterais porto-sistêmicas, que descomprimem o sistema porta.

O impacto da esplenectomia e da formação de colaterais porto-sistêmicas sobre o fluxo portal já foi objeto de alguns estudos. Brandt *et al.* (84) analisaram 25 crianças com EHE submetidas à DAPE e constataram, por meio de USD, redução significativa do diâmetro e do fluxo da veia porta em comparação aos índices normais; nesses pacientes, o calibre e o fluxo da artéria hepática estavam aumentados. Oliveira *et al.* (85) avaliaram, por meio de USD, o padrão de fluxo hepático de 75 pacientes com EHE e constataram que a recanalização da veia umbilical, detectada em 17% deles, interferiu com o padrão de fluxo na veia porta. Na seqüência desse mesmo estudo, Widman *et al.* (86) relataram que, dentre os 24 pacientes com a veia umbilical pérvia, a interferência no fluxo na veia porta foi tanto maior, quanto maior o calibre e a velocidade de fluxo na veia umbilical.

A influência, a longo prazo, que essa perda de fluxo portal pode ter sobre a evolução clínica da EHE foi um dos aspectos principais avaliados no presente estudo.

## **6.2- Cirurgia e HDA por varizes esôfago-gástricas**

As cirurgias para tratamento da hipertensão portal em pacientes com EHE, especialmente a DAPE, são largamente realizadas nas regiões endêmicas, em grande parte no interior do país, e o acompanhamento dos pacientes, a longo prazo, muitas vezes não é feito a contento. Os pacientes operados em centros maiores, freqüentemente são carentes e habitam áreas longínquas, o que dificulta o seguimento pós-operatório. Essa falta de informação sobre o pós-operatório tardio, certamente, compromete uma análise criteriosa sobre o papel da cirurgia como terapêutica de prevenção da recidiva hemorrágica e o seu impacto sobre a história natural da doença.

A justificativa para o tratamento cirúrgico de pacientes com EHE baseia-se na premissa de que, reduzindo-se a pressão no sistema porta por meio da DAPE, previne-se a ocorrência de HDA. De fato, Cleva *et al.* (80) constataram, por meio de parâmetros hemodinâmicos per-operatórios, redução de 25% da pressão e de 42% do fluxo portal em 16 pacientes submetidos à DAPE. Também utilizando métodos hemodinâmicos invasivos para aferição, Silva-Neto *et al.* (87) referiram queda de pressão portal da ordem de 30% em 19 pacientes submetidos à DAPE. Ferraz *et al.* (10) acompanharam 111 pacientes submetidos à DAPE por 30 meses e concluíram ser a cirurgia procedimento eficiente para tratamento da hipertensão portal esquistossomótica – 76% das varizes esôfago-gástricas foram erradicadas e o índice de ressangramento foi de 14% .

No presente estudo, a comparação, a longo prazo, da evolução dos dois grupos de pacientes com EHE, submetidos e não submetidos à DAPE, não permitiu ratificar os bons resultados do tratamento cirúrgico para prevenção de HDA. Nos pacientes que foram operados após o primeiro episódio de HDA, o índice de ressangramento foi de 67%, muito semelhante ao índice pré-operatório de HDA (61.8%). Entre aqueles em que a cirurgia foi motivada por hiperesplenismo ou esplenomegalia, o primeiro episódio de HDA veio a ocorrer após a cirurgia em 62% dos casos. Ressalte-se que as cirurgias foram realizadas por diferentes equipes, em hospitais de referência de Belo Horizonte e do interior do Estado. Se a falta de uniformidade na técnica empregada para realização da DAPE pode ter interferido nos resultados pós-operatórios, a amostragem variada foi mais representativa da realidade da cirurgia de hipertensão portal em Minas Gerais.

Embora não tenha sido objetivo do trabalho comparar a eficiência entre tratamento cirúrgico e endoscópico para prevenção de HDA, constatou-se que a recorrência da HDA foi menos freqüente (31%) entre os pacientes que, após o primeiro episódio de sangramento, foram tratados exclusivamente por técnica endoscópica. Como o número de pacientes tratados apenas por endoscopia (n = 13) foi pequeno e não houve seleção dos casos com propósitos comparativos, não é possível inferir, a partir desses dados, que a profilaxia ideal da recidiva hemorrágica no esquistossomótico seja endoscópica.

No entanto, há uma série de referências na literatura que apontam bom desempenho dos métodos endoscópicos para a profilaxia secundária de HDA em pacientes com EHE. Maurizio *et al.* (74), em Uganda, trataram 34 pacientes e obtiveram 82% de erradicação das varizes e ressangramento de 6% em período médio de 10 meses de

acompanhamento. No Sudão, Grasim *et al.* (88) analisaram, retrospectivamente, os resultados da escleroterapia em 1070 pacientes, 94% com EHE, e concluíram ser método eficiente para a prevenção do ressangramento. Siqueira *et al.* (89) compararam a eficácia da escleroterapia e da ligadura elástica em 40 pacientes com EHE e relataram que o número de sessões necessárias para a erradicação das varizes foi semelhante – 3,7 x 3,0, respectivamente. Há também alguns trabalhos que compararam a eficácia da escleroterapia endoscópica para profilaxia secundária de HDA entre pacientes com EHE e cirrose. No Brasil, Sakai *et al.* (75) trataram 149 pacientes com escleroterapia, 78 com EHE e 71 com cirrose, e obtiveram índices significativamente menores de ressangramento nos pacientes com EHE – a diferença estatística foi tanto mais significativa quanto mais alto era o escore de Child-Pugh. Na Arábia Saudita, Mohamed *et al.* (90) e Karawi *et al.* (76) também compararam os resultados da escleroterapia entre cirróticos e esquistossomóticos e concluíram que, nestes, os índices de ressangramento são menores.

Embora não haja estudos controlados que comparem a eficiência dos tratamentos cirúrgico e endoscópico, é razoável propor, diante das referências positivas da literatura sobre a terapêutica endoscópica e dos resultados negativos acerca da cirurgia aferidos no presente estudo, que ao menos se discuta o papel destacado que o tratamento cirúrgico tem tido na prevenção de HDA em pacientes com EHE.

### **6.3- Cirurgia e trombose portal**

Outro aspecto que pôde ser avaliado, e que já fora reportado em outros estudos, é a alta frequência de trombose no sistema porta após a cirurgia para tratamento da hipertensão

portal. Widman *et al.* (13) estudaram o sistema porta de 168 pacientes com EHE – 92 não operados, 62 submetidos à DAPE e 14 submetidos à AERD. Os índices de trombose aferidos por USD, seis meses após a cirurgia, foram, respectivamente, 5%, 19% e 50%. Cleva *et al.* (14) acompanharam, prospectivamente, 40 pacientes com EHE submetidos à DAPE e constataram índice de trombose portal pós-operatória de 55%.

No presente estudo, o índice de trombose pós-operatória foi de 71% e a chance de um paciente com EHE ter trombose portal, quando submetido à DAPE, foi cerca de 21 vezes a chance de um paciente não operado. Mesmo considerando-se o limite inferior do intervalo de confiança, que foi amplo devido ao tamanho relativamente pequeno da amostra, essa chance é pelo menos cinco vezes maior. O acompanhamento dos pacientes por tempo mais prolongado pode ter sido responsável pela frequência superior de trombose portal pós-operatória observada neste estudo.

Esses dados corroboram os estudos que demonstraram que pacientes com EHE, sabidamente portadores de desequilíbrio do seu sistema de coagulação, agravam a sua predisposição trombogênica quando submetidos à esplenectomia. Estudos de Borges *et al.* (54) indicaram que pacientes com EHE, quando submetidos à esplenectomia, normalizam os níveis, antes reduzidos, de protrombina, mas não de procalicreína, nem de proteína C. Como após a cirurgia corrige-se o sistema da coagulação (protrombina), mas não o da anticoagulação (proteína C), rompe-se o equilíbrio entre os dois sistemas, o que pode significar risco trombótico.

#### **6.4- Trombose e HDA por varizes esôfago-gástricas**

Os altos índices pós-operatórios de HDA e trombose permitiram inferir sobre associação entre os dois eventos. De fato, a HDA pós-operatória foi muito freqüente em pacientes com trombose portal (75%), especialmente naqueles que não conseguiram recanalizá-la (87%). Tal dado constitui-se em evidência “forte” de que a trombose portal não-recanalizada seja o fator determinante da ineficiência da cirurgia como terapêutica de prevenção hemorrágica.

#### **6.5- Hipofluxo portal**

É presumível que a privação de fluxo portal possa ter repercussão negativa sobre a massa hepatocitária, que, proporcionalmente, depende mais do sangue ofertado pela veia porta do que pela artéria hepática. Em nossa casuística, o hipofluxo portal crônico foi detectado em 44% e 41% dos pacientes operados e não-operados, respectivamente. O diferencial entre os dois grupos foi a provável condição determinante do hipofluxo. No grupo de pacientes não-operados o hipofluxo portal deveu-se, provavelmente, à presença de anastomoses porto-sistêmicas espontâneas (67% dos casos). Entre os pacientes operados, a trombose portal foi o provável fator determinante do hipofluxo em 87% dos casos.

Trabalhos experimentais substanciaram que as deformidades da árvore vascular intra-hepática, ocorridas na EHE, privam o parênquima hepático do sangue portal e são determinantes para a progressão da fibrose e agravamento da hepatopatia. Silva *et al.* (36) compararam a progressão da hepatopatia em ratos infectados pelo *S. mansoni* e

constatarem que aqueles que desenvolveram fibrose apresentavam alterações expressivas da circulação portal, já descritas por Andrade (28) – tortuosidades, obliteração e amputação de ramos periféricos, anastomoses e surgimento de ramos secundários anômalos a partir dos troncos principais. Na mesma linha, é razoável propor que condições extra-hepáticas que interfiram com o fluxo no sistema porta e que privem, ainda mais, o fígado do sangue portal, possam ter papel negativo adicional na evolução da doença. Se a cirurgia aumenta muito o risco de trombose portal, a trombose pode ocasionar e/ou agravar o hipofluxo e este pode, a longo prazo, agravar a disfunção hepática, esse aspecto deveria ser ponderado ao se indicar tratamento cirúrgico para descompressão portal em pacientes com EHE. Também devem ser consideradas as dificuldades técnicas que as aderências e as trombozes pós-operatórias podem impor a um eventual transplante hepático, bem como o agravamento da hipertensão pulmonar por anastomoses cirúrgicas porto-sistêmicas. Nesse cenário, cresce a perspectiva da terapêutica endoscópica para o tratamento das varizes esôfago-gástricas. A indicação automática de tratamentos cirúrgicos, baseada na premissa simplista de que a EHE é doença que não cursa com insuficiência hepática, pode ter conseqüências futuras muito negativas.

#### **6.6- Insuficiência hepática**

Entre os pacientes estudados, a ocorrência de insuficiência hepatocelular crônica foi similar entre os grupos de operados e não-operados, mas, formas mais graves, determinantes de óbito, ocorreram com maior freqüência no grupo de operados, embora tal dado não tenha sido comparado por teste estatístico devido ao pequeno número de casos.

Entre os pacientes com insuficiência hepática, aspecto relevante foi a participação relativamente baixa de co-fatores cirróticos – em ambos os grupos, operados e não-operados, em apenas 22% dos pacientes pôde-se identificar um fator extrínseco potencialmente envolvido com a progressão da fibrose e da insuficiência hepática. O achado que foi comum a todos os pacientes com insuficiência hepática crônica foi a presença de hipofluxo portal.

Essas observações clínicas reforçam a série de argumentos que contrariam a assertiva clássica de que a EHE, por si, não interfere com a função hepatocelular. Já há evidências suficientes que comprovam que a EHE pode comprometer, desde fases mais precoces, a função hepatocelular. Culminando uma seqüência de estudos sobre a coagulação sanguínea em pacientes esquistossomóticos, Camacho Lobato e Borges (21) revelaram que pacientes com EHE têm redução da síntese hepática de protrombina, antitrombina, proteína C e transtiretina, além de apresentarem também falha na depuração hepática do ativador tecidual de plasminogênio, que é de produção endotelial. Certamente, essa deficiência precoce de produção e depuração de fatores de coagulação e anti-coagulação justifica observação clínica que é frequente em pacientes com EHE – a baixa atividade de protrombina, a despeito da albumina normal, já que a deficiência de produção de albumina manifesta-se em fases mais tardias (54).

Seria pretensioso considerar a EHE, com base neste trabalho, uma doença cirrótica, pois não há substrato anátomo-patológico para tanto - a biópsia do fígado não foi realizada nos pacientes com insuficiência hepática devido às deficiências do sistema de coagulação. Outrossim, o tamanho da amostra é relativamente pequeno e, por mais que todas as evidências epidemiológicas, ecográficas e sorológicas apontassem para o

diagnóstico de EHE, poder-se-ia inferir um diagnóstico de cirrose criptogênica para aqueles pacientes com insuficiência hepática. Todavia, os resultados permitem crer que a EHE, em algumas situações, possa evoluir, por si, rumo à insuficiência hepática e a perda de fluxo portal parece ser o fator determinante para tal. Esse aspecto deveria ser considerado antes de se propor intervenções que possam interferir no curso da doença,

### **6.7- Considerações finais**

A cirurgia para tratamento de hipertensão portal em pacientes com EHE mostrou-se, a longo prazo, pouco efetiva para prevenção de HDA e associou-se à frequência elevada de trombose no sistema porta. O alto índice de trombose, particularmente se não-recanalizada, associou-se à ocorrência de HDA pós-operatória, fato que sugere que a trombose portal seja fator determinante da ineficiência da cirurgia na prevenção hemorrágica.

A perda de fluxo portal, conseqüente às deformidades da árvore intra-hepática que ocorrem no curso da EHE, pode ser potencializada por condições extra-hepáticas que reduzem o fluxo no sistema porta – trombozes e formação de grandes colaterais porto-sistêmicas hepato-fugais. Essa privação crônica de fluxo portal pode contribuir para o agravamento da fibrose e ser determinante para o desenvolvimento de insuficiência hepatocelular.

É preciso assumir posição mais crítica em relação a antigos conceitos relacionados à EHE. Esse trabalho pretendeu, essencialmente, trazer dados clínicos para enriquecer a discussão sobre o papel da cirurgia para tratamento de hipertensão portal e a

importância do hipofluxo na história da doença. A evolução do conhecimento dirá se, de fato, esses aspectos vão determinar mudança de conduta na abordagem dos pacientes com EHE, sobretudo postura menos permissiva em relação aos tratamentos cirúrgicos e visão mais ampla sobre o potencial evolutivo rumo à insuficiência hepática.

## 7. Conclusões

A frequência de HDA por varizes esôfago-gástricas foi semelhante entre os dois grupos de pacientes com EHE (submetidos e não-submetidos à DAPE), tanto no período pré-operatório, quanto no pós-operatório.

A frequência de trombose no sistema porta foi significativamente mais alta no grupo de pacientes submetidos à DAPE.

Entre os pacientes submetidos à DAPE, a trombose portal pós-operatória não-recanalizada associou-se à ocorrência de HDA por varizes esôfago-gástricas.

A frequência de hipofluxo portal foi semelhante entre os dois grupos de pacientes com EHE (submetidos e não-submetidos à DAPE).

A frequência de insuficiência hepática foi semelhante entre os dois grupos de pacientes com EHE (submetidos e não-submetidos à DAPE).

Houve associação entre insuficiência hepática e hipofluxo portal nos dois grupos de pacientes com EHE (submetidos e não-submetidos à DAPE).

## 8. Referências bibliográficas

1. Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2001; 77: 41-51.
2. Raso P, Bogliolo L. Patologia. In: Cunha AS, editor. *Esquistossomose mansoni*. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 1970. p. 76-130.
3. Amaral RS, Porto MAS. Evolução e situação atual do controle da esquistossomose no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27: 73-90.
4. Lambertucci JR, Serufo JC. Esquistossomose Mansônica. In: Gayotto LCC, Alves VAF, editors. *Doenças do fígado e vias biliares*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 815-35.
5. Symmers WSC. Note on a new form of liver cirrhosis due to presence of the ova of *Bilharzia haematobia*. *J Pathol Bacteriol* 1904; 9: 237-9.
6. Ross AGP, Bartley PB, Adrian CS, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1212-20.
7. da Silva LC. Portal hypertension in schistosomiasis: pathophysiology and treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87 Suppl 4: 183-6.

8. Conceição MJ, Argento CA, Vieira OM, Takiya CM, Chagas VL. Surgical indication in schistosomiasis mansoni portal hypertension: follow-up from 1985 to 2001. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97 Suppl 10: 165-6.
9. Petroianu A. Surgical treatment of portal hypertension in schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 253-65.
10. Ferraz AA, Bacelar TS, Silveira MJ, Coelho AR, Camara Neto RD, Araújo Jr JG, Ferraz EM. Surgical treatment of scistosomal portal hypertension. *Int Surg* 2001; 86: 1-8.
11. da Silva LC, Strauss E, Gayotto LC, Mies S, Macedo AL, da Silva AT *et al.* A randomized trial for the study of the elective surgical treatment of portal hypertension in mansonic schistosomiasis. *Ann Surg* 1986; 204: 148-53.
12. Raia S, da Silva LC, Gayotto LC, Forster SC, Fukushima J, Strauss E. Portal hypertension in schistosomiasis: a long term follow-up of a randomized trial comparing three types of surgery. *Hepatology* 1994; 20: 398-403.
13. Widman A, de Oliveira IR, Speranzini MB, Cerri GG, Saad WA, Gama Rodrigues J. Portal thrombosis: late postoperative prevalence in Manson's schistosomiasis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1463-6.
14. Cleva R, Herman P, Saad WA, Pugliese V, Zilberstein B, Rodrigues JJ, Laudana AA. Postoperative portal vein thrombosis in patients with hepato-splenic

- mansoniac schistosomiasis: relationship with intraoperative portal pressure and flow. A prospective study. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1529-33.
15. Andrade ZA. Schistosomal hepatopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99 Suppl 1: 51-7.
  16. Bogliolo L. The anatomical picture of the liver in hepato-splenic schistosomiasis mansoni. *Ann Trop Med Parasitol* 1957; 51: 1-14.
  17. Coutinho AD, Domingues ALC. In: Dani R, Castro LP, editores. *Gastroenterologia Clínica*. 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.1361-86.
  18. Borges DR. Estudo da hemostasia na esquistosomose mansoni, formas hepatointestinal e hepatoesplênica [PhD Thesis]. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina; 1971.
  19. Borges DR, Manoukian N. Avaliação da função hepática de síntese protéica na hepatopatia esquistosomótica compensada e na cirrose. *Rev Ass Med Brasil* 1987; 33: 3-6.
  20. Manoukian N, Borges DR. Hypoprotrombinemia in the compensated form of hepatosplenic schistosomiasis: further studies. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1998; 30: 274-80.

21. Camacho-Lobato L, Borges DR. Early liver dysfunction in schistosomiasis. *J Hepatol* 1998; 29: 233-40.
22. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006; 368: 1106-18.
23. Pearce EJ. Priming of the immune response by schistosome eggs. *Parasite Immunol* 2005; 27: 265-70.
24. Raso P. Esquistossomose mansônica. In: Brasileiro FG, Pittela JEH, Pereira FEL, Bambirra EA, Barbosa AJA, editores. *Bogliolo Patologia*. 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p. 1124-45.
25. Jaffé R. La cirrosis hepática em sus diferentes formas (em especial la cirrosis hepática bilharziana). *Rev Policlín Caracas* 1941; 10: 285-98.
26. Hashem M. The aetiology and pathogenesis of the endemic form of hepatosplenomegaly "Egyptian splenomegaly". *J R Egypt Med Ass* 1947; 30: 48.
27. Andrade ZA, Cheever AW. Alterations of the intrahepatic vasculature in hepatosplenic schistosomiasis. *Ann J Trop Med Hyg* 1971; 20: 425-32.
28. Andrade ZA. Pathogenesis of pipestem fibrosis of the liver. Experimental observations on murine schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1987; 82: 325-34.

29. Flannery LMS. Estudo sobre a patogenia da fibrose hepática peri-portal na esquistossomose do camundongo [PhD Thesis]. Salvador (BA), Universidade Federal da Bahia; 2003.
30. Andrade ZA. Extracellular matrix degradation in parasitic diseases. *Brazilian J Med Biol Res* 1994; 27: 273-81.
31. Prata A. Fatores determinantes das formas anátomo-clínicas e evolução da esquistossomose. In: Castro LP, Rocha PRS, Cunha AS, editores. *Tópicos em Gastroenterologia 2: gastroenterologia tropical*. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1991. p.3-12.
32. Almeida-Melo CR, Grimaud JÁ, Andrade ZA. Changes in the rat liver induced by total portal vein ligation. *Braz J Med Biol Res* 1983; 16: 49-53.
33. Grimaud JA, Borojevic R. Myofibroblasts in hepatic schistosomal fibrosis. *Experiencia* 1977; 33: 890-92.
34. Grimaud JA, Borojevic R. Portal fibrosis: intrahepatic portal vein pathology in chronic human schistosomiasis mansoni. *J Submicrosc Cytol* 1986; 18: 783-93.
35. Andrade ZA, Bina JC. A patologia da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica em sua forma avançada. Estudo de 232 necrópsias completas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1983; 84 Suppl 1: 58-75.

36. Silva LM, Ribeiro-dos-Santos R, Soares MB, Andrade ZA. Characterization of the vascular changes in schistosomal portal (pipestem) fibrosis of mice. *Acta Trop* 2006; 98: 34-42.
37. Andrade ZA, Cheever AW. Chronic hepatitis in experimental schistosomiasis. *Virchows Arch* 1995; 426: 87-93.
38. Pereira LM, Melo MC, Lacerda C, Spinelli V, Domingues AL, Massarolo P et al. Hepatitis B virus infection in schistosomiasis mansoni. *J Med Virol* 1994; 42: 203-6.
39. Aquino RT , Chieffi PP, Catunda SM, Araujo MF, Ribeiro MC, Taddeo EF, Rolim EG. Hepatitis B and C markers among patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2000; 42: 313-20.
40. Serufo JC, Antunes CM, Pinto-Silva RA, Gerspacher-Lara R, Rayes AA, Drommond SC et al. Chronic carriers of hepatitis B surface antigen in an endemic area for schistosomiasis mansoni in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93: 249-53.
41. Nafeh MA, Medhat A, Shedata M, Mikhail NN, Swifee Y, Abdel-Hamid M et al. Hepatitis C in a community in Upper Egypt: cross sectional survey. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 236-41.

42. Kamel MA, Miller FD, elMasry AG, Zakaria S, Khattab M, Essmat G, Ghaffar YA. The epidemiology of *Schistosoma mansoni*, hepatitis B and hepatitis c in Egypt. *Ann Trop Med Parasitol* 1994; 88: 501-9.
43. Mohamed MK, Bakr I, El-Hoseiny M, Arafa N, Hassan A, Ismail S et al. HCV-related morbidity in a rural community of Egypt. *J Med Virol* 2006; 78: 1185-9.
44. Chen MG, Mott KE, Wang Q, Kane M. Hepatitis B and schistosomiasis: interaction or no interaction? *Trop Dis Bull* 1993; 90: 97-115.
45. Andrade ZA, Berthillon P, Paraná R, Grimaud JA, Trepo C. Schistosomiasis and viral hepatitis in woodchucks. *J Hepatology* 2001; 34: 134-39.
46. Tavares-Neto J. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em residentes de área endêmica da esquistossomose mansônica [PhD Thesis]. Salvador (BA), Universidade Federal da Bahia; 1997.
47. Rocha DB. Interação da esquistossomose hepato-esplênica com a hepatite viral. Aspectos anátomo-patológicos e da resposta imune [PhD Thesis]. Niterói (RJ), Universidade Federal Fluminense; 1998.
48. Lambertucci JR, Rayes AA, Serufo JC, Gerspacher-Lara R, Brasileiro Filho G, Teixeira R *et al.* Schistosomiasis and associated infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93 Suppl 1: 100-4.

49. Teixeira R, Ferreira MD, Coelho PM, Filho GB, Azevedo Junior GM, Lambertucci JR. Pyogenic liver abscesses and acute schistosomiasis mansoni: report of 3 cases and experimental study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 280-3.
50. Barbosa MM, Lamounier JA, Oliveira EC, Souza MV, Marques DS, Silva AA, Lambertucci JR. Pulmonary hypertension in schistosomiasis mansoni. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 663-5.
51. Cleva R, Herman P, Pugliese V, Zilberstein B, Saad WA, Rodrigues JJ, Laudanna AA. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis – prospective study. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2028-30.
52. Fraga Filho C. Estudos sobre a coagulação sanguínea em patologia hepática. Contribuição clínica experimental [PhD Thesis]. Rio de Janeiro (RJ), Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1955.
53. Renó RS. Estudos sobre os fatores plasmáticos da coagulação sanguínea na esquistossomíase mansônica hepatoesplênica [PhD Thesis]. Belo Horizonte (MG), Universidade federal de Minas Gerais; 1965.
54. Borges DR, Toledo CF, Kouyoumdjian M. Proteína C e correção cirúrgica da hipertensão portal na esquistossomose. *Rev Bras Pat Clin* 1991; 27: 45-8.

55. Manoukian N, Borges DR. Hypoprothrombinemia in the compensated form of hepatosplenic schistosomiasis: further studies. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1988; 30: 274-80.
56. Omram SA, El-Bassiouni AE, Hussein NA, Akl MM, Hussein AT, Mohamed AA. Disseminated intravascular coagulation in endemic hepatosplenic schistosomiasis. *Haemostasis* 1995; 25: 218-28.
57. El-Bassiouni NE, El-Bassiouni AE, El-Khayat HR, Akl MM, Omram SA. Hyperfibrinolysis in hepatosplenic schistosomiasis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 990-3.
58. Canto AL, Sesso A, Brito T. Human chronic mansonian schistosomiasis – cell proliferation and fibre formation in the hepatic sinusoidal wall: a morphometric, light and electron microscopy study. *J Pathol* 1977; 123: 35-44.
59. Grimaud JA, Borojevic R. Chronic human schistosomiasis mansoni: pathology of the Dise's space. *Lab Invest* 1977; 36: 268-73.
60. Kawasaki S, Imamura H, Bandai Y, Sanjo K, Idezuki Y. Direct evidence for the intact hepatocyte theory in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1351-5.

61. Abdel-Wahab MF, Esmat G. The value of ultrasonography in assessment of portal hypertension in hepatosplenic schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87: 143-7.
62. Hatz C, Jenkins JM, Ali QM, Abdel-Wahab MF, Cerri GG, Tanner M. A review of the literature on the use of ultrasonography in schistosomiasis with special reference to its use in field studies. *Acta Trop* 1992; 51: 15-28.
63. The Cairo Working Group. The use diagnostic ultrasound in schistosomiasis – attempts at standardization of methodology. *Acta Trop* 1992; 51: 45-63.
64. Cerri GG, Alves VA, Magalhães A. Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestations. *Radiology* 1984; 153: 777-80.
65. Pereira LM, Domingues AL, Spinelli V, McFarlane IG. Ultrasonography of the liver and spleen in Brazilian patients with hepatosplenic schistosomiasis and cirrhosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 639-42.
66. Vezozzo DC, Cerri GG. Duplex hemodynamic evaluation of hepatosplenic mansonic schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87: 149-51.
67. Vezozzo DC, Farias AR, Cerri GG, da Silva LC, Carrilho FJ. Assesment of portal hemodynamics by Doppler ultrasound of liver morphology in the hepatosplenic and hepatointestinal forms of schistosomiasis mansoni. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1413-9.

68. Thomas AK, Dittrich M, Kardorff R, Talla I, Mbaye A, Sow S *et al.* Evaluation of ultrasonography staging system for the assessment of *Schistosoma mansoni* induced hepatic involvement. *Acta Trop* 1997; 68: 347-56.
69. Gerspacher-Lara R, Pinto-Silva RA, Rayes AAM. Ultrasonography of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 307-9.
70. Pinto-Silva RA, Abrantes WL, Antunes CMF, Lambertucci JR. Sonographic features of portal hypertension in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1994; 36: 355-61.
71. Lambertucci JR, Silva LC, Andrade LM, de Queiroz LC, Pinto-Silva RA. Magnetic resonance imaging and ultrasound in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37: 333-7.
72. Andrade ZA. Evolution and involution of hepatosplenic schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1989; 84 Suppl.1: 58-75.
73. Ferrari TCA. Fibrose hepática: é possível a sua reversão? In: Savassi-Rocha PR, Coelho LGV, Silva RG, Ferrari TCA, editores. *Tópicos em gastroenterologia 15: avanços em gastroenterologia*. 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 329-41.

74. Maurizio R, Eugenio C, Roberto PR. Results of sclerotherapy for bleeding esophageal varices in patients with schistosomal liver disease. A retrospective study. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 424-8.
75. Sakai P, Boaventura S, Capacci ML, Macedo TM, Ishioka SZ. Endoscopic sclerotherapy of bleeding esophageal varices. A comparative study of results in patients with schistosomiasis and cirrhosis. *Endoscopy* 1998; 20: 134-6.
76. al Karawi MA, el Sheikh-Mohamed AR, Ahmed AM, Sharig S, Yasawy MI. Longterm outcome of endoscopic sclerotherapy of variceal bleeding: comparative study between schistosomiasis and others. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 287-92.
77. Sakai P, Boaventura S, Ishioka S, Mies S, Sette H, Pinotti HW. Sclerotherapy of bleeding esophageal varices in schistosomiasis. Comparative study in patients with and without previous surgery for portal hypertension. *Endoscopy* 1990; 22: 5-7.
78. Ferraz AA, Lopes EP, Barros FM, Sette MJ, Arruda SM, Ferraz EM. Splenectomy plus left gastric vein ligation and devascularization of the great curvature of the stomach in the treatment of hepatosplenic schistosomiasis. Postoperative endoscopic sclerosis is necessary? *Arq Gastroenterol* 2001; 38: 84-8.

79. Ferraz AA, Bacelar TS, Silveira MJ, Coelho AR, Câmara-Neto RD, de Araujo Junior JG, Ferraz EM. Surgical treatment of schistosomal portal hypertension. *Int Surg* 2001; 86: 1-8.
80. Cleva R, Saad WA, Herman P, Pugliese V, Zilberstein B, Laudanna AA, Gama-Rodrigues JJ. Portal hyperflow in patients with hepatosplenic mansoni schistosomiasis. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 2004; 59: 10-14.
81. Widman A, de Oliveira IR, Speranzini MB, Cerri GG, Saad WA, Gama-Rodrigues J. Hepatosplenic schistosomiasis portal hypertension: effect of esophagogastric devascularization with splenectomy on the diameter and mean flow velocity in the portal system (ultrasonographic Doppler). *Arq Gastroenterol* 2001; 38: 19-23.
82. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson JA. Tratado de Ultrassonografia Diagnóstica. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Elsevier; 2006. p. 102
83. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11<sup>a</sup> ed. London: Blackwell Science; 2002.
84. Brandt CT, Caneca OA, Tavares DJ, Avila-Junior L. Surgical hepaosplenic schistosomiasis mansoni in children: a Doppler duplex study of the portal vein and the hepatic artery. *Trans R Soc Trop Med hyg* 1995; 89: 70-1.

85. Oliveira IR, Widman A, Fukushima JT, Saad WA, Gama-Rodrigues JJ, Cerri GG. Doppler ultrasonography evaluation of paraumbilical vein and portal hypertension. *J Radiol* 2001; 82: 1627-31.
86. Widman A, de Oliveira IR, Speranzini MB, Cerri GG, Saad WA, Gama-Rodrigues J. Patent umbilical vein: hemodynamic importance in Mansonis's hepatosplenic portal hypertension (study with ultrasonography Doppler). *Arq Gastroenterol* 2001; 38: 221-6.
87. Silva-Neto WB, Cavarzan A, Herman P. Intra-operative evaluation of portal pressure and immediate results of surgical treatment of portal hypertension in schistosomotic patients submitted to esophagogastric devascularization with splenectomy. *Arq Gastroenterol* 2004; 41: 150-4.
88. Grassim B, Fedail SS, Mussaad AM, Salih SM, Ibn-Ouf M. Endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices: experience in Sudan. *Trop Gastroenterol* 2002; 23: 107-9.
89. Siqueira ES, Rohn MR, Libera ED, Castro RR, Ferrari AP. Band ligation or sclerotherapy as endoscopic treatment for oesophageal varices in schistosomotic patients: results of a randomized study. *HPB Surg* 1998; 11: 27-32.
90. Mohamed AE, al Karawi MA, al Otaibi R, Hanid MA. Results of sclerotherapy in 100 patients comparison of the outcome between schistosomiasis and hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 333-6.

