

MARIA ANGELA DE LIMA



**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE
PSEUDOCOLINESTERASE EM PORTADORES
DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA NA
FORMA HEPATOSPLÊNICA**

**RECIFE
2004**

MARIA ANGELA DE LIMA



**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE
PSEUDOCOLINESTERASE EM PORTADORES
DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA NA
FORMA HEPATOSPLÊNICA**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

ORIENTADOR

Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar

PROFESSOR ADJUNTO DE BASES DA TÉCNICA CIRÚRGICA
DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

ORIENTADOR EXTERNO

Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues

PROFESSORA ADJUNTA DE GASTROENTEROLOGIA DO DEPARTAMENTO
DE MEDICINA CLÍNICA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**RECIFE
2004**

Lima, Maria Ângela de

Avaliação dos níveis de pseudocolinesterase em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica / Maria Angela de Lima . – Recife : O Autor, 2004.

Xxii, 76 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Cirurgia, 2004.

Inclui bibliografia e anexos

1. Cirurgia – Esquistossomose mansônica. 2. Forma hepatoesplênica – Fibrose periportal – Função hepática e anestesia. 3. Anestesia – junção neuromuscular – Bloqueadores neuromusculares – Pseudocolinesterase. I. Título.

**616.995.122
616.693**

**CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)**

**UFPE
BC - 2008 - 097**

Relatório da Defesa de Tese da Dra. Maria Ângela de Lima, aluna do Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Área de Concentração: Cirurgia: Clínica e Experimental, Thema iniciada em 2002.

As nove horas do dia três de setembro do ano de dois mil e quatro, no Auditório Mucilo La Opaca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, tiveram início os trabalhos de defesa de tese da Dra. Maria Ângela de Lima, para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia. A Comissão julgadora — elita pelo Colegiado do Programa e homologada pela Câmara de Pesquisa e Pós-Graduação — foi integrada pelos professores: Dr. Carlos Teixeira Brandt, Doutor do Departamento de Cirurgia de CCS/UFPE (Presidente da Banca Examinadora); Dr. Carlos Augusto de Carvalho Mathias, Doutor do Departamento de Cirurgia de CCS/UFPE; e, Dr. Leonil dos Santos Pereira, Doutor do Departamento de Anestesiologia da UFPE; e, para suplentes: interno, Dr. Sílvio Romero de Barros Marques, Doutor do Departamento de Cirurgia de CCS/UFPE; e, finalmente, externo, Dr. Marcelo Marcos Valença, Doutor do Departamento de Neuropsiquiatria de CCS/UFPE; tendo, como orientador, o Dr. José Lamartini de Andrade Aguiar, Doutor do Departamento de Cirurgia de CCS/UFPE, e, co-orientadora, a Dra. Ana Lúcia Gentim Pomingus, Doutora do Departamento de Medicina Interna de CCS/UFPE. A tese apresentada pela mestranda Maria Ângela de Lima versa sobre: "Pseudotumorismo em Portadores de Esquistossomose Mansônica na Forma Hepatoesplênica". Após, a explanação de 30 minutos, pela candidata, justificando a escolha, o objetivo da pesquisa, a metodologia empregada e os resultados obtidos, baseados na análise estatística, ilustrados com DataShow, foram realizadas as arguições na seguinte ordem: Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt (Presidente da Banca Examinadora), Prof. Dr. Carlos Augusto de Carvalho Mathias, e, Prof. Dr. Leonil dos Santos Pereira, todas as arguições foram feitas

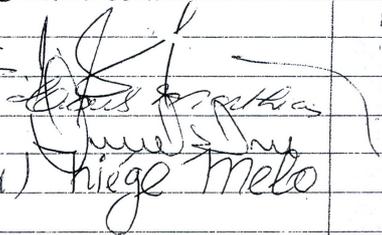
no tempo regulamentar, e suspensas pela candidata. Ao término das mesmas, a Comissão Julgadora proferiu o seguinte resultado: Prof. Dr. Carlos Tuxiira Brandt (Presidente da Banca Examinadora), votação "Aprovado", Prof. Dr. Carlos Augusto de Carvalho Mathias, votação "Aprovado", e Prof. Dr. Leonil dos Santos Pereira, votação "Aprovado". Conclusão, a candidata, foi aprovada com votação "Aprovado". Nada mais havendo a registrar foram encerrados os trabalhos de que, para constar, elaborei e apresento relatório que vai por mim, Níege Maria de Paiva Melo, Secretária, assinadas depois do Senhor Presidente, e demais integrantes da Comissão Examinadora. Recife, 03 de setembro de 2004.

Prof. Carlos Tuxiira Brandt

Prof. Carlos Augusto de Carvalho Mathias

Prof. Leonil dos Santos Pereira

Níege Maria de Paiva Melo (Secretária)



Níege Melo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE

Reitor

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

Vice-Reitor

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Pró-Reitor para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação

Prof. Celso Pinto de Melo

Centro de Ciências da Saúde - CCS

Diretor

Prof. José Tadeu Pinheiro

Hospital das Clínicas - HC

Diretor Superintendente

Prof. Heloísa Mendonça de Morais

Departamento de Cirurgia

Chefe

Prof. Sívio Romero Marques

Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Coordenador

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Vice-Coordenador

Prof. Sívio Caldas Neto

Corpo Docente

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz
Prof. Antonio Roberto de Barros Coelho
Prof. Carlos Augusto Mathias
Prof. Carlos Roberto Ribeiro de Moraes
Prof. Carlos Teixeira Brandt
Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo
Prof. Edmundo Machado Ferraz
Prof. Frederico Teixeira Brandt
Prof. Jairo de Andrade Lima
Prof. Joaquim Alves Norões
Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar
Prof. Marcelo Jorge de Castro Silveira
Prof. Nelson Costa Rego Caldas
Prof. Oyama Arruda Frei Caneca
Prof. Renato Dornelas Câmara Neto
Prof. Ricardo José Caldas Machado
Prof. Salvador Vilar Correia Lima
Prof. Saulo Monteiro dos Santos
Prof. Sívio Romero de Barros Marques
Prof. Sívio da Silva Caldas Neto
Prof. Tércio Souto Bacelar



Rice NP, 1859

*“Como manifestação presente
à experiência vital, a curiosidade
humana vem sendo histórica e socialmente
construída e reconstruída”.*

Paulo Freire

DEDICATÓRIA

À memória de meus pais
José Lourenço e Maria Rosa
e de meu irmão **Aquiles**,
pelo carinho, incentivo e
credibilidade ao longo de
suas existências.

Aos meus irmãos
Zélia, Tadeu e Fábio,
pelo companheirismo e
amizade incondicionais.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de destacar a colaboração de algumas pessoas durante a realização deste trabalho:

Aos **voluntários**, que confiaram em mim, consentiram em colaborar e permitiram a coleta do material necessário à realização do presente estudo.

Ao **Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar**, meu orientador, pelo incentivo constante, inestimável ajuda e segura orientação.

À **Profª Ana Lúcia Coutinho Domingues**, co-orientadora do estudo, pelos seus incontestáveis conhecimentos na área de pesquisa, espírito acadêmico e disponibilidade para o ensino.

Ao **Prof. Carlos Brandt**, pelas sugestões e apoio durante o curso.

Ao **Prof. José Eulálio Cabral Filho**, pela colaboração na elaboração do desenho de estudo e análise estatística.

À **Profª. Paula Loureiro**, que com seu espírito acadêmico e científico disponibilizou o Laboratório Paulo Loureiro para as análises bioquímicas necessárias à realização do estudo.

Ao meu irmão **Fábio Lourenço**, pela revisão literária.

Aos **funcionários** do Laboratório do Hospital das Clínicas da UFPE, especialmente a **Batista e Glaudicéia**, pelo apoio e coleta do material.

A todos os **funcionários** do Laboratório Paulo Loureiro, pela contribuição no estudo.

Aos colegas de mestrado, Drs. **Marcos Bezerra, Maurílio Toscano e Leonor Viana**, pelo companheirismo.

Ao colega e amigo **Dr. Ruy Leite**, por me substituir nas atividades administrativas durante a realização da pesquisa.

À **Márcia e Mércia**, pela amizade, incentivo e formatação do trabalho.

A **Rita**, secretária da Unidade de Anestesiologia, pelo apoio e auxílio administrativo.

Aos amigos **Luiz Bomfim, Winnie Fellows, Lucinda Fonseca e Elizabeth Bessadas**.

Meus agradecimentos,

Angela

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xv
LISTA DE FIGURAS.....	xvii
RESUMO.....	xix
.	
ABSTRACT.....	xxi
.	
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	05
2.1 Geral.....	06
2.2 Específico.....	06
3. LITERATURA.....	07
3.1 A esquistossomose mansônica.....	08
3.1.1 Esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica.....	08
3.1.1.2 Fibrose hepática.....	09
3.1.1.3 Terapêutica.....	10
3.2 Anatomia e fisiologia da junção neuromuscular.....	11
3.2.1 Síntese, estocagem e liberação da acetilcolina.....	12
3.2.2. Função do Cálcio.....	14
3.2.3. Receptores da acetilcolina.....	15
3.2.4 Bloqueadores neuromusculares.....	17
3.3 Colinesterase.....	19
3.4 A pseudocolinesterase.....	20
4. MÉTODO.....	24
4.1 População de estudo.....	25
4.2 Desenho do estudo.....	25
4.3 Critérios de inclusão.....	25

4.4 Critérios de exclusão.....	26
4.5 Tamanho da amostra.....	26
4.6 Caracterização dos pacientes.....	27
4.6.1 Variáveis pesquisadas.....	28
4.6.2 Exame clínico.....	28
4.7 Avaliação laboratorial.....	29
4.7.1 Obtenção de plasma e eritrócitos.....	29
4.8 Avaliação ultra-sonográfica.....	31
4.9 Análise estatística.....	32
4.10 Aspectos éticos.....	32
5.	33
RESULTADOS.....	
5.1 Análise dos testes de função hepática.....	34
5.2 Dosagem da pseudocolinesterase.....	35
5.3 Correlação de Pearson entre pseudocolinesterase e as variáveis.....	36
5.4 Grau de fibrose periportal e os valores da pseudocolinesterase.....	37
6.	38
DISCUSSÃO.....	
6.1 Casuística e dados antropométricos.....	40
6.2 Reserva funcional hepática.....	40
6.2.1 Albumina plasmática.....	41
6.2.2 Parâmetros de coagulação.....	41
6.3 Pseudocolinesterase , testes hepáticos e parâmetros de coagulação	43
6.4 Fibrose periportal e pseudocolinesterase.....	44
6.5 Pseudocolinesterase e anestesia.....	45
7.	48
CONCLUSÕES.....	
8.	50
REFERÊNCIAS.....	
9.	62
ANEXOS.....	

LISTA DE ABREVIATURAS

Ach	acetilcolina
AChE	acetilcolinesterase
AE	atividade enzimática
Alb	albumina
Anti HBc	anticorpo contra antígeno central da hepatite B
Anti HBs	anticorpo contra antígeno de superfície da hepatite B
HBsAg	antígeno de superfície da hepatite B
Anti HCV	anticorpo contra vírus da hepatite C
AX	apêndice xifóide
BNM	bloqueador neuromuscular
C	controle
Ca ⁺⁺	cálcio ionizado
CHE	colinesterase
DCRU	“Danish Cholinesterase Research Unit”
DTNB	5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoato
E	esplenectomizado
FP	fibrose porta
Glob	globulina
g	grama
g%	gr/100 ml
HC	Hospital das Clínicas
HDA	hemorragia digestiva alta
IMC	índice de massa corpórea
INR	<i>International Normal Ration</i> (Padrão Internacional de Normalidade)
JNM	junção neuromuscular
md	mediana
m ²	metro ao quadrado
Mg ⁺⁺	magnésio sérico

ND	número de dibucaína
NE	não esplenectomizado
PChE	pseudocolinesterase
PT	proteínas totais
TP	tempo de protrombina
TP/TPN	tempo de protrombina paciente/tempo de protrombina normal
RCD	reborda costal direito
RCE	reborda costal esquerdo
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
U/L	unidade por litro
ULAB-HC	Unidade de Laboratório do Hospital das Clínicas
VE	veia esplênica
vm	valor mínimo
vmx	valor máximo
VP	veia porta

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Valores médios em gr/100mL ($\bar{x} \pm dp$) dos testes de função hepática nos três grupos.....	34
Tabela 2.	Valores da mediana (vm-vmx) dos parâmetros de coagulação sanguínea nos três grupos.....	34
Tabela 3.	Valores médios U/L ($\bar{x} \pm dp$) da pseudocolinesterase nos três grupos.....	35
Tabela 4.	Coefficiente de correlação de Pearson entre a pseudocolinesterase e testes hepáticos nos três grupos.....	36
Tabela 5.	Valores da pseudocolinesterase conforme o grau de fibrose periportal.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Junção neuromuscular no adulto.....	11
Figura 2. Síntese e metabolismo da acetilcolina.....	12
Figura 3. Liberação de acetilcolina do terminal nervoso.....	14
Figura 4. Ciclo da exocitose – endocitose da vesícula sináptica.....	15
Figura 5. Receptor colinérgico na placa motora.....	16
Figura 6. Distribuição dos alelos atípicos da pseudocolinesterase.....	21

RESUMO

Introdução: A esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica pode comprometer determinadas atividades metabólicas e de síntese hepática que podem interferir no metabolismo das drogas anestésicas. A utilização dos bloqueadores neuromusculares em anestesia tem dois objetivos: 1) proporcionar relaxamento muscular para intubação traqueal; 2) manter condições adequadas à ventilação do paciente. Certos bloqueadores neuromusculares são metabolizados pela ação da pseudocolinesterase, enzima hepática também responsável pelo metabolismo de outras drogas que possuem função éster. **Objetivo:** Analisar a concentração da pseudocolinesterase em voluntários com doença esquistossomótica na forma hepatoesplênica. **Método:** Foram estudados 26 pacientes com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, divididos em dois grupos: 13 pacientes previamente esplenectomizados e outros 13 pacientes não submetidos a tratamento cirúrgico. Doze voluntários sadios provenientes das mesmas regiões e em iguais condições sócio-econômicas formaram o grupo controle. A idade média e o índice de massa corpórea foram similares nos três grupos. Todos os voluntários preencheram os critérios de inclusão: negatividade para marcadores virais da hepatite B e C; doenças associadas ou uso de drogas com interferência sobre a enzima pseudocolinesterase e cirrose hepática. Os participantes sadios não possuíam antecedentes de banho de rio ou contato com águas contaminadas tendo apresentado Kato-Katz negativo. As dosagens bioquímicas constaram de: proteínas totais e fração albumina, tempo de protrombina, atividade enzimática, relação internacional de normalidade e dosagem da pseudocolinesterase. A ultra-sonografia foi realizada para avaliação do grau de fibrose periportal. **Resultados:** A dosagem de proteínas totais e fração albumina não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os parâmetros de coagulação diferem de forma estatisticamente significativa entre os grupos esplenectomizados e não esplenectomizados (tempo de protrombina $p=0,002$; relação internacional de normalidade $p=0,004$ e atividade enzimática $p=0,003$). A dosagem da pseudocolinesterase apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos não esplenectomizados e controle ($p=0,007$). Não ocorreu, contudo, diferença entre os grupos esplenectomizados e controle. **Conclusão:** De acordo com os resultados, a concentração da pseudocolinesterase é significativamente menor em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica não submetidos a esplenectomia. A esplenectomia melhora a capacidade de síntese da pseudocolinesterase pelo hepatócito.

Palavras chave: Esquistossomose mansônica; Pseudocolinesterase; Anestesia.

ABSTRACT

Introduction: The hepatosplenic form of *Schistosoma mansoni* impairs a numbers of metabolic and liver activities that may interfere with the hepatic anesthetic drugs. The use of neuromuscular blockers in anesthesia are two objectives: 1) to provide relaxations of the muscles for endotracheal intubation; and 2) to preserve suitable conditions for the ventilation of the patient and the performance of the surgical team. Some neuromuscular blockers are metabolized by pseudocholinesterase, action a hepatic enzyme that is responsible for the metabolism of other drugs possessing an ester function. **Purpose:** To analyze plasmatic level of pseudocholinesterase in volunteers suffering from the hepatosplenic form of schistosomiasis. **Method:** Twenty-six patients with the hepatosplenic form of schistosomiasis were studied, divided into a group of 13 previously splenectomized individuals and a group of 13 who had not been submitted to surgery. Twelve healthy volunteers from the same regions and with the same socioeconomics status as the patients constituted the control group. All the healthy participants satisfied the exclusion criteria: no viral markers for hepatitis B and C, cirrhosis of the liver, associated diseases or use of drugs affecting the pseudocholinesterase. They had no history of bathing in the river or contact with contaminated water and their Kato Katz test was negative. The following biochemical assays were performed: total proteins: albumin; prothrombine time; enzyme activity; international normal ration and pseudocholinesterase assay. Ultrasound was performed to assess the degree of periportal fibrosis. **Results:** The total protein and albumin fraction values likewise exhibited no statistically significant between the groups. The coagulation parameters showed a statistically significant difference between the splenectomized and nonsplenectomized groups (prothrombine time $p=0.002$); international normal ration $p=0.004$ and enzyme activity $p=0.003$). The pseudocholinesterase assay, there is a statistically significant between the nonsplenectomized and control groups ($p=0.007$). No such difference was observed, however, between the splenectomized and control groups. **Conclusions:** From the results it may be concluded that the pseudocholinesterase level is significantly lower in those suffering from the hepatosplenic form of *Schistosoma mansoni* who are not submitted to splenectomy. The splenectomy enhances the synthesis of pseudocholinesterase by the hepatocytes.

Key words: *Schistosoma mansoni*; Pseudocholinesterase; Anesthesia

INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica acomete cerca de 250 milhões de pessoas no mundo, sendo endêmica em 52 países, principalmente na região oriental do Mediterrâneo, África e América do Sul¹. No Brasil, 25 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção, cuja endemicidade está associada à pobreza e ao baixo desenvolvimento cultural e sócio-econômico²⁻⁸.

Durante a sua evolução clínica, a esquistossomose pode acometer diversos órgãos e sistemas do organismo com intensidade variável, caracterizando as diferentes formas clínicas de maior ou menor morbidade^{9,10}. Em dois a sete por cento dos pacientes infectados observa-se crescimento do fígado e do baço, caracterizando a forma hepatoesplênica. Se acompanhada da hemorragia digestiva alta (HDA) decorrente da ruptura de varizes esofagogástricas é uma complicação grave da forma hepatoesplênica, necessitando, na maioria dos casos, de intervenção cirúrgica sob anestesia geral¹¹⁻¹⁵.

Na maioria dos casos de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, a função hepática encontra-se preservada, reservando-se, em poucos casos, discreta alteração dos testes hepáticos. Observa-se hipergamaglobulinemia, albumina sérica normal ou com discreta diminuição, elevação da gama glutamil transferase e da fosfatase alcalina, com normalidade ou discreta elevação das transaminases, na maioria dos pacientes¹⁶. Estas alterações podem ser mais graves se coexiste o etilismo crônico^{16,17}. A associação de esquistossomose hepatoesplênica com outras doenças como hepatite B e C pode levar a maior comprometimento da função hepática nesses pacientes¹⁸⁻²⁰.

Em uma série de casos foi demonstrada a diminuição dos níveis de colesterol total, fosfolipídeos, triglicerídeos e redução na atividade da enzima lecitina: colesterol aciltransferase, responsável pela esterificação do colesterol, tanto nos pacientes hepatoesplênicos tratados cirurgicamente, como naqueles não

submetidos a tratamento cirúrgico²¹⁻²³. O déficit do conteúdo mineral ósseo e a deficiência do magnésio sérico em jovens portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica está associada à intensidade da fibrose de Symmers. Os autores consideram que tais anormalidades poderiam comprometer o desenvolvimento somático evidenciado clinicamente pela deficiência de peso e baixa estatura^{24,25}.

A hipertensão porta com esplenomegalia, se acompanhada de hiperesplenismo, é responsável pela trombocitopenia, contribuindo para os distúrbios de coagulação. Em alguns pacientes com volumosa esplenomegalia, pode-se observar maior comprometimento da coagulação sanguínea²⁶⁻²⁸.

O fígado, em condições normais, recebe 25% do débito cardíaco e está envolvido desde a síntese protéica ao metabolismo de vários nutrientes. A deterioração de um órgão com espectro tão amplo de atividades implica uma “reação em cascata” que interfere em outros sistemas e, como resultado, no próprio metabolismo das diversas drogas utilizadas durante o ato anestésico. As alterações na síntese de enzimas e reações de metabolismo hepático podem comprometer a farmacocinética e a farmacodinâmica dos anestésicos. O metabolismo de drogas pelo fígado tem como finalidade transformar substâncias lipossolúveis em hidrossolúveis, inativando e facilitando a eliminação pela urina ou bile. Esse mecanismo envolve diferentes etapas com a participação de enzimas microsomais do retículo endoplasmático do hepatócito^{29,30}. Durante a anestesia geral a colinesterase plasmática ou pseudocolinesterase, enzima sintetizada no hepatócito, é responsável pelo metabolismo de alguns bloqueadores neuromusculares e drogas com função éster, cuja atividade pode estar alterada na doença hepática³¹.

1.1 JUSTIFICATIVA

As diversas indicações cirúrgicas em portadores de hepatopatia fibrosante, particularmente na cirurgia para tratamento da hemorragia digestiva e correção da hipertensão porta, seja em caráter de urgência ou eletivo, justificam a avaliação da pseudocolinesterase em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica. A função hepática é um fator relevante no metabolismo das drogas anestésicas e os diversos procedimentos para controle da doença esquistossomótica são realizados sob anestesia geral.

OBJETIVOS

2.1 Geral

Estudar a concentração da pseudocolinesterase em uma população de pacientes com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica..

2.1 Específico

Correlacionar o nível sérico da pseudocolinesterase com parâmetros indicadores de função hepática, através da dosagem de proteínas totais, fração albumina, tempo de protrombina, relação internacional de normalidade e avaliação do grau de fibrose periportal por ultra-sonografia (fibrose de Symmers), antes e após tratamento cirúrgico.

LITERATURA

3.1 A esquistossomose mansônica

Apesar de quase um século de sua descoberta, a esquistossomose mansônica continua sendo uma endemia mundial com prevalência nas regiões tropicais e subtropicais¹. Embora não existam dados precisos, as estimativas mostram a expansão da esquistossomose no Brasil, justificando a necessidade de esforços cada vez maiores, visando ao controle dessa endemia parasitária^{2,3}. O Estado de Pernambuco vem apresentando taxas crescentes de infecção humana para esquistossomose, com perfil epidemiológico de prevalência crônica na região rural e casos recentes de infecção aguda no litoral e zonas urbanas, apesar das medidas de controle e prevenção instituídas pelo Ministério da Saúde, mostrando decréscimo das formas mais graves na literatura⁵⁻⁸.

3.1.1 Esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica

A forma hepatoesplênica decorre do acometimento hepático produzido pelos ovos e parasitos mortos, carregados para o fígado pelo fluxo porta, onde desencadeiam uma reação granulomatosa e estimulam a produção de fibrose, dependendo da intensidade da infecção e resposta imune do hospedeiro. Na forma mais avançada, a lesão hepática se caracteriza pela intensa proliferação vascular e pela obstrução dos ramos portais determinada pela fibrose, condição que propicia o aumento da resistência ao fluxo portal e conseqüentes alterações hemodinâmicas^{9,10}.

A hipertensão do sistema porta no esquistossomótico depende, primariamente, do aumento da resistência ao fluxo porta determinado pelo bloqueio pré-sinusoidal, mas sofre importante influência do hiperfluxo esplenoportal, conseqüente à esplenomegalia, que, por sua vez, resulta da hiperplasia do sistema retículo-endotelial^{13,16}.

O controle hemodinâmico funcional é mantido pelo hiperfluxo no sistema porta necessário para superar a resistência intra-hepática, provocada pela fibrose periportal, e possibilitar um aporte sanguíneo e perfusão adequada ao hepatócito, responsável pela boa reserva funcional hepática nessa doença. O hiperfluxo porta na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica e conseqüente redução do fluxo arterial hepático, poderiam explicar a preservação do fluxo hepático total com manutenção da função hepática^{13,32}.

Quanto maior for a infestação e a deposição de ovos nos ramos portais, mais intensa será a oclusão venosa e mais grave a hipertensão no sistema porta^{9,10}.

A hipertensão porta se manifesta clinicamente por varizes esofagogástricas, circulação colateral, hemorragia digestiva alta e esplenomegalia com ou sem hiperesplenismo^{10,16}. A formação de varizes, particularmente as esofagogástricas, representam um ponto vulnerável a sangramento, com indicação de tratamento cirúrgico¹¹⁻¹⁵.

3.1.1.1 Fibrose hepática

O fígado é o órgão que apresenta alterações morfológicas com repercussões clínicas mais importantes na esquistossomose mansônica. O processo granulomatoso decorrente da presença de ovos de *Schistosoma mansoni*, principalmente no fígado, embora também ocorra em outros órgãos^{33,34}, está associado a uma intensa fibrogênese. A presença de granulomas nos espaços portais, no interior das veias ou no parênquima hepático, representa uma resposta do mesênquima para isolar os ovos e seus produtos antigênicos. O grau de infecção, de reinfecção e a fibrogênese são regulados por um componente genético e imunológico, razão pela qual apenas de 2% a 7% das populações infectadas desenvolvem a forma hepatoesplênica³⁵. Em pacientes com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, a excreção urinária aumentada de

hidroxiprolina - aminoácido não essencial e componente fundamental do colágeno, pode ser um indicador importante da atividade fibrogênica nesses pacientes³⁶.

O volume e o peso do fígado geralmente estão acima do normal, havendo, com a evolução da doença, diminuição progressiva do lobo direito e crescimento do esquerdo³⁷. Nos casos mais avançados, quando coexistem diminuição do fluxo portal e aumento compensatório do fluxo arterial, o lobo esquerdo do fígado também diminui e surgem as manifestações clínicas de insuficiência hepática, caracterizando a forma hepatoesplênica descompensada^{9,10}.

3.1.1.2 Terapêutica

O tratamento da esquistossomose mansônica pode ser considerado sob dois aspectos: tratamento clínico e tratamento cirúrgico¹⁶.

O tratamento clínico específico é a opção terapêutica mais utilizada para a esquistossomose mansônica. Os medicamentos mais eficazes são oxamniquine e praziquantel^{16,38,39}. O tratamento clínico bem sucedido promove melhora clínica e laboratorial dos testes hepáticos, reduz a esplenomegalia e hepatomegalia, além de regredir a fibrose hepática, esta última avaliada através da ultra-sonografia particularmente em pacientes jovens³⁷.

Os diferentes procedimentos cirúrgicos têm por objetivo reduzir a hipertensão porta, controlar a hemorragia digestiva e o hiperesplenismo⁴⁰⁻⁴⁵.

No Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), a intervenção cirúrgica realizada consiste em esplenectomia com ligadura da veia gástrica esquerda e desvascularização da grande curvatura do estômago, associada à escleroterapia nos casos de recidiva hemorrágica⁴³. No Serviço de Cirurgia Pediátrica do HC-UFPE, associa-se o auto-implante esplênico no omento maior^{14,43,44,46,47}.

3.2 Anatomia e fisiologia da transmissão neuromuscular

O axônio, ao se aproximar da fibra muscular, perde a sua capa de mielina e permanece envolto somente pelas células de Schwann (telóglia). Esse neurônio motor estabelece uma conexão direta entre o sistema nervoso central e os músculos, de forma que, após a divisão do axônio em vários ramos, cada fibra muscular recebe inervação de uma terminação desse neurônio. O conjunto *terminal axônico e fibra muscular* é denominado *unidade motora*. A porção terminal do nervo é definida como membrana pré-sináptica e a área da membrana muscular imediata é denominada membrana pós-sináptica. O conjunto *terminal axônico, membrana pré-sináptica, fenda sináptica e membrana pós-sináptica* é chamado de *placa motora*⁴⁸ (figura 1).

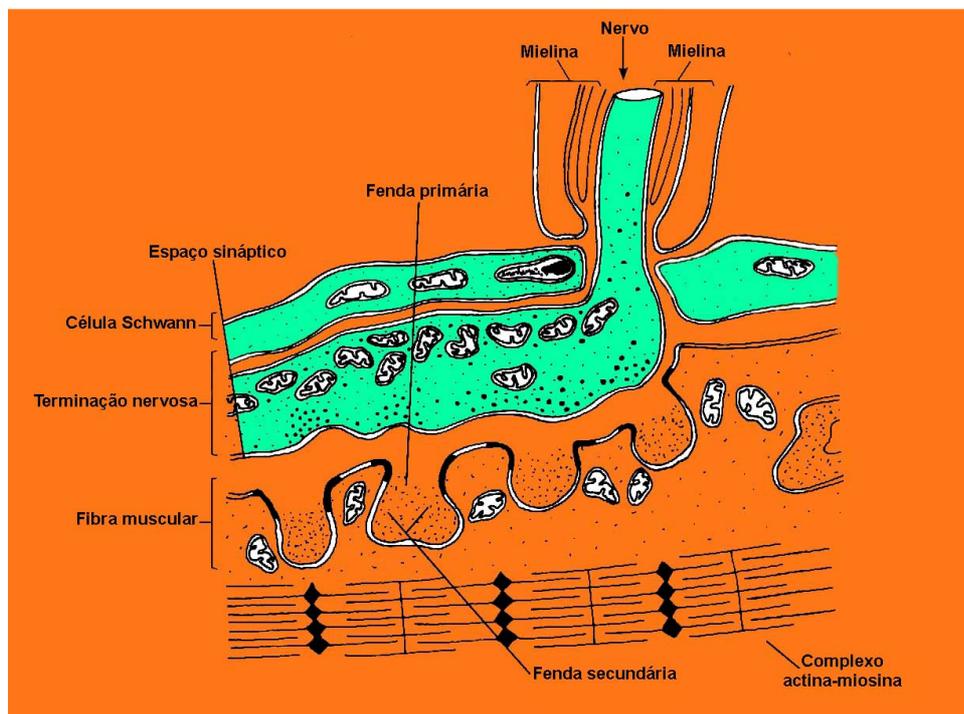


Figura 1. Junção neuromuscular do adulto⁴⁸

A junção neuromuscular (JNM) é a região de grande proximidade entre o terminal axônico e a membrana da fibra muscular esquelética, local de ação dos bloqueadores neuromusculares (BNM). A terminação nervosa contém vesículas de acetilcolina (ACh) e é separada do músculo esquelético pela fenda sináptica. Quando o impulso nervoso é capaz de gerar o potencial de ação, ocorre liberação da acetilcolina na fenda sináptica, dando seqüência a uma série de eventos que levará à contração da fibra muscular⁴⁸⁻⁵⁰.

3.2.1 Síntese, estocagem e liberação da acetilcolina

A ACh, um transmissor na fenda sináptica, é sintetizada no terminal axônico a partir da colina e da acetilcoenzima A, sob influência da enzima colina acetiltransferase. A colina provém do plasma, e metade é resultado da reciclagem da própria acetilcolina na fenda sináptica, sendo a outra parte proveniente da dieta e síntese hepática; já a acetilcoenzima A provém das mitocôndrias. A síntese da ACh é a primeira fase no processo pelo qual o nervo motor se comunica com o músculo esquelético. Aproximadamente metade da acetilcolina está dissolvida no axoplasma, ao passo que a outra metade está estocada em vesículas sinápticas, onde permanece disponível como neurotransmissor da JNM^{51,52} (figura 2).

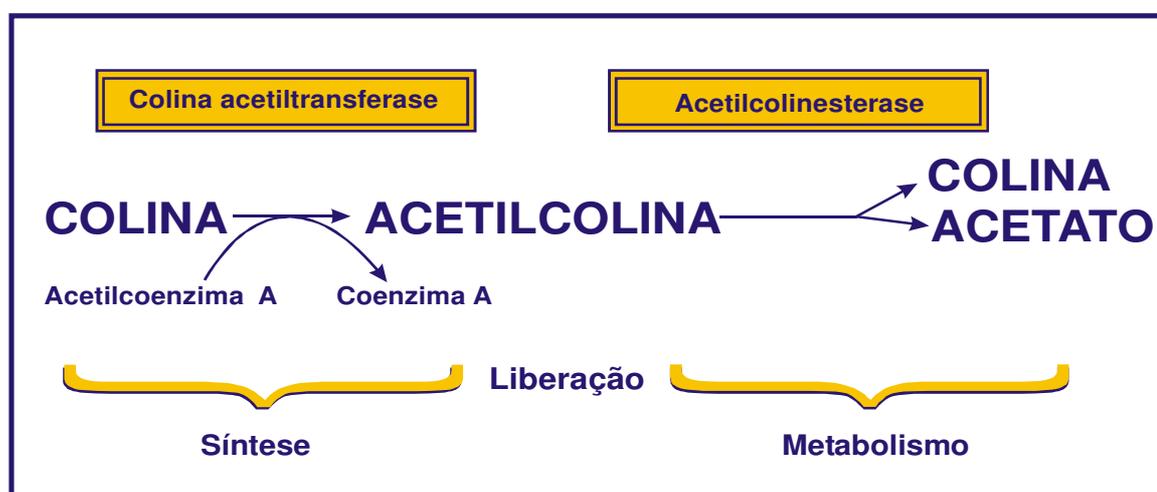


Figura 2. Síntese e metabolismo da acetilcolina⁵²

A acetilcolina atua como neurotransmissor dentro do sistema nervoso central e autônomo em diferentes níveis. Duas são as formas de liberação da acetilcolina⁵⁰⁻⁵²:

- a) liberação espontânea, na ausência de impulso nervoso, por vazamento através da membrana na terminação nervosa e insuficiente para provocar uma despolarização efetiva na célula muscular. Esse pequeno potencial é chamado de “*potencial miniatura de placa*”, com função exata não determinada, mas parece estar relacionada à manutenção do tônus muscular;
- b) a partir de um potencial de ação nervoso, que ativa a liberação de Ach estocada nas vesículas para a fenda sináptica; a acetilcolina disponível se liga a receptores específicos na membrana pós-juncional, resultando na contração da fibra muscular. Esse processo é dependente de cálcio extracelular, da duração e da intensidade do estímulo nervoso.

A molécula de acetilcolina é hidrolisada pela acetilcolinesterase e por outras esterases não específicas na fenda sináptica, resultando em moléculas de acetato e de colina que serão reaproveitadas para a síntese de novos neurotransmissores. A vida média do neurotransmissor na fenda sináptica é de 1 a 2 ms. As vesículas de acetilcolina, além do neurotransmissor, também contêm outras substâncias em seu interior, tais como o cálcio, o trifosfato de adenosina e possivelmente o proteoglicano, as quais são liberadas na fenda sináptica por ocasião de um estímulo nervoso⁵³.

3.2.2. Função do Cálcio

A despolarização da membrana terminal causa abertura dos canais de cálcio e o influxo deste íon para a célula. O influxo de cálcio ativa, direta ou indiretamente, um grupo de proteínas especializadas (sinaptopsina e sinapsina I) através de outras proteínas, como a calmodulina e também a liberação da acetilcolina na fenda sináptica (figura 3).

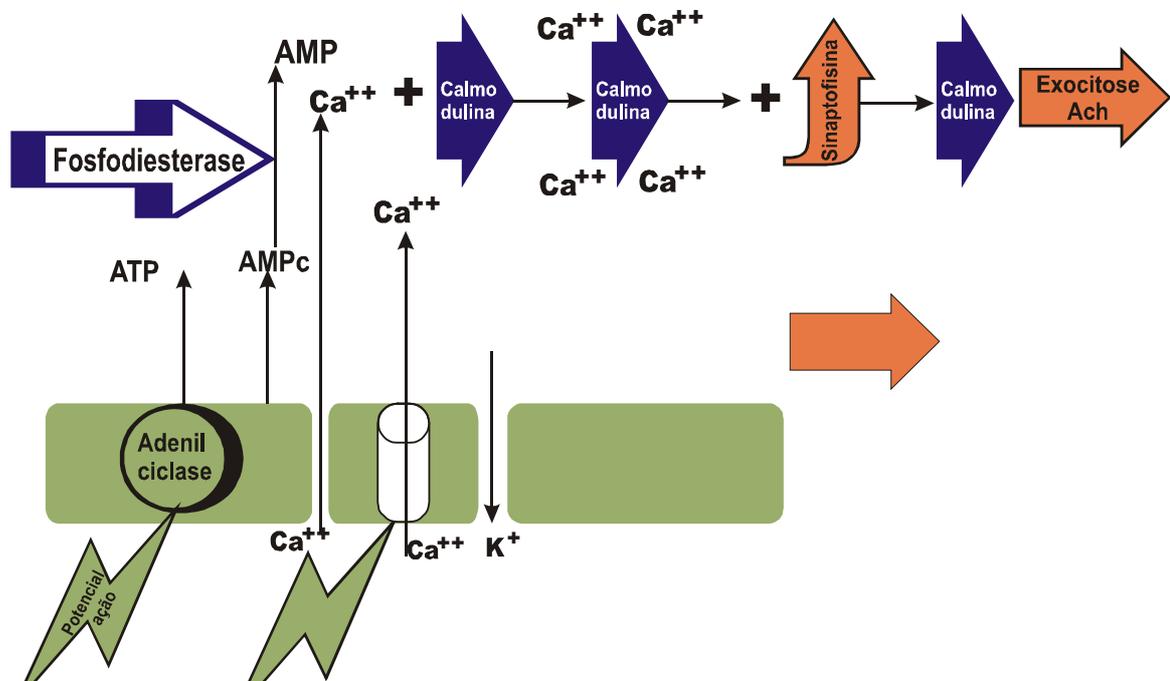


Figura 3. Liberação de acetilcolina do terminal nervoso⁵²

Portanto, se o cálcio ionizado (Ca^{++}) não estiver presente, não haverá liberação de ACh pelas vesículas pré-sinápticas, não ocorrendo, por conseguinte, a contração muscular^{52,53} (figura 4).

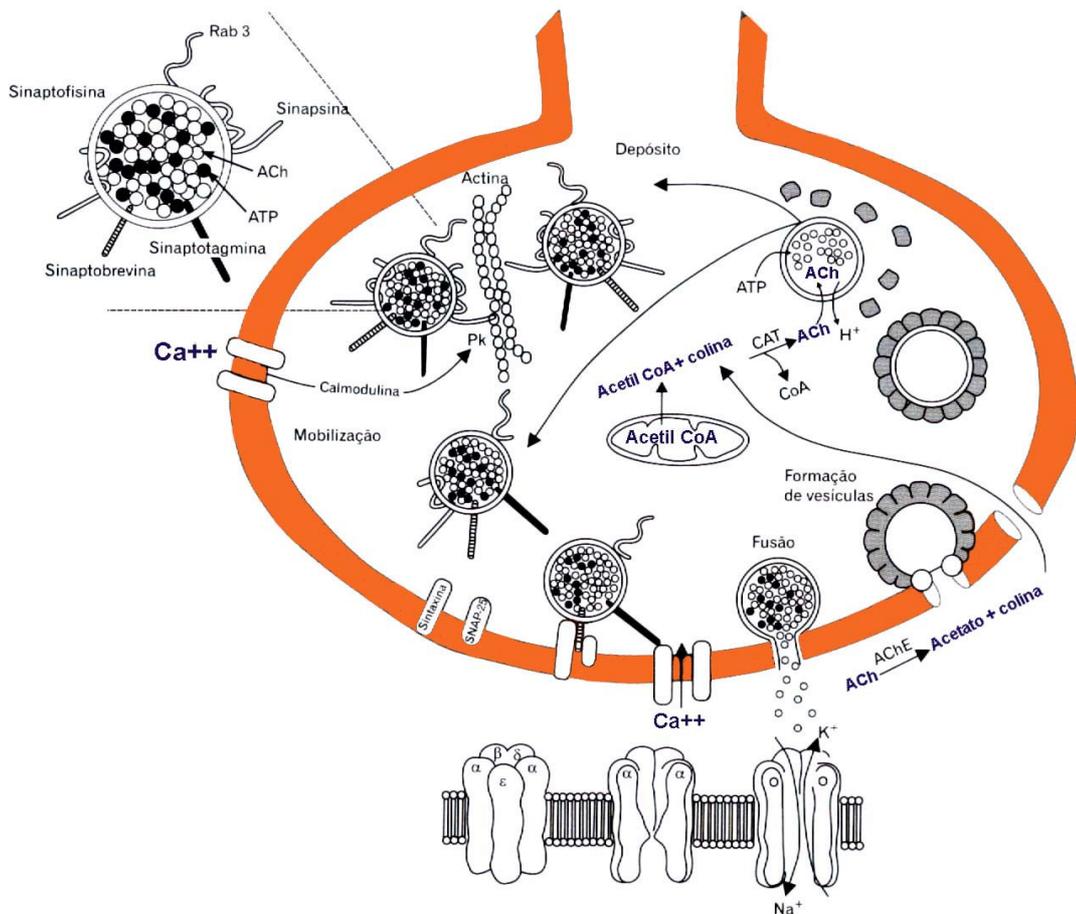


Figura 4. Ciclo da excitação e endocitose da acetilcolina⁵³

3.2.3. Receptores da Acetilcolina

Os receptores da acetilcolina são denominados receptores colinérgicos e estão distribuídos em todos os locais de ação da acetilcolina. Funcionalmente são classificados em dois tipos: receptores colinérgicos do tipo muscarínico e receptores colinérgicos do tipo nicotínico^{50,51}.

Os receptores que estão ligados à transmissão neuromuscular são os receptores nicotínicos:

- a) receptores pré-sinápticos, cuja natureza ainda não está totalmente definida;

- b) receptores nicotínicos pós-sinápticos são as estruturas mais importantes na transmissão neuromuscular. São formados por cinco subunidades protéicas lineares: duas alfa, uma beta, uma delta e uma épsilon dispostas em círculo, formando um canal que atravessa a membrana lipídica de lado a lado. (figura 5);

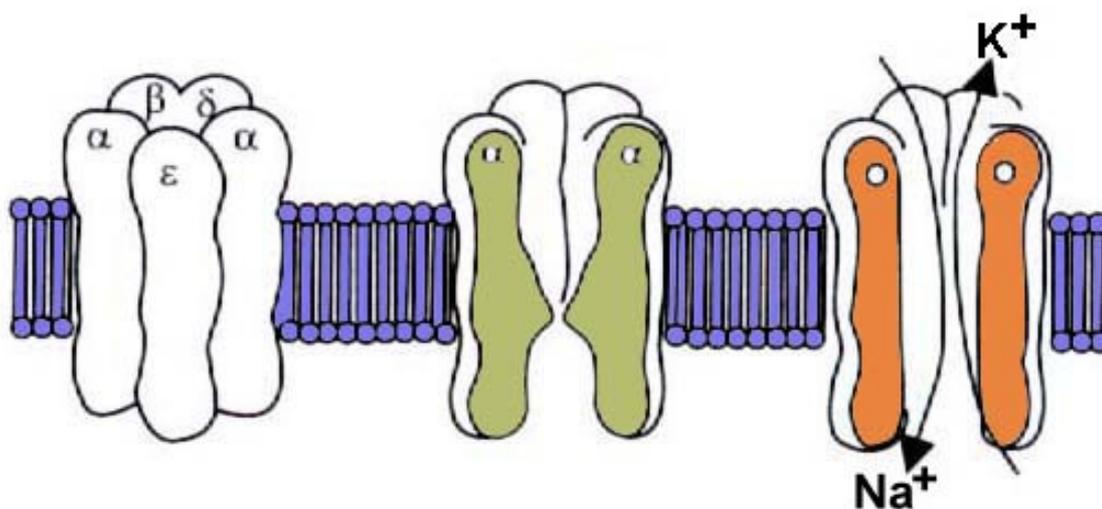


Figura 5. Receptor colinérgico na placa motora⁵³

Quando duas cadeias alfa são ocupadas simultaneamente por um agonista, como a acetilcolina ou succinilcolina, o canal ionóforo formado no centro deste círculo de proteínas abre-se e permite a passagem de íons sódio e cálcio para o interior da célula e saída de potássio. O movimento iônico gera o potencial de placa que se propaga para a membrana extra-juncional, eletricamente excitável. Se a intensidade da corrente atingir o limiar dessa região, deflagram-se o potencial de ação e a seqüência de eventos, resultando em contração muscular^{48-50,52,53}.

- c) os receptores extra-juncionais encontram-se presentes no período intra-uterino; em circunstâncias onde ocorra comprometimento do nervo, nas doenças musculares ou do neurônio motor inferior da medula, a modificação estrutural implica em alteração funcional e assume importância clínica⁵².

3.2.4 Bloqueadores neuromusculares

Os bloqueadores neuromusculares são compostos de amônio quaternário que apresentam uma estrutura química similar à acetilcolina. Isso permite que eles ocupem os receptores de acetilcolina da junção neuromuscular. De acordo com seu mecanismo de ação, podem ser divididos em dois grupos: os adespolarizantes ou competitivos evitam ativação do receptor pela acetilcolina (antagonista), enquanto os despolarizantes ativam esses receptores de maneira semelhante à acetilcolina (agonistas) (quadro 1)^{48,50}:

- a) Bloqueadores neuromusculares adespolarizantes – ligam-se, por ação principal, aos receptores da acetilcolina, impedindo a abertura do canal iônico e o surgimento do potencial de placa terminal. A acetilcolina precisa ocupar as duas subunidades alfa para abrir o canal; o bloqueador só necessita ocupar uma das subunidades alfa para impedir a sua abertura. Esse tipo de bloqueador neuromuscular é metabolizado pela acetilcolinesterase, ou outras vias de metabolização (via de Hoffman e via hepática), mas também pode ser eliminado, de forma inalterada, por via renal ou biliar;
- b) Bloqueadores neuromusculares despolarizantes – são um bloqueio não competitivo causado pela succinilcolina (suxametônio) e pelo decametônio. Esses fármacos mimetizam a ação da acetilcolina. Ao contrário da ACh, contudo, o bloqueador despolarizante não é metabolizado pela acetilcolinesterase da fenda sináptica e permanece ocupando o receptor. A succinilcolina é o protótipo dos bloqueadores despolarizantes. Possui uma curta duração de ação porque é hidrolisada pela pseudocolinesterase (também chamada de colinesterase plasmática ou butirilcolinesterase), uma enzima sintetizada no fígado.

Quadro 1. Tipos de bloqueadores neuromusculares⁴⁸

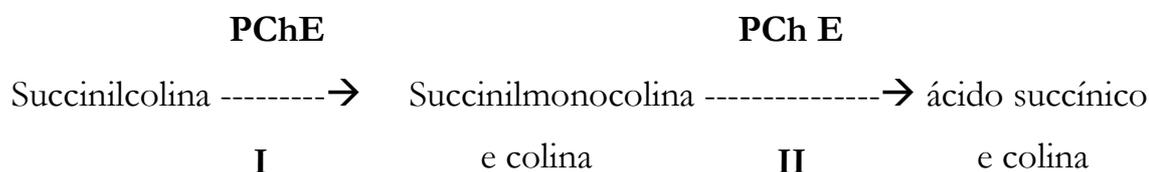
ADESPOLARIZANTES	DESPOLARIZANTES
Duração curta	Succinilcolina
• Mivacúrio	
• Rapacurônio	
Duração intermediária	Decametônio
• Atracúrio	
• Vecurônio	
• Rocurônio	
• Cisatracúrio	
Duração longa	
• d-Tubocurarina,	
• Galamina,	
• Pancurônio	
• Alcurônio	
• Doxacúrio	
• Pipecurônio	

Nenhum dos bloqueadores neuromusculares, sejam despolarizantes ou adespolarizantes, atualmente em uso é o ideal. As pesquisas na área de química básica e medicinal e da farmacologia molecular têm permitido o entendimento dos mecanismos de bloqueio em nível molecular, da farmacocinética e da potência dos bloqueadores neuromusculares⁵³.

3.3 Colinesterase

O termo colinesterase corresponde a duas enzimas capazes de hidrolisar os ésteres de colina nos tecidos humanos. As colinesterases podem ser de origem intracelular e extracelular. A intracelular, denominada de acetilcolinesterase (AChE), colinesterase específica ou ainda colinesterase verdadeira, com número de código EC 3.1.1.7., é encontrada nos eritrócitos e na junção neuromuscular. A extracelular é conhecida como colinesterase plasmática ou inespecífica, butirilcolinesterase ou pseudocolinesterase (PChE), com número de código EC 3.1.1.8, e encontra-se principalmente no plasma, mas pode ser detectada no tecido linfático, pancreático, hepático e na substância branca do tecido nervoso^{54,55}.

Em condições normais, a pseudocolinesterase hidrolisa, no primeiro minuto, de 90% a 96% da succinilcolina administrada, em ácido succínico e colina, e após cinco minutos a função do músculo esquelético volta ao normal⁵⁶.



A pseudocolinesterase é responsável, *in vivo*, pela hidrólise da succinilcolina, ácido acetil salicílico, procaína, clorprocaína, tetracaína, cocaína, heroína, mivacúrio e por outros ésteres de colina; sua função fisiológica não é bem conhecida. Clinicamente, apenas as alterações no metabolismo da succinilcolina, mivacúrio, procaína e cocaína têm maior significado^{54,57}.

Os estudos sobre a pseudocolinesterase foram iniciados na década de cinquenta, após relatos de apnéia prolongada com o uso clínico de succinilcolina ou decametônio, que são bloqueadores neuromusculares do tipo despolarizante, caracterizados por ação rápida e curta duração⁵⁸. Foi observado que uma variante

genética rara da enzima poderia explicar a apnéia observada após utilização da succinilcolina⁵⁸.

Os freqüentes relatos desta complicação em anestesia levaram um grupo de pesquisadores nórdicos a criar, em 1973, o “Danish Cholinesterase Research Unit” (DCRU), com o objetivo específico de: 1) centralizar uma Unidade para determinação de variantes genéticas e atividade da pseudocolinesterase; 2) oferecer aos indivíduos portadores da forma atípica da enzima a possibilidade de serem investigados; 3) avaliar a reação da variante atípica com a succinilcolina⁵⁹⁻⁶².

3.4. A pseudocolinesterase

A pseudocolinesterase é sintetizada nos hepatócitos e corresponde a uma glicoproteína, tetrâmero de quatro cadeias peptídicas, cada uma delas contendo 574 aminoácidos, cuja seqüência completa foi demonstrada por Lockridge et al.⁶³.

De uma forma didática, pode-se classificar as variações da pseudocolinesterase em:

a) **Variantes genéticas**

A biossíntese é controlada por pelo menos dois *loci* independentes, internacionalmente conhecidos pela letra E. O primeiro *locus* E₁ comporta seis alelos denominados: usual E₁^u, atípico E₁^a, silente E₁^s e o fluoreto E₁^f, cuja combinação por pares leva teoricamente a 21 genótipos diferentes. Em estudo populacional, foram observados diversos fenótipos resultantes das variadas combinações de alelos. A mais freqüente é a combinação E₁^u E₁^u, denominada de *usual*, presente em 96% da população; os 4% restantes possuem alelos atípicos, sendo a combinação E₁^a E₁^a, ou variante *atípica*, a responsável pela maioria dos casos de apnéias prolongadas. Atualmente, 16 mutações autossômicas recessivas demonstradas através da biologia, levam ao número de 238 fenótipos possíveis. Os outros dois *loci*: Johannesburg E^j e Kallow E^k, também são detectados, sendo o E^k a mutação mais comum da pseudocolinesterase⁶⁴⁻⁶⁶.

O *locus* E_2 , independente de E_1 , está presente em 10% dos indivíduos, é denominado de variante *Cintiana* C_5 e está relacionado ao aumento de 30% na atividade da pseudocolinesterase, levando a uma resistência ao efeito relaxante da succinilcolina⁶⁷.

Os alelos atípicos da pseudocolinesterase são freqüentes nas Américas e Europa, com baixa prevalência na África e Ásia. Este fato é consistente com a hipótese de que hábitos alimentares ricos em glicoalcalóides das solonáceas, em grandes concentrações na batata inglesa, são comuns na população caucasiana. A distribuição mundial das solonáceas está associada à distribuição de alelos atípicos da pseudocolinesterase, podendo explicar, em parte, a diversidade genética da enzima⁶⁸ (figura 6).

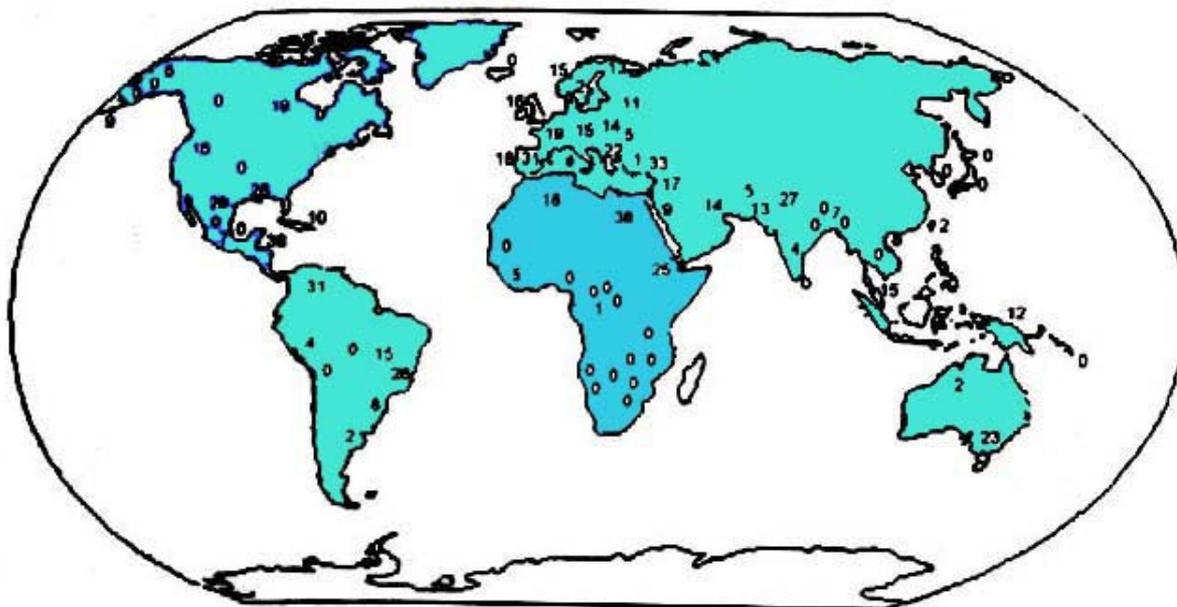


Figura 6. Distribuição dos alelos atípicos da pseudocolinesterase⁶⁸

b) **Variações fisiológicas**

As variações fisiológicas podem ser observadas em gestantes, pacientes idosos, recém natos e lactentes^{54,57,69}. Durante a gestação, ocorre diminuição na atividade da pseudocolinesterase, que retorna aos valores normais nos 15 dias do puerpério⁷⁰⁻⁷². Em crianças na faixa etária de três a seis anos, observa-se aumento da pseudocolinesterase em torno de 30%, o que justifica a necessidade de doses maiores de succinilcolina para um relaxamento muscular adequado^{54,73}. Sua menor atividade é registrada na faixa etária de 30 a 40 anos de idade, tendo provavelmente origem hormonal^{54,69}.

c) **Causas adquiridas**

Existem relatos de alterações dos níveis plasmáticos da pseudocolinesterase nas doenças crônicas e degenerativas^{57,69}.

No paciente grande queimado, observa-se diminuição da pseudocolinesterase, provavelmente por aumento no catabolismo da enzima, diminuição da síntese hepática ou por liberação de alguma substância pelos tecidos lesados^{74,75}.

Em determinados estudos ficou demonstrado que em casos de sepse ocorre diminuição da atividade enzimática em proporção similar à encontrada nos pacientes cirróticos da classe Child-Pugg C⁷⁶⁻⁷⁸. Esta também é observada nas doenças renais agudas e crônicas e nos pacientes anéfricos⁷⁹. Nos primeiros dias pós-transplante renal, sua diminuição está relacionada às modificações do compartimento hídrico extracelular e independe da terapia imunossupressora⁸⁰. Observa-se, em distúrbios psiquiátricos⁸¹ e doenças com características de malignidade, uma diminuição da atividade enzimática^{69,82,83}.

Na hepatopatia fibrosante, que caracteriza a esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica^{9,10,16,37}, doença freqüente em nosso meio, não foram encontrados estudos sobre o perfil da pseudocolinesterase.

d) **Causas iatrogênicas**

Dentre as causas que inibem a pseudocolinesterase de forma reversível, pode-se citar a circulação extra-corpórea⁸⁴, as drogas anticolinesterásicas⁸⁵, anestésicos locais com função éster (em particular a procaína e a cocaína⁸⁶), bambuterol pró-droga da terbutalina^{87,88}, íons fluoretos decorrentes do metabolismo dos anestésicos halogenados⁸⁹⁻⁹¹ e os antidepressivos e neurolépticos^{54,69}.

Por outro lado, os pesticidas organofosforados, citotóxicos, como ciclofosfamida e tiofosforamida, e o ecotiofato presente no colírio para tratamento do glaucoma inibem a pseudocolinesterase de forma irreversível^{69,92}.

Na última década a literatura relata casos de apnéia prolongada após a utilização do cloreto de mivacúrio, bloqueador neuromuscular do tipo adespolarizante, também metabolizado pela pseudocolinesterase. Essa complicação pode ocorrer em adultos e crianças de ambos os gêneros e pode estar relacionada às variantes genéticas como as descritas para a succinilcolina⁹³⁻⁹⁸.

MÉTODOS

4.1 População de estudo

Foram estudados 38 voluntários, sendo 26 portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (10 do gênero feminino e 16 do masculino), atendidos no Ambulatório de Esquistossomose Mansônica do Departamento de Medicina Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), e 12 indivíduos sadios (três do gênero masculino e nove do feminino), avaliados no período de dezembro de 2003 a março de 2004.

4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico intervencionista, cujos participantes com doença esquistossomótica incluídos na pesquisa foram pacientes da frequência espontânea do Ambulatório de Esquistossomose, desde que concordassem em participar do estudo e preenchessem os critérios de inclusão e exclusão (anexos 1 a 3).

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica apresentando as seguintes características:

- ◆ faixa etária de 21 a 65 anos de ambos os gêneros;
- ◆ antecedentes de banho de rio ou contato com águas contaminadas por *Schistosoma mansoni*;
- ◆ diagnóstico de esquistossomose hepatoesplênica em fase compensada ao exame físico e ultra-sonografia;
- ◆ faixa de índice de massa corporal compreendida entre 20 a 30 kg/m²;
- ◆ sem doenças associadas ou uso de medicação com interferência sobre a pseudocolinesterase.

4.4 Critérios de exclusão

- ◆ diagnóstico de cirrose hepática;
- ◆ positividade para marcadores virais B e C;
- ◆ etilismo moderado ou intenso;
- ◆ hemorragia digestiva há menos de 60 dias.

O grupo controle constituído de indivíduos sadios apresentava as seguintes características, além das relatadas nos critérios de exclusão:

- ◆ sem antecedentes de banho de rio ou contato com água contaminada;
- ◆ pesquisa de ovos de *Schistosoma mansoni* negativa (método Kato-Katz).

4.5 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado após estudo piloto, durante 60 dias em 11 pacientes esquistossomóticos para observar as variações quantitativas da pseudocolinesterase, considerando-se um erro alfa de 5% e um poder de 90%, e admitindo uma diferença mínima de médias a ser detectada de 2000 U/L e $dp=1500$ U/L dos níveis de pseudocolinesterase plasmática. Para isto utilizou-se a seguinte equação do tamanho amostral⁹⁹:

$$N = \frac{(\mu + v) (dp^1 + dp^2)^2}{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2}$$

onde:

- N = tamanho da amostra
- μ = valor de Z para erro beta (90%)
- v = valor de Z para erro alfa (5%)
- dp = desvio padrão
- \bar{x}_1 = média de um grupo
- \bar{x}_2 = média de outro grupo

Como resultado, o tamanho amostral mínimo para cada grupo foi de 11,8; portanto, 12 voluntários.

Para a realização deste estudo, os 38 voluntários foram divididos em três grupos:

Grupo (E) = 13 com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica esplenectomizados;

Grupo (NE) = 13 com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica não esplenectomizados;

Grupo (C) = 12 controles sem doença esquistossomótica.

4.6 Caracterização dos pacientes

A média de idade no grupo de indivíduos esplenectomizados foi de 42,70 anos ($dp \pm 10,20$); no grupo não esplenectomizado, de 44,70 anos ($dp \pm 11,50$); e no grupo controle, de 40,25 ($dp \pm 7,28$). Nos casos esquistossomóticos com ou sem esplenectomia, 10 foram do gênero feminino (38,5%) e 16 do masculino (61,5%); no grupo controle, nove (75,0%) do gênero feminino e três (25,0%) do masculino (anexos 4 a 6). O período médio de seguimento pós-operatório no grupo esplenectomizado foi de 10,5 anos ($dp \pm 5,2$).

Os valores médios de índice de massa corpórea foram homogêneos nos três grupos, respeitando os critérios de inclusão do presente estudo. Nos grupos E, NE e C observou-se IMC ($\bar{x} \pm dp$) de $23,68 \pm 2,57 \text{ kg/m}^2$; $24,95 \pm 2,30 \text{ kg/m}^2$ e $24,91 \pm 2,87 \text{ kg/m}^2$, respectivamente

Todos os voluntários com doença esquistossomótica foram submetidos a tratamento clínico com oxamniquine ou praziquantel durante o seguimento no Ambulatório de Esquistossomose do HC-UFPE, desde que apresentassem positividade para o exame coprológico Kato-Katz.

4.6.1 Variáveis pesquisadas

Neste estudo, as variáveis analisadas consistiram em:

- a) dosagem plasmática de proteínas totais e da fração albumina;
- b) parâmetros de coagulação sanguínea, tempo de protrombina e atividade enzimática, relação tempo de protrombina do paciente/ tempo de protrombina normal e relação internacional de normalidade;
- c) dosagem da pseudocolinesterase;
- d) ultra-sonografia abdominal para avaliação do grau de fibrose periportal.

Foram estudados e descritos os antecedentes, exame clínico, condições patológicas e terapêuticas. A partir da entrevista clínica, procedeu-se ao preenchimento de formulários padronizados especialmente para esse estudo com dados de antecedentes e exame físico (anexo 7).

4.6.2 Exame clínico

Constou de avaliação geral do paciente, pesquisando-se, particularmente, a presença de sinais de insuficiência hepática e hipertensão porta (edemas, icterícia, aranhas vasculares, ginecomastia, ascite e circulação colateral) e palpação do fígado e baço.

O peso dos participantes foi aferido com um balança digital Toledo, modelo 2124 P₁₁; MICT-Inmetro: carga máxima de 500kg e carga mínima de 0,250kg; ano de fabricação 1999. A altura foi avaliada por meio da balança antropométrica ARJA®.

A avaliação nutricional foi realizada pela medida do índice de massa corpórea (IMC), por ser considerado o melhor indicador isolado, em nível epidemiológico. Este índice corresponde à razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m²)¹⁰⁰.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso(kg)}}{\text{Altura(m)}^2}$$

Os portadores de obesidade $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ e baixo peso $\text{IMC} < 20 \text{ kg/m}^2$ não foram incluídos no presente estudo.

4.7 Avaliação laboratorial

4.7.1 Obtenção de plasma e eritrócitos

A coleta de sangue foi realizada na Unidade de Laboratório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UNILAB-HC), estando os voluntários com jejum de oito horas. O volume de sangue venoso (15 mL) foi distribuído em dois tubos, um deles com o anticoagulante citrato de sódio e outro sem anticoagulante. Os critérios de jejum e prazo de entrega da amostra foram rigorosamente respeitados, como também acondicionamento e transporte, mantendo a amostra a aproximadamente 4°C .

As amostras centrifugadas foram encaminhadas para as dosagens preconizadas neste estudo:

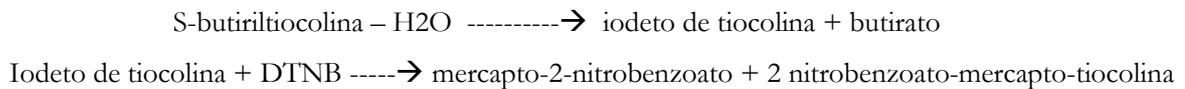
- a) **Pesquisa de anticorpo e antígeno para hepatite:** a pesquisa dos Anticorpos AntiHbc, Anti HBs e do Antígeno HBsAg da hepatite B foi feita pelo Método ECLIA (eletroquímioimunescência), no Equipamento Elecsys da Roche®, e a do Anticorpo da Hepatite C (Anti HCV) foi realizada pelo Método MEIA (imunoensaio com micropartículas), no equipamento AXSYM-ABBOTT®;
- b) **Testes de função hepática:** dosagem de proteínas totais: Método Biutero com valores normais: 6,0 a 8,0 mg/100mL; dosagem de

albumina: Método Doumas e Biggo com valores normais: 3,2 a 5,5 g/100mL;

- c) **Parâmetros de coagulação:** os testes de coagulação Tempo de Protrombina (TP) Atividade Enzimática (AE) Relação Tempo de protrombina do Paciente/Tempo de protrombina Normal (TP/TPN e a Relação Internacional de Normalidade (INR) foram calculados pelo método Coagulométrico – ACL 7000 ®;
- d) **Dosagem da Pseudocolinesterase:** foram utilizados o equipamento Cobas Íntegra Roche® e o *kit* específico para dosagem da colinesterase, do mesmo fabricante do equipamento. Os testes foram realizados na temperatura padrão de 37°C. O método utilizado atribui diferentes valores da pseudocolinesterase para os gêneros masculino e feminino, com faixa de normalidade de 3000 a 10300 U/L, e de 3500 a 11400 U/L, respectivamente.

O *kit* Cobas íntegra Colinesterase Dibucaina (CHE-D) contém um sistema para reagir, *in vitro*, e determinar quantitativamente a concentração sérica da pseudocolinesterase e, qualitativamente, a atividade da enzima. O primeiro método, utilizado no presente estudo, consiste na dosagem plasmática da pseudocolinesterase através de sua capacidade em hidrolisar um substrato, éster da tiocolina (propioniltiocolina ou butiriltiocolina). O iodeto de tiocolina reage com 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoato (DTNB) e forma um produto de cor amarela, com máxima absorvância na faixa de 480 nm, denominado 5-mercapto-nitrobenzoato, cuja concentração é diretamente proporcional à concentração da pseudocolinesterase, que é medida por espectrofotometria. A concentração da enzima corresponde à quantidade do substrato hidrolisado por unidade de tempo¹⁰¹.

A reação observada consiste em:



4.8 Avaliação ultra-sonográfica

A ultra-sonografia abdominal foi realizada utilizando-se aparelho portátil modelo Aloka-SSD500® com transdutor convexo de 3,5 MHz, objetivando confirmar o diagnóstico de esquistossomose hepatoesplênica e caracterizar a hipertensão porta e a intensidade da fibrose periportal. Os exames foram realizados sempre pelo mesmo especialista, utilizando a classificação do Cairo, conforme protocolo proposto pela Organização Mundial de Saúde para determinar o grau de fibrose periportal^{102,103} (anexo 8).

A fibrose periportal foi avaliada através da medida de espessura da trave de fibrose logo após a terceira bifurcação da veia porta, sempre se realizando duas medidas no lobo esquerdo e uma no lobo direito, obtendo-se uma média dessas três medidas³⁷. De acordo com a média obtida, a fibrose periportal foi classificada em três graus: grau I (> 3 a 5mm); grau II (>5 a 7mm) e grau III (>7mm).

Para avaliar o grau de hipertensão porta foi mensurado o diâmetro das veias porta e esplênica. A veia porta foi medida com o transdutor colocado obliquamente ao nível do hilo hepático e com o paciente em decúbito lateral esquerdo. Obteve-se o maior diâmetro da veia entre sua entrada na porta hepática e sua bifurcação dentro do fígado. A veia esplênica foi medida com o transdutor em posição transversa abaixo do apêndice xifóide³⁷.

4.9 Análise estatística

Os dados foram descritos por medidas de tendência central e de dispersão (média, mediana e desvio padrão), no caso de variáveis intervalares, e por frequências absolutas e relativas, no caso de variáveis categóricas. Comparações entre valores médios dos grupos foram feitas por análise de variância de Pearson, seguida de teste para comparações múltiplas (Tuckey) entre cada dois grupos, ou da análise de variância de Kruskal-Wallis, seguida do teste de Dunn, quando os critérios para teste estatístico paramétrico não eram alcançados.

O coeficiente de correlação de Pearson também foi determinado entre a concentração sérica da pseudocolinesterase e cada uma das outras variáveis: proteínas totais, fração albumina, tempo de protrombina, relação tempo de protrombina do paciente/tempo de protrombina normal, atividade enzimática e relação internacional de normalidade.

Adotou-se o erro alfa de 5% (ou $p < 0,05$) como nível de significância para rejeição da hipótese nula (H_0). Para o processamento estatístico dos dados, foi utilizado o programa Sigma Stat® 2,0.

4.10 Aspectos éticos

O presente trabalho obedeceu aos princípios da Declaração de Helsinque e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (anexo 9). Todos os voluntários foram previamente esclarecidos sobre o objetivo do estudo e do método, sendo incluídos unicamente aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a participação no trabalho (anexo 10).

RESULTADOS

5.1 Análise dos testes de função hepática

Os valores dos testes de função hepática: Proteínas totais e fração albumina; Tempo de protrombina; Atividade enzimática-^c e Relação Internacional de Normalidade encontram-se nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Valores médios em gr/100mL ($\bar{x} \pm dp$) dos testes de função hepática nos três grupos

Variáveis	Grupos			F*	p
	Esplenectomizados n=13	Não esplenectomizados n=13	Controle n=12		
Proteínas totais	7,70 ± 0,51 ^a	7,52 ± 0,91 ^a	7,12 ± 0,40 ^a	2,51	0,09
Albumina	4,28 ± 0,40 ^a	4,19 ± 0,55 ^a	4,33 ± 0,37 ^a	0,35	0,70

Fonte HC-UFPE

* F = Análise de variância de Pearson

letras distintas nas linhas (ab): os grupos diferem significativamente (teste de Tuckey, $p < 0,05$).

Tabela 2. Valores da mediana (vm-vmx) de parâmetros de coagulação sanguínea nos três grupos

Variáveis	Grupos			H*	p
	Esplenectomizados md (vm-vmx) n=13	Não esplenectomizados md (vm-vmx) n=13	Controle md (vm-vmx) n=12		
TP (seg)	12,30 (11,95 – 13,05) ^b	13,90 (13,02 – 15,42) ^a	12,05 (11,75 – 12,80) ^b	12,83	0,002
	1,07	1,21	1,04	10,93	0,004
TP/TPN	(1,02 – 1,13) ^b	(1,10 – 1,32) ^a	(1,02 – 1,11) ^b		
	89,00	75,00	92,00	11,49	0,003
AE (%)	(79,50 – 96,00) ^b	(61,75 – 82,25) ^a	(83,00 – 94,70) ^b		
	1,08	1,23	1,05	12,68	0,002
INR	(1,03 – 1,14) ^b	(1,14 – 1,34) ^a	(1,34 – 1,12) ^b		

Fonte HC-UFPE

md = mediana; vm – valor mínimo; vmx – valor máximo; H = Análise de variância de Kruskal-Wallis

letras distintas nas linhas (ab): os grupos diferem significativamente (teste de Dunn, $p < 0,05$).

Verifica-se, na tabela 1, que não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos com relação às proteínas totais e albumina plasmática.

Na tabela 2 os resultados mostram diferença estatisticamente significativa das variáveis no grupo não esplenectomizado em relação ao esplenectomizado e ao controle (anexos 11 a 13).

5.2 Dosagem da pseudocolinesterase

Tabela 3. Valores médios U/L ($\bar{x} \pm dp$) da pseudocolinesterase nos três grupos

Variável	Grupos			F*	p
	Esplenectomizados n=13	Não esplenectomizados n=13	Controle n=12		
PChE (U/L)	8,914 \pm 1,771 ^b	7,763 \pm 1,722 ^a	9,844 \pm 997,67 ^b	13,59	0,007

Fonte HC-UFPE

F* = análise de variância

letras distintas nas linhas (ab): os grupos diferem significativamente (teste de Tuckey, $p < 0,05$).

A concentração da pseudocolinesterase diferiu estatisticamente no não esplenectomizado em relação aos grupos esplenectomizado e controle ($p < 0,05$) (anexo 13).

5.3 Correlação de Pearson entre a pseudocolinesterase e as variáveis

Tabela 4. Coeficiente de correlação de Pearson entre a pseudocolinesterase e testes hepáticos nos três grupos.

Testes hepáticos	Grupos					
	Esplenectomizados		Não esplenectomizados		Controle	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Proteínas totais	-0,31	0,33	0,04	0,90	0,44	0,15
Albumina	0,20	0,54	0,01	0,97	-0,50	0,88
Tempo de protrombina	-0,20	0,54	0,03	0,98	0,12	0,71
Atividade enzimática	0,21	0,53	0,13	0,66	-0,28	0,40
Relação Internacional de Normalidade	-0,19	0,56	0,02	0,93	0,12	0,70

Fonte HC-UFPE

r = coeficiente de correlação de Pearson

Não houve correlação em qualquer dos três grupos entre a pseudocolinesterase e as variáveis analisadas, conforme é possível verificar na tabela 4.

5.4 Grau de fibrose e os valores da pseudocolinesterase

Tabela 5. Valores da pseudocolinesterase conforme o grau de fibrose periportal

Variável	Grupos			F*	p	
	Esplenectomizados n=9	Esplenectomizados n=4	Não esplenectomizados n=13			
Grau de fibrose	(I – II) ^{ab}	(III) ^{ab}	(I – II) ^B	(0) ^a	13,59	0,007
($\bar{x} \pm dp$)	7849 ± 1736	9388 ± 1665	7764 ± 1723	9844 ± 958	4,925	0<0,005

Fonte HC-UFPE

Análise de variância de Pearson

Letras distintas (a,b): os grupos diferem significativamente (Teste de Tuckey, $p < 0,05$).

Os grupos com fibrose grau I, foram agrupados com os de fibrose grau II.

A tabela acima mostra uma diferença estatisticamente significativa no grupo não esplenectomizado em relação ao grupo controle, quando se correlaciona o grau de fibrose periportal aos valores da pseudocolinesterase (anexo 14).

DISCUSSÃO

A esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica compensada tem como principal substrato patológico a fibrose de Symmers, que determina a síndrome de hipertensão porta^{9,10}. Os episódios de hemorragia digestiva alta por ruptura das varizes esôfago-gástricas são, em sua maioria, a principal causa de indicação para tratamento cirúrgico, conduzido sob anestesia geral¹¹⁻¹⁵.

Para uma cirurgia eletiva, o hepatopata deve estar equilibrado, do ponto de vista clínico. Ainda assim, são pacientes que habitualmente dispensam cuidados intensivos no pós-operatório imediato, não por causa dos bloqueadores neuromusculares que são empregados, mas pela imprevisibilidade e gravidade da resposta do organismo doente frente ao trauma cirúrgico³¹. A predisposição a complicações respiratórias conseqüentes ao metabolismo retardado dos bloqueadores neuromusculares despolarizantes utilizados pode ser decorrente da diminuição na concentração sérica da pseudocolinesterase⁵⁷.

O grau de comprometimento da função hepática e o porte da cirurgia são fatores a serem considerados na escolha do bloqueador neuromuscular como complemento da anestesia geral. As mudanças na ação dos bloqueadores neuromusculares, nos pacientes cirróticos, decorrem, primordialmente, das alterações farmacocinéticas resultantes da lesão hepática²⁹. As transformações que sofre o organismo frente à evolução da doença afeta a distribuição, disponibilidade e metabolismo dos fármacos utilizados em anestesia. A disfunção no hepatócito reduz a concentração da pseudocolinesterase, enzima responsável pela inativação da succinilcolina e do cloreto de mivacúrio^{31,69}.

Nos pacientes com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, a terapêutica cirúrgica pode melhorar o estado geral do paciente, promover maior fluxo sanguíneo porta ao fígado, melhorar e preservar a função hepática, além de permitir melhor desenvolvimento somático em pacientes jovens^{21,46}.

A casuística do estudo é uma “amostra” de um universo de pacientes entre os quais, usualmente, se indicam procedimentos cirúrgicos sob anestesia geral para o tratamento de complicações decorrentes da hipertensão porta.

6.1 Casuística e dados antropométricos

A idade média dos voluntários esquistossomóticos foi de 44,7 (\pm 11,53) e de 42,7(\pm 10,28) anos, respectivamente, para os grupos esplenectomizados (E) e não esplenectomizados (NE). Essa diferença não foi significativa e coincide com os resultados obtidos em trabalhos realizados em adultos na região^{34,41,43,44}. O estudo foi composto de indivíduos brancos (n=9) e pardos (n=17), com ausência de negros. A raça negra tem maior resistência em desenvolver a forma hepatoesplênica, apesar de ter infecção com a mesma frequência e carga parasitária e de viver em piores condições sócio-econômicas, portanto mais exposta à infecção¹⁰⁴.

A homogeneidade da média de faixa etária nos dois grupos de pacientes com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica pode estar relacionada ao fato de que todos foram provenientes do mesmo ambulatório especializado ou apresentavam semelhança no estágio de evolução da doença, por ocasião da coleta de dados.

O peso e altura dos grupos com esquistossomose forma hepatoesplênica estão abaixo dos valores observados no grupo de indivíduos saudáveis. Segundo o índice de massa corpórea, nenhum dos indivíduos apresentou IMC $<20\text{kg}/\text{m}^2$, refletindo, portanto, um estado nutricional dentro dos padrões normais, apesar das precárias condições sociais e econômicas. O tamanho da amostra não permitiu dividir em gêneros. Da mesma forma, não foi observado IMC $>30\text{kg}/\text{m}^2$ nos grupos estudados, afastando a desnutrição e obesidade como fatores interferentes na concentração da pseudocolinesterase^{54,69}.

6.2 Reserva funcional hepática

De uma maneira geral, está bem estabelecido que o paciente esquistossomótico puro mantém uma boa reserva funcional hepática¹⁶, que pode se

agravar quando associada com hepatite ou cirrose²⁷⁻²⁹. No presente estudo, os marcadores virais para hepatite B e C foram negativos nos grupos de indivíduos sadios e esquistossomóticos analisados, excluindo também essa variável como fator agravante da função hepática.

6.2.1 Albumina plasmática

A análise da dosagem de albumina como marcador de função hepática apresentou níveis semelhantes em todas as amostras estudadas, nos grupos controle e pacientes esquistossomóticos, traduzindo uma boa reserva funcional hepática.

A albuminemia normal nos casos esquistossomóticos compensados e com avaliação nutricional dentro dos padrões aceitáveis como adequados, avaliada pelo IMC, faz supor uma nutrição equilibrada na média amostral, formada de pacientes acompanhados regularmente com orientação dietética.

A albuminemia como marcador de função hepática no presente estudo, associada à baixa ligação protéica dos bloqueadores neuromusculares, leva a supor não existirem restrições ao uso de bloqueadores neuromusculares em pacientes com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica compensada²⁹. Esse raciocínio não pode ser aplicado ao paciente cirrótico classe Child Pugh C, que apresenta hipoalbuminemia importante e, conseqüentemente, uma fração livre da droga para se ligar aos receptores³⁰.

6.2.2 Parâmetros de coagulação

A esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica pode alterar a função hepática dos portadores da doença e comprometer a coagulação sanguínea²³⁻²⁵. No presente estudo, todos os parâmetros de coagulação se mostraram alterados nos indivíduos esquistossomóticos não submetidos a esplenectomia, dados compatíveis com os resultados encontrados por Lima²⁴, que,

analisando o tromboelastograma de 17 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, encontrou resultados sugestivos de um padrão de hipocoagulabilidade. Wang²³ demonstrou diminuição dos níveis de plasminogênio em pacientes esquistossomóticos, alteração essa que o autor atribuiu a dois fatores: diminuição da síntese hepática ou consumo crônico deste fator de coagulação.

O padrão ou Relação Internacional de Normalidade (INR) mede a velocidade pela qual a protrombina é convertida em trombina na presença de tromboplastina, do cálcio e dos fatores de coagulação II, VII, IX e X. Nas doenças hepáticas ocorrem alterações na síntese de fatores de coagulação, o que pode contribuir para o aumento do índice de relação de normalidade e, conseqüentemente, limitações na escolha da técnica anestésica nos portadores de doença hepática. Os resultados encontrados neste estudo são semelhantes aos descritos na literatura²³⁻²⁵. Após a esplenectomia, os parâmetros de coagulação tendem a se normalizar, caracterizando, portanto, uma melhora da reserva funcional hepática^{13-15,46}.

Na esquistossomose mansônica forma hepatoesplênica, as alterações da protrombina podem estar relacionadas à diminuição da síntese hepática, aumento do catabolismo ou ainda à deficiência de gama-carboxilação²⁴. No presente trabalho, os casos esquistossomóticos não esplenectomizados apresentaram concentração sérica da albumina normal, a despeito do alargamento do tempo de protrombina ($p=0,002$), sugerindo mecanismos diferentes na síntese dos fatores de coagulação. Também foi observada uma diferença estatisticamente significativa da relação tempo de protrombina do paciente/tempo de protrombina normal entre os grupos não esplenectomizados e controle ($H=10,93$; $p=0,004$), que retorna a valores normais após a esplenectomia.

Apesar de atualmente a atividade enzimática (AE) não constituir um indicador isolado de índice de função hepática, seu perfil melhora após a esplenectomia. No entanto, em dois indivíduos do grupo controle observou-se atividade enzimática abaixo da faixa de normalidade, sem relatos, contudo, de

doenças associadas ou uso de medicação com interferência sobre a coagulação sanguínea.

6.3 Pseudocolinesterase, testes hepáticos e parâmetros de coagulação

A doença hepática pode alterar a dosagem da pseudocolinesterase, comprometendo o metabolismo de substâncias que dependam das esterases. No indivíduo portador de cirrose hepática, está comprovado que a atividade da pseudocolinesterase está diretamente relacionada à hipoalbuminemia, quando adotada a classificação de Child Pugg²⁹⁻³¹.

No presente estudo, a função de síntese hepática através da dosagem de albumina plasmática mostrou-se normal, o que nos leva a supor que, na esquistossomose mansônica forma hepatoesplênica compensada, as alterações da concentração da pseudocolinesterase não devem estar relacionadas àquelas encontradas nos cirróticos, onde existe deficiência da função hepática e hipoalbuminemia.

Embora o estudo demonstre alterações nos parâmetros de coagulação e diminuição da concentração da pseudocolinesterase no grupo não esplenectomizado, não foi encontrada uma correlação entre a concentração sérica da enzima e as variáveis de coagulação nos três grupos analisados. Uma possível explicação para esse resultado seria que a síntese da pseudocolinesterase pelo hepatócito é controlada por gens e independe dos mecanismos envolvidos na síntese de proteínas e de fatores de coagulação⁶¹⁻⁶³. No entanto, o tamanho amostral e o método bioquímico utilizado para análise da pseudocolinesterase não permitem formular hipóteses sobre outros possíveis fatores envolvidos na síntese da enzima.

A esplenectomia, associada ou não a ligadura da veia gástrica esquerda e desvascularização da curvatura em pacientes com esquistossomose na forma hepatoesplênica, pode favorecer a circulação hepática e preservar a função do

hepatócito^{13,41,43,46}. O resultado pode ser conseqüente à diminuição da hipertensão porta, melhor circulação pela artéria hepática e maior aporte de substâncias tróficas essenciais ao metabolismo hepático^{12-15,46}. Clave et al.¹⁰⁵, em trabalho recente, demonstraram que a diminuição do hiperfluxo esplânico após esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda melhora a circulação e função hepática nos portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica.

6.4 Fibrose periportal e pseudocolinesterase

No presente trabalho os dados relativos aos níveis de pseudocolinesterase e o grau de fibrose periportal não permitem afirmar haver uma correlação entre essas variáveis. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa no grupo não esplenectomizado com fibrose periportal grau I e II em relação ao grupo controle. No entanto, neste grupo não houve nenhum paciente com fibrose grau III. Observam-se valores diferentes da concentração da pseudocolinesterase nos portadores de fibrose grau III. O grupo não esplenectomizado (NE) apresentou simultaneamente fibrose grau II e menor valor absoluto da pseudocolinesterase, quando se comparam os três grupos estudados. Esses resultados sugerem que a síntese da pseudocolinesterase pelo hepatócito parece não estar relacionada ao grau de fibrose de Symmers, contrariando o conceito de que quanto mais grave for o grau de fibrose periportal, maior a probabilidade de comprometimento da reserva funcional hepática^{16,37}.

Admitindo-se que o grupo controle possua 100% da concentração da pseudocolinesterase, todos os casos sem fibrose periportal na ultra-sonografia possuem função normal do hepatócito, portanto, com capacidade preservada de síntese da enzima.

A capacidade de síntese da pseudocolinesterase aumenta após a esplenectomia, o que leva a supor melhora da reserva funcional hepática secundária ao maior aporte de nutrientes pela circulação porta, entre eles, pode-se presumir, os

aminoácidos essenciais à síntese da enzima. A diminuição da circulação colateral obtida pela esplenectomia também é um fator que pode contribuir para a elevação da síntese da pseudocolinesterase, através de melhor circulação hepática^{11,14,46,105}.

Em relação aos diâmetros de veia porta, foi observada uma diminuição da ordem de 15% no grupo esplenectomizado. Essa diferença atinge 24% quando se comparam os grupos não esplenectomizado e controle, o que provavelmente está relacionado à hipertensão porta e maior fluxo esplânico. A esplenectomia, quando associada à ligadura da veia gástrica esquerda, diminui a pressão no sistema porta e o fluxo esplânicos em portadores de esquistossomose na forma hepatoesplênica; diminui o diâmetro da veia porta; e contribui para melhorar a reserva funcional hepática¹⁰⁵.

Os dados encontrados no presente estudo reafirmam resultados anteriores, que demonstram melhora da função hepática após esplenectomia em indivíduos com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica^{12,13,15,43,46,105}.

6.5 Pseudocolinesterase e anestesia

O gen atípico $E_1^u E_1^a$ é a variação mais freqüente da pseudocolinesterase, com maior incidência na população caucasiana, na proporção de 1:2500 indivíduos^{57,60-62}, sendo detectado tanto em adultos como em crianças^{57,65,73}.

Lubin¹⁰⁶, analisando 2.317 indivíduos jovens em diversos Continentes, verificou que na América do Sul, em particular no Brasil, de 2.076 amostras analisadas no ano de 1965, apenas 60 delas foram heterozigotos para os gens usual e atípico E_1^u, E_1^a , e dois homozigotos para o gen atípico E_1^a, E_1^a . Posteriormente, Krasowski et al.⁶⁸ demonstraram a distribuição da variante atípica da pseudocolinesterase na população mundial, constatando os resultados iniciais de Lubin¹⁰⁶, mas também atribuindo os resultados encontrados a hábitos alimentares que são pouco freqüentes na região Nordeste do Brasil.

A ocorrência de apnéia prolongada após administração de succinilcolina ou cloreto de mivacúrio, dois bloqueadores neuromusculares hidrolisados pela pseudocolinesterase, tem incentivado as pesquisas, principalmente na população caucasiana, onde os relatos são mais freqüentes⁵⁹⁻⁶². A succinilcolina, apesar de seus efeitos colaterais indesejáveis⁵⁶, continua sendo o único bloqueador neuromuscular do tipo despolarizante utilizado para entubação traqueal, frente a seu baixo custo e ação relaxante imediata.

As características do bloqueio na presença de pseudocolinesterase atípica são as mesmas do bloqueio adespolarizante^{49,50}. O tratamento consiste em suporte ventilatório até que o fármaco seja eliminado e a função neuromuscular retorne ao normal, avaliada através de estimulação do nervo periférico. Outra opção é a administração de plasma que contém a pseudocolinesterase, porém devem ser analisados os riscos inerentes a uma transfusão. Existe também a possibilidade da administração venosa da pseudocolinesterase, mas trata-se de um recurso de elevado custo e disponível apenas nos grandes centros científicos^{57,59-61}.

Atualmente, a anestesia geral associa vários fármacos que podem interferir na atividade da pseudocolinesterase, em particular os anestésicos halogenados mais modernos⁸⁸⁻⁹¹. Outros fatores independentes dos bloqueadores neuromusculares podem contribuir para o aparecimento de curarização prolongada durante a anestesia geral. Os principais são a hiperventilação e a hipotermia, que podem alterar o metabolismo dos bloqueadores neuromusculares e retardar a recuperação da atividade elétrica na junção neuromuscular, além de prolongar o despertar da anestesia geral^{49,50,69}.

A transmissão dos alelos atípicos da pseudocolinesterase é do tipo autossômico recessivo^{61,64,65}. A miscigenação, que caracteriza a população brasileira, leva à suposição de que o fator genético tenha pouca probabilidade de ser responsável pelos resultados encontrados no presente estudo e que os mesmos estão relacionados apenas à doença hepática de base.

Neste estudo, foi detectada uma diminuição na concentração da pseudocolinesterase, na população de portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica não esplenectomizados e sem doenças associadas. No entanto, não foi possível verificar presença de alelos atípicos dos indivíduos investigados.

A ampliação desse estudo beneficiaria os indivíduos esquistossomóticos que necessitam de anestesia para outros procedimentos, e não apenas para cirurgia específica, e também proporcionaria ao anestesiológista melhor conhecimento da hepatopatia fibrosante e suas possíveis interferências no metabolismo das diversas drogas anestésicas.

Uma maior casuística e a utilização do método “qualitativo” da enzima através do Número de Dibucaína poderia melhor esclarecer as causas de diminuição da pseudocolinesterase nos portadores de hepatopatia fibrosante, inclusive no curso de hemorragia digestiva, levando a conclusões mais precisas da fisiopatologia envolvida na síntese e atividade da pseudocolinesterase na esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica.

CONCLUSÕES

Nas condições do presente estudo, a análise dos dados permite concluir que:

- a) A concentração da pseudocolinesterase encontra-se diminuída nos pacientes portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica compensada não submetidos a esplenectomia;
- b) A esplenectomia nos pacientes com esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica está associada a maiores concentrações da pseudocolinesterase, índice sensível de função hepática, quando comparada aos pacientes não submetidos a tratamento cirúrgico..

REFERÊNCIAS

1. OMS. O controle da esquistossomose mansônica. Relatório do Comitê de Especialistas da OMS. Editora Fiocruz 1994.
2. Andrade ZA. The situation of Hepatoesplenic Schistosomiasis in Brazil today. Mem. Instituto Oswaldo Cruz 1998; 93:313-316.
3. Katz N, Peixoto SV. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. Rev Soc Bras Med Tropical 2000; 33: 303-8
4. Andrade ZA. A esquistossomose no Brasil após quase um século de pesquisa. Rev Soc Bras Med Tropical 2002; 35: 509-513.
5. Ximenes RAA, Southgate B, Smith PG, Guimarães Neto L. Social environment, behavior, and schistosomiasis in an urban population in the Northeast of Brazil. Rev Pan Salud Publica 2001; 9 on line: <http://www.scielo.org> em 06/11/2003.
6. Coutinho EM, Abath FGC, Barbosa CS, Domingues ALC, Melo MCV, Montenegro SML, Lucena MAF, Romani SAM, Souza WV, Coutinho AD. Factors involved in Schistosoma mansoni infection, in Rural Areas of Northeast Brazil. Mem Inst. Oswaldo Cruz 1997; 92:707-15.
7. Favre TC, Pieri OS, Barbosa CS, Beck L. Avaliação das ações de controle da esquistossomose implementadas entre 1977 e 1996 na área endêmica de Pernambuco, Brasil. Rev Soc Bras. Med Tropical 2001; 34: 569-576.
8. Barbosa CS, Silva CB, Barbosa FS. Esquistossomose: reprodução e expansão da endemia no estado de Pernambuco. Rev Saúde Pública 1996; 30: 1-14. <http://www.scielo.org> em 07/10/2002
9. Coutinho A, Domingues ALC. Esquistossomose mansoni. In: Dani R e Castro LP. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1993; p. 1698-728.
10. Domingues ALC, Domingues LAW. Forma intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. In: Malta J. Esquistossomose Mansônica. Recife: Editora Universitária UFPE, 1994; p.91-109.

11. Ferraz EM, Ferraz AAB. Tratamento cirúrgico da hipertensão portal esquistossomótica. In: Malta J. Esquistossomose mansônica., Recife., Editora Universitária UFPE 1994; p.235-249.
12. Kelner S, Silveira M, Silveira RK. Procedimentos cirúrgicos para tratamento da esplenectomia e varizes de esôfago na esquistossomose hepatoesplênica. Varizes de esôfago na esquistossomose mansônica., Recife., Ed. Universitária, UFPE, 1997; p.147-158
13. Lacerda CM. Fisiopatologia da hipertensão portal esquistossomótica e efeitos da esplenectomia com ligadura de varizes de esôfago. *Acta Cir Bras* 1993; 8:113-117.
14. Brandt CT. Esplenose associada ao tratamento cirúrgico da hipertensão porta esquistossomótica na criança. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 1999; 44:15-20.
15. Ferraz AAB. Tratamento cirúrgico da hipertensão portal esquistossomótica no HC/UFPE: análise de 131 casos. *Rev Col Bras Cirurg* 2000; 27: 332-337.
16. Domingues ALC, Coutinho A. Estudo clínico da esquistossomose hepatoesplênica compensada. In: Kelner S., Silveira M. Varizes de esôfago na esquistossomose mansônica. Recife Ed. Universitária UFPE, 1997: p 93-104
17. Asfora J, Domingues ALC, Coutinho A. Clínica e bioquímica do sangue em esquistossomóticos - Aspectos comparativos. *JBM* 1978; 11: 58-73.
18. Silva SN, Oliveira KF, Brandt CT, Lima VLM. Estudos dos lipídeos em jovens portadores de esquistossomose hepatoesplênica submetidos a tratamento cirúrgico. *Acta Cir Bras* 2002,17., on line [http:// www.scielo.br](http://www.scielo.br) em 03/02/2004
19. Silva CA, Oliveira KF, Carvalho VCO, Domingues ALC, Brandt CT, Lima VLM. Efeito do tratamento cirúrgico sobre a atividade da enzima hepática lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT) na esquistossomose mansônica. *Acta Cir. Bras.* 2002; 17, on line [http:// sciELO.br](http://sciELO.br) em 03/02/2004.
20. Oliveira KF. Avaliação do efeito da esquistossomose mansoni hepatoesplênica sobre o Sistema Nervoso Central e o metabolismo lipídico em pacientes

- submetidos a tratamento cirúrgico na infância. [Tese Doutorado], CCS, UFPE, 2002.
21. Brandt CT, Souza AMG, Braga MVM. Bone mineral content reduction in youth with surgical form of schistosomiasis mansoni: factors involved in the pathogenesis. *Acta Cir Bras* 2001; 16: 56-61.
22. Mesquita GV. Avaliação de pacientes esquistossomóticos quanto ao conteúdo mineral ósseo, nível de magnésio corporal total e atividade da enzima lecitina colesterol aciltransferase em pós-esplenctomizados com autoimplante esplênico. [Tese Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2002.
23. Wang CC. Estudo da fibrinólise na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. [Tese Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 1997.
24. Lima GMT. Tromboelastografia na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. [Tese Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 1996.
25. Brandt CT, Araújo ARL, Dias MH, Santos ME. Coagulação e fibrinólise em esquistossomóticos submetidos a esplenectomia, ligadura da veia gástrica esquerda e autoimplante de tecido esplênico. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.*, Recife, 2003; p.25-29.
26. Andrade Lima R, Magalhães V. Fatores que influenciam a morbidade da esquistossomose mansoni. In: Malta J. *Esquistossomose Mansônica 1994.*, Recife: Ed. Universitária, p.183-190.
27. Lacerda CM., Ramos H., Melo IS., Machado JS. Prevalência do anti-HCV e de marcadores virais B na esquistossomose hepatoesplênica. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 1993; 38: 30-32.
28. Meira MRL, Figueredo Silva Jr., Silveira MJC, Kelner S, Montenegro LT. Surgical hepatoesplenic schistosomiasis and hepatitis B: a serological, histological and immunohistochemical study of 30 cases. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 1999; 44: 77-81.

29. Strunin L, Eagle CJ. Hepatic Diseases. In: Anesthesia and Uncommon Diseases. Bemunof chapter 6., 4^a ed., 1998: p 147-173.
30. Avishai Z, Plevak David Jr. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Curr. Opin. In Anesthesiol* 2001; 14: p 707-11., on line [http:// gateway 2.ovid.com/ovidwe.cgi](http://gateway.2.ovid.com/ovidwe.cgi) em 05/06/2002
31. Pereira LS. Bloqueadores neuromusculares na insuficiência hepática. In: Cavalcanti IL, Diego LAS – EPM, Editora de Projetos Médicos Ltda 2002, São Paulo., p 199-220.
32. Lacerda CM, Evangelista Neto Jr., Melo PSV. Hemorragia por varizes esofágicas: aspectos atuais. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 2000; 45: 57-68.
33. Frei Caneca AO. Esquistossomose mansônica hepatoesplência cirúrgica na adolescência: avaliação cardiopulmonar. [Tese Doutorado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2000.
34. Barbosa MM, Lamounier JA., Lambertucci J. Acometimento cardiopulmonar na esquistossomose mansônica. *Arq. Bras. Cardiol* 1995; 65: 343-348.
35. Catapan WR, Parise ER, Mor MMBL. Parasite and egg burden hepatic collagen and histological pattern of liver and low antibody responder mice infected by schistosoma mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994; 89: 73-77.
36. Aguiar JLA, Domingues ALC, Aguiar SM, Selner S. Hidroxiprolina urinária na fase hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. *An. Fac Med Univ Fed Pernamb., Recife* 1997; 42: 38-42.
37. Domingues ALC. Ultra-sonografia na esquistossomose hepatoesplênica: avaliação da intensidade da fibrose periportal e da hipertensão porta. [Tese Doutorado]. CCS, UFPE 1998.
38. Coutinho AD. Terapêutica etiológica da esquistossomose mansônica e sua avaliação. In: Malta J. Esquistossomose mansônica. Recife, Ed., Universitária 1994., p.203-214
39. Ferrari MLA, Coelho PMZ, Antunes CMF, Tavares CAP, Cunha AS. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni*

- infection: a controlled trial. Bull. World Organ 2003., vol 81. on line <http://www.scielo.org/scielo> em 06/11/2003
40. Ferraz AAB. Tratamento cirúrgico da hipertensão porta esquistossomótica na UFPE: aspectos históricos e contemporâneos. An Fac. Med Univ Fed Pernamb. 2000; 45:153-154.
41. Kelner S, Ferreira PR, Dantas A, Lima Filho JFC, Souza AP, Porto Carreiro Jr., Ferraz EM, Silveira M, Coelho RB, Câmara Neto RD, Domingues LAW. Ligadura de varizes esôfago-gástricas na hipertensão porta esquistossomótica: avaliação de 25 anos. Rev Col Bras Cirurg. 1982; 4:140-146.
42. Kelner S., Silveira M., Silveira RK. Esplenectomia associada à sutura obliterante das varizes esôfago gástricas na hipertensão porta esquistossomótica: fundamentos cirúrgicos: Aspectos técnicos. In: Kelner S., Silveira M. Varizes de esôfago na esquistossomose mansônica. Recife: Ed. Universitária 1997; p. 187-198.
43. Ferraz AAB, Bacelar TS, Silveira MJC, Coelho ARB, Câmara Neto RD, Araújo Jr. JGC, Ferraz EM. Surgical treatment of schistosomal portal hypertension. Int. Surg. 2001; 86: 1-9.
44. Petroianu A. Tratamento cirúrgico da hipertensão porta na esquistossomose mansônica. Rev Soc Bras Med Tropical 2003; 36: 253-265.
45. Ferraz AAB, Lopes EPA, Barros FMR, Sette MJA, Arruda SMB, Ferraz EM. Esplenectomia com ligadura da veia gástrica esquerda e desvascularização da grande curvatura do estômago no tratamento da esquistossomose hepatoesplênica. É necessária a escleroterapia endoscópica pós-operatória? Arq. Gastroenterol. 2001; 38, on line <http://scielo.br/scielo> em 03/02/2004.
46. Brandt CT, Tavares DJS, Caneca OAF. Splenectomy associated with ligation of the left gastric vein in children with surgical schistosomiasis: analysis of the hepatic functional reserve. Acta Cir Bras 1997; 12:150-153.
47. Brandt CT, Figueredo JL, Almeida S, Guendler AV, Jucá N, Mendes S. Esquistossomose hepatoesplênica em jovens submetidos a esplenectomia e

- ligadura da veia gástrica esquerda: estudo prospectivo das varizes esofageanas. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 2002; 47:14-17.
48. Almeida MCS. Fisiologia da transmissão neuromuscular. In: Manica J. *Anestesiologia: Princípios e Técnicas*; 3ªed., Porto Alegre: Artmed 2004, p.314-322
49. Silverman DG. *Neuromuscular block in perioperative intensive care*. 1ª ed., Philadelphia; JB Lippincott Company, 1994; 1: 22: 239-245.
50. Martyn JA. *Neuromuscular physiology and pharmacology*. 5ªed. New York: Churchill Livingstone 2000; 20: 239-245.
51. Martyn JA, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM. Up-and-down: regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 1992; 76:822-843.
52. Tardelli MA. Transmissão neuromuscular: anatomia, fisiologia e bloqueio. In: Cavalcanti IL., Diego LAS. *Bloqueadores neuromusculares: bases científicas e uso clínico em anestesiologia*. São Paulo: Editora Projetos Médicos Ltda 2002; 13-33.
53. Naguib MM, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the muscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96: 202-231.
54. Lejus C, Blanloeil Y, Burnat P, Souron R. Les cholinestérasés. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 1122-1135.
55. Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry (NC-IBU). Enzyme nomenclature recommendations (1978) supplement 1, Corrections and additions. *Eur J Biochem* 1980; 104:01-04.
56. Durant NN., Katz RL- Suxamethonium. *Br. J. Anaesth* 1982;54:195-208
57. Alexander DR. Pseudocholinesterase deficiency, 2002; 25 on line <http://www.emedicine.com/med/topic>, em 01/04/2004.

-
58. Kallow W, Staron N. On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase as indicated by dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957; 35: 1305-1320.
 59. Viby-Mogensen J, Hanel HK. A Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta Anaesth Scand* 1977; 21:405-412.
 60. Viby-Mogensen J, Jensen FS. Plasma cholinesterase and abnormal reaction to succinyl – choline: twenty years' experience with the Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:150-156.
 61. Jensen FS, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Identification of human plasma cholinesterase variants in 6.688 individuals using biochemical analysis. *Acta Anesthesiol Scand* 1995; 39: 157-162.
 62. Jensen FS, Ostergaard D. Cholinesterases. *Curr. Opin. Anesthesiology* 1993; 6: 730-734.
 63. Lockridge O, Bartels C, Vaughan TA, Wong CK, Norton SE, Johnson LL. Complete amino acid sequence of human serum cholinesterase. *J Biol Chem* 1987; 262 :549-557.
 64. Burnat P, Jacquot C, Alcalay A. Le phénotypage de la cholinesterase plasmatique dans les apnées prolongées à la succinylcholine. *Cahiers d'Anesthésiologie* 1987; 35:601-605.
 65. Pantuck EJ. Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth Analg* 1993; 77:380-386.
 66. La Du BN. Butyrylcholinesterase variants and the new methods of molecular biology. *Acta Anesthesiol Scand* 1995; 39:139-141.
 67. Yao Fun-Sun F., Savarese JJ. Pseudocholinesterase hyperactivity with succinylcholine resistance: an unusual cause of difficult intubation. *J. Clin Anesth* 1997; 9:328-330.
 68. Krasowski MD, McGehee DS, Moss J. Natural inhibitors of cholinesterases: implications for adverse drug reactions. *Can J Anaesth* 1997; 44: 525-534.

-
69. Silverman DG, Donati F. Factors affecting Pseudocholinesterase and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of succinylcholine. In: Silverman DG- Neuromuscular block in perioperative and intensive care. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994., p. 255-295.
70. Shnider SM. Serum cholinesterase activity during pregnancy, labor and puerperum. *Anesthesiology* 1965; 26: 335-339.
71. Hazel B., Monier D- Human serum cholinesterase: variations during pregnancy and post-partum. *Can Anaesth. Soc. J* 1971; 18: 272-285.
72. Ravindran RS, Cummins DF, Pantazis KL, Strausburg BJ, Baenziger JC. Unusual aspects of low levels of pseudocholinesterase in a pregnant patient. *Anesth. Analg.* 1982; 61: 953-955.
73. Vassallo SA, Denman W, Goudsouzian NG. Plasma cholinesterase activity and dibucaine numbers in infants and children. *Paediatric Anaesthesia* 1994; 4: 313-317.
74. Viby-Mogensen J, Hanel HK, Hansen E, Sorensen B, Graae J. Serum cholinesterase activity in burned patients I: Biochemical Findings. *Acta Anaesth Scand* 1975; 19: 159-168.
75. Viby-Mogensen J, Hanel HK, Hansen E, Graae J. Serum cholinesterase activity in burned patients. II: Anaesthesia, Suxamethonium and Hyperkalaemia. *Acta Anaesth Scan* 1975; 19: 169-179.
76. Blanloeil Y, Delaroche O, Tequi B, Gunst JP, Dixneuf B. Apnée prolongée après administration suxaméthonium au cours d'un choc toxique staphylococcique. *Ann Fr Anesth Réanim.* 1996; 15:189-191.
77. Blanloeil Y, Delaroche O. Diminution de l'activité de la cholinestérase plasmatique au cours des infections bactériennes sévères: comparaison avec celle observée en cas de cirrhose grave. *An Fr Anesth Réanim* 1996; 15:220-222.
78. Devlin JC, Head-Rapson AG, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacodynamics of mivacurium chloride in patients with hepatic cirrhosis. *Br. J. Anaesth* 1993; 71: 227-231.

-
79. Ryan DW. Preoperative serum cholinesterase in chronic renal failure. *Br. J. Anaesth* 1977; 49: 945-949.
80. Ryan DW. Postoperative serum cholinesterase activity following successful renal transplantation. *Br. J. Anaesth.* 1979; 51:881-884.
81. Berry M, Whittacker M. Incidence of suxamethonium apnea in patients undergoing ECT. *Br J Anaesth.* 1975; 47:1195-197.
82. Wang RHH, Ross CA. Prolonged apnea following succinylcholine in cancer patients receiving AB-132. *Anesthesiology* 1963; 24: 363-367.
83. Kaniaris P, Fassoulaki A, Liarmakopoulou K, Dermitzakis E. Serum cholinesterase levels in patients with cancer. *Anesth. Analg.* 1979; 58: 82-84.
84. Shearer ES, Russel GN. The effect of cardiopulmonary by-pass on cholinesterase activity. *Anaesthesia* 1993; 48: 293-96.
85. Baraka A., Wakid N., Mansour R., Haddad W.- Effect of neostigmine and pyridostigmine on the plasma cholinesterase activity. *Br. J. Anaesth.* 1981; 53: 849-851.
86. Jatlow P, Barash PG, van Dyke C, Radding J, Byck R Cocaine and succinylcholine sensitivity: A new caution. *Anesth. Analg* 1979; 58: 235-238.
87. Fisher DM, Caldwell JE, Sharma M, Wiren JE. The influence of Bambuterol (Carbonylated terbutaline) on the duration of action of succinylcholine – induced paralysis in human. *Anesthesiology* 1988; 69: 757-759.
88. Ostergaard D, Rasmussen SN, Viby-Mogensen J, Pedersen NA, Boysen R. The influence of drug induced low plasma cholinesterase activity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 1581-1587.
89. Kambam JR, Parris WCV, Naukam RJ, Franks JJ, Sastry BVR. *In vitro* effects of fluoride and bromide on pseudo-cholinesterase and acetylcholinesterase activities. *Can J Anaesth* 1990; 37: 916-919.
90. Wiesner G, Gruber M, Keyl C, Schneider A, Drescher J. *In vitro* effects of fluoride on pseudo-cholinesterase activity and the metabolism of the cis-trans

- and trans-trans isomers of mivacurium. *Anesthesiology* 2001; 95 on line <http://gateway.ovid.com/ovidweb.cgi> em 05/06/2002.
91. Lejus Y, Delaroche O, Le Roux C, Legendre E, Rivault O, Floch H, Renaudin M, Pinaud M. The effect of sevoflurane on serum cholinesterase in children. *Anaesthesia* 2002; 57:44-81.
92. Sener EB, Ustun E, Kocamanoglu S, Tur A. Prolonged apnea following succinylcholine in undiagnosed acute organophosphate poisoning. *Acta Anaesthesiol. Scand* 2002; 46:1046-1048.
93. Goudsouzian NG, d'Hollander AA, Viby-Mogensen J. Prolonged neuromuscular block in two patients with cholinesterase deficiency. *Anesth. Analg.* 1993; 77:183-185.
94. Vanlinthout LE, Bartels CF, Lockridge O, Callens K, Booij LH. Prolonged paralysis after a test dose of mivacurium in a patient with atypical serum cholinesterase. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 1199-1202.
95. Ostergaard D, Ibsen M, Skovgaard L, Viby-Mogensen J. Plasma cholinesterase activity and duration of action of mivacurium in phenotypically normal patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46: 679-683.
96. Cerf C, Mesguish M, Gabriel I, Amselem S, Duvaldestin P. Screening patients with prolonged neuromuscular blockade after succinylcholine and mivacurium. *Anesth. Analg* 2002; 94: 461-466.
97. Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Rasmussen SN, Gatke MR, Pedersen NA, Skovgaard LT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in patients phenotypically heterozygous for the usual and atypical plasma cholinesterase (UA). *Acta Anaesthesiol. Scand* 2003; 47: 1219-1225.
98. Gatke MR., Ostergaard D., Bundgaard JR., Varin F., Viby-Mogensen J. Responses to mivacurium in patient compound heterozygous for a novel and a known silent mutation in the butyrylcholinesterase gene. *Anesthesiology* 2001; 95:600-606

99. Kirkwood BR. Essentials of medical statistics. 1988. Osney Mead, Oxford: Blackwell Science Ltd.
100. Kral JG. Morbidity severe obesity. Surgery Clinics North Am 2001; 81: 1039-1061.
101. Cobas Integra Cholinesterase / Dibucaine (Roche®). Diagnostics. 1996; 2: 1-4.
102. WHO. The control of Schistosomiasis. Second report of the who expert committee. Technical report series 830, WHO, 1993. Proposal for a practical guide to the standardized use of ultrasound in the assessment of pathological changes. Meeting on ultrasonography in Schistosomiasis. 1-4 october, 1990, Cairo, Egypt : TDR /SCH/Ultrason, '991., 32 p.
103. WHO. Ultrasound in schistosomiasis. Second international workshop. October 22-26, 1996, Niamey, Niger. A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis related morbidity. WHO, 1997., 45 p.
104. Silveira RK, Silveira M, Kelner S. Prevalência do sexo, idade e grupo etário em 3086 portadores de esquistossomose hepatoesplênica. In: Kelner S., Silveira M. Varizes do esôfago na esquistossomose mansônica. Recife 1997., Ed. Universitária p 41-53.
105. Cleva R, Saad WA, Herman P, Pugliesi V, Zilberstein B, Laudanna AA, Gama-Rodrigues JJ. Portal hiperflow in patients with hepatoesplenic mansonic schistosomiasis. Rev Hosp Clin 2004; 59: 1 on line [http:// www.scielo.br](http://www.scielo.br) em 26/07/2004.
106. Lubin AH. Sex and population differences in the incidence of plasma cholinesterase variant. Science 1971; 173: 161-64.

NORMAS CONSULTADAS

Esta dissertação seguiu as normas estabelecidas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, que são denominadas Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomed Journals, e conhecidas como o estilo de Vancouver. Atualmente, mais de 500 periódicos em todo o mundo seguem essas normas, podendo ser localizado na Internet no endereço: <http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>

ANEXOS

ANEXO 1

IDENTIFICAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DEMOGRÁFICA DOS
PACIENTES ESPLENECTOMIZADOS

Casos	Nome	Registro	Idade(anos)	Gênero	Cor	Natural	Procedência
01	JMC	1291506-3	53	F	P	Aliança	Aliança
02	JFD	1154483-5	65	M	P	Carpina	Carpina
03	SBS	1018629-3	56	M	P	Limoeiro	Lagoa do Carro
04	JSL	1491592-3	37	M	B	Bom Conselho	Bom Conselho
05	RGS	1142299-3	55	F	B	Vitória de Santo Antão	Vitória de Santo Antão
06	ZCA	1545755-4	35	M	B	Lagoa de Itaengue	Lagoa de Itaengue
07	CMA	1510015-0	40	F	B	Jacuípe (Al)	Jacuípe (Al)
08	MBM	1249508-0	37	F	P	Vicência	Vicência
09	SLS	1142702-2	42	M	P	Moreno	Moreno
10	ECS	1423562-0	50	M	P	Moreno	Moreno
11	SMM	1334982-7	54	F	P	Buenos Aires	Buenos Aires
12	ESL	1121101-1	25	F	B	Carpina	Lagoa de Itaínga
13	EDS	1557328-7	33	M	P	Abreu e Lima	Abreu e Lima

F=feminino

M = masculino

B=branca

P=parda

ANEXO 2

IDENTIFICAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DEMOGRÁFICA DOS
PACIENTES NÃO ESPLENECTOMIZADOS

Casos	Nome	Registro	Idade(anos)	Gênero	Cor	Natural	Procedência
01	SJS	1553300-5	32	M	P	Aliança	Casa Amarela
02	EFN	1548484-5	39	M	P	Quipapá	Quipapá
03	ASD	1547094-1	26	F	B	Serinhaém	Serinhaém
04	JSL	1255412-5	46	M	P	Catende	Olinda
05	MNA	1373665-0	47	M	P	Glória de Goitá	Rio Doce
06	JSM	1459670-4	23	F	P	Garanhuns	Garanhuns
07	LPS	1180371-7	47	M	B	Macaparana	Jaboatão dos Guararapes
08	EVB	1555406-1	51	F	B	Jaboatão dos Guararapes	Jaboatão dos Guararapes
09	JHGS	1443662-6	54	M	P	Tabira	Recife
10	NFS	1517383-1	48	F	P	São Lourenço da Mata	São Lourenço da Mata
11	MSCC	1385142-5	51	F	P	Vitória de Santo Antão	Vitória de Santo Antão
12	SAN	1350210-2	49	M	B	Escada	Prazeres
13	SMN	1563952-0	50	M	P	Aliança	Itaquitinga

F=feminino

M = masculino

B=branca

P=parda

ANEXO 3

IDENTIFICAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DEMOGRÁFICA DOS
PACIENTES CONTROLE

Casos	Nome	Idade(anos)	Gênero	Cor	Natural	Procedência
01	MJO	47	F	B	São José do Egito	Recife
02	ROV	46	F	B	Jaboatão dos Guararapes	Recife
03	MLMA	41	F	P	Recife	Vitória de Santo Antão
04	MV	40	F	B	Santa Rita (PB)	Recife
05	LVN	31	F	B	João Pessoa (PB)	Recife
06	VC	29	M	B	Jaboatão do Guararapes	Jaboatão dos Guararapes
07	NLAS	53	F	P	João Alfredo	Vitória de Santo Antão
08	MRLB	46	F	B	Caruaru	Recife
09	JRS	39	M	P	São Lourenço da Mata	São Lourenço da Mata
10	MLS	40	M	P	Paudalho	Paudalho
11	MLF	40	F	P	Paudalho	São Lourenço da Mata
12	JAAA	52	M	P	Peroba (Al)	São Lourenço da Mata

F=feminino

M = masculino

B=branca

P=parda

ANEXO 4

DADOS ANTROPOMÉTRICOS DO GRUPO ESPLENECTOMIZADO

Casos	Nome	Idade(anos)	Gênero	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)
01	JMC	53	F	56,0	1,50	24,89
02	JFD	65	M	67,0	1,59	26,50
03	SBS	56	M	54,4	1,60	21,25
04	JLS	37	M	55,0	1,60	21,48
05	RGS	55	F	64,0	1,65	23,51
06	ZCA	35	M	63,0	1,60	24,61
07	MCA	40	F	56,0	1,54	23,61
08	MBM	37	F	65,0	1,50	28,89
09	SLS	42	M	60,0	1,62	22,86
10	ECS	50	M	61,0	1,57	24,75
11	SMM	54	F	60,0	1,57	24,34
12	ESL	25	F	50,0	1,60	19,53
13	EDS	33	M	53,0	1,62	20,20
	Média	44,77		58,80	1,58	23,57
	dp	11,53		5,15	0,05	2,58

F=feminino

M = masculino

B=branca

P=parda

ANEXO 5

**DADOS ANTROPOMÉTRICOS DO GRUPO NÃO
ESPLENECTOMIZADO**

Casos	Nome	Idade(anos)	Gênero	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)
01	SJS	32	M	62,6	1,68	22,18
02	EFN	39	M	62,9	1,60	24,57
03	ASD	26	F	53,0	1,50	23,56
04	JSL	44	M	60,2	1,65	22,11
05	MNA	47	M	58,5	1,58	23,43
06	JSM	23	F	57,0	1,52	24,67
07	LPS	53	M	52,0	1,55	21,64
08	EVB	51	F	62,0	1,60	24,22
09	JHGS	54	M	59,5	1,58	23,83
10	NFS	48	F	62,0	1,50	27,56
11	MSCC	51	F	67,0	1,50	29,78
12	SAN	49	M	62,3	1,60	24,34
13	SMN	39	M	59,7	1,65	21,93
	Média	42,77		59,90	1,58	24,14
	dp	10,28		4,10	0,06	2,31

F=feminino

M = masculino

ANEXO 6

DADOS ANTROPOMÉTRICOS DO GRUPO CONTROLE

Casos	Nome	Idade(anos)	Gênero	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)
01	MJO	47	F	48,7	1,57	19,76
02	ROV	46	F	58,6	1,63	22,06
03	NLMA	32	F	52,0	1,50	23,11
04	MV	41	F	80,0	1,67	28,69
05	LVN	32	F	52,5	1,57	21,30
06	VC	30	M	85,5	1,84	25,25
07	NLAS	33	F	61,5	1,57	24,95
08	MRLB	47	M	69,2	1,68	24,52
09	JRS	40	F	79,0	1,64	29,37
10	MLS	41	F	66,0	1,56	27,12
11	MLF	41	M	62,0	1,55	25,81
12	JAAA	53	M	74,0	1,67	26,53
	Média	40,25		65,75	1,62	24,87
	dp	7,28		12,01	0,09	2,92

F=feminino

M = masculino

ANEXO 7

PROTOCOLO PADRONIZADO

Ficha Clínica

1 Identificação

Nome:	Registro:
Data nascimento:	Sexo: Estado civil:
Peso:	Altura: IMC:
Natural:	Profissão:
Procedência:	

2 Dados clínicos e epidemiológicos

Banho de rio:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	Local: _____
Hematêmese:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	Melena: S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
Hemotransfusão:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	Data: ____/____/____
Etilismo crônico:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	Homem > 60gr/dia
			Mulher > 40gr/dia
Hepatite:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	
Doenças associadas:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	Tipo:
Medicação em uso:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	Tipo:

3. Exame clínico

Fígado palpável:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	cm RCD= cm AX=
Baço palpável:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	cm RCE=
Ascite:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	Circulação colateral: S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/>
Edema:	S <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	

ANEXO 8

PROTOCOLO DE ULTRA-SONOGRAFIA NO PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE

Nome: _____ Registro: _____

Forma clínica: _____

Data: ___/___/___ Sexo: ___ Idade: ___ Ano nascimento: ___/___/___ Altura: ___ Peso: ___

Fígado

Textura: Sem anormalidades: Padrão A: _____ (não continuar)

Outras anormalidades: Padrão: x – cirrose _____ y-esteatose _____ z _____

- Difícil de decidir: Padrão: B _____ (céu estrelado)
- Padrão C: (FPP periférica): _____
- Padrão D: (FPP central): ou DC: _____
- Padrão E: (FPP avançada): ou EC: _____
- Padrão F: (FPP muito avançada); ou FC: _____

Medidas: Fibrose periportal: _____ Grau: _____

Ramo esquerdo: Externo _____ Lúmen _____ Externo _____ Lúmen _____

Ramo direito: Externo _____ Lúmen _____

Irregularidade superfície hepática: Ausente: _____ Leve: _____ Grosso: _____

Forma do lobo E: superfície dorsal: Côncavo _____ Convexa _____ Reta _____

Borda caudal: Fina _____ Redonda _____

Tamanho do lobo E: Longitudinal _____ AP _____ T do lobo D: LAA _____ LHC _____

Veia porta: _____ Parede: _____ Veia esplênica: _____

Colaterais: Ausente: _____ Presente: _____ Difícil de decidir: _____ Qual: _____

Ascite: _____ Baço: L _____ T _____ IRC _____

Veia biliar: Pare _____

Outros: _____

ANEXO 9



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 477/2003-CEP/CCS

Recife, 05 de dezembro de 2003.

Ref. Protocolo de Pesquisa nº 258/2003-CEP/CCS intitulado "Avaliação dos níveis de colinesterase plasmática em pacientes portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica".

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epigrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 03 de dezembro de 2003.

Ressaltamos que a pesquisadora responsável deverá apresentar relatório, em 30/11/2004

Atenciosamente,


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Vice - Coordenador do Comitê de
Ética em Pesquisa - CCS / UFPE

A
Profª. Maria Angela de Lima
Departamento de Cirurgia

ANEXO 10**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

PESQUISA: Pseudocolinesterase em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Maria Ângela de Lima

ORIENTADOR: Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Eu _____ RG N° _____, aceito participar como voluntário nesta pesquisa científica, desde que minha identidade e privacidade sejam mantidas em sigilo durante todo o estudo; que terei a liberdade de esclarecimentos suficientes antes e durante o curso da pesquisa, que terei a liberdade de recusar a participação ou retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, que serei reembolsado pelos pesquisadores, caso surja alguma despesa decorrente da minha participação no estudo. Estou ciente que a pesquisa não colocará em risco minha vida e minha saúde, pois a mesma será realizada em condições corretas, segundo as exigências de normas técnicas, em laboratório qualificado e por profissional formado. Estou ciente de que serão retirados do meu braço, o volume de sangue de 15ml necessários para realização desta pesquisa. Compreendo também a importância e os benefícios que este estudo trará ao conhecimento da esquistossomose mansônica, contribuindo para o tratamento da doença.

Recife, _____ de _____, 2003

Paciente: _____

Pesquisador: _____

Testemunhas 1) _____

2) _____

ANEXO 11

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES
ESPLENECTOMIZADOS**

Casos	Proteína Total g%	Albumina g%	Globulina g%	Alb/Glob %	TP seg	TP/TPN	AE %	INR seg	PChE U/L
1	7,39	4,33	3,05	1,42	12	1	100	1	8269
2	8,72	4,21	4,51	0,93	17,9	1,56	46	1,6	8145
3	7,87	4,11	3,76	1,09	12	1,04	92	1,05	5335
4	8,14	4,25	3,8	1,11	13,2	1,15	78	1,16	9137
5	7,57	4,71	2,86	1,65	12,9	1,12	81	1,13	9227
6	8,42	4,71	3,71	1,27	12,3	1,07	88	1,08	9974
7	8	3,81	4,19	0,91	12,4	1,08	88	1,09	7788
8	7,35	3,6	4,12	0,87	12,3	1,07	90	1,08	11006
9	7,64	4,01	3,63	1,1					8780
10	7,41	4,09	3,32	1,23	11,5	1	100	1	11709
11	7,1	4,31	2,8	1,54	11,7	1,02	97	1,03	8617
12	7,39	5,06	2,32	2,18	11,9	1,03	95	1,04	11072
13	7,05	4,49	2,56	1,76	13,9	1,21	75	1,23	6828
Média	7,696154	4,283846	3,433077	1,312308	12,833333	1,1125	85,833333	1,124167	8914,385
DP	0,486187	0,377493	0,647568	0,369868	1,658982	0,147712	14,32849	0,157134	1702,008

ANEXO 12

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES
NÃO ESPLENECTOMIZADOS**

Casos	Proteína Total g%	Albumina g%	Globulina g%	Alb/Glob %	TP seg	TP/TPN	AE %	INR seg	PChE U/L
1	9,96	4,6	3,72	1,23	15,8	1,32	62	1,34	8097
2	8,2	4,4	3,8	1,16	12,6	1,05	84	1,1	6705
3	7,35	4,53	2,82	1,61	13,1	1,09	79	1,15	7884
4	7,83	4,52	3,32	1,36	18,8	1,63	45	1,68	10137
5	7,65	4,22	3,44	1,23	15,3	1,33	61	1,36	5223
6	6,51	4	2,51	1,59	12,8	1,11	82	1,13	7900
7	6,9	3,76	3,14	1,2	15,9	1,38	57	1,41	4236
8	6,36	3,67	2,7	1,36	14,7	1,28	70	1,3	9407
9	7,49	3,3	4,19	0,79	13,9	1,21	75	1,23	8118
10	7,49	4,11	3,39	1,21	13,1	1,14	83	1,15	10147
11	7,1	3,51	3,59	0,98	12,4	1,08	88	1,09	8420
12	7,94	5,33	2,61	2,04	15,3	1,28	65	1,3	7829
13	7,05	4,49	2,56	1,76	13,9	1,21	75	1,23	6828
MÉDIA	7,525385	4,187692	3,214615	1,347692	14,43077	1,239231	71,23077	1,266923	7763,923
DP	0,907521	0,546156	0,54004	0,332545	1,801566	0,158717	12,61054	0,16209	1722,739

ANEXO 13

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS PACIENTES CONTROLES

Casos	Proteína Total g%	Albumina g%	Globulina g%	Alb/Glob %	TP seg	TP/TPN	AE %	INR	PChE U/L
1	7,06	4,1	2,96	1,38	11,6	1,01	99%	1,02	10796
2	6,87	4,13	2,74	1,51	12	1,04	93	1,05	10553
3	7,21	4,14	3,07	1,35	12,6	1,1	87	1,11	9933
4	7,32	4,13	3,19	1,29	11,9	1,03	95	1,03	10065
5	7,01	3,75	3,26	1,15	12,1	1,05	92	1,06	8910
6	6,67	4,04	2,63	1,53	13,6	1,18	77	1,2	9644
7	6,81	4,31	2,51	1,72	11,9	1,03	94	1,04	10535
8	6,99	4,49	2,5	1,8	11,5	1	100	1	8558
9	7,86	4,55	3,32	1,37	12,8	1,11	83	1,12	11831
10	6,72	4,49	2,23	2,02	11,5	1	100	1	8446
11	7,14	4,73	2,41	1,97	12,8	1,11	83	1,12	9119
12	7,87	5,16	2,71	1,9	14,6	1,27	67	1,3	9738
Média	7,1275	4,335	2,794167	1,5825	12,40833	1,0775	80,99917	1,0875	9844
dp	0,377671	0,358015	0,344467	0,278302	0,896715	0,078222	25,83538	0,085647	955,1969

ANEXO 14

**VALORES DOS PARÂMETROS DA
ULTRA-SONOGRAFIA DOS TRÊS GRUPOS**

Casos	Esplenectomizados			Não esplenectomizados			Controle		
	VP	VE	FP	VP	VE	FP	VP	VE	FP
	mm	mm	grau	mm	mm	grau	mm	mm	grau
1	1,0	—	II	1,0	0,8	I	1,1	0,3	0
2	1,2	—	III	1,5	1,0	I	1,0	0,6	0
3	1,0	—	III	1,1	0,9	II	1,0	0,3	0
4	1,2	—	III	1,1	0,8	II	1,1	0,7	0
5	0,9	—	II	1,2	1,1	II	1,1	0,5	0
6	0,8	—	II	0,9	1,6	II	1,1	0,7	0
7	0,6	—	I	1,5	1,1	II	0,7	0,3	0
8	1,0	—	II	1,2	0,8	II	1,2	0,6	0
9	1,1	—	III	1,3	1,1	II	0,8	0,4	0
10	0,8	—	II	1,3	1,3	II	0,6	0,4	0
11	0,9	—	II	1,1	0,9	II	0,8	0,3	0
12	1,1	—	II	1,4	1,0	II	0,7	0,5	0
13	1,5	—	II	1,2	0,7	II	—	—	—
Média	1,00	—	—	1,23	1,01	—	0,93	0,93	—
dp	0,22	—	—	0,17	0,23	—	—	—	—