



UFPE

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

REBECCA DANTAS THORP

**Avaliação da fibrose hepática na Esquistossomose mansônica utilizando o
escore ELF (Enhanced Liver Fibrosis)**

**RECIFE
2023**

REBECCA DANTAS THORP

**Avaliação da fibrose hepática na esquistossomose mansônica utilizando o
escore ELF (Enhanced Liver Fibrosis)**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Medicina Tropical do
Centro de Ciências Médicas da
Universidade Federal de Pernambuco,
para obtenção de título de Mestra em
Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Andrea Dória Batista

**RECIFE
2023**

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Kyria Macedo, CRB4:1693

T517a	Thorp, Rebecca Dantas Avaliação da fibrose hepática na esquistossomose mansônica utilizando o escore ELF (Enhanced Liver Fibrosis) / Rebecca Dantas Thorp. – 2023. 111 f. : il., tab. Orientador: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto. Coorientadora: Andrea Dória Batista. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical. Recife, 2023. Inclui referências, apêndices e anexo. 1. Esquistossomose mansoni. 2. Cirrose Hepática. 3. Hipertensão Portal. I. Lopes Neto, Edmundo Pessoa de Almeida (orientador). II. Batista, Andrea Dória (coorientadora). III. Título. 616.9792 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2024 - 083)
-------	---

REBECCA DANTAS THORP

**Avaliação da fibrose hepática na esquistossomose mansônica utilizando o
escore ELF (Enhanced Liver Fibrosis)**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Medicina Tropical do
Centro de Ciências Médicas da
Universidade Federal de Pernambuco,
para obtenção de título de Mestra em
Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Aprovado em: 31/08/2023.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Carlos Alexandre Antunes de Brito (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Norma Arteiro Filgueira (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Paula Carolina Valença Silva (Examinadora Externa)
Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus orientadores Prof. Dr. Edmundo Lopes e Dr.^a Andrea Doria, além da minha orientadora do coração Prof.^a Dr.^a Ana Lúcia Coutinho por toda orientação, comprometimento e apoio durante essa jornada. Me despertaram para o universo da pesquisa e mostraram que mesmo diante de dificuldades, o compromisso com a ciência e a produção científica é recompensador. Fazem a diferença na vida das pessoas e continuarão me inspirando!

À minha família, pelo apoio durante o processo da pesquisa, em especial a minha avó Maria de Jesus Dantas, meu esposo Daniel Falcão e minha filha Raquel, que nasceu durante o projeto.

As minhas companheiras de pesquisa, Caroline Louise e Milena Lima pela amizade e auxílio durante todo o processo da pesquisa. Minha pós-graduação foi realizada graças a ajuda de vocês. Obrigada por compartilharem seus conhecimentos comigo.

A equipe do Aggeu Magalhães nas pessoas de Clarice Neuenschwander, Lucas Bernardo, Andreza Santana e Carol Arnóbio, pelo auxílio na fase de identificação, separação e dosagem das amostras, além de George Tadeu pelo apoio na realização da análise estatística.

A Ana Virgínia Barreto pela ajuda no desenvolvimento do projeto e gentileza na troca conhecimentos sobre sua pesquisa.

A equipe da Siemens Brasil, por fornecer o material necessário para execução e análise do ELF, e em especial a Priscylla Sereno e Tatiana Galvão pela ajuda na realização da dosagem dos soros.

Ao Laboratório do Real Hospital Português pela disponibilização de seus aparelhos para realização das dosagens dos soros.

Ao setor de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFPE e aos pacientes, com quem aprendemos todos os dias, espero que essa pesquisa consiga destacar ainda mais a importância da Esquistossomose mansônica e trazer mais conhecimentos para um melhor controle, diagnóstico e prevenção de complicações dessa enfermidade negligenciada.

A Deus, por iluminar meu caminho durante todo o processo e me cercar de pessoas que me inspiram tanto no âmbito profissional quanto pessoal.

RESUMO

O diagnóstico da presença e do padrão da fibrose periportal (FPP) na esquistossomose mansoni (EM) é fundamental para diagnóstico das formas clínicas e detecção de pacientes com hipertensão portal. Para tanto, o padrão-ouro tem sido a ultrassonografia, porém requer equipamento sofisticado e operador bem treinado. Índices, como o ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*), marcador direto de fibrose, vêm sendo utilizados em doenças hepáticas com resultados promissores. Contudo, ainda são muito escassos os estudos com o ELF na avaliação da FPP na esquistossomose mansoni. Objetivou-se avaliar os níveis séricos do ELF conforme os padrões de FPP estabelecidos pela classificação ultrassonográfica de Níamey em pacientes com esquistossomose mansoni. Realizou-se estudo analítico transversal e bidirecional, envolvendo pacientes que referiam contato com água contaminada, fizeram tratamento para EM e/ou apresentaram ovos no exame parasitológico de fezes. Os pacientes recrutados na zona endêmica apresentavam padrões mais leves de fibrose, [padrões A e B (FPP ausente/duvidosa), padrão C (FPP leve) e padrão D (FPP moderada)], e no ambulatório de hospital de referência apresentavam padrões mais avançados [padrão D (FPP moderada), padrão E (FPP avançada) e padrão F (FPP muito avançada)]. Foram colhidos dados clínicos e realizadas ultrassonografias com equipamento GE Healthcare Logic E ou Siemens Acuson S2000, por um único examinador, para avaliar a FPP pela classificação de Níamey. Em seguida, foram colhidos 10 mL de sangue, centrifugado e congelado (-80°C) para aferição do ELF, que foi calculado pelo equipamento, conforme a equação: $[\text{ELF} = 2.278 + 0.851 \ln(\text{HA}) + 0.751 \ln(\text{PIIINP}) + 0.394 \ln(\text{TIMP-1})]$ e expressado em valor numérico sem unidade. Entre 196 pacientes avaliados, 114 (58,2%) eram mulheres, com média de idade $45 \pm 15,42$ anos. Apresentaram os seguintes padrões de FPP: 18 padrão A+B; 64 padrão C; 56 padrão D; 49 padrão E e 9 padrão F. Os valores do ELF (mediana) foram mais elevados de acordo com a progressão da FPP nestes 5 grupos ($p = 0,0021$), respectivamente: (A+B = 8,36); (C = 8,40); (D = 8,64); (E = 8,99) e (F = 9,75). O ELF foi capaz de diferenciar estes pacientes em 4 grupos: A+B vs C vs D vs E+F ($p = 0,0024$), assim como em 3 grupos: A+B vs C+D vs E+F ($p = 0,0028$), como também o grupo: A+B vs E+F ($p = 0,0464$) e o grupo: C+D vs E+F ($p = 0,0007$). Não foi possível separar os grupos: A+B vs C+D. Por fim, o índice foi capaz de diferenciar os pacientes em 2 grandes grupos: A+B+C vs D+E+F ($p = 0,0015$). Neste estudo, o ELF

demonstrou grande potencial como ferramenta na avaliação da FPP em pacientes com EM, sendo capaz de diferenciar aqueles com pouca fibrose dos que apresentam fibrose moderada ou avançada.

Palavras-chave: esquistossomose mansônica; índices de fibrose hepática; ELF; fibrose periportal; classificação de Níamey.

ABSTRACT

Diagnosing the presence and pattern of periportal fibrosis (PPF) in schistosomiasis mansoni (SM) is essential for diagnosing the clinical forms and detecting patients with portal hypertension. The gold standard for this has been ultrasound, but it requires sophisticated equipment and a well-trained operator. Indices such as ELF (Enhanced Liver Fibrosis), a direct marker of fibrosis, have been used in liver diseases with promising results. However, there are still very few studies using ELF to assess PPF in schistosomiasis mansoni. The objective of this study was to evaluate serum ELF levels according to the PPF standards established by the Niamey ultrasound classification in patients with schistosomiasis mansoni. It was realized a cross-sectional and bidirectional analytical study involving patients who reported contact with contaminated water, had been treated for SM and/or had eggs in the parasitological examination of feces. The patients recruited in the endemic zone had milder fibrosis patterns [patterns A and B (absent/doubtful PPF), pattern C (mild PPF) and pattern D (moderate PPF)], and in the outpatient clinic of a referral hospital they had more advanced patterns [pattern D (moderate PPF), pattern E (advanced PPF) and pattern F (very advanced PPF)]. Clinical data was collected and ultrasounds were carried out using GE Healthcare Logic E or Siemens Acuson S2000 equipment, by a single examiner, to assess PPF using the Niamey classification. Afterwards, 10 mL of blood was collected, centrifuged and frozen (-80°C) to measure the ELF, which was calculated by the equipment according to the equation: $[ELF = 2.278 + 0.851 \ln(HA) + 0.751 \ln(PIIINP) + 0.394 \ln(TIMP-1)]$ and expressed as a numerical value without a unit. Of the 196 patients assessed, 114 (58.2%) were women, with a mean age of 45 ± 15.42 years. They had the following PPF patterns: 18 pattern A+B; 64 pattern C; 56 pattern D; 49 pattern E and 9 pattern F. The ELF values (median) were higher according to the progression of PPF in these 5 groups ($p = 0.0021$), respectively: (A+B = 8.36); (C = 8.40); (D = 8.64); (E = 8.99) and (F = 9.75). ELF was able to differentiate these patients into 4 groups: A+B vs C vs D vs E+F ($p = 0.0024$), as well as 3 groups: A+B vs C+D vs E+F ($p = 0.0028$), as well as the group: A+B vs E+F ($p = 0.0464$) and the group: C+D vs E+F ($p = 0.0007$). It was not possible to separate the groups: A+B vs C+D. Finally, the index was able to differentiate patients into 2 large groups: A+B+C vs D+E+F ($p = 0.0015$). In this study, ELF showed great potential as a tool for

assessing PPF in SM patients, being able to differentiate those with little fibrosis from those with moderate or advanced fibrosis

Keywords: schistosomiasis mansoni; liver fibrosis markers; ELF; periportal fibrosis; Niamey classification.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Prevalência da esquistossomose no mundo em 2021	20
Figura 2 –	Ciclo de vida do <i>Schistosoma mansoni</i>	22
Figura 3 –	Classificação ultrassonográfica de Niamey para Fibrose Periportal (FPP)	30
Figura 4 –	Fibrose Periportal do tipo E	30
Fluxograma 1	Fluxograma da amostra utilizada	40
-		
Gráfico 1 –	Valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em quatro grupos (A+B vs C vs D vs E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da ultrassonografia, Recife, 2023	53
Gráfico 2 –	Valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em três grupos (A+B vs C+D vs E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da ultrassonografia, Recife, 2023	54
Gráfico 3 –	Valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em três grupos (A+B vs C vs D+E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da ultrassonografia, Recife, 2023	55
Gráfico 4 –	Valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em dois grupos (A+B+C vs D+E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da ultrassonografia, Recife, 2023	56

- Gráfico 5 – Curva AUROC representando os valores do ELF de 196 57
pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em
dois grupos (A+B vs C+D+E+F) de acordo com o padrão de
FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da
ultrassonografia, tendo como melhor ponto-de-corte do
ELF=8,72, Recife, 2023
- Gráfico 6 – Curva AUROC representando os valores do ELF de 196 58
pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em
dois grupos (A+B+C vs D+E+F) de acordo com o padrão de
FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da
ultrassonografia, tendo como melhor ponto-de-corte
ELF=8,75, Recife, 2023
- Gráfico 7 – Curva AUROC representando os valores do ELF de 178 59
pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em
dois grupos (C vs D+E+F) de acordo com o padrão de FPP,
estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da
ultrassonografia, tendo como melhor ponto-de-corte
ELF=8,75, Recife, 2023

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Categorização das variáveis dependentes	40
Quadro 2 –	Categorização das variáveis independentes	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características demográficas e clínicas dos 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em cinco grupos de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da ultrassonografia	52
Tabela 2 –	Níveis séricos do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em cinco grupos de acordo com o padrão de fibrose periportal, estabelecido pela ultrassonografia (classificação de Niamey), Recife, 2023	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH	Ácido hialurônico
APRI	Índice de relação aspartato aminotransferase e plaquetas
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
AST	Aspartato aminotransferase
AUROC	<i>Area Under the Receiver Operating Characteristics</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de ética em pesquisa
DALY	Incapacidades relacionadas a doença
DHGM	Doença hepática metabólica gordurosa
DP	Desvio padrão
EH	Esquistossomose hepática
EHE	Esquistossomose hepatoesplênica
EHI	Esquistossomose hepatointestinal
ELF	<i>Enhanced Liver Fibrosis</i>
EM	Esquistossomose mansoni
FA	Fosfatase alcalina
FIB-4	Índice de Fibrose baseado em 4 fatores
FibroScan	Elastografia hepática transitória
FPP	Fibrose periportal
GGT	Gama glutamil transferase

HBV	Vírus hepatite B
HC	Hospital das Clínicas
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
HP	Hipertensão portal
IAM-FIOCRUZ	Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães – Fundação Oswaldo Cruz
IC	Intervalo de confiança
IFN- γ	Interferon-gama
IL-1	Interleucina 1
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-13	Interleucina 13
MMPs	Metalloproteinases
MASH	Esteato-hepatite associada a disfunção metabólica (<i>Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis</i>)
PCE	Programa de Controle de Esquistossomose
PIIINP	Peptídeo aminoterminal pró-colágeno III
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
T CD4 ⁺	Linfócitos T CD4 ⁺
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIMPs	Inibidores teciduais metalloproteinases

TIMP-1	Inibidor tecidual da matriz de metaloproteinases tipo 1
Tfh	Células T foliculares auxiliares
Tregs	Células T regulatórias
Th1	Célula T <i>helper</i> 1
Th2	Célula T <i>helper</i> 2
Th9	Célula T <i>helper</i> 9
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
US	Ultrassonografia
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	ESQUISTOSSOMOSE MANSONI	20
2.2	CICLO DE VIDA DA ESQUISTOSSOMOSE	21
2.3	FISIOPATOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI	22
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	24
2.4.1	Esquistossomose aguda	24
2.4.2	Esquistossomose crônica	25
2.5	IMPORTÂNCIA DA FIBROSE PERIPORTAL	27
2.6	DIAGNÓSTICO DA FIBROSE HEPÁTICA PERIPORTAL	28
2.6.1	Biópsia hepática	28
2.6.2	Métodos físicos	28
2.6.2.1	US abdome superior	29
2.6.2.2	Elastografia hepática	30
2.6.2.3	ARFI	31
2.6.3	Métodos sorológicos	31
2.6.3.1	Contagem de Plaquetas	32
2.6.3.2	APRI	32
2.6.3.3	Ácido Hialurônico (AH)	32
2.6.3.4	Índice Coutinho	33
2.7	ELF (Enhanced Liver Fibrosis)	33
3	OBJETIVOS	36
3.1	OBJETIVO GERAL	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4	MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1	DESENHO DO ESTUDO	37
4.2	ÁREA GEOGRÁFICA DE ABRANGÊNCIA	37
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	38
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	39
4.5	DEFINIÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA	39

4.6	CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	40
4.7	COLETA DE DADOS	42
4.8	ULTRASSONOGRAFIA ABDOMINAL	43
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
4.10	VANTAGENS E LIMITAÇÕES	44
4.11	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
5	ARTIGO	46
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	78
	APÊNDICE B – ARTICLE SENT TO JOURNAL	81
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP NAP/HC	107

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose apresenta distribuição universal e acomete mais de 250 milhões de pessoas no mundo, principalmente em países de baixa e média renda (Lo *et al.*, 2022), constituindo uma das principais causas de doença fibrogênica do fígado.

Há uma estimativa global de que 1,4 a 3,3 milhões de indivíduos sejam afetados anualmente com incapacidades relacionadas à doença (DALY), com 1.8 milhões de anos de vida perdidos (Lo *et al.*, 2022; GBD 2016 DALYS and HALE collaborators, 2017).

Existem cinco espécies de *Schistosoma* capazes de causar a forma crônica da doença, são elas: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma guineensis* e *Schistosoma intercalatum* (Lo *et al.*, 2022). Uma das espécies mais relevantes é o *Schistosoma mansoni*, causando infecção em mais de 1,5 milhões de indivíduos no Brasil, país mais afetado das Américas (Noya *et al.*, 2015). O Estado de Pernambuco tem mais de 50% de seus municípios endêmicos para esquistossomose, e é um dos estados do Nordeste que concentra maior número de casos da forma grave e maior mortalidade da doença no Brasil (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017).

A avaliação da presença e intensidade da fibrose periportal (FPP) é primordial na prevenção das complicações da esquistossomose. Seu diagnóstico permite o desenvolvimento de estratégias de tratamento, acompanhamento da resposta do paciente à terapia, prognóstico, monitoramento das formas clínicas e do risco potencial de complicações em pacientes com a forma hepatoesplênica (Barreto *et al.*, 2017).

Atualmente, o exame de ultrassonografia (US) é a técnica considerada padrão-ouro para avaliação da FPP em pacientes com esquistossomose mansoni (EM), porém a utilização da classificação de FPP requer examinador treinado e experiente (Richter *et al.*, 2016; Pinto-Silva *et al.*, 2010). Comparado ao US, os índices biológicos mostram-se mais objetivos e independentes do examinador, além de possuírem alta reprodutibilidade e poderem ser quantificados numericamente (Yegin *et al.*, 2019), porém faltam estudos mais dirigidos para utilização de biomarcadores na avaliação da FPP na esquistossomose.

Dentre os índices biológicos, destacam-se os escores séricos indiretos de avaliação da fibrose parenquimatosa APRI (Índice de relação aspartato

aminotransferase e plaquetas), FIB-4 (Índice de Fibrose baseado em 4 fatores) e índice Coutinho. O APRI (Wai *et al.*, 2003) e o FIB-4 (Sterling *et al.*, 2006) são validados para as hepatites B e C e doença hepática gordurosa metabólica. Na EM o APRI foi testado em amostra com número restrito de pacientes e o índice Coutinho, validado recentemente em região endêmica (Domingues; Medeiros; Lopes, 2011; Barreto *et al.*, 2022).

Contudo, Rosenberg *et al.* (2004) destacam a vantagem da análise da fibrose do fígado por meio do metabolismo da matriz celular hepática, de forma direta, precisa, automática e reproduzível. Nesse contexto, o índice *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) avalia o ácido hialurônico, peptídeo aminoterminal pró-colágeno III (PIIINP) e inibidor tecidual da matriz de metaloproteinases tipo 1 (TIMP-1) (Rosenberg *et al.*, 2004), refletindo diretamente o processo patofisiológico da síntese e degradação da matriz extracelular, sendo capaz de monitorar a evolução da fibrose ao longo do tempo (Yegin *et al.*, 2019). Na EM já foi descrita a relação da intensidade da FPP, avaliada pelo US, com níveis aumentados de ácido hialurônico (Domingues; Ferraz, 2012; Domingues, 2008).

Apesar de o ELF ser utilizado predominantemente na avaliação da fibrose na hepatite C, foi demonstrado em estudo piloto com 78 pacientes no Brasil por Medeiros *et al.* (não publicado) a capacidade do ELF de diferenciar os pacientes esquistossomóticos com FPP leve da forma avançada. Cabe lembrar que os pacientes com FPP avançada apresentam maior chance de desenvolver hemorragia digestiva, considerada a principal causa de mortalidade associada à esquistossomose e importante indicador prognóstico (Azeredo, 2015). Contudo, o ELF não diferenciou a FPP moderada das formas leve e grave, o que pode ter decorrido do número restrito de participantes (Medeiros *et al.*, publicação em congresso).

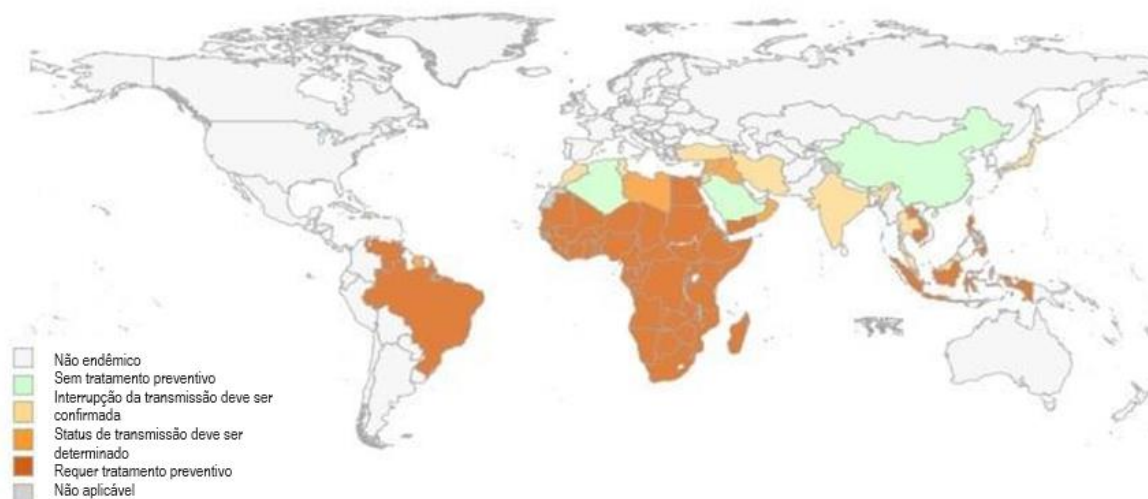
O presente estudo, portanto, pretende verificar a associação do índice ELF com os padrões de FPP, tendo como referência a classificação ultrassonográfica de Niamy, em pacientes com EM que habitam região endêmica em Pernambuco.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Esquistossomose mansoni

A esquistossomose mansoni é parasitose associada diretamente pelas precárias condições de saneamento básico, originada pela contaminação de regiões de água doce, o habitat natural do caramujo vetor. Esse contexto social favorece o ciclo de manutenção da transmissão da doença estabelecendo áreas endêmicas. É considerada como Doença Negligenciada pois permanece com aumento de incidência e prevalência tanto pela razoável taxa de insucesso no tratamento, quanto pelo surgimento de novos cenários de transmissão e manutenção (Lo *et al.*, 2022; World Health Organization, 2002). Atualmente a única droga disponível para tratamento é o praziquantel, utilizado há mais de 30 anos, com taxa de cura 76,7%, sendo o pilar das estratégias de prevenção em regiões endêmicas (Lo, 2022; Zwang; Olliaro, 2014). A EM se apresenta como doença endêmica na África subsaariana, Brasil, Ilhas do Caribe, Porto Rico, Suriname e Venezuela (McManus *et al.*, 2018) (Figura 1).

Figura 1 – Prevalência da esquistossomose no mundo em 2021.



Fonte: World Health Organization, 2022, adaptado.

Essa helmintíase tem como agente etiológico o *Schistosoma mansoni*, da classe Trematoda, responsável pelo acometimento do trato gastrointestinal no hospedeiro. Classificada como uma doença de veiculação hídrica por seu ciclo de vida heteroxênico, sendo o homem seu hospedeiro definitivo e um molusco de água doce,

do gênero *Biomphalaria* o hospedeiro intermediário (McManus *et al.*, 2018; Gomes; Domingues; Barbosa, 2017). A falta de acesso a água limpa e a medidas sanitárias, além do próprio contato com a água contaminada, seja por fatores ocupacionais (lavagem de carros, irrigação), domésticos (lavagem de roupas, trato de animais) ou recreacionais (lazer em lagos ou rios) predispõe à infecção de crianças, adolescentes e adultos.

Condição de alta morbidade e mortalidade, com perda de 1,9 milhões DALYs no mundo, a esquistossomose está associada à hipertensão portal, podendo evoluir para doença hepática crônica, com surgimento de complicações (GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators, 2017). O Brasil é o principal país do continente americano acometido, sendo o Nordeste a região mais endêmica (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017). O Estado de Pernambuco possui 101 municípios endêmicos, 49 focais e 35 vulneráveis para esquistossomose, e entre 2013 e 2022 o programa de vigilância da doença realizou 1.593.908 exames coproscópicos, dos quais, 44.174 foram positivos (2,77%) e 33.008 (74,7%) destes receberam tratamento (Pernambuco, 2023). No ano de 2022 a cobertura estadual de exames parasitológicos foi de apenas 46%, com positividade que variou entre 1,28 e 2,74%. A carga parasitária predominante foi leve (até 100 ovos/g de fezes em 83,3% dos pacientes), com apenas 3,11 % apresentando carga parasitária elevada (acima de 400 ovos/g fezes), casos estes com maior risco de evoluírem para formas graves (Pernambuco, 2023).

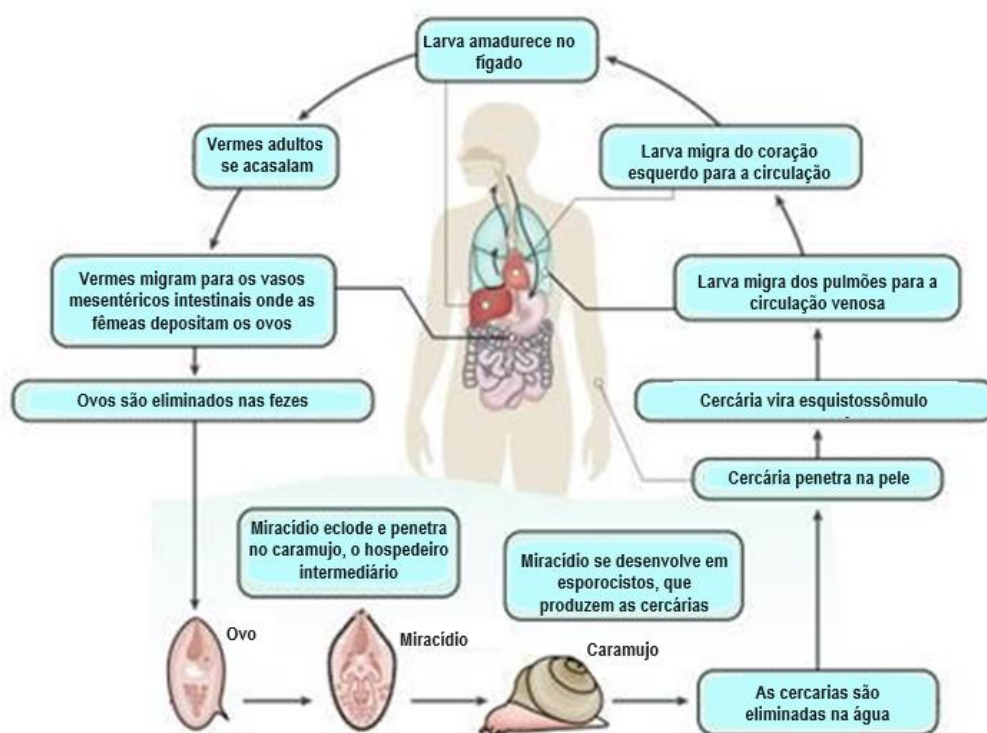
2.2 Ciclo de vida da esquistossomose

Os ovos maduros, presentes nas fezes do hospedeiro, eclodem ao entrar em contato com a água, liberando o miracídio, forma embrionária do *S. mansoni* e infectante para o molusco vetor. Esse se locomove no ambiente aquático e, quando penetra no caramujo do gênero *Biomphalaria*, se transforma em esporocisto primário e, por reprodução assexuada em esporocistos secundários (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017; McManus *et al.*, 2018).

Os esporocistos secundários são os responsáveis pela produção das cercárias, formas livres larvais na qual o parasita passa do hospedeiro secundário para o hospedeiro final (McManus *et al.*, 2018). As cercárias emergem do caramujo em resposta ao estímulo solar, penetrando pela pele do hospedeiro definitivo (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017).

No hospedeiro definitivo elas perdem a cauda e se transformam em esquistossômulos. Ganham a corrente sanguínea e, ao atingirem as veias do sistema porta hepático, se fixam e acasalam. Nas mesentéricas liberam seus ovos imaturos nos capilares venosos intestinais. Ao atravessarem a parede do intestino, os ovos ganham a luz intestinal e são eliminados nas fezes, perpetuando o ciclo de transmissão caso as fezes entrem em contato com água doce (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017) (Figura 2).

Figura 2 – Ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*.



Fonte: McManus *et al.*, 2018, adaptado.

2.3 Fisiopatologia da Esquistossomose mansoni

Em sua fisiopatologia, o fígado é o principal local acometido e a doença é uma das causas mais frequentes de fibrose hepática no mundo (Cai *et al.*, 2013; Richter *et al.*, 2016). A infecção crônica e o processo inflamatório granulomatoso conduzem ao excesso de depósito de colágeno e de outros componentes da matriz extracelular nas ramificações intra-hepáticas da veia porta, provocando a fibrose periportal (FPP) ou fibrose de Symmers (Machado *et al.*, 2002; Azeredo, 2015). A progressão da FPP provoca obstrução ao fluxo sanguíneo que, associada ao hiper fluxo da veia esplênica

decorrente da esplenomegalia, resulta em hipertensão portal e suas sequelas, como varizes gastresofagianas e sangramento digestivo. A hemorragia é considerada a principal causa de mortalidade associada à esquistossomose (Azeredo, 2015).

A formação dos granulomas, processo fundamental na patogenia da enfermidade, é uma reação de hipersensibilidade tardia mediada a partir do tipo de resposta celular, tendo importância no desenvolvimento das formas graves da doença (Abath *et al.*, 2006). A resposta imune e a imunopatologia da esquistossomose são uma consequência da sensibilização das células T CD4⁺ (Linfócitos T CD4⁺) aos antígenos do ovo (Zheng *et al.*, 2020). O desenvolvimento das formas graves da doença depende principalmente de dois fatores, resposta imune do hospedeiro e carga parasitária, que irão resultar em maior fibrogênese hepática.

Na doença aguda, os antígenos do parasita suscitam uma resposta das células T auxiliares 1 (Th1) moderada, caracterizada pelo aumento de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) e as interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6). Quatro a seis semanas após a infecção, ocorre o desenvolvimento dos vermes maduros, quando as fêmeas irão liberar seus ovos, estimulando uma resposta imune por meio dos antígenos solúveis do ovo, via células T CD4⁺, liberando as citocinas Th1, IL-2 e IFN- γ . Esses antígenos do ovo também são os responsáveis por induzir macrófagos residentes a secretar citocinas e quimiocinas inflamatórias, estimulando um influxo de linfócitos, neutrófilos e monócitos, e assim, iniciando a inflamação granulomatosa ao redor dos ovos (Zheng *et al.*, 2020).

Em paralelo, a resposta Th2 (Célula T *helper* 2) tem ação anti-inflamatória e regula a resposta Th1 mediada. Com a transição para resposta Th2 outro perfil de citocinas é ativado e predomina, com IL-4, IL-5 e IL-13 (Interleucina 4, 5 e 13, respectivamente) elevados. Estudos em murinos constataram que a ausência de uma resposta Th2 está associada a uma maior suscetibilidade a infecções e caquexia severa, aumentando a mortalidade do hospedeiro devido ao desarranjo na resposta Th1 pré-inflamatória. Os antígenos solúveis do ovo são o principal fator relacionado a transição da dominância de respostas Th1 e Th2. Assim, a manutenção do equilíbrio entre essas células Th1 e Th2 é importante no controle da fisiopatologia da esquistossomose (Zheng *et al.*, 2020).

Além desses dois fenótipos de células Th descritos acima, destacam-se a Th17, Tfh (*T follicular helper cells*), Th9 (Célula T *helper* 9) e as Tregs (*regulatory T cells*),

classificados de acordo com sua produção de citocinas e funções especializadas. Contudo, embora novas descobertas estejam sendo realizadas, principalmente em modelos murinos, ainda há incerteza sobre o mecanismo fisiopatológico causador da esquistossomose. Importante destacar que, além dos mecanismos citados, fatores relacionados ao hospedeiro e a própria espécie de *Schistosoma* infectante também têm seu papel na imunopatologia da doença (Zheng *et al.*, 2020).

2.4 Manifestações clínicas

A infecção causada pelo *Schistosoma* pode ser dividida em aguda ou crônica. Três a quatro meses após a infecção, a forma aguda pode evoluir para as formas crônicas da doença, envolver espontaneamente sem tratamento, ou evoluir para a cura após tratamento específico da helmintíase (Domingues; Ferraz, 2012).

2.4.1 Esquistossomose aguda

A forma aguda apresenta como primeira manifestação a dermatite cercariana, reação maculopapular pruriginosa causada pela hipersensibilidade da resposta imune na pele, ocasionada pelas larvas (McManus *et al.*, 2018). Essa apresentação ocorre em uma primeira exposição, mais comum em viajantes ou imigrantes a uma área endêmica, chamada popularmente de “coceira do nadador” (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017).

Após a penetração e maturação dos esquistossômulos, pode haver um estágio sintomático agudo chamado de Febre de Katayama ou Síndrome de Katayama. Ocorre habitualmente entre duas semanas e três meses após a exposição, com sintomas desencadeados por reações de hipersensibilidade e formação de imunocomplexos em resposta aos antígenos liberados durante a migração dos esquistossômulos e deposição dos ovos (McManus *et al.*, 2018).

A fase que antecede a liberação dos ovos é marcada por tosse seca, mal-estar, anorexia, náuseas e febre, com variabilidade intensa a depender da carga parasitária a qual o indivíduo foi exposto, além da própria resposta imune do hospedeiro (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017). Já na fase pós-postural chama atenção a diarreia. Caso essa ovoposição seja intensa, pode haver toxemia, com febre alta, calafrio, sudorese, distensão e cólica abdominais. A hepatoesplenomegalia dolorosa e lesões

urticariformes na pele também podem ocorrer (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017). Complicações são o abdome agudo, infecções associadas, abscesso hepático, enterorragia e choque (Domingues; Ferraz, 2012).

2.4.2 Esquistossomose crônica

As formas crônicas da infecção pelo *S. mansoni* podem ser classificadas como assintomáticas ou sintomáticas. A forma assintomática é encontrada especialmente nas regiões endêmicas, caracterizada pela maturação dos vermes e liberação de ovos pelo trato gastrointestinal. O verme adulto ao se encontrar nos vasos sanguíneos não estimula inflamação local, mantendo, dessa forma, o hospedeiro assintomático (McManus *et al.*, 2018).

Contudo, nas formas crônicas as principais lesões estão associadas as respostas inflamatórias causadas pelos ovos do parasita (antígenos solúveis do ovo) que levam a formação dos granulomas ao redor do tecido em que o ovo está localizado (McManus *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2020).

As formas crônicas da EM são caracterizadas como hepatointestinal (HI), hepática (H) e hepatoesplênica (HE) (compensada e descompensada).

São classificadas como formas leves da doença as apresentações assintomáticas e hepatointestinais. Na forma hepatointestinal o principal órgão acometido é o intestino, manifestando-se com sintomas gerais e digestivos, como dispepsia e dor gástrica atípica. A intensidade de sua sintomatologia se correlaciona com a quantidade de parasitos (McManus *et al.*, 2018).

A forma HI era conhecida como forma intestinal, porém, após investigação da histologia hepática desses pacientes, descobriu-se que existia acometimento hepático por meio da presença de granulomas no fígado (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017). Esses granulomas apresentam-se principalmente na periferia do fígado, ocorrendo também leve infiltrado inflamatório periportal ou intralobular e, em alguns casos, discreta fibrose periportal (Andrade, 2004). Em fases mais tardias a presença da fibrose hepática leve e periférica pode ocorrer em 40% dos pacientes, contudo, a maioria dos pacientes com a forma HI não apresenta fibrose visível pelo US (Domingues; Ferraz, 2012).

A forma hepática é uma transição entre os acometimentos hepatointestinal e hepatoesplênicos. Identificada pelo US, corresponde a 20% dos casos em regiões

endêmicas. É caracterizada pela presença de fibrose periportal moderada ou mais raramente avançada, porém sem esplenomegalia. Sua sintomatologia é semelhante à forma HI, porém com alterações bioquímicas análogas à forma HE (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017). Os pacientes mais jovens e com maior carga parasitária apresentam maior chance de evolução para forma HE, devendo ser tratados se permanecerem em contato com focos hídricos de transmissão (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017).

A presença de esplenomegalia associada a fibrose hepática periportal define a forma HE. Costuma ocorrer 10 a 15 anos após a infecção inicial, assim, raramente é encontrada em menores de 15 anos. Nos quadros iniciais o fígado é palpável, mas à medida que a doença evolui pode haver atrofia gradativa do parênquima, reduzindo o tamanho hepático. O baço também é aumentado, como consequência da hiperplasia do sistema retículo endotelial. Enquanto não houver hipertensão portal os pacientes costumam apresentar uma ótima resposta ao tratamento, com possibilidade de regressão da fibrose para as formas HI e H. Contudo, após o desenvolvimento da hipertensão portal, a esplenomegalia se torna congestiva, com dilatação e fibrose dos cordões venosos interesplênicos, desencadeando a retenção de células sanguíneas, principalmente plaquetas e leucócitos, causando o hiperesplenismo esquistossomótico (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017).

Na forma HE compensada há um predomínio de sintomas digestivos, porém, a presença de hemorragia digestiva alta (HDA) pode ser o primeiro sintoma associado a doença, seja pela ruptura de varizes esofágicas ou gástricas, seja por uma gastropatia secundária a hipertensão portal. Em sua forma descompensada, a forma HE se apresenta com ascite, porém icterícia e encefalopatia hepática também podem ocorrer, conquanto em menor porcentagem. A maioria dos pacientes com forma HE apresenta descompensação por episódios repetidos de HDA, com consequente isquemia do parênquima hepático, ou pela associação da esquistossomose com outras doenças que cursam com dano hepático, como hepatites crônicas B ou C, etilismo crônico, doença hepática gordurosa, entre outros (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017).

2.5 Importância da Fibrose Periportal

A esquistossomose se caracteriza, do ponto de vista patológico, pela FPP que se apresenta como uma expansão do tecido fibroso em torno dos ramos da veia porta intra-hepáticos desde a entrada no fígado até os ramos terminais (Andrade, 2004). Na esquistossomose intestinal (HI) as estruturas do parênquima hepático e das veias hepáticas apresentam aspecto normal. Contudo, à microscopia, os espaços porta estão ampliados por fibrose, com lesões destrutivas ou obstrutivas da veia porta. Quadro similar também pode ser observado nos indivíduos sem esplenomegalia, mas com FPP avançada, caracterizando a forma hepática da doença (Domingues; Ferraz, 2012).

Em grande número de casos, no entanto, estas lesões se acompanham de esplenomegalia e sinais de hipertensão portal, com formação de varizes de esôfago, caracterizando a forma hepatoesplênica (HE), em que a estrutura hepática lobular é conservada e a função hepática permanece normal (Domingues; Ferraz, 2012). O fígado, assim, apresenta extensas áreas de FPP, sem fibrose parenquimatosa como ocorre na cirrose. Contudo, alguns pacientes após episódios repetidos de hemorragia digestiva, podem apresentar choque hemorrágico, e desenvolver um processo de “cirrotização” da esquistossomose após longa evolução (Andrade, 2004; 2008).

O estadiamento da fibrose hepática ou da FPP, portanto, é o preditor isolado mais importante de morbimortalidade na doença hepática crônica (Poynard *et al.*, 2000). Sua definição é crítica para a tomada de decisões clínicas, seguimento dos pacientes e como preditor de desfechos (Buckholz; Brown, 2023).

Sabe-se que a fibrose hepática é um estado dinâmico de deposição das fibras de colágeno decorrente da ativação e diferenciação das células hepáticas estrelares em fibroblastos e diminuição da degradação da matriz extracelular pelo desequilíbrio entre as metaloproteinases (MMPs) e seus inibidores (TIMPs) (Hemman *et al.*, 2007). Esse processo ocorre de forma lenta, com a maioria dos pacientes permanecendo assintomáticos durante longo período de evolução da doença, retardando o diagnóstico até que haja dano hepático significativo ou hemorragia digestiva.

Coletivamente, considerar estratégias de rastreamento de casos com FPP moderada/acentuada em populações de risco pode facilitar a identificação de pacientes não diagnosticados ou em estágios pré-sintomáticos que se beneficiariam de intervenções médicas e sanitárias mais precoces.

2.6 Diagnóstico da Fibrose Hepática Periportal

Atualmente, existem diversos métodos para avaliação ou estadiamento da fibrose no parênquima hepático e fibrose periportal, sendo os mais utilizados os métodos indiretos, sejam físicos, através da ultrassonografia e da elastografia, ou os índices biológicos, entre os quais se destacam: APRI (Wai *et al.*, 2003), AH (Silva *et al.*, 2010), índice Coutinho (Barreto *et al.*, 2017) e o ELF (Xie *et al.*, 2014).

2.6.1 Biópsia hepática

A biópsia hepática por via percutânea é considerada o padrão-ouro para avaliação dos estágios de fibrose nas doenças hepáticas crônicas. Com a biópsia, além da fibrose, podem ser avaliados outros parâmetros como inflamação, esteatose e deposição de pigmentos (Sebastiani; Alberti., 2006). Contudo, a qualidade da biópsia é definida pelo tamanho da amostra, permitindo-se avaliar 1:50.000 do tecido hepático do paciente. Pode ocorrer erro inter-observador em torno de 30% e diagnóstico incorreto em aproximadamente 20% dos casos (Regev *et al.*, 2002). Não é um método isento de riscos, sendo suas complicações mais comuns: dor, hemorragia, peritonite biliar, bacteremia, sepse com formação de abscesso, pneumotórax, hemotórax, enfisema subcutâneo e óbito (Rustagi; Newton; Kar, 2010). Além disso, a biópsia por via percutânea com agulha fina, mais comumente realizada, é pouco sensível para o diagnóstico da FPP na esquistossomose, visto que o fragmento hepático retirado pode não envolver a faixa de fibrose em torno dos vasos periportais e subestimar a mensuração. Na esquistossomose, portanto, seria mais indicada uma biópsia cirúrgica, em cunha, com obtenção de maior fragmento, para melhor avaliação da FPP só indicada por motivos éticos, nos pacientes com indicações cirúrgicas (Silva *et al.*, 2010).

2.6.2 Métodos físicos

Já os métodos físicos, como a US ou a elastografia, avaliam o parênquima hepático de forma mais abrangente.

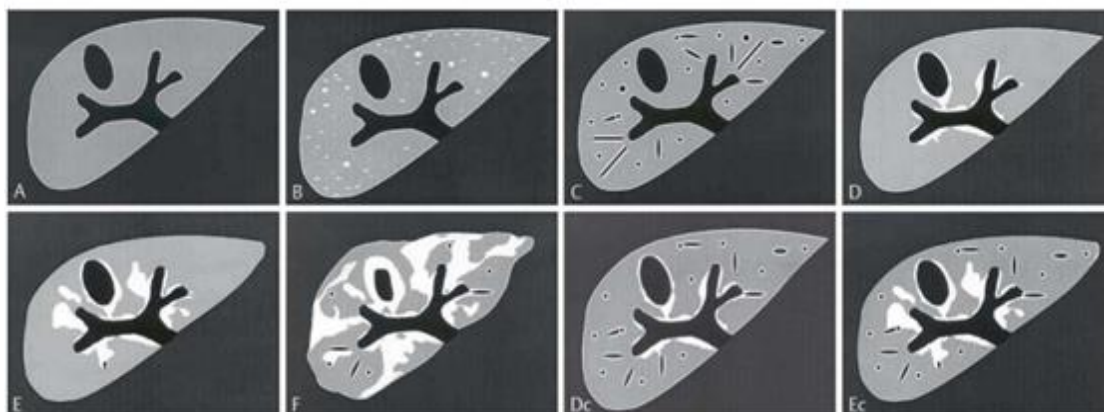
2.6.2.1 US abdome superior

O US do abdome superior é, atualmente, o método de imagem mais utilizado para avaliação da esquistossomose, identificando e classificando a FPP e as características do parênquima hepático (Gomes; Domingues; Barbosa, 2017). Adicionalmente, pode identificar sinais de doenças crônicas do fígado, como o parênquima hepático heterogêneo, bordos rombos e redução do volume hepático, além de sinais sugestivos de hipertensão portal, como dilatação dos calibres das veias porta e esplênica e a esplenomegalia. (Domingues; Medeiros; Lopes, 2011).

A World Health Organization (WHO) reuniu *experts* em US de pacientes com esquistossomose a fim de elaborar uma classificação da FPP reprodutível mundialmente. Desde 1996 o protocolo de Niamey é empregado. Esse protocolo utiliza padrões de imagem da FPP que vão do A até o F: O padrão A corresponde ao fígado normal, no padrão B, caracterizado por pequenos focos ecogênicos difusos, a FPP é duvidosa; o padrão C corresponde a FPP periférica leve, o D a FPP central (moderada), o E corresponde a fibrose periportal avançada, da veia porta até suas ramificações no parênquima e o padrão F corresponde a fibrose periportal muito avançada, estendendo-se até a superfície hepática (Richter *et al.*, 1996) (Figuras 3 e 4). Sabemos que a FPP possui relação com a forma clínica da doença e que também se correlaciona com a intensidade da hipertensão portal, a exemplo do surgimento de varizes de esôfago, que só ocorre em pacientes com FPP mais avançada (Domingues; Ferraz, 2012; Domingues, 2008).

Através do US consegue-se determinar se o paciente apresenta a forma HI, hepática ou HE. Na forma HI, não há FPP, ou quando ocorre esta é leve, padrão C. Na forma hepática, sempre há FPP, que pode ser padrão D ou mesmo E, sem esplenomegalia; e na forma HE, a FPP geralmente é do padrão E ou F e o paciente tem esplenomegalia e algum outro sinal de hipertensão portal (Domingues; Ferraz, 2012).

Figura 3 - Classificação ultrassonográfica de Níamey para Fibrose Periportal (FPP)



Fonte: Richter *et al.*, 2016.

Figura 4 – Fibrose Periportal do tipo E.



Fonte: Ambulatório de Gastroenterologia/ Hospital das Clínicas/UFPE (acervo pessoal)

2.6.2.2 Elastografia hepática

A elastografia hepática transitória (FibroScan) é um método diagnóstico de quantificação de fibrose não invasivo, desenvolvido pela Echosens, em 2003 na França (Castéra, 2007). Utiliza a mensuração, através do US, da velocidade de onda de cisalhamento, gerada no fígado por estímulo mecânico, com a finalidade de estimar a elasticidade do parênquima. O volume explorado corresponde a um cilindro de 1 cm diâmetro e 4 cm de comprimento, sendo 100 vezes superior ao volume da biópsia (Castéra, 2007; Lédinghen Vergniol, 2008; Foucher *et al.*, 2006; Bamber *et al.*, 2013). A avaliação de rigidez hepática é confiável quando preenche os seguintes critérios: 10 medições válidas, taxa de sucesso $>$ ou $=$ 60% e taxa de intervalo

intequartil/mediana (IQR/M) $<$ ou $=$ 30% (Castéra *et al.*, 2005; Castéra *et al.*, 2010; Boursier *et al.*, 2013). Lima *et al.*, 2020 demonstraram em 117 pacientes com EM associação entre a classificação US de FPP e o Fibroscan, podendo ser utilizado como ferramenta diagnóstica. Como fatores limitantes está o alto custo do aparelho e de sua manutenção, além da necessidade de treinamento de profissionais capacitados a executá-lo e de possíveis dificuldades técnicas para realização do exame, como estreito espaço intercostal, obesidade e ascite (Lima *et al.*, 2020).

2.6.2.3 ARFI

O ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) é outra modalidade de elastografia capaz de ser acoplada a uma máquina de ultrassom tradicional. Um pulso acústico gera a onda de cisalhamento que se propaga no tecido hepático perpendicularmente à direção do impulso. Essa onda de cisalhamento é então rastreada pelo US na área de interesse escolhida pelo examinador, permitindo a mensuração da rigidez do tecido hepático através da velocidade de propagação da onda no tecido (Bamber *et al.*, 2013; Liao *et al.*, 2015; Piscaglia *et al.*, 2014). É considerado um exame de qualidade quando preenche os critérios: 10 medições válidas, taxa de sucesso $>$ ou $=$ 60% e taxa de intervalo interquartil/mediana (IQR/M) $<$ ou $=$ 15% (Bota *et al.*, 2015). Possui limitações similares às da elastografia hepática transitória. Também já estudado em população com EM, sendo demonstrado em 328 indivíduos sua capacidade de diferenciar as formas leves das avançadas de FPP (Santos *et al.*, 2018).

2.6.3 Métodos sorológicos

Entre os métodos sorológicos utilizados para avaliação da fibrose periportal na esquistossomose, encontram-se a contagem de plaquetas, dosagem da gamaglutamiltransferase (GGT), o APRI, a dosagem do ácido hialurônico (AH), o índice Coutinho e o ELF. Medeiros *et al.* (2014), descreveram uma relação inversa entre a contagem de plaquetas, tamanho do baço e padrão de fibrose periportal na esquistossomose mansônica. A relação da GGT/LSN (limite superior da normalidade) foi relacionada com a fibrose periportal em 122 pacientes, mostrando 84% de acurácia, 74,6% sensibilidade e 83,3% de especificidade no diagnóstico da FPP (Domingues *et al.*, 2011).

2.6.3.1 Contagem de Plaquetas

A trombocitopenia é um marcador importante da cirrose hepática e, na EM pode ser utilizada como indicador da FPP avançada (Domingues *et al.* 2011; Medeiros *et al.*, 2014). Essa correlação se explica pela fisiopatologia da hipertensão portal, tanto pela FPP quanto pelo hiperfluxo esplênico devido a esplenomegalia nas formas avançadas da EM. Domingues *et al.* (2011) demonstraram que os estágios mais avançados de FPP se correlacionavam com contagem de plaquetas mais baixa em 122 pacientes com EM. Medeiros *et al.* (2014) em amostra com 187 indivíduos, corroborou esse achado, além de associar o aumento do diâmetro do baço a um número reduzido de plaquetas.

2.6.3.2 APRI

O APRI (Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index) é um índice obtido da relação entre o AST (Aspartato aminotransferase) e plaquetas, sendo um método bioquímico indireto (Lin *et al.*, 2011). Seu cálculo é dado pela formula $APRI = \frac{AST (IU/L)}{AST \text{ valor superior normalidade } (IU/L)} \times \frac{Contagem \text{ de plaquetas } (10^9/L)}{100}$. Foi lançado para estudo da fibrose secundária ao HCV, mas foi testado na esquistossomose por Lambertucci, Silva e Antunes (2007) em 47 pacientes, que encontraram índice de 0,34, 1,38 e 1,96 para pacientes sem FPP, com FPP leve e com FPP avançada. Domingues *et al.* (2011) em 122 pacientes encontraram índices de $0,26 \pm 0,11$ para pacientes sem FPP; $0,92 \pm 0,48$ para FPP leve; e $1,58 \pm 0,40$ para FPP avançada (Domingues *et al.*, 2011).

2.6.3.3 Ácido Hialurônico (AH)

A concentração sérica do AH foi correlacionada com a severidade da fibrose periportal podendo distinguir os casos de fibrose leve dos de fibrose avançada. A técnica tem a desvantagem de não ser acessível nos exames de rotina (Silva *et al.*, 2010).

2.6.3.4 Índice Coutinho

O Índice Coutinho foi o único índice desenvolvido especialmente para estudo da fibrose hepática na esquistossomose. É calculado usando a relação entre fosfatase alcalina e plaquetas: $[(FA/LSN) / \text{Plaquetas (106/L)}] \times 100$. Foi validado para predizer os casos de fibrose mais avançada nas populações das áreas endêmicas (Barreto *et al.*, 2022). Foi construído a partir de uma análise multivariada de pacientes em ambiente hospitalar, a partir da fosfatase alcalina e das plaquetas, identificadas como as únicas variáveis significativas capazes de predizer a FPP avançada (Barreto *et al.*, 2017).

Em um hospital de referência, demonstrou uma sensibilidade e especificidades de 100% na diferenciação da FPP leve da FPP avançada (Barreto *et al.*, 2017). Contudo, em áreas endêmicas rurais, essa sensibilidade e especificidade caiu para valores pouco abaixo dos 70% (Barreto *et al.*, 2022). Conclui-se então que a contagem de plaquetas, dosagem de GGT, APRI, AH e Índice Coutinho são bons marcadores e alguns deles refletem correlação com hipertensão portal e doença mais grave. Podem ser usados para selecionar os casos de doenças mais avançadas nas áreas endêmicas.

2.7 ELF (Enhanced Liver Fibrosis)

Já o ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) é um painel sérico que fornece um valor único, conseguindo ser empregado em larga escala e de fácil execução por ser testado no soro, predizendo se existe fibrose ou cirrose avançada. Agrega três marcadores em seu cálculo: ácido hialurônico (HA), fator tecidual inibidor de metaloproteinases-1 (TIMP-1) e pro-peptídeo amino-terminal do pro-colágeno do tipo III (PIIINP), utilizando os sistemas ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur® CP e ADVIA Centaur® XP da Siemens. É calculado pela equação $[\text{ELF} = 2.278 + 0.851 \ln(\text{HA}) + 0.751 \ln(\text{PIIINP}) + 0.394 \ln(\text{TIMP-1})]$ e expresso em um valor numérico sem unidade (Yegin *et al.*, 2019).

Em uma metanálise com 1.826 pacientes, envolvendo nove estudos na Ásia e Europa, Xie *et al.* (2014) descrevem o ELF como um índice com boa performance, com AUROC > 80% na identificação de fibrose significativa, fibrose severa e cirrose, apresentando um valor diagnóstico considerável na predição do grau de fibrose

hepática. Apesar de haver grande heterogeneidade na amostra, que incluiu pacientes com hepatites virais, doença hepática gordurosa e doenças colestáticas, o estudo não contemplou portadores de EM (Xie *et al.*, 2014).

Miele *et al.* (2017) avaliaram o ELF no contexto da doença hepática gordurosa em 82 pacientes. Neles, o estágio de fibrose hepática foi significativamente associado com o escore ELF, com uma forte correlação com a gravidade da fibrose na análise multivariada (OR 7,59). Contudo, um ponto negativo do estudo foi selecionar a amostra a partir de um hospital terciário, com 18,3% dos indivíduos apresentando fibrose significativa (Miele *et al.*, 2017).

Yegin *et al.* (2019) demonstraram que o ELF possui poder prognóstico mesmo em estágios precoces da doença hepática causada por vírus B e C e etiologia autoimune. Isso sugere que o painel ELF pode prever desfechos clínicos de forma superior à biópsia ou métodos de avaliação da rigidez hepática e que possivelmente as mudanças ocorridas no processo de fibrose seriam identificadas mais precocemente.

Em 2020, nova metanálise em pacientes com doença hepática gordurosa metabólica demonstrou que o ELF apresentou alta sensibilidade, com alto valor preditivo negativo, principalmente em populações com baixa prevalência, excluindo assim a fibrose avançada em pacientes com doença gordurosa (Vali *et al.*, 2020). Isso foi corroborado pela recomendação do *National Institute for Health and Care Excellence* – NICE 2016 (Glen *et al.*, 2016), da utilização do ELF no rastreio da fibrose em pacientes com a doença hepática gordurosa metabólica, classificando-o como o teste com melhor custo efetividade, dentre os testes não invasivos, para identificação da fibrose avançada (Glen *et al.*, 2016). Nessa recomendação também foi sugerida a utilização do ELF como indicador de resposta ao tratamento da doença hepática gordurosa metabólica, sendo sugerida a troca da terapia medicamentosa caso houvesse elevação do índice durante seguimento.

Ainda relacionado a doença hepática gordurosa metabólica, em estudo com 829 participantes o ELF apresentou significância estatística ao identificar indivíduos com fibrose mais avançada, seja comparado com a biópsia hepática ou com a elastografia transitória. Nesse estudo, a associação do ELF com o FIB-4 apresentou maior especificidade e valor preditivo positivo para o diagnóstico da fibrose avançada (Younossi *et al.*, 2021).

Na doença hepática alcoólica o índice também apresentou bom desempenho, conseguindo prever o risco de eventos associados a hepatopatia, como surgimento de ascite, varizes esofágicas e encefalopatia hepática, com desempenho similar a elastografia. Tanto o ELF, quanto a elastografia foram superiores à biópsia no estadiamento da fibrose hepática, com excelente acurácia prognóstica (Rasmussen *et al.*, 2021).

Em estudo com 78 pacientes com esquistossomose e FPP nos grupos ausente (padrão Niamey A/B), FPP leve/moderada (padrão C/D) e FPP avançada (padrão E/F), o ELF diferenciou os padrões de FPP leve da avançada, mas devido ao número restrito de pacientes não conseguiu significância estatística na diferenciação da forma moderada das demais (Medeiros *et al.*, não publicado).

Assim, o ELF se apresenta como alternativa para o diagnóstico da fibrose hepática tendo sido estudado principalmente nas hepatites virais crônicas B e C, doença hepática gordurosa metabólica e doença hepática alcoólica. Contudo, estudos para avaliação da FPP utilizando o ELF em portadores de EM com uma amostra maior de pacientes são necessários para identificação e quantificação da FPP, como alternativa ao US, visando o diagnóstico das formas avançadas da doença e suas complicações, associadas a maior morbidade e mortalidade.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Determinar o índice ELF em pacientes com esquistossomose mansônica e avaliar sua associação com os padrões de FPP observados na ultrassonografia, utilizando a classificação de *Niamey*.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar pontos de corte do índice ELF para predição de curvas ROC dos diferentes graus de FPP, tendo como referência a classificação ultrassonográfica de *Niamey*.
- Comparar a mediana do índice ELF nos grupos sem FPP, com FPP leve, moderada, avançada e muito avançada, tendo como padrão de referência a classificação de FPP ultrassonográfica de *Niamey*.
- Avaliar associação da intensidade da FPP pelo índice ELF com dados demográficos e antecedente de hemorragia digestiva alta entre os grupos clínicos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Foi realizado estudo analítico do tipo transversal e bidirecional para associar os valores obtidos através do índice sorológico ELF com o padrão de FPP, obtido através do US, de acordo com a classificação de Niamey. Foram relacionados os achados do padrão de FPP da ultrassonografia abdominal (variável dependente) com o índice sérico de fibrose hepática ELF. Também foram relacionados com os dados demográficos e o antecedente de hemorragia digestiva alta (HDA).

4.2 Área geográfica de abrangência

Os pacientes selecionados foram acompanhados no ambulatório de esquistossomose do Hospital das Clínicas de Pernambuco, HC-UFPE, ou eram indivíduos provenientes de uma amostra de residentes em Jaboatão dos Guararapes, considerada uma área endêmica para esquistossomose no estado de Pernambuco (Saucha; Silva; Amorim, 2012). Essa área foi selecionada por conduzir mais de 1000 testes coproscópicos por ano e estar desenvolvendo um Programa de Controle de Esquistossomose (PCE) integrado à atenção primária (Quinino; Barbosa; Samico, 2010).

O HC-UFPE é centro de referência regional no tratamento de hepatopatias, além de ser o único serviço do estado de Pernambuco a possuir ambulatório especializado no tratamento de pacientes com esquistossomose, além de contar com o Grupo de Pesquisa em Doenças do Fígado da UFPE.

A cidade de Jaboatão dos Guararapes pertence a Região Metropolitana do Recife, sendo localizada a aproximadamente 18 Km da capital do estado. Ocupa uma área de 258.7 Km², sendo o segundo município mais populoso de Pernambuco (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, c2023). Dentre os locais de acúmulo hídrico existe o açude Olho D'Água, área cientificamente reconhecida pela presença de caramujos do gênero *Biomphalaria glabrata*. Esses caramujos infectados pelo *S. mansoni* são considerados o principal vetor de transmissão da doença no município (Saucha; Silva; Amorim, 2012).

4.3 População do estudo

Utilizamos o banco de dados de pacientes selecionados para o projeto de Validação do índice Coutinho, que continha indivíduos do município de Jaboatão dos Guararapes (Barreto *et al.*, 2022). No período de setembro 2015 a agosto 2016, foi solicitado ao Programa Controle Esquistossomose (PCE) municipal que referenciasse às Unidades Básicas de Saúde da Família (UBS) os indivíduos com história clínica e epidemiológica de contato com água contaminada ou submetidos a tratamento específico para esquistossomose e/ou que apresentassem ovos de *S. mansoni* no exame parasitológico Kato-Katz.

Naquele mesmo período, foram coletados dados demográficos e clínicos e realizados 445 US do abdômen superior, em indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 18 a 65 anos. Todos apresentavam história clínica e epidemiológica de contato com água contaminada ou foram submetidos a tratamento específico para esquistossomose e/ou apresentaram ovos de *S. mansoni* no exame parasitológico Kato-Katz ou achados ultrassonográficos de FPP.

Após o US abdômen, independente da presença de fibrose periportal, 365 pacientes foram selecionados para coleta sérica, como base no cálculo amostral para a validação do índice Coutinho.

Além destes pacientes de Jaboatão dos Guararapes, também foram selecionados pacientes com FPP, acompanhados no ambulatório de Esquistossomose do HC-UFPE. Todos obedeceram aos mesmos critérios de inclusão e exclusão do estudo e realizaram o US de abdômen, além da coleta de soro para a dosagem do índice ELF.

Foram reutilizados os soros de pacientes que participaram do projeto: *Novel biological index for screening of patients with advanced forms of schistosomiasis mansoni in endemic areas*, aprovado pelo Comitê de Ética da IAM-FIOCRUZ (Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães – Fundação Oswaldo Cruz), CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) Nº 32468214.0.0000.5190. Os soros encontravam-se congelados a – 80° C em *deep freeze* na soroteca do Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães. Os soros dos pacientes acompanhados no ambulatório

de Esquistossomose do HC-UFPE, foram armazenados no freezer do Serviço de Gastroenterologia do HC-UFPE a -20°.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

- Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica baseado em história clínica de contato com fontes de água parada de áreas endêmicas e/ou tratamento prévio com praziquantel, além de achado ultrassonográfico de FPP e/ou achado de ovos de *S. mansoni* no exame Kato-Katz.

- Critérios de exclusão

Pacientes com diagnóstico de hepatites virais B ou C atuais ou curadas, outras doenças hepáticas como doença hepática gordurosa metabólica, doença hepática alcoólica, história de doença hepática induzida por drogas, hepatocarcinoma ou esplenectomizados.

4.5 Definição do tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, com a finalidade de avaliar a sensibilidade e especificidade dos índices, utilizou-se a fórmula: $N = Z^2 [P (1 - P)] / D^2$ para estudos de validação (Andrade; Zicker, 1997), com o objetivo de diferenciar os padrões de fibrose hepática leve (padrão C), fibrose moderada (padrão D) e avançada (padrões E e F) em pacientes com EM, com as seguintes informações:

- **P** = Proporção esperada de indivíduos com fibrose (proporção máxima de sensibilidade estimada): 95%.
- **D** = Semiamplitude do intervalo de confiança: 0,05 como o erro máximo aceitável.
- **Z** = Intervalo de confiança (95%): 1,96.

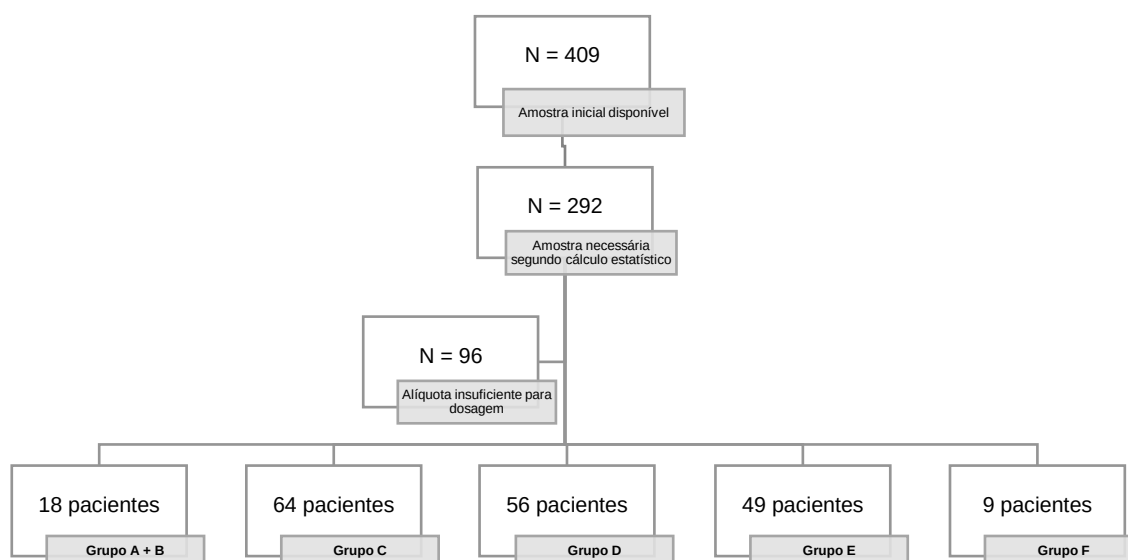
Desta forma, calculou-se uma amostra utilizando a sensibilidade de 95% para cada um dos 4 grupos envolvidos no estudo (A e B / C / D / E e F). O tamanho da amostra

calculado foi de 292 pacientes, sendo 73 no grupo sem fibrose (padrão A e B), 73 no grupo com fibrose hepática leve (padrão C), 73 no grupo com fibrose hepática moderada (padrão D) e 73 pacientes no grupo com a forma avançada (padrões E e F).

A soroteca do município de Jaboatão foi composta de 41 pacientes no grupo A/B, 196 pacientes no grupo C, 78 pacientes no grupo D e 36 pacientes no grupo E/F.

Para atingir o tamanho amostral, 32 pacientes do ambulatório do HC-UFPE sem fibrose e 37 pacientes com FPP avançada seriam adicionados, totalizando 292 indivíduos no estudo.

Fluxograma 1 – Fluxograma da amostra utilizada



Fonte: A autora, 2023.

4.6 Categorização das variáveis

- Variáveis dependentes:

Quadro 1 – Categorização das variáveis dependentes

Tipo de variável	Definição	Categorização
US (classificação de Niamey)	Exame de imagem considerado padrão	Nominal – 4 categorias

	ouro para avaliação de FPP na Esquistossomose.	1.A/B 2.C 3.D 4.E 5.F
ELF	Índice biológico	Numérica contínua

Fonte: A autora, 2023

- Variáveis independentes:

Quadro 2 – Categorização das variáveis independentes

Tipo de variável	Definição	Categorização
Idade	Intervalo de tempo, medido em anos completos, entre a data do nascimento e a data de realização da coleta sérica.	Numérica contínua
Sexo	Gênero biológico do paciente ao nascer.	Nominal dicotômica 1. Masculino 2. Feminino
Antecedente de HDA	Episódio de hemorragia digestiva alta secundário a hipertensão portal	Nominal dicotômica 1. Sim 2. Não
Procedência	Local de moradia do paciente segundo relato dele na coleta sérica.	Nominal – 4 categorias 1. Região Metropolitana do Recife 2. Zona da Mata 3. Jaboatão dos Guararapes 4. Outros
Naturalidade	Local de nascimento segundo relato dele na coleta sérica.	Nominal – 4 categorias 1. Região Metropolitana do Recife 2. Zona da Mata 3. Jaboatão dos Guararapes 4. Outros

Fonte: A autora, 2023

4.7 Coleta de dados

Foram utilizados os soros de pacientes admitidos no projeto *Novel biological index for screening of patients with advanced forms of schistosomiasis mansoni in endemic areas* para dosagem de transaminases (TGO, Transaminase glutâmico oxalacética, e TGP, Transaminase glutâmico pirúvica), FA e GGT. Os soros destes pacientes encontravam-se congelados a – 80° C, em soroteca, desde a coleta para o

estudo inicial, e foram levados para o Laboratório Central do Real Hospital Português para a dosagens das enzimas hepáticas TGO, TGP, FA, GGT, que compõem os índices biológicos. Todos esses pacientes já possuíam US de abdome superior, realizados por operador único, com a definição do padrão de FPP, além da determinação do índice Coutinho. Foram calculados os escores APRI e FIB-4 de cada paciente.

Para os pacientes incluídos, provenientes do ambulatório de hepatologia do HC-UFPE foram agendados os exames de ultrassonografia do abdome superior, com o mesmo operador do projeto inicial. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e na ausência de contraindicações clínicas, o paciente foi orientado sobre o preparo para o exame. Após a realização do US, no Serviço de Gastroenterologia do HC-UFPE, foi realizada a coleta de 10 mL de sangue periférico de cada paciente. O sangue foi centrifugado, aliquotado e armazenado em freezer – 20° C no Serviço de Gastroenterologia do HC-UFPE. Em seguida, as alíquotas foram encaminhadas para o Laboratório Central do Real Hospital Português para a dosagem das enzimas hepáticas aminotransferases, fosfatase alcalina, gama glutamil transpeptidase e contagem de plaquetas, que compõem os índices biológicos.

O índice ELF também foi realizado em todos os soros da pesquisa, no Laboratório Central do Real Hospital Português, através de kits fornecidos pelo próprio fabricante no mesmo laboratório. Os kits para realização do ELF são distribuídos no Brasil pela Siemens que realizou a doação do ELF, assim como patrocinou a realização da dosagem das enzimas necessárias para o cálculo dos índices biológicos. Os examinadores que realizaram as dosagens sanguíneas não tiveram conhecimento dos resultados da classificação de *Niamey*.

4.8 Ultrassonografia abdominal

Os pacientes incluídos neste estudo foram submetidos à US após jejum noturno, utilizando o equipamento Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, EUA) com um Transdutor de 6C1 MHz para US. A US foi realizada sempre pelo mesmo operador experiente utilizando a classificação de *Niamey* para classificação da FPP, sendo: padrão A (ausente), padrão B (duvidoso), padrão C (periférico), D (central), E (avançado) e F (muito avançado). Os pacientes

foram divididos em cinco grupos, de acordo com a intensidade da FPP em: A+B (ausente/duvidosa), C (leve), D (moderado), E (avançado) e F (muito avançado).

4.9 Análise estatística

Os dados envolvidos no estudo foram previamente avaliados quanto à abordagem paramétrica ou não paramétrica. Desta forma, as variáveis envolvidas foram testadas, quanto a sua distribuição de normalidade e homogeneidade utilizando os testes de Shapiro-Wilk e Bartlett.

Utilizou-se o teste T-Student ao se observar normalidade nos dados, avaliando assim as diferenças de médias. Contudo, quando observado a violação do pressuposto de normalidade, aplicou-se o teste de Mann-Whitney analisando suas medianas. A Anova com o post hoc (teste de Tukey) foram utilizados quando observado o pressuposto de homogeneidade, avaliando as diferenças de médias. No entanto, quando observado a violação do pressuposto de homogeneidade utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis com o post hoc (teste de Fisher) avaliando desta forma a diferença de medianas.

Foi utilizado o nível de significância de 5% para confirmar as conclusões. O software R (R DEVELOPMENT CORE TEAM 2020) foi utilizado na avaliação dos resultados do estudo.

4.10 Vantagens e limitações

O presente estudo objetivou a identificação de marcadores séricos ou índices biológicos que permitam o diagnóstico da fibrose hepática na EH. Uma vantagem do estudo é a utilização do ELF, método diagnóstico sorológico que avalia a matriz celular hepática de forma reprodutível, automática e quantificável.

Uma das limitações é o custo elevado do ELF, além da necessidade de um aparelho específico para sua realização.

4.11 Considerações éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital das Clínicas de Pernambuco sob o protocolo de número CAAE: 57428422.8.0000.8807 (Anexo A). A proposta da pesquisa foi apresentada aos participantes do estudo de forma clara e simples. Participaram do estudo aqueles que confirmaram a sua participação espontânea através da leitura ou audição, concordância e assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

5 ARTIGO

Avaliação da fibrose hepática na esquistossomose mansônica utilizando o escore ELF (Enhanced Liver Fibrosis)

Rebecca Dantas Thorp¹, Andrea Dória Batista², Caroline de Araújo Mariz³, George Tadeu Nunes Diniz³, Ana Virgínia Matos Sá Barreto⁴, Clarice Neueschwander Lins de Moraes³, Ana Lúcia Coutinho Domingues^{1,2}, Edmundo Pessoa Lopes^{1,2}

¹Postgraduate Program in Tropical Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.

²Department of Internal Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.

³Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, Brazil.

⁴Centro Universitário Maurício de Nassau, Campus Graças, Recife.

***Corresponding author:** Edmundo Pessoa Lopes

Estrada das Ubaías, 311, apto. 901-A, Recife, PE – 52061-080 – Brazil.

E-mail: epalopes@uol.com.br

RESUMO (288 caracteres):

Introdução: A aferição do padrão da fibrose periportal (FPP) na esquistossomose mansônica (EM) é fundamental para diagnóstico de hipertensão portal. O ELF (Enhanced Liver Fibrosis) é capaz de quantificar a fibrose hepática, entretanto dispõe-se de poucos estudos na EM.

Objetivo: Avaliar o valor do ELF conforme o padrão de FPP estabelecidos pela classificação ultrassonográfica (US) de Niamey em pacientes com EM.

Pacientes e Método: Realizou-se estudo analítico transversal e bidirecional, com pacientes de zona endêmica (padrões A, B, C e D) e de ambulatório de referência em EM (padrões D, E e F). Coletaram-se dados clínicos e sangue para dosagem do ELF e US por examinador único.

Resultados: Entre os 196 pacientes avaliados, 114 eram mulheres com média de idade de $45 \pm 15,42$ anos. Apresentaram os seguintes padrões FPP: 18 padrão A+B; 64 padrão C; 56 padrão D; 49 padrão E e 9 padrão F. Os valores medianos de ELF foram mais elevados de acordo com a progressão da FPP nestes 5 grupos ($p = 0,0021$), respectivamente: (A+B = 8,36); (C = 8,40); (D = 8,64); (E = 8,99) e (F = 9,75). O ELF foi capaz de diferenciar os pacientes sem FPP, com FPP leve, moderada e avançada: A+B vs C vs D vs E+F ($P=0,0024$), como também os pacientes com FPP avançada daqueles sem fibrose ou com fibrose moderada: A+B vs E+F ($p=0,0464$) e C+D vs E+F ($P=0,0007$). O índice também foi capaz de diferenciar os pacientes com FPP ausente ou leve daqueles com FPP moderada ou avançada: A+B+C vs D+E+F ($p = 0,0015$).

Conclusão: O ELF demonstrou grande potencial como ferramenta na avaliação da FPP em pacientes com EM, sendo capaz de diferenciar aqueles com pouca fibrose dos que apresentam fibrose moderada ou avançada.

Palavras-chave: Esquistossomose mansônica. Índices de fibrose hepática. ELF. Enhanced liver fibrosis. Fibrose periportal. Classificação de Niamey

Introdução

A esquistossomose é tida como uma das principais causas de doença fibrogênica hepática, acometendo mais de 250 milhões de indivíduos no mundo (Lo *et al.*, 2022). Considerada doença negligenciada, ocorre principalmente em países de baixa e média renda, sendo relevante a infecção pela espécie *S. mansoni* no Brasil, país mais acometido das Américas (Noya *et al.*, 2015).

O diagnóstico da presença e da intensidade da fibrose periportal (FPP) é fundamental para prevenção das suas complicações, principalmente nos pacientes com FPP mais avançada, sujeitos a hemorragia digestiva alta (Gunda *et al.*, 2020).

A FPP, decorrente da formação dos granulomas nos espaços porta e no seu entorno, está relacionado à resposta imune do hospedeiro e à carga parasitária, (Andrade, 2004; Zheng *et al.*, 2020). A avaliação ultrassonográfica (US) da FPP tornou-se a técnica de escolha para aferição da intensidade da FPP em pacientes com esquistossomose mansônica (EM) (Richter *et al.*, 1996). No entanto, a utilização do protocolo de avaliação da FPP por US, além de não estar disponível em todos os centros de saúde, requer examinador treinado e experiente (Richter *et al.*, 2016; Pinto-Silva *et al.*, 2010).

A ultrassonografia proporciona análise do parênquima hepático, além de identificar sinais de hipertensão portal (HP), como a presença de circulação colateral, aumento do diâmetro da veia Porta e esplenomegalia (Domingues *et al.*, 2011). Em 1996, em Niamey, foi elaborada uma classificação do padrão da FPP reprodutível, utilizando padrões de imagem da FPP que vão do A até o F (Richter *et al.*, 1996). Sabe-se que a FPP possui relação com a forma clínica da doença e que também se correlaciona com a pressão portal, a exemplo de varizes de esôfago ocorrerem em pacientes com FPP mais avançada (Domingues; Ferraz, 2012; Domingues, 2008).

A avaliação da fibrose do parênquima hepático também pode ser realizada por meio dos marcadores diretos ou indiretos de fibrose, empregados de maneira isolada ou em conjunto, os chamados índices (Buckholz; Brown, 2023). Os índices biológicos mostram-se mais objetivos, quando comparados ao US, apresentam elevada reprodutibilidade e expressão numérica (Yegin *et al.* 2019). Vêm sendo muito utilizados nos últimos anos, nas hepatites virais e na doença hepática gordurosa, que podem evoluir para cirrose (Buckholz; Brown, 2023). Entre esses índices, destacam-se o APRI, o FIB-4 e o ELF, que demonstram boa correlação com a avaliação

histológica da fibrose pelo METAVIR (Wai *et al.*, 2003; Sterling *et al.*, 2006; Vallet-Pichard *et al.*, 2007; Rosenberg *et al.*, 2004).

Todavia, as publicações sobre o desempenho desses marcadores biológicos na aferição da FPP da EM são escassas (Santos *et al.*, 2022). Alguns estudos descreveram biomarcadores isolados, como o ácido hialurônico e a contagem de plaquetas, para a avaliação da FPP, tendo a classificação de Níamey pela ultrassonografia como padrão-ouro (Domingues; Medeiros; Lopes, 2011). Nascimento *et al.* (2018) relataram correlação do grau de fibrose hepática do APRI e FIB-4 com a elastografia transitória em pacientes com EM em amostra com apenas 17 pacientes. Mais recentemente, foi descrito o índice Coutinho, que utiliza os níveis séricos da fosfatase alcalina e a contagem de plaquetas, com boa acurácia para diferenciar os pacientes sem FPP daqueles com FPP avançada (Barreto *et al.*, 2022).

O ELF (Enhanced Liver Fibrosis) é um índice que agrega três marcadores em seu cálculo: ácido hialurônico (AH), fator tecidual inibidor de metaloproteinases-1 (TIMP-1) e amino-terminal do procolágeno do tipo III (PIIINP). Tem como vantagem a análise da fibrose por meio do metabolismo da matriz celular hepática, de forma direta, precisa, automática e reprodutível (Rosenberg *et al.*, 2004). Esse índice apresenta valor prognóstico em estágios precoces das hepatites por vírus B e C ou hepatite autoimune, sendo capaz de prever desfechos clínicos de forma superior a biópsia (Yegin *et al.*, 2019). Em revisão sistemática incluindo pacientes com doença hepática alcoólica e doença hepática metabólica gordurosa (DHGM), o ELF apresentou excelente performance em identificar a fibrose avançada, sendo uma alternativa a biópsia hepática em portadores de doenças hepáticas crônicas selecionados (Sharma *et al.*, 2021). Esse achado na DHGM foi corroborado por metanálise de Vali *et al.* (2020), demonstrando que o ELF apresenta elevada sensibilidade, com alto valor preditivo negativo, especialmente na população da atenção primária, com capacidade de excluir a fibrose avançada.

O presente estudo, portanto, pretende verificar a associação do índice ELF com o padrão de FPP, tendo como referência a classificação ultrassonográfica de Níamey em pacientes com EM.

Pacientes e Métodos

Foi realizado estudo analítico do tipo transversal e bidirecional para avaliar a associação entre os valores obtidos por meio do índice sorológico ELF e o padrão de FPP, obtido através da US abdominal, de acordo com a classificação de Niamey. Também foram relacionados os dados demográficos e clínicos dos pacientes com EM com o índice ELF.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital das Clínicas de Pernambuco sob o protocolo de número CAAE: 57428422.8.0000.8807.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de EM baseado em história clínica de contato com fontes de água de áreas endêmicas ou tratamento prévio com praziquantel, além de achados ultrassonográficos de FPP, com idade acima de 18 anos. Foram excluídos pacientes com hepatites virais B ou C, em atividade ou curadas, doença hepática gordurosa metabólica, doença hepática alcoólica ou induzida por drogas, hepatocarcinoma ou esplenectomizados.

Utilizou-se o banco de dados de pacientes selecionados para o projeto de validação do índice Coutinho (Comitê de Ética da IAM-FIOCRUZ: CAAE Nº 32468214.0.0000.5190), que envolvia pacientes em área endêmica do município de Jaboatão dos Guararapes, sem ou com FPP mais leve (padrões A, B, C e D) (Barreto *et al.*, 2022).

Além desses pacientes, foram avaliados pacientes com FPP mais avançada (D, E e F), acompanhados no ambulatório de Esquistossomose do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Todos obedeceram aos mesmos critérios de inclusão e exclusão do estudo e realizaram a US de abdômen com o mesmo examinador, além da coleta de soro.

Foram coletados dados demográficos e clínicos, bem como foi realizada US do abdômen superior utilizando o equipamento Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, EUA) com um Transdutor de 6C1 MHz. A US foi realizada sempre pelo mesmo operador experiente utilizando a classificação de Niamey para categorização da FPP. Após a US, foram coletados 10 mL de sangue em veia periférica, sendo centrifugados, aliquotados e congelados a -80°C (193,15 K) no laboratório do Instituto de Pesquisa Aggeu Magalhães. Os soros congelados foram levados para o Laboratório Central do Real Hospital Português para a dosagem do índice ELF (Yegin *et al.*, 2019).

Análise estatística

Os dados envolvidos no estudo foram previamente avaliados quanto à abordagem paramétrica ou não paramétrica. As variáveis envolvidas foram testadas quanto a sua distribuição de normalidade e homogeneidade utilizando os testes de Shapiro-Wilk e Bartlett.

Utilizou-se o teste T-Student ao se observar normalidade nos dados, avaliando, assim, as diferenças de médias. Contudo, quando observada a violação do pressuposto de normalidade, aplicou-se o teste de Mann-Whitney, analisando suas medianas. A Anova com o post hoc (teste de Tukey) foram utilizados quando observado o pressuposto de homogeneidade, avaliando as diferenças de médias. No entanto, quando observada a violação do pressuposto de homogeneidade, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis com o post hoc (teste de Fisher), avaliando, dessa forma, a diferença de medianas.

Foi utilizado o nível de significância de 5% para confirmar as conclusões. O software R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2020) foi utilizado na avaliação dos resultados do estudo.

Resultados

Foram incluídos no estudo 196 pacientes, sendo 122 (62%) oriundos de zona endêmica e 74 (38%) selecionados do ambulatório de referência. Do total, 114 (58,2%) eram do sexo feminino, com média de idade de 45,04 anos $\pm$ 15,42 anos desvio-padrão (DP). De acordo com a classificação de Niamey, apresentavam os seguintes padrões de FPP: 18 padrão A+B, 64 padrão C, 56 padrão D, 49 padrão E e 9 padrão F. Os dados demográficos e clínicos dos pacientes são descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em cinco grupos de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da ultrassonografia.

Características	Grupo A+ B	Grupo C	Grupo D	Grupo E	Grupo F
N	18 (9%)	64 (33%)	56 (28%)	49 (25%)	9 (4,6%)
Idade (anos)* Variação	42,39 ± 13,00 (22 – 66)	38,02 ± 12,02 (18 – 66)	46,46 ± 14,06 (19 – 74)	51,57 ± 14,91 (24 – 79)	55,88 ± 14,79 (32 – 79)
Sexo					
• Masculino (n, %)	9 (50%)	24 (37%)	20 (36%)	23 (47%)	6 (67%)
• Feminino (n, %)	9 (50%)	40 (63%)	36 (64%)	26 (53%)	3 (33%)
Antecedente de HDA	0	3 (10%)	6 (21%)	16 (55,2%)	4 (13,8%)

* Valores em média ± DP; HDA: Hemorragia digestiva alta.

Na Tabela 2 estão descritos os valores do ELF. Verificou-se aumento da mediana do ELF, de acordo com a progressão da FPP ($p = 0,0021$).

Tabela 2. Níveis séricos do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em cinco grupos de acordo com o padrão de fibrose periportal, estabelecido pela ultrassonografia (classificação de Niamey), Recife, 2023.

Grupos de FPP	Valor mínimo ELF	Valor máximo ELF	Mediana – ELF*	Valor p
A+ B	6,33	9,97	8,36	0,0021
C	6,49	11,45	8,40	
D	6,53	11,42	8,64	
E	6,02	11,80	8,99	
F	8,31	11,52	9,75	

*Valores estão em mediana (P25-P75), com teste de normalidade de Shapiro-Wilk $< 0,05$ indicando distribuição não paramétrica das variáveis.

No Gráfico 1, encontram-se os valores do ELF de 196 pacientes com EM, distribuídos em quatro grupos de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da US, verificando-se aumento do valor do ELF de

acordo com a progressão da FPP. O índice ELF foi capaz de diferenciar os pacientes sem FPP, com FPP leve, moderada e avançada: A+B vs C vs D vs E+F ($p = 0,0024$). O ELF foi capaz de diferenciar os pacientes sem FPP daqueles com FPP leve (A+B vs C) ($p = 0,0002$), assim como diferenciou o padrão de FPP moderado dos com FPP avançada (D vs E+F) ($p = 0,0411$). Também diferenciou os sem FPP daqueles com FPP avançada (A+B vs E+F) ($p = 0,0454$).

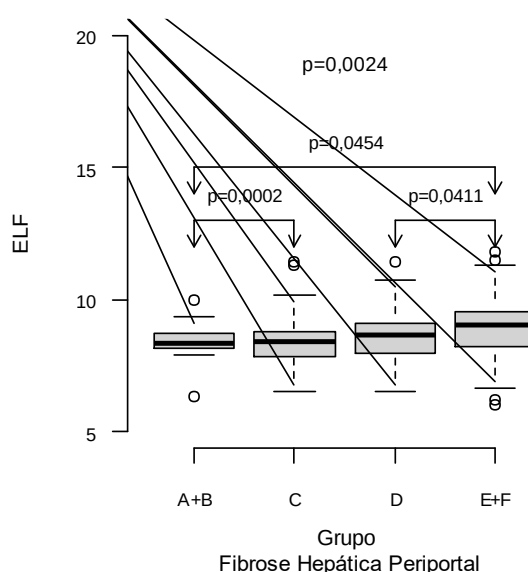


Gráfico 1. Valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em quatro grupos (A+B vs C vs D vs E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Níamey, por meio da ultrassonografia, Recife, 2023.

No Gráfico 2, encontram-se os valores do ELF de 196 pacientes com EM, distribuídos em três grupos de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Níamey, por meio da US, verificando-se aumento de acordo com a progressão da FPP ($p = 0,0028$). O índice ELF foi capaz de diferenciar os sem FPP, dos padrões intermediários e avançada: A+B vs C+D vs E+F ($p = 0,0028$). O ELF diferenciou os pacientes sem fibrose daqueles com fibrose avançada: A+B vs E+F ($p = 0,0464$), assim como os indivíduos com fibrose intermediária daqueles com FPP avançada: C+D vs E+F ($p = 0,0007$). O índice ELF não conseguiu diferenciar os sem FPP daqueles com FPP intermediária (padrão A+B do padrão C+D) ($p > 0,05$).

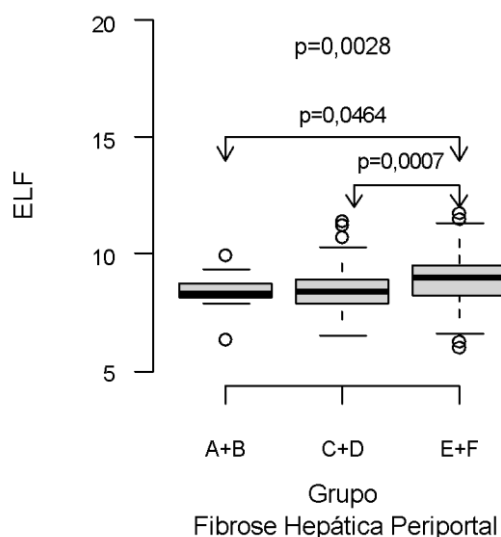


Gráfico 2. Valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em três grupos (A+B vs C+D vs E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamy, por meio da ultrassonografia, Recife, 2023.

No Gráfico 3, encontram-se os valores do ELF de 196 pacientes com EM, distribuídos em três grupos de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamy, por meio da US, separando-se as amostras em grupos sem FPP, FPP leve e FPP moderada/avançada: A+B vs C vs D+E+F. Novamente o ELF separou os diferentes grupos de fibrose com significância ($p < 0,0157$). Houve também diferenciação entre os grupos de fibrose leve e os de fibrose moderada/avançada: C vs D+E+F ($p < 0,0151$).

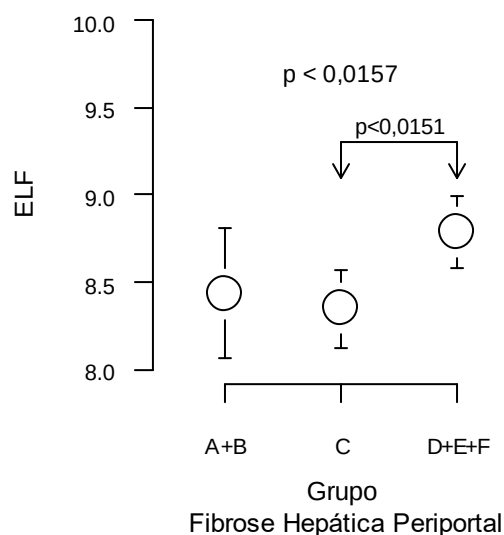


Gráfico 3. Valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em três grupos (A+B vs C vs D+E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niaméy, por meio da ultrassonografia, Recife, 2023.

No Gráfico 4, encontram-se os valores do ELF de 196 pacientes com EM, distribuídos em dois grupos de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niaméy, por meio da US, separando-se as amostras em grupos sem FPP ou FPP leve e FPP moderada e avançada: A+B+C vs D+E+F. O índice diferenciou pacientes com FPP ausente ou leve daqueles com FPP moderada ou avançada com relevância estatística: A+B+C vs D+E+F ($p=0,0015$).

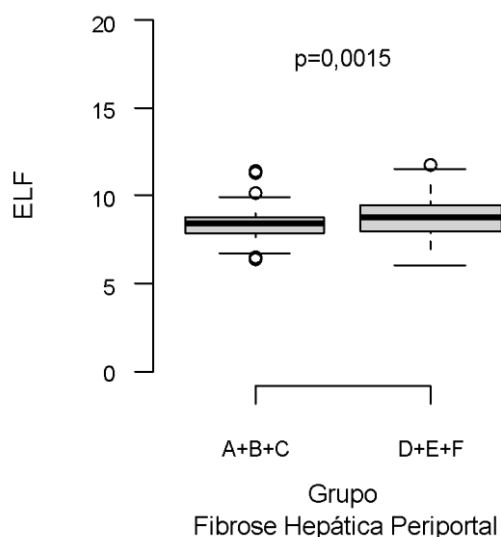


Gráfico 4. Valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em dois grupos (A+B+C vs D+E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamy, por meio da ultrassonografia, Recife, 2023.

Construiu-se uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) e calculou-se a área sob a curva AUROC (*Area Under the Receiver Operating Characteristics*) como medida de precisão diagnóstica para identificação da FPP. Foram divididos dois grupos: pacientes sem FPP (A+B) e com FPP (C+D+E+F), obtendo-se uma AUROC=0,548 ($p=0,4894$) (IC 95%; 0,475 – 0,619), com 46,07% sensibilidade e 77,78% de especificidade, sendo utilizado um ponto de corte do ELF > 8,72, conforme ilustrado no Gráfico 5.

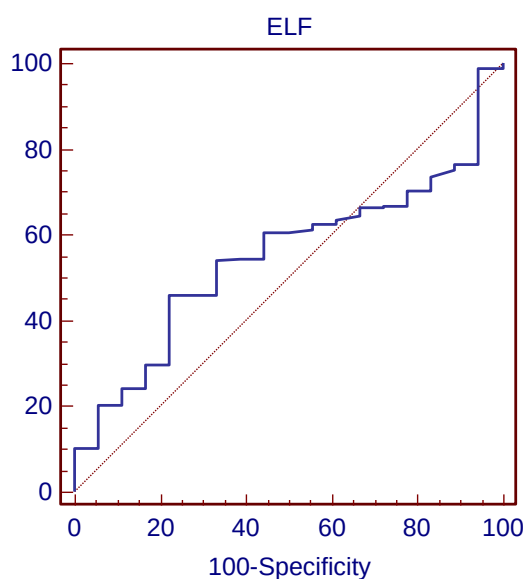


Gráfico 5. Curva AUROC representando os valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em dois grupos (A+B vs C+D+E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da ultrassonografia, tendo como melhor ponto-de-corte do ELF=8,72, Recife, 2023.

Construiu-se uma nova curva ROC e calculou-se a área sob a curva AUROC como medida de precisão diagnóstica para identificação da FPP. Foram divididos novamente em dois grupos: pacientes sem FPP ou FPP leve (A+B+C) e FPP moderada e avançada (D+E+F), obtendo-se uma AUROC=0,633 ($p=0,0008$) (IC 95%; 0,561 – 0,700), com 53,98% sensibilidade e 74,7% de especificidade, sendo utilizado um ponto de corte do ELF > 8,75, conforme ilustrado no Gráfico 6.

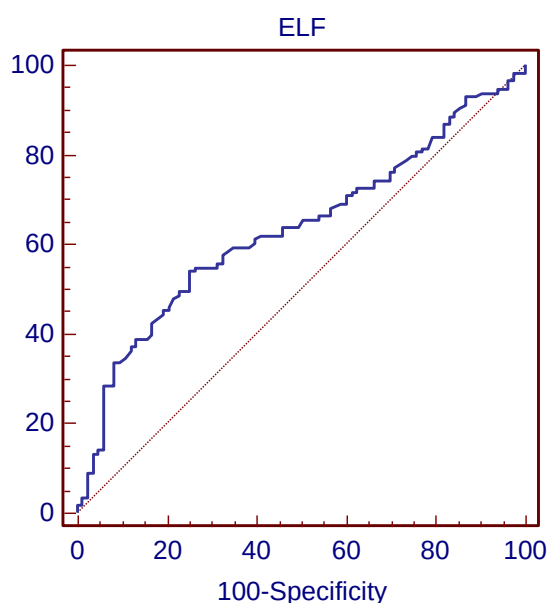


Gráfico 6. Curva AUROC representando os valores do ELF de 196 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em dois grupos (A+B+C vs D+E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da ultrassonografia, tendo como melhor ponto-de-corte ELF=8,75, Recife, 2023.

Construiu-se uma curva ROC e calculou-se a área sob a curva AUROC como medida de precisão diagnóstica realizando apenas a análise dos pacientes com FPP, separando-os entre as formas leve e mais avançadas (C vs D+E+F). Foi observado uma AUROC=0,641 ($p=0,0007$) (IC 95%; 0,566-0,711), com 53,98% sensibilidade e 73,85% especificidade, para um valor de ELF > 8,75, conforme ilustrado no Gráfico 7.

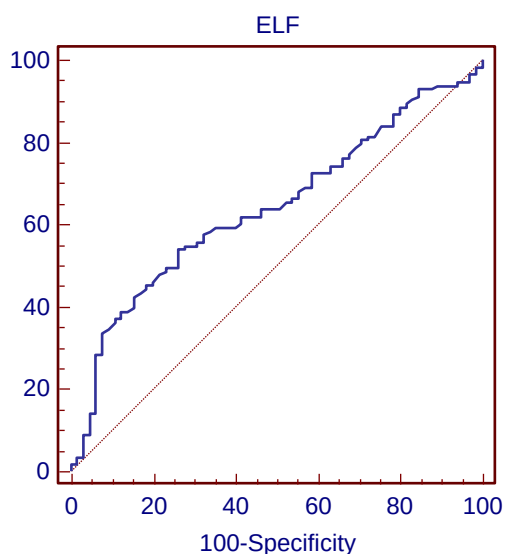


Gráfico 7. Curva AUROC representando os valores do ELF de 178 pacientes com esquistossomose mansoni, distribuídos em dois grupos (C vs D+E+F) de acordo com o padrão de FPP, estabelecido pela classificação de Niamey, por meio da ultrassonografia, tendo como melhor ponto-de-corte ELF=8,75, Recife, 2023.

Discussão

No presente estudo, o ELF identificou pacientes com FPP leve, moderada e avançada com satisfatória acurácia, mostrando potencial como ferramenta diagnóstica para identificação dos pacientes em risco de maiores complicações. O ponto de corte do ELF de 8,75 poderia ser utilizado como indicativo de FPP mais avançada (padrão D, E ou F) e consequentemente de risco de hipertensão portal. Esses pacientes, com possibilidade de apresentarem varizes gastresofágicas e HDA (hemorragia digestiva alta), poderiam ser encaminhados para Centros de referência, para melhor avaliação e tratamento.

Diante das condições precárias de infraestrutura nas regiões acometidas pela EM, avaliar estratégias que possam identificar a presença e o padrão da FPP com testes biológicos facilmente aplicáveis e reproduzíveis foi o objetivo desta pesquisa. O ELF demonstrou essas características de reprodutibilidade, factibilidade e segurança em alguns estudos (Sharma *et al.*, 2021; Vali *et al.* 2020).

Em estudo envolvendo 3.207 pacientes de múltiplas etnias, o ELF conseguiu detectar fibrose avançada em pacientes com esteato-hepatite associada a disfunção metabólica (MASH), com performance comparável a elastografia transitória e FIB-4 (Wong *et al.*, 2023). O bom desempenho do ELF na população com DHGM também

foi descrito por Younossi *et al.* (2021) em 829 pacientes, com desempenho similar em pacientes idosos (AUROC 0,74; IC 95%, 0,58-0,87).

Sharma *et al.* (2021) demonstraram em revisão sistemática a acurácia do ELF no diagnóstico da fibrose hepática em diversas etiologias de hepatopatias crônicas, como hepatites B e C, DHGM, doença hepática alcoólica e etiologias mistas, com excelente desempenho na DHGM (AUROC 0,78-0,97) e hepatopatia alcoólica (AUROC 0,92-0,94), além de boa performance nas hepatites virais (AUROC 0,69-0,98). Contudo, em estudo com 49 portadores de vírus C crônico, apesar de predizer o grau de fibrose hepática, o ELF apresentou desempenho inferior à elastografia (Kumar *et al.*, 2022). Rasmussen *et al.* (2021) compararam novamente o ELF com a elastografia hepática, encontrando acurácia similar entre os testes, em amostra de 462 indivíduos com doença hepática alcoólica compensada, recomendando a utilização do ELF como ferramenta diagnóstica em estágios precoces da doença hepática alcoólica ou cirrose alcoólica compensada.

Em 152 pacientes com doença hepática crônica pelo HBV, o ELF demonstrou ter capacidade como marcador não invasivo, substituindo a indicação de biópsia hepática. Nesse estudo, os pontos de corte utilizados para definição de grau de fibrose foram os do fabricante, caracterizando a fibrose como leve (ELF < 7,7), moderada (ELF entre 7,7 e 9,8) e avançada (ELF ≥ 9,8) (Hur *et al.*, 2022). Na metanálise realizada por Vali *et al.* (2020), os pontos de corte do ELF foram estudados em indivíduos com DHGM, englobando 2.265 pacientes com fibrose avançada (≥ F3). Quando utilizado o ponto de corte de 7,7, o ELF apresentou alta sensibilidade (93%; IC 95%, 0,82-0,98), enquanto elevando o ponto de corte para 9,8 houve alta especificidade (86%; IC 95%, 0,77-0,92) (Vali *et al.*, 2020).

Esses valores de ELF, principalmente em relação a especificidade são compatíveis com os encontrados na avaliação da FPP do nosso estudo, com achado de mediana 9,75 na FPP muito avançada (grau F). Apesar disso, mesmo nos pacientes sem FPP (A+B), o valor mediano de ELF foi de 8,36, acima do valor que se correlacionaria como fibrose leve tanto na DHGM, quanto na doença hepática crônica pelo HBV (Vali *et al.*, 2020; Hur *et al.*, 2022). Nossos dados em FPP na EM se assemelharam, em parte, com os descritos por Kumar *et al.* (2022) em pacientes com doença hepática crônica pelo vírus C, com ELF 8,85 para diagnóstico de fibrose

significativa ($F \geq 2$) (89,5% sensibilidade) e 9,19 para fibrose avançada/cirrose ($F \geq 3$) (87,5% sensibilidade).

No contexto da hipertensão portal, Simbrunner *et al.* (2020) avaliaram o ELF em amostra com 201 pacientes com doença hepática crônica de diferentes etiologias, com amostra composta principalmente pela doença hepática alcoólica e hepatites virais. O valor de $ELF \geq 11,1$ identificou pacientes em risco de hipertensão portal clinicamente significativa, enquanto o $ELF < 10,1$ descartou a $HP \geq 20$ mmHg.

A progressão da FPP resulta em HP e suas complicações, como o aparecimento de varizes gastresofágicas e HDA, principal causa de mortalidade associada a esquistossomose (Azeredo, 2015). Em nossa amostra, houve maior frequência do relato de HDA nos pacientes com padrões de FPP mais avançados, corroborando o achado de que a elevação do escore ELF ocorre de acordo com a progressão do padrão de FPP.

Santos *et al.* (2022), ao classificar marcadores não invasivos de avaliação de FPP, ressaltaram a limitação do APRI como suscetível a interferências de comorbidades hepáticas, enquanto o índice Coutinho necessitaria de mais estudos, principalmente em populações com FPP leve e moderada (Wai *et al.*, 2003; Barreto *et al.*, 2022). Também identificaram a contagem de plaquetas e o índice Coutinho como os testes não invasivos mais aplicáveis para avaliação da FPP na esquistossomose, sugerindo que devem ser utilizados como triagem na identificação dos pacientes que necessitariam de uma avaliação mais acurada, por meio de US ou elastografia (Santos *et al.*, 2022).

No presente estudo, verificou-se que o ELF conseguiu identificar os graus de fibrose mais avançados, sendo relevante na identificação dos pacientes em risco de complicações, podendo ser utilizado com essa finalidade. Portanto, na prática médica em zonas endêmicas para EM, a dosagem do ELF acima de 8,75 seria indicativa de padrões mais avançados de FPP (D, E ou F) e consequentemente de hipertensão portal. Esses pacientes com possibilidade de apresentarem varizes gastresofágicas e HDA deverão ser encaminhados para Centros de referência, onde serão mais bem avaliados e tratados adequadamente.

As limitações deste estudo foram associadas a baixa quantidade de pacientes sem FPP (padrão A+B) e com FPP muito avançada (padrão F), o que pode ter interferido na análise estatística. Embora a distribuição dos pacientes tenha obedecido

uma distribuição normal (Gaussiana), com menor número de casos nas pontas da curva, o ELF foi capaz de separar os pacientes sem FPP ou com FPP duvidosa (padrão A+B) dos demais padrões, assim como conseguiu separar aqueles com FPP avançada ou muito avançada (padrão E+F) dos demais com menos FPP. Esta capacidade se torna fundamental nas unidades básicas de saúde, na medida em que o médico dispõe de ferramenta adequada para fazer a triagem dos casos mais graves.

Não se encontram na literatura outros estudos publicados que avaliem o desempenho do ELF em pacientes com EM. Este foi o primeiro estudo que associou valores do ELF a padrões de FPP pela classificação de Niaméy, por meio do US, revelando resultados promissores, visto que o ELF apresentou progressão do seu valor numérico de acordo com a progressão do padrão da FPP.

Conclusão

O ELF demonstrou potencial como ferramenta na avaliação da presença e do padrão da FPP em pacientes com EM, sendo capaz de diferenciar aqueles com pouca fibrose dos que apresentam fibrose moderada ou avançada. Sugere-se que novos estudos sejam realizados, ampliando o número de pacientes e comparando o ELF com outros índices sorológicos de fibrose hepática na esquistossomose mansoni.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Siemens Healthcare Diagnósticos Ltda. por fornecerem todo o material necessário para a execução e análise do índice ELF.

Contribuição dos autores

TRD e BAVMS realizaram a coleta de dados. DGTN realizou a análise estatística.

BDA, MCNL, DALC e LPE supervisionaram o projeto. TRD e MCA escreveram o rascunho do manuscrito. Todos os autores revisaram e consentiram com o formato final manuscrito.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não apresentam conflito de interesses financeiros ou pessoais que possam ter influenciado na construção do artigo.

Referências:

Andrade, A.L.S.S., Zicker, F. (org), 1997. Métodos de Investigação Epidemiológica em Doenças Transmissíveis, [s.l.], Organização Pan-americana da Saúde; Fundação Nacional de Saúde/Centro Nacional de Epidemiologia.

Andrade, Z. A., 2004. Schistosomal Hepatopathy. Mem Inst Oswaldo Cruz, 99, 51-57. <https://memorias.ioc.fiocruz.br/article/3568/schistosomal-hepatopathy> (accessed 15 Aug 2023)

Barreto, A.V.M.S., Alecrim, V.M., Medeiros, T.B., Domingues, A.L.C., Lopes, E.P., Martins, J.R.M., Nader, H.B., Diniz, G.T.N., Montenegro, S.M.L., Morais, C.N.L., 2017. New index for the diagnosis of liver fibrosis in Schistosomiasis mansoni. Arq Gastroenterol, 54 (1), 51-56. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.2017v54n1-10>.

Barreto, A.V.M.S., Domingues, A.L.C, Diniz, G.T.N., Cavalcanti, A.M.S., Lopes, E.P., Montenegro, S.M.L., Morais, C.N.L., 2022. The Coutinho index as a simple tool for screening patients with advanced forms of Schistosomiasis mansoni: a validation study. Transactions of Trans R Soc Trop Med Hyg, 116 (1), 19-25. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trab040>.

Buckholz, A. P., Brown, R. S., 2023. Noninvasive Fibrosis Testing in Chronic Liver Disease Including Caveats. Clinics in Liver Disease, 27 (1), 117-131. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.008>.

Domingues, A. L. C., 2008. Diagnóstico por Imagem, in: Carvalho, O. S., Coelho, P. M. Z., Lenzi, H. L. (orgs.), *Schistosoma mansoni e Esquistossomose: uma visão multidisciplinar*. Fiocruz, Rio de Janeiro, pp. 927-961.

Domingues, A.L.C., Ferraz, A.A.B., 2012. Doença Hepática Esquistossomótica, in: Coelho, J.C. (org), *Aparelho Digestivo: clínica e cirurgia*, fourth ed. Atheneu, São Paulo, pp. 1559- 1575.

Domingues, A.L.C., Medeiros, T.B., Lopes, E.P.A., 2011. Ultrasound versus biological markers in evaluation of periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 106 (7), 802-807. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000700004>.

Gomes, E.C.S., Domingues A.L.C., Barbosa C.S., 2017. Esquistossomose: manejo clínico e epidemiológico na atenção básica, Fiocruz Pernambuco, Recife.

Gunda, D.W., Kilonzo, S.B., Manyiri, P.M., Peck, R.N., Mazigo, H.D., 2020. Morbidity and Mortality Due to *Schistosoma mansoni* Related Periportal Fibrosis: Could Early Diagnosis of Varices Improve the Outcome Following Available Treatment Modalities in Sub Saharan Africa? A Scoping Review. *Trop Med Infect Dis*. 5 (1), 1-12. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010020>.

Hur, M., Park, M., Moon, H.W., Choe, W.H., Lee, C.H., 2022. Comparison of Non-Invasive Clinical Algorithms for Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B to Reduce the Need for Liver Biopsy: Application of Enhanced Liver Fibrosis and Mac-2

Binding Protein Glycosylation Isomer. *Ann Lab Med.* 42 (2), 249-257.

<https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.2.249>.

Kumar, M., George, R., Vaithiyam, V., Sakhuja, P., Dahale, A.S., Dayal, A., Dalal, A., Sonika, U., Sachdeva, S., Kumar, A., 2022. Enhanced Liver Fibrosis Score: Is It Useful for Evaluation of Fibrosis Severity in Chronic Hepatitis C Infection? *Cureus.* 14 (1), 1-6. <https://doi.org/10.7759/cureus.21168>.

Lo, N.C., Bezerra, F.S.M., Colley, D.G., Fleming, F.M., Homeida, M., Kabatereine, N., Kabole, F.M., King, C.H., Mafe, M.A., Midzi, N., Mutapi, F., Mwanga, J.R., Ramzy, R.M.R., Satrija, F., Stothard, J.R., Traoré, M.S., Webster, J.P., Utzinger, J., Zhou, X.N., Danso-Appiah, A., Eusebi, P., Loker, E.S., Obonyo, C.O., Quansah, R., Liang, S., Vaillant, M., Murad, M.H., Hagan, P., Garba, A., 2022. Review of 2022 WHO guidelines on the control and elimination of schistosomiasis. *Lancet Infect Dis.* 22 (11), 327-335. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00221-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00221-3)

Medeiros, T.B., Domingues, A.L.C., Lopes, E.P., Dellavance, A., Andrade, L.E.C., Ferraz, M.L. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score for the Evaluation of Liver Fibrosis in Shistosomiasis Mansoni. Não publicado.

Nascimento, M.A.J., Palomares Filho, G., Andrade, M.L., Reis, A.A.V.O., Baiao, K.M.R., Nascimento, T.V.S.B., Pacheco, M.S., 2018. Correlation among three non-invasive methods (APRI, FIB-4 and transiente elastography) to evaluate liver function and stiffness in patients with viral hepatitis C or schistosomiasis mansoni. *Revista de*

Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology. 47 (2), 100–110.

<https://doi.org/10.5216/rpt.v47i2.53679>

Noya, O., Katz, N., Pointier, J.P., Theron, A., Noya, B.A., 2015. Schistosomiasis in America, in: Franco-Paredes, C., Santos Preciado, J.I. (eds.), *Neglected Tropical Diseases: Latin America and the Caribbean*. Springer, New York, pp. 11-44.

Pinto-Silva, R.A., Queiroz, L.C., Azeredo, L.M., Silva, L.C.S., Lambertucci, J.R., 2010. Ultrasound in schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 105 (4), 479-484. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762010000400021>.

Rasmussen, D.N., Thiele, M., Johansen, S., Kjærgaard, M., Lindvig, K.P., Israelsen, M., Antonsen, S., Detlefsen, S., Krag, A., 2021. Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 75 (5), 1017-1025. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.037>.

Richter, J., Botelho, M.C., Holtfreter, M.C., Akpata, R., El Scheich, T., Neumayr, A., Brunetti, E., Hatz, C., Dong, Y., Dietrich, C.F., 2016. Ultrasound assessment of schistosomiasis. *Z Gastroenterol*. 54 (7), 653-660. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107359>.

Richter, J., Hatz, C., Campagne, G., Bergquist, N.R., Jenkins, J.M. (ed.), 1996. *Ultrasound in Schistosomiasis: A Practical Guide to the Standardized Use of Ultrasonography for the Assessment of Schistosomiasis-related Morbidity*.

UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR), Niamey.

Rosenberg, W.M.C., Voelker, M., Thiel, R., Becka, M., Burt, A., Schuppan, D., Hubscher, S., Roskams, T., Pinzani, M., Arthur, M.J.P., 2004. Serum Markers Detect the Presence of Liver Fibrosis: A Cohort Study. *Gastroenterology*. 127 (6), 1704-1713. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.052>.

Santos, J.C., Pereira, C.L.D., Domingues, A.L.C., Lopes, E.P., 2022. Noninvasive diagnosis of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: A comprehensive review. *World J Hepatol*. 14 (4), 696-707. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i4.696>.

Sharma, C., Cococcia, S., Ellis, N., Parkes, J., Rosenberg, W., 2021. Systematic review: Accuracy of the enhanced liver fibrosis test for diagnosing advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 36 (7), 1788-1802. <https://doi.org/10.1111/jgh.15482>

Simbrunner, B., Marculescu, R., Scheiner, B., Schwabl, P., Bucsics, T., Stadlmann, A., Bauer, D.J.M., Paternostro, R., Eigenbauer, E., Pinter, M., Stättermayer, A.F., Trauner, M., Mandorfer, M., Reiberger, T., 2020. Non-invasive detection of portal hypertension by enhanced liver fibrosis score in patients with different aetiologies of advanced chronic liver disease. *Liver Int*. 40 (7), 1713-1724. <https://doi.org/10.1111/liv.14498>.

Sterling, R.K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M.C., Montaner, J., Sulkowski, M.S., Torriani, F.J., Dieterich, D.T., Thomas, D.L., Messinger, D., Nelson, M., 2006. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 43 (6), 1317-1325.

<https://doi.org/10.1002/hep.21178>.

Vali, Y., Lee, J., Boursier, J., Spijker, R., Löffler, J., Verheij, J., Brosnan, M.J., Böcskei, Z., Anstee, Q.M., Bossuyt, P.M., Zafarmand, M.H., 2020. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 73 (2), 252-262.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.036>.

Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V., Fontaine, H., Pol, S., 2007. FIB-4: Em inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 46 (1), 32-36. <https://doi.org/10.1002/hep.21669>.

Wai, C.T., Greenson, J.K., Fontana, R.J., Kalbfleisch, J.D., Marrero, J.A., Conjeevaram, H.S., Lok, A.S.F., 2003. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 38 (2), 518-526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>.

Wong, V.W.S., Tak, W.Y., Goh, G.B.B., Cheng, P.N., Lawitz, E.J., Younossi, Z.M., Vuppalanchi, R., Younes, Z., Alkhouri, N, Wang, L., Liu, J., Kersey, K., Myers, R.P., Harrison, S.A., Goodman, Z., Trauner, M., Romero-Gomez, M., Anstee, Q.M.,

Nguyen, M.H., Okanou, T., 2023. Performance of Noninvasive Tests of Fibrosis Among Asians, Hispanic, and non-Hispanic Whites in the STELLAR Trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 21 (1), 90-102.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.015>.

Yegin, E.G., Durusoy, S.S., Ozdemir, F.T., Kombak, E.F., Ataizi-Celikel, C., Ozdogan, O.C., 2019. Appraising diagnostic performance of ELF test by pathological staging and digital quantification of liver fibrosis. Ann Hepatol. 18 (6), 833-840. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.06.015>.

Younossi, Z.M., Felix, S., Jeffers, T., Younossi, E., Nader, F., Pham, H., Afendy, A., Cable, R., Racila, A., Younoszai, Z., Lam, B.P., Golabi, P., Henry, L., Stepanova, M., 2021. Performance of the Enhanced Liver Fibrosis Test to Estimate Advanced Fibrosis Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 4 (9), 1-11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23923>.

Zheng, B., Zhang, J., Chen, H., Nie, H., Miller, H., Gong, Q., Liu, C., 2020. T Lymphocyte-Mediated Liver Immunopathology of Schistosomiasis. Front Immunol. 11, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00061>

REFERÊNCIAS

- ABATH, F.G.C. *et al.* Immunopathogenic mechanisms in schistosomiasis: what can be learnt from human studies? **Trends in Parasitology**, [s.l.], v. 22, n. 2, p. 85-91, fev. 2006. DOI 10.1016/j.pt.2005.12.004. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922\(05\)00337-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471492205003375%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922(05)00337-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471492205003375%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 1 ago. 2023.
- ANDRADE, A.L.S.S.; ZICKER, F. (org). **Métodos de Investigação Epidemiológica em Doenças Transmissíveis**, [s.l.], [s.n.], 1997. V. I, p. 28.
- ANDRADE, Z. A. Schistosomal Hepatopathy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, p. 51-57, ago. 2004. Supl. I. Disponível em: <https://memorias.ioc.fiocruz.br/article/3568/schistosomal-hepatopathy>. Acesso em: 1 ago. 2023.
- ANDRADE, Z.A. A Patologia da Esquistossomose Humana. *In*: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z; LENZI, H. L. (Ed.). **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008. P.547-568.
- AZEREDO, L.M. Diagnóstico diferencial: Cirrose x Esquistossomose. **Boletim Informativo do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Comissão de Ultrassonografia**, São Paulo, ano 6, n. 10, p. 4-6, ago. 2015.
- BAMBER, J. *et al.* EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. **Ultraschall Med**, New York, v. 34, n. 2, p. 169-184, abr. 2013. DOI 10.1055/s-0033-1335205. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1335205>. Acesso em: 1 ago. 2023.
- BARRETO, A.V. M. S. *et al.* New index for the diagnosis of liver fibrosis in Schistosomiasis mansoni. **Arq Gastroenterol**, [s.l.], v. 54, n. 1, p. 51-56, jan./mar. 2017. DOI 10.1590/S0004-2803.2017v54n1-10. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/WXwy3kGLQ4tPrcZFnsGnyvP/#>. Acesso em: 1 ago. 2023.
- BARRETO, A. V. M. S. *et al.* The Coutinho index as a simple tool for screening patients with advanced forms of *Schistosomiasis mansoni*: a validation study. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, [s.l.], v. 116, ed. 1, p. 19-25, jan. 2022. DOI 10.1093/trstmh/trab040. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/116/1/19/6174398?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 1 ago. 2023.
- BOTA, S. *et al.* How useful are ARFI elastography cut-off values proposed by meta-analysis for predicting the significant fibrosis and compensated liver cirrhosis? **Med Ultrason**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 200-205, jun. 2015.

BOURSIER, J. *et al.* Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. **Hepatology**, [s.l.], v. 57, n. 3, p. 1182-1191, mar. 2013. DOI 10.1002/hep.25993. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.25993>. Acesso em: 1 ago. 2023.

BUCKHOLZ, A. P.; BROWN, R. S. Noninvasive Fibrosis Testing in Chronic Liver Disease Including Caveats. **Clinics in Liver Disease**, New York, v. 27, n. 1, p. 117-131, fev. 2023. ISSN 1089-3261. ISBN 9780323961325. DOI 10.1016/j.cld.2022.08.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089326122000721>. Acesso em: 1 ago. 2023.

CAI, P. *et al.* MicroRNA-Gene Expression Network in Murine Liver during *Schistosoma japonicum* Infection. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 8, n. 6, p. 1-12, jun. 2013. DOI 10.1371/journal.pone.0067037. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067037>. Acesso em 1 ago. 2023.

CASTÉRA, L. *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 128, n. 2, p. 343-350, fev. 2005. DOI 10.1053/j.gastro.2004.11.018. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(04\)02029-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.gastrojournal.org%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(04)02029-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.gastrojournal.org%2F). Acesso em: 1 ago. 2023.

CASTÉRA, L. *et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. **Hepatology**, [s.l.], v. 51, n. 3, p. 828-835, mar. 2010. DOI 10.1002/hep.23425. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23425>. Acesso em: 1 ago. 2023.

CASTÉRA, L. Intérêt de l'élastométrie (FibroScan®) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. **Gastroenterol Clin Biol**, [s.l.], v. 31, n. 5, p. 524-530, maio 2007. [Use of elastometry (FibroScan) for the non-invasive staging of liver fibrosis]. DOI 10.1016/S0399-8320(07)89422-X. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S039983200789422X?via%3DiHub>. Acesso em: 1 ago. 2023.

DOMINGUES, A. L. C. Diagnóstico por Imagem. In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. (org.). **Schistosoma mansoni e Esquistossomose**: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008. P. 927-961.

DOMINGUES, A.L.C. *et al.* Markers of hepatic fibrosis in *S. mansoni*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 7, p. 802-807, nov. 2011.

DOMINGUES, A. L. C.; FERRAZ, A. A. B. Doença Hepática Esquistossomótica. In: COELHO, J. C. (org.). **Aparelho Digestivo**: clínica e cirurgia. 4. Ed. São Paulo: Atheneu, 2012. P. 1559- 1575.

DOMINGUES, A. L. C.; MEDEIROS, T. B. de; LOPES, E. P. de A. Ultrasound versus biological markers in evaluation of periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 7, p. 802-807, nov. 2011. DOI 10.1590/S0074-02762011000700004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/DgxCZFZZYrBhNQGKPXWG4Hk/?lang=en#>. Acesso em: 1 ago. 2023.

FOUCHER, J. *et al.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. **Gut**, [s.l.], v. 55, n. 3, p. 403-408, 2006. DOI 10.1136/gut.2005.069153. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/55/3/403>. Acesso em: 1 ago. 2023.

GBD 2016 DALYS AND HALE COLLABORATORS. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, [s.l.], v. 390, n. 10100, p. 1260-1344, set. 2017. DOI 10.1016/S0140-6736(17)32130-X. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32130-X/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32130-X/fulltext#%20). Acesso em: 1 ago. 2023.

GLEN, J. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. **BMJ**, [s.l.], v. 354, n. 4428, 2016. DOI 10.1136/bmj.i4428. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/354/bmj.i4428>. Acesso em: 1 ago. 2023.

GOMES, E.C.S.; DOMINGUES A.L.C.; BARBOSA C.S. **Esquistossomose**: manejo clínico e epidemiológico na atenção básica. Recife: Fiocruz Pernambuco, 2017. 144 p.

HEMMAN, S. *et al.* Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis – a systematic review with special emphasis on anti-fibrotic strategies. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 46, n. 5, p. 955-975, maio 2007. DOI 10.1016/j.jhep.2007.02.003. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(07\)00112-2/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(07)00112-2/fulltext). Acesso em: 1 ago. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Jaboatão dos Guararapes**, c2023. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/jaboatao-dos-guararapes/panorama>. Acesso em: 1 ago. 2023.

LAMBERTUCCI, J. R.; SILVA, L. C. S.; ANTUNES, C. M. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index and blood platelet count are good markers for fibrosis evaluation in schistosomiasis mansoni. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 40, n. 5, p. 599-600, set./out. 2007. [O índice da relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas e a contagem de plaquetas no sangue são bons marcadores de fibrose na esquistossomose mansônica]. DOI 10.1590/S0037-86822007000500023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/tT6Fvg8CXVxjTchDq9yG8sC/?lang=en>. Acesso em: 1 ago. 2023.

LÉDINGHEN, V. de; VERGNIOL, J. Transient elastography (FibroScan). **Gastroenterol Clin Biol**, [s.l.], v. 32, n. 6, p. 58-67, set. 2008. Supl. 1. DOI 10.1016/S0399-8320(08)73994-0. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0399832008739940?via%3Dihub>. Acesso em: 1 ago. 2023.

LIAO, L.Y. *et al.* Acoustic Radiation Force Impulse Elastography of the Liver in Healthy Patients: Test Location, Reference Range and Influence of Gender and Body Mass Index. **Ultrasound Med Biol**, [s.l.], v. 41, n. 3, p. 698-704, mar. 2015. DOI 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.09.030. Disponível em: [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(14\)00665-6/fulltext](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(14)00665-6/fulltext). Acesso em: 1 ago. 2023.

LIMA, L.M.S.T. de B. *et al.* Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with schistosomiasis mansoni. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 114, n. 7, p. 531-537, jul. 2020. DOI 10.1093/trstmh/traa035. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/114/7/531/5850365?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 21 ago. 2023.

LIN, Z.H. *et al.* Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. **Hepatology**, [s.l.], v. 53, n. 3, p. 726-736, mar. 2011. DOI 10.1002/hep.24105. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24105>. Acesso em: 1 ago. 2023.

LO, N.C. *et al.* Review of 2022 WHO guidelines on the control and elimination of schistosomiasis. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 22, n. 11, p. 327-335, nov. 2022. DOI 10.1016/S1473-3099(22)00221-3. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(22\)00221-3.pdf#section-3d6acba1-acea-4be2-8dc9-b7e14e5b6583](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(22)00221-3.pdf#section-3d6acba1-acea-4be2-8dc9-b7e14e5b6583). Acesso em: 1 ago. 2023.

MACHADO, M.M. *et al.* Aspectos ultra-sonográficos da esquistossomose hepatoesplênica. **Radiol Bras**, [s.l.], v. 35, n. 1, p. 41-45, 2002. DOI 10.1590/S0100-39842002000100008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/Gjsdr8Cc8nh9qZPHqZX8JfP/?lang=pt#>. Acesso em: 1 ago. 2023.

MCMANUS, D. P. *et al.* Schistosomiasis. **Nat Rev Dis Primers**, [s.l.], v. 4, p. 1-19, ago. 2018. DOI 10.1038/s41572-018-0013-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0013-8>. Acesso em: 1 ago. 2023.

MEDEIROS, T.B. *et al.* Correlation between platelet count and both liver fibrosis and spleen diameter in patients with *schistosomiasis mansoni*. **Arq Gastroenterol**, [s.l.], v. 51, n. 1, p. 34-38, jan./mar. 2014. DOI 10.1590/S0004-28032014000100008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/7By7d7jxCgqL6FHFpPVWZLv/abstract/?lang=en#>. Acesso em: 1 ago. 2023.

MEDEIROS, T. B. *et al.* Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score for the Evaluation of Liver Fibrosis in Shistosomiasis Mansoni. Não publicado.

MIELE, L. *et al.* Enhanced liver fibrosis test as a reliable tool for assessing fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in a clinical setting. **The International Journal of Biological Markers**, [s.l.], v. 32, n. 4, p. 397-402, out./dez. 2017. DOI 10.5301/ijbm.5000292. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.5301/ijbm.5000292>. Acesso em: 1 ago. 2023.

NOYA, O. *et al.* Schistosomiasis in America. *In*: FRANCO-PAREDES, C.; SANTOS PRECIADO, J. I. (ed.). **Neglected Tropical Diseases**: Latin America and the Caribbean. New York: Springer, 2015. p. 11-44.

PERNAMBUCO. Secretaria da Saúde. Secretaria executiva de Vigilância em Saúde e Atenção Primária. Boletim Técnico Esquistossomose. **Boletim Técnico**, Recife, v. 1, n. 1, p. 1-24, jun. 2023. Disponível em: <https://www.cievspe.com/informacoes-estrategicas>. Acesso em: 1 ago. 2023.

PINTO-SILVA, R. A. *et al.* Ultrasound in schistosomiasis mansoni. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 4, p. 479-484, jul. 2010. DOI 10.1590/S0074-02762010000400021. Disponível em: <https://memorias.ioc.fiocruz.br/article/281/ultrasound-in-schistosomiasis-mansoni>. Acesso em: 1 ago. 2023.

PISCAGLIA, F. *et al.* The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: Current status and future perspectives. **Eur J radiol**, [s.l.], v. 83, n. 3, p. 450-455, mar. 2014. DOI 10.1016/j.ejrad.2013.06.009. Disponível em: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(13\)00326-4/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(13)00326-4/fulltext). Acesso em: 1 ago. 2023.

POYNARD, T. *et al.* Impact of Interferon Alfa-2b and Ribavirin on Progression of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. **Hepatology**, [s.l.], v. 32, n. 5, p. 1131-1137, nov. 2000. DOI 10.1053/jhep.2000.19347. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1053/jhep.2000.19347>. Acesso em: 1 ago. 2023.

QUININO, L.R. de M.; BARBOSA, C.S.; SAMICO, I. O programa de controle da esquistossomose em dois municípios da zona da mata de Pernambuco: uma análise de implantação. **Rev Bras Saude Mater Infant**, [s.l.], v. 10, p. S119-S129, nov. 2010. Supl. 1. DOI 10.1590/S1519-38292010000500011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/SmRQfgStp3dbvTFR8Ltnymt/?lang=pt#>. Acesso em: 1 ago. 2023.

RASMUSSEN, D.N. *et al.* Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 75, n. 5, p. 1017-1025, nov. 2021. DOI 10.1016/j.jhep.2021.05.037. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)00411-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)00411-6/fulltext). Acesso em: 1 ago. 2023.

REGEV, A. *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. **Am J Gastroenterol**, [s.l.], v. 97, n. 10, p. 2614-2618, out. 2002.

RICHTER, J. *et al* (ed.). **Ultrasound in Schistosomiasis: A Practical Guide to the Standardized Use of Ultrasonography for the Assessment of Schistosomiasis-related Morbidity**. Niamey: World Health Organization, 1996. (Second International Workshop. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases).

RICHTER, J. *et al*. Ultrasound assessment of schistosomiasis. **Z Gastroenterol**, New York, v. 54, n. 7, p. 653-660, jul. 2016. DOI 10.1055/s-0042-107359. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-107359>. Acesso em: 1 ago. 2023.

ROSENBERG, W. M. C. *et al*. Serum Markers Detect the Presence of Liver Fibrosis: A Cohort Study. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 127, n. 6, p. 1704-1713, dez. 2004. DOI 10.1053/j.gastro.2004.08.052. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(04\)01553-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.gastrojournal.org%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(04)01553-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.gastrojournal.org%2F). Acesso em: 1 ago. 2023.

RUSTAGI, T.; NEWTON, E; KAR, P. Percutaneous liver biopsy. **Trop Gastroenterol**, [s.l.], v. 31, n. 3, p. 199-212, jul./set. 2010. Disponível em: <http://www.tropicalgastro.com/articles/31/3/Percutaneous-liver-biopsy>. Acesso em: 1 ago. 2023.

SANTOS, J. C. *et al*. Liver ultrasound elastography for the evaluation of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: A cross-sectional study. **PLoS Negl Trop Dis**, San Francisco, v. 12, n. 11, p. 1-9, nov. 2018. DOI 10.1371/journal.pntd.0006868. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006868>. Acesso em: 21 ago. 2023.

SAUCHA, C.V.V.; SILVA, J.A.M. da; AMORIM, L.B. Condições de saneamento básico em áreas hiperendêmicas para esquistossomose no estado de Pernambuco em 2012. **Epidemiol Serv Saúde**, Brasília, v. 24, n. 3, p. 497-506, jul./set. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/Sp9kmjBz9T6nqPwxPC9JG4v/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 1 ago. 2023.

SEBASTIANI, G; ALBERTI, A. Non Invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. **World J Gastroenterol**, Pleasanton, v. 12, n. 23, p. 3682-3694, jun. 2006. DOI 10.3748/wjg.v12.i23.3682. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v12/i23/3682.htm>. Acesso em: 1 ago. 2023.

SILVA, L. C. S. *et al*. Schistosoma mansoni: magnetic resonance analysis of liver fibrosis according to WHO patterns for ultrasound assessment of schistosomiasis-related morbidity. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 4, p. 467-470, jul. 2010. DOI 10.1590/S0074-02762010000400019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/cbdVTrTsmQv8DDDN7JKh8Dd/?lang=en#>. Acesso em: 1 ago. 2023.

STERLING, R. K. *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. **Hepatology**, [s.l.], v. 43, n. 6, p. 1317-1325, jun. 2006. DOI 10.1002/hep.21178. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21178#pane-pcw-figures>. Acesso em: 1 ago. 2023.

VALI, Y. *et al.* Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 73, n. 2, p. 252-262, ago. 2020. DOI 10.1016/j.jhep.2020.03.036. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)30198-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30198-7/fulltext). Acesso em: 1 ago. 2023.

WAI, C. T. *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, [s.l.], v. 38, n. 2, ago. 2003. DOI 10.1053/jhep.2003.50346. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1053/jhep.2003.50346>. Acesso em: 1 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis**: report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization, 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42588>. Acesso em: 1 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Schistosomiasis** - status of schistosomiasis endemic countries: 2021. c2022. Disponível em: https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/sch/sch.html. Acesso em: 1 ago. 2023.

YEGIN, E. G. *et al.* Appraising diagnostic performance of ELF test by pathological staging and digital quantification of liver fibrosis. **Ann Hepatol**, [s.l.], v. 18, n. 6, p. 833-840, nov./dec. 2019. DOI 10.1016/j.aohp.2019.06.015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119322203?via%3Dihub>. Acesso em: 1 ago. 2023.

YOUNOSSI, Z.M. *et al.* Performance of the Enhanced Liver Fibrosis Test to Estimate Advanced Fibrosis Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **JAMA Netw Open**, [s.l.], v. 4, n. 9, p. 1-11, set. 2021. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2021.23923. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784186>. Acesso em: 1 ago. 2023.

XIE, Q. *et al.* The Performance of Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test for the Staging of Liver Fibrosis: A MetaAnalysis. **PLOS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 4, p. 1-12, abr. 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0092772. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092772>. Acesso em: 1 ago. 2023.

ZHENG, B. *et al.* T Lymphocyte-Mediated Liver Immunopathology of Schistosomiasis. **Frontiers in Immunology**, [s.l.], v. 11, p. 1-13, fev. 2020. DOI 10.3389/fimmu.2020.00061. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00061/full>. Acesso em: 1 ago. 2023.

ZWANG, J; OLLIARO, P.L. Clinical Efficacy and Tolerability of Praziquantel for Intestinal and Urinary Schistosomiasis—A Meta-analysis of Comparative and Non-comparative Clinical Trials. **PLoS Negl Trop Dis**, San Francisco, v. 8, n. 11, p. 1-15, nov. 2014. DOI 10.1371/journal.pntd.0003286. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003286>. Acesso em: 1 ago. 2023.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Pesquisa: Avaliação da fibrose hepática na esquistossomose mansônica através do índice ELF (Enhanced Liver Fibrosis) em município da região metropolitana do Recife - PE

Pesquisadora: Rebecca Dantas Thorp

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes (UFPE)

Coorientadora: Dra. Andrea Doria

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **“Avaliação da fibrose hepática na esquistossomose mansônica através do índice ELF (Enhanced Liver Fibrosis) em município da região metropolitana do Recife - PE**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Rebecca Dantas Thorp (Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical. Avenida Professor Moraes Rego, s/n – Bloco “A” Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE. Cidade Universitária 50670-420, Recife – PE. Telefone: (81) 2126-8527. E-mail: rebeccadantas@hotmail.com e está sob a orientação do Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes (e-mail: epalopes@uol.com.br / (81) 2126-3723) e co-orientação da Dra. Andrea Doria (e-mail: andreadoriabatista@gmail.com / (81) 2126-3723).

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Esta pesquisa tem como objetivo estudar pacientes com esquistossomose, diferenciando os graus de lesão no fígado através da análise dos exames de ultrassonografia hepático (Exame de imagem não invasivo, que será possível ter imagens do fígado sem causar dor ou ferimentos) juntamente com a análise de suas enzimas hepáticas através do exame laboratorial de sangue (Exames de sangue que informam como está o funcionamento do fígado). Será necessária a coleta de 10mL de sangue – 2 tubos - de uma veia para realizar os exames laboratoriais. Os materiais que serão utilizados na coleta de sangue são estéreis e descartáveis, para que não haja risco de contaminação.

Será necessária apenas uma coleta de sangue. No entanto, caso haja problemas com a amostra de sangue coletada, como material insuficiente ou quebra de tubos, o senhor (a) será convidado a participar de uma nova coleta. A coleta de sangue no braço poderá acarretar uma leve dor e pequenos hematomas (pequenas manchas arroxeadas causadas pelo pequeno acúmulo de sangue que saiu da veia) contudo, não comprometerá a sua saúde. Para amenizar os riscos, a coleta será realizada por profissionais experientes que tomarão os cuidados necessários para diminuir o risco de que o local onde a veia for mexida fique arroxado e/ou dolorido.

Os benefícios diretos que os participantes terão serão a análise comparativa dos exames avaliando-se sua efetividade na predição de fibrose no fígado, sem custo, e como benefício indireto a contribuição para o desenvolvimento e implementação de um método diagnóstico para fibrose hepática em pacientes com esquistossomose, minimamente invasivo.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados de prontuário coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo e no computador pessoal dos pesquisadores, sob a responsabilidade da pesquisadora Rebecca Dantas Thorp e Prof. Dr. Edmundo Lopes, no endereço (profissional e pessoal da pesquisadora principal) acima informado, pelo período de no mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC/UFPE no endereço: (**Avenida Prof. Moraes Rego, 1235 – 3º Andar - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50670-901, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail:cep.hcpe@ebserh.gov.br**).

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “**Avaliação da fibrose hepática na esquistossomose mansônica através do índice ELF (Enhanced Liver Fibrosis)**” em município da região metropolitana do Recife - PE”, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Recife, _____ de _____ de 202____.

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Testemunha 1

Testemunha 2

APÊNDICE B – ARTICLE SENT TO JOURNAL

Evaluation of liver fibrosis in schistosomiasis mansoni using the ELF (Enhanced Liver Fibrosis) score

Rebecca Dantas Thorp¹, Andrea Dória Batista², Caroline de Araújo Mariz³, George Tadeu Nunes Diniz³, Ana Virgínia Matos Sá Barreto⁴, Clarice Neueschwander Lins de Moraes³, Ana Lúcia Coutinho Domingues^{1,2}, Edmundo Pessoa Lopes^{1,2}

¹Postgraduate Program in Tropical Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.

²Department of Internal Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.

³Aggeu Magalhães Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Recife, Brazil.

⁴Maurício de Nassau University Center, Graças Campus, Recife.

***Corresponding author:** Edmundo Pessoa Lopes

E-mail: epalopes@uol.com.br

ABSTRACT

Introduction: Measuring the pattern of periportal fibrosis (PPF) in schistosomiasis mansoni (SM) is essential for diagnosing portal hypertension. ELF (Enhanced Liver Fibrosis) is capable of quantifying liver fibrosis, but there have been few studies in SM.

Aim: To assess serum ELF levels according to the PPF standards established by the Niamey ultrasound classification (US) in patients with SM.

Patients and Method: A cross-sectional, bidirectional analytical study was carried out with patients from an endemic area (patterns A, B, C and D) and an SM reference outpatient clinic (patterns D, E and F). Clinical data and blood for ELF and US were collected by a single examiner.

Results: Of the 196 patients evaluated, 114 were women with a mean age of 45 ± 15.42 years. They had the following PPF patterns: 18 pattern A+B; 64 pattern C; 56 pattern D; 49 pattern E and 9 pattern F. The median ELF values were higher according to PPF progression in these 5 groups ($p = 0.0021$), respectively: (A+B = 8.36); (C = 8.40); (D = 8.64); (E = 8.99) and (F = 9.75). The ELF was able to differentiate patients without PPF, with mild, moderate and advanced PPF: A+B vs C vs D vs E+F ($P=0.0024$), as well as patients with advanced PPF from those without fibrosis or with moderate fibrosis: A+B vs E+F ($p=0.0464$) and C+D vs E+F ($P=0.0007$). The index was also able to differentiate patients with absent or mild PPF from those with moderate or advanced PPF: A+B+C vs D+E+F ($p = 0.0015$).

Conclusion: The ELF showed great potential as a tool for assessing PPF in SM patients, being able to differentiate those with little fibrosis from those with moderate or advanced fibrosis.

Keywords: Keywords: Schistosomiasis mansoni; Liver fibrosis indices; ELF; Enhanced liver fibrosis; Periportal fibrosis; Niamey classification.

Introduction

Schistosomiasis is considered one of the main causes of fibrogenic liver disease, affecting more than 250 million people worldwide (Lo et al., 2022). Considered a neglected disease, it occurs mainly in low and middle income countries, with relevance the *S. mansoni* species infection in Brazil, the most affected country in the Americas (Noya et al., 2015).

The diagnosis of the presence and intensity of periportal fibrosis (PPF) is fundamental for preventing its complications, especially in patients with more advanced degrees of PPF, who are subject to upper gastrointestinal bleeding (Gunda et al., 2020).

The PPF pattern is related to the host's immune response and the parasite load, causing the formation of granulomas in the portal spaces and the PPF around them (Andrade, 2004; Zheng et al., 2020). Ultrasound (US) assessment of the PPF has become the technique of choice for measuring the PPF pattern in patients with *schistosomiasis mansoni* (SM) (Richter et al., 1996). However, the use of US, in addition to not being available in all health centers, requires a trained and experienced examiner (Richter et al., 2016; Pinto-Silva et al., 2010).

Ultrasound can comprehensively assess the liver parenchyma, identifying portal hypertension (PH), associated liver diseases and splenomegaly (Domingues et al., 2011). In 1996, a reproducible PPF classification was developed in Niamey, using PPF imaging standards ranging from A to F (Richter et al., 1996). It is known that PPF is related to the clinical form of the disease and that it also correlates with portal pressure, such as esophageal varices occurring in patients with more advanced fibrosis (Domingues; Ferraz, 2012; Domingues, 2008).

Another way of assessing liver fibrosis is through direct or indirect markers of fibrosis, used alone or together, known as indices (Buckholz; Brown, 2023). Biological indices are more objective and have high reproducibility and numerical expression (Yegin et al. 2019). They have been widely used in recent years in viral hepatitis and fatty liver disease, which can progress to cirrhosis (Buckholz; Brown, 2023). These indices include APRI, FIB-4 and ELF, which show good correlation with the histological assessment of fibrosis by METAVIR (Wai et al., 2003; Sterling et al., 2006; Vallet-Pichard et al., 2007; Rosenberg et al., 2004).

However, publications on the performance of these biological markers in measuring PPF in SM are scarce (Santos et al., 2022). Some studies have described isolated biomarkers, such as hyaluronic acid and platelet count, for assessing PPF, with Niaméy's classification by ultrasound as the gold standard (Domingues; Medeiros; Lopes, 2011). Nascimento (2018) reported a correlation between the degree of hepatic fibrosis of the APRI and FIB-4 in SM patients in a sample of only 17 patients. More recently, the Coutinho index was described, involving serum alkaline phosphatase levels and platelet count, with good accuracy in differentiating patients without PPF from those with advanced PPF (Barreto et al., 2022).

ELF (Enhanced Liver Fibrosis) is an index that combines three markers in its calculation: hyaluronic acid (HA), tissue inhibitory factor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) and amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP). It has the advantage of analyzing fibrosis through the metabolism of the hepatic cellular matrix in a direct, precise, automatic and reproducible way (Rosenberg et al., 2004). This index has prognostic value in the early stages of hepatitis B and C or autoimmune hepatitis, and is able to predict clinical outcomes better than biopsy (Yegin et al., 2019). In a systematic review including patients with alcoholic liver disease and metabolic

dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), ELF showed excellent performance in identifying advanced fibrosis, making it an alternative to liver biopsy in selected chronic liver disease patients (Sharma et al., 2021). This finding in MASLD was corroborated by a meta-analysis by Vali et al. (2020), showing that ELF has high sensitivity, with a high negative predictive value, especially in the primary care population, with the ability to exclude advanced fibrosis.

This study aims to verify the association between the ELF index and the patterns of periportal fibrosis established by ultrasound based on the Niamey classification in patients with SM.

Patients and Methods

A cross-sectional, bidirectional analytical study was carried out to associate the values obtained using the ELF serological index with the PPF pattern obtained using abdominal US (dependent variable), according to the Niamey classification. Demographic and clinical data were also correlated with the ELF index in patients with *schistosomiasis mansoni*.

This project was approved by the Human Research Ethics Committee of the Hospital das Clínicas de Pernambuco under protocol number CAAE: 57428422.8.0000.8807.

Patients with a diagnosis of SM based on a clinical history of contact with water sources in endemic areas or previous treatment with praziquantel, as well as ultrasound findings of PPF, aged over 18, were included. Patients with active or cured viral hepatitis B or C, metabolic fatty liver disease, alcoholic or drug-induced liver disease, hepatocarcinoma or splenectomized were excluded.

The database of patients selected for the Coutinho index validation project (IAM-FIOCRUZ Ethics Committee: CAAE No. 32468214.0.0000.5190), which involved patients in an endemic area in the municipality of Jaboatão dos Guararapes, without or with milder PPF (patterns A, B, C and D) was utilized (Barreto et al., 2022).

In addition to these patients, patients with more advanced PPF (D, E and F), who were followed up at the Schistosomiasis outpatient clinic at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC-UFPE), were also evaluated. They all met the same inclusion and exclusion criteria for the study and underwent abdominal ultrasound with the same examiner, as well as serum collection.

Demographic and clinical data were collected and upper abdominal ultrasound was performed using a Siemens Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) with a 6C1 MHz transducer. US was always performed by the same experienced operator using the Niamey classification for categorizing PPF. After US, 10 mL of blood was collected from a peripheral vein, centrifuged, aliquoted and frozen at -80° C (193,15 K) in the laboratory of the Aggeu Magalhães Research Institute. The frozen sera were taken to the Central Laboratory of the Real Hospital Português to be measured for the ELF index (Yegin et al., 2019).

Statistical analysis

The data involved in the study was previously evaluated for its parametric or non-parametric approach. The variables involved were tested for normality and homogeneity using the Shapiro-Wilk and Bartlett tests.

The Student's t-test was used when normality was observed in the data, thus evaluating the differences in means. However, when the assumption of normality was violated, the Mann-Whitney test was used to analyze the medians. ANOVA with post

hoc (Tukey's test) was used when the assumption of homogeneity was met, assessing the differences in means. However, when the assumption of homogeneity was violated, the Kruskal-Wallis test with post hoc (Fisher's test) was used to assess the difference in medians.

A 5% significance level was used to confirm the conclusions. The R software (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2020) was used to evaluate the results of the study.

Results

The study included 196 patients, 114 (58.2%) of whom were female, with a mean age of 45.04 years $\pm$ 15.42 years standard deviation (SD). According to Niamey's classification, they had the following PPF patterns: 18 pattern A+B, 64 pattern C, 56 pattern D, 49 pattern E and 9 pattern F. The patients' demographic and clinical data are described in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of 196 patients with schistosomiasis mansoni, distributed into five groups according to the pattern of PPF established by the Niamey classification, using ultrasound.

Characteristics	Group A+ B	Group C	Group D	Group E	Group F
N	18 (9%)	64 (33%)	56 (28%)	49 (25%)	9 (4,6%)
Age (years)* Variation	42,39 ± 13,00 (22 - 66)	38,02 ± 12,02 (18 - 66)	46,46 ± 14,06 (19 - 74)	51,57 ± 14,91 (24 - 79)	55,88 ± 14,79 (32 - 79)
Sex					
• Male (n, %)	9 (50%)	24 (37%)	20 (36%)	23 (47%)	6 (67%)
• Female (n, %)	9 (50%)	40 (63%)	36 (64%)	26 (53%)	3 (33%)
History of UGB	0	3 (10%)	6 (21%)	16 (55,2%)	4 (13,8%)

* Values in mean ± SD; UGB: Upper gastrointestinal bleeding

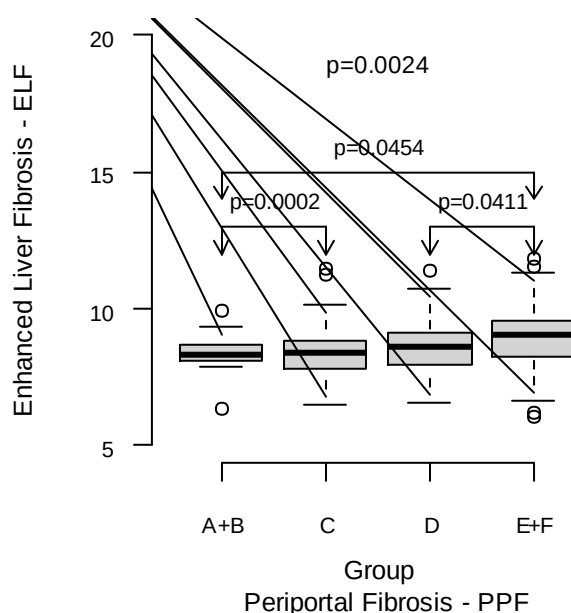
Table 2 shows the serum ELF levels. There was an increase in the median ELF serum level according to the progression of PPF ($p = 0.0021$).

Table 2. ELF levels of 196 patients with schistosomiasis mansoni, distributed into five groups according to the pattern of periportal fibrosis established by ultrasound (Niamey classification), Recife, 2023.

Groups of PPF	Minimum value ELF	Maximum value ELF	Median - ELF*	P-value
A+ B	6,33	9,97	8,36	0,0021
C	6,49	11,45	8,40	
D	6,53	11,42	8,64	
E	6,02	11,80	8,99	
F	8,31	11,52	9,75	

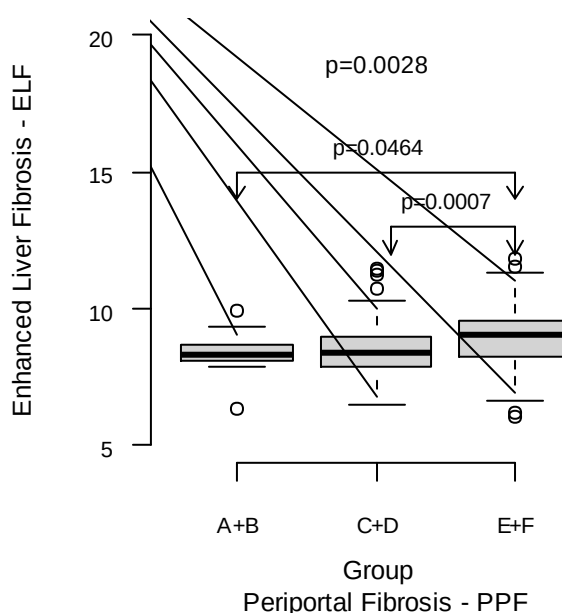
*Values are in median (P25-P75), with Shapiro-Wilk normality test < 0.05 indicating non-parametric distribution of the variables.

Graphic 1 shows the serum ELF levels of 196 SM patients, distributed into four groups according to the pattern of PPF established by the Niamey classification, using US, with an increase according to the progression of PPF. The ELF index was able to differentiate between patients without PPF and those with mild, moderate and advanced PPF: A+B vs C vs D vs E+F ($p = 0.0024$). ELF was able to differentiate patients without PPF from those with mild PPF (A+B vs C) ($p = 0.0002$), as well as differentiating moderate PPF from those with advanced PPF (D vs E+F) ($p = 0.0411$). It also differentiated those without PPF from those with advanced PPF (A+B vs E+F) ($p = 0.0454$).



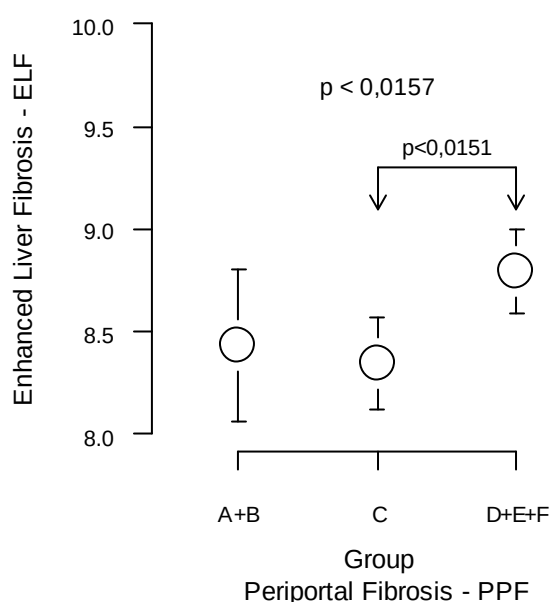
Graphic 1. Serum ELF levels of 196 patients with schistosomiasis mansoni, distributed into four groups (A+B vs C vs D vs E+F) according to the pattern of PPF, established by the Niamey classification, using ultrasound, Recife, 2023.

Graphic 2 shows the serum ELF levels of 196 SM patients, divided into three groups according to the PPF pattern established by the Niamy classification using US, with an increase according to the progression of PPF ($p = 0.0028$). The ELF index was able to differentiate those without PPF from the intermediate and advanced patterns: A+B vs C+D vs E+F ($p=0.0028$). ELF differentiated patients without fibrosis from those with advanced fibrosis: A+B vs E+F ($p=0.0464$), as well as those with intermediate fibrosis from those with advanced PPF: C+D vs E+F ($p=0.0007$). The ELF index was unable to differentiate those without PPF from those with intermediate PPF (pattern A+B from pattern C+D) ($p > 0.05$).



Graphic 2. Serum ELF levels of 196 patients with schistosomiasis mansoni, distributed into three groups (A+B vs C+D vs E+F) according to the pattern of PPF, established by the Niamy classification, using ultrasound, Recife, 2023.

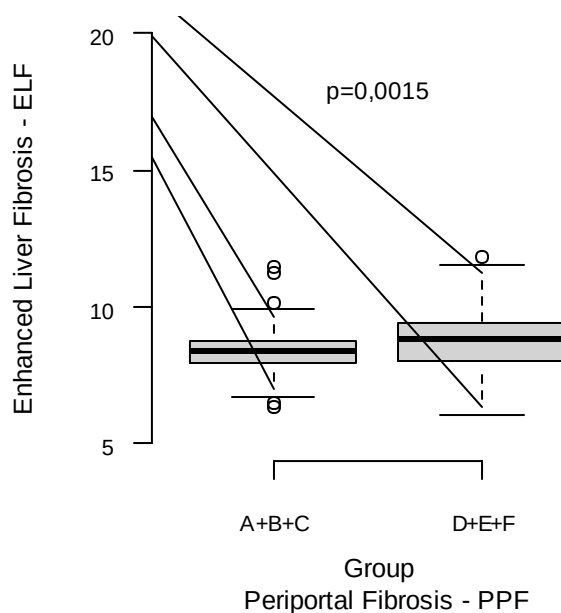
Graphic 3 shows the serum ELF levels of 196 SM patients, distributed into three groups according to the pattern of PPF established by the Niamey classification using US, separating the samples into groups with no PPF, mild PPF and moderate/advanced PPF: A+B vs C vs D+E+F. Once again, ELF was able to distinguish the different fibrosis groups with significance ($p < 0.0157$). There was also a differentiation between the mild fibrosis and moderate/advanced fibrosis groups: C vs D+E+F ($p < 0.0151$).



Graphic 3. Serum ELF levels of 196 patients with schistosomiasis mansoni, distributed into three groups (A+B vs C vs D+E+F) according to the pattern of PPF, established by the Niamey classification, using ultrasound, Recife, 2023.

Graphic 4 shows the serum ELF levels of 196 SM patients, distributed into two groups according to the pattern of PPF established by the Niamey classification, using US, separating the samples into groups with no PPF or mild PPF and moderate and

207 advanced PPF: A+B+C vs D+E+F. The index was able to differentiate patients with
 208 absent or mild PPF from those with moderate or advanced PPF with statistical
 209 relevance: A+B+C vs D+E+F ($p=0.0015$).

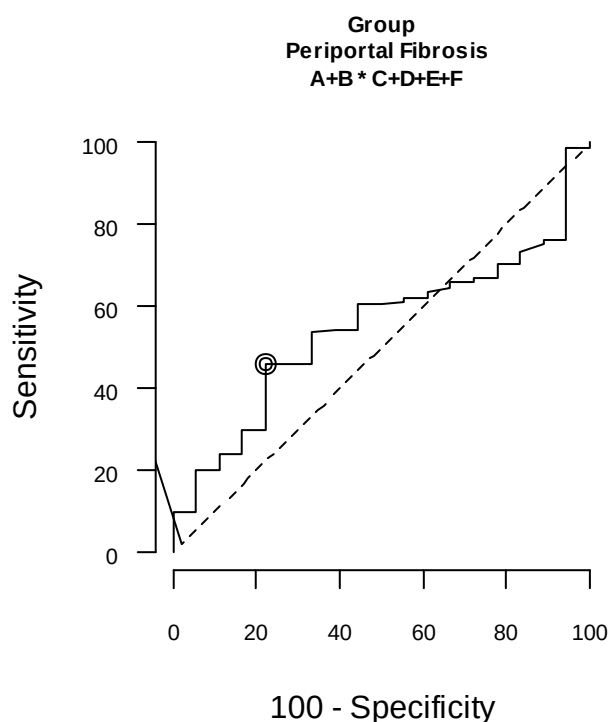


210

211 **Graphic 4.** Serum ELF levels of 196 patients with schistosomiasis mansoni, distributed into
 212 two groups (A+B+C vs D+E+F) according to the PPF pattern, established by the Niamey classification,
 213 using ultrasound, Recife, 2023.

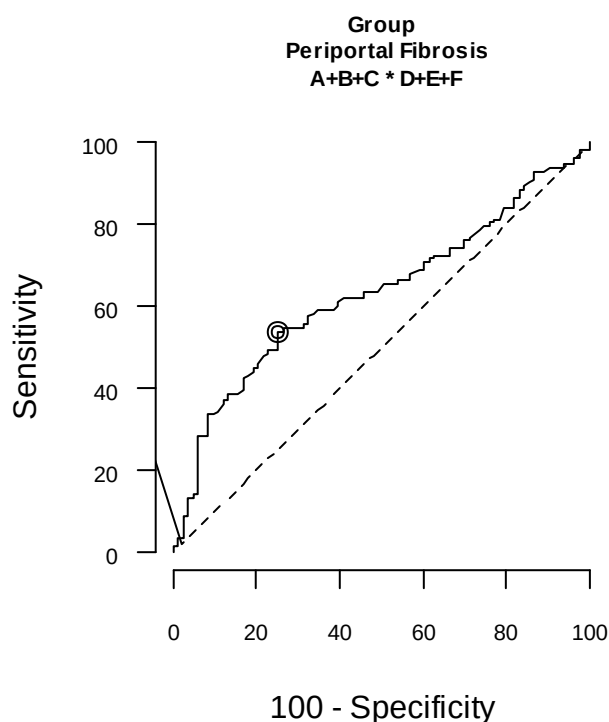
214

215 A ROC (Receiver Operating Characteristics) curve was constructed and the
 216 AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristics) was calculated as a
 217 measure of diagnostic accuracy for identifying PPF. Two groups were divided: without
 218 PPF (A+B) and with PPF (C+D+E+F), obtaining an AUROC=0.548 ($p=0.4894$) (95%
 219 CI; 0.475 - 0.619), with 46.07% sensitivity and 77.78% specificity, using a cut-off point
 220 of $ELF > 8.72$, as shown in Graphic 5.



Graphic 5. AUROC curve representing the serum ELF levels of 196 patients with schistosomiasis mansoni, distributed into two groups (A+B vs C +D+E+F) according to the PPF pattern, established by the Niamey classification, using ultrasound, with the best ELF cut-off point=8.72, Recife, 2023.

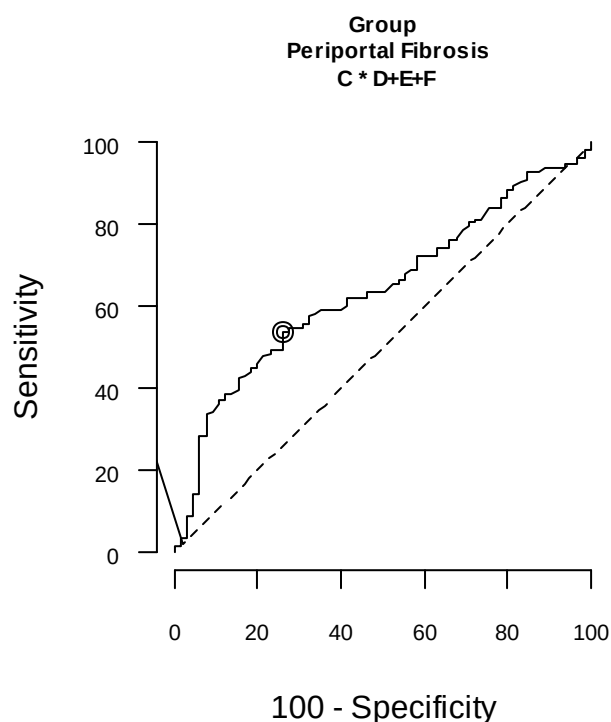
A new ROC curve was constructed and the area under the AUROC curve was calculated as a measure of diagnostic accuracy for identifying PPF. They were again divided into two groups: no PPF or mild PPF (A+B+C) and moderate and advanced PPF (D+E+F), obtaining an AUROC=0.633 ($p=0.0008$) (95% CI; 0.561 - 0.700), with 53.98% sensitivity and 74.7% specificity, using a cut-off point of ELF > 8.75, as illustrated in Graphic 6.



Graphic 6. AUROC curve representing the serum ELF levels of 196 patients with

schistosomiasis mansoni, distributed into two groups (A+B+C vs D+E+F) according to the FPP pattern, established by the Niamey classification, using ultrasound, with ELF=8.75 as the best cut-off point, Recife, 2023.

A ROC curve was constructed and the area under the AUROC curve was calculated as a measure of diagnostic accuracy by analyzing only patients with PPF, separating them into the mild and more advanced forms (C vs D+E+F). An AUROC=0.641 ($p=0.0007$) (95% CI; 0.566-0.711) was observed, with 53.98% sensitivity and 73.85% specificity, for an ELF value > 8.75 , as illustrated in Graphic 7.



Graphic 7. AUROC curve representing the serum ELF levels of 178 patients with schistosomiasis mansoni, distributed into two groups (C vs D+E+F) according to the PPF pattern, established by the Niamey classification, using ultrasound, with ELF=8.75 as the best cut-off point, Recife, 2023.

Discussion

In sight of the precarious infrastructure conditions in regions affected by SM, the aim of this research was to evaluate strategies that can diagnose the pattern of PPF with easily applicable and reproducible biological tests. ELF has demonstrated these characteristics of reproducibility, feasibility and safety in some studies (Sharma et al., 2021; Vali et al. 2020).

ELF was able to detect advanced fibrosis in patients with steatohepatitis associated with metabolic dysfunction (MASH) in a study involving 3,207 patients of multiple ethnicities, with performance comparable to transient elastography and FIB-4 (Wong et al., 2023). The good performance of ELF in the MASLD population was also

described by Younossi et al. (2021) in 829 patients, with similar performance in elderly patients (AUROC 0.74; 95% CI, 0.58-0.87).

In a systematic review, Sharma et al. (2021) demonstrated the accuracy of ELF in diagnosing liver fibrosis in various etiologies of chronic liver disease, such as hepatitis B and C, MASLD, alcoholic liver disease and mixed etiologies, with excellent performance in MASLD (AUROC 0.78-0.97) and alcoholic liver disease (AUROC 0.92-0.94), as well as good performance in viral hepatitis (AUROC 0.69-0.98). However, in a study of 49 patients with chronic hepatitis C virus (HCV), despite predicting the degree of hepatic fibrosis, ELF performed less well than elastography (Kumar et al., 2022). Rasmussen et al. (2021) again compared ELF with hepatic elastography, finding similar accuracy between the tests in a sample of 462 individuals with compensated alcoholic liver disease, recommending the use of ELF as a diagnostic tool in the early stages of alcoholic liver disease or compensated alcoholic cirrhosis.

In 152 patients with chronic liver disease caused by chronic hepatitis B virus (HBV), ELF proved to be a non-invasive marker, replacing the indication for liver biopsy. In this study, the cut-off points used to define the degree of fibrosis were those of the manufacturer, characterizing fibrosis as mild ($\text{ELF} < 7.7$), moderate (ELF between 7.7 and 9.8) and advanced ($\text{ELF} \geq 9.8$) (Hur et al., 2022). In the meta-analysis carried out by Vali et al. (2020), the ELF cut-off points were studied in individuals with MASLD, encompassing 2,265 patients with advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$). When the cut-off point of 7.7 was used, the ELF showed high sensitivity (93%; 95% CI, 0.82-0.98), while raising the cut-off point to 9.8 showed high specificity (86%; 95% CI, 0.77-0.92) (Vali et al., 2020).

These ELF values, especially in relation to specificity, are compatible with those found in the assessment of PPF in our study, with a median finding of 9.75 in very

advanced PPF (grade F). Nevertheless, even in patients without PPF (A+B), the median ELF value was 8.36, above the value that would correlate with mild fibrosis in both MASLD and chronic HBV liver disease (Vali et al., 2020; Hur et al., 2022). Our data on PPF in SM were partly similar to those described by Kumar et al. (2022) in patients with HCV liver disease, with ELF 8.85 for diagnosing significant fibrosis ($F \geq 2$) (89.5% sensitivity) and 9.19 for advanced fibrosis/cirrhosis ($F \geq 3$) (87.5% sensitivity).

In the context of portal hypertension, Simbrunner et al. (2020) evaluated the ELF in a sample of 201 patients with chronic liver disease of different etiologies, with a sample composed mainly of alcoholic liver disease and viral hepatitis. An ELF value ≥ 11.1 identified patients at risk of clinically significant portal hypertension, while $ELF < 10.1$ ruled out $PH \geq 20$ mmHg.

The progression of PPF results in PH and its complications, such as the appearance of gastro-oesophageal varices and upper gastrointestinal bleeding (UGB), the main cause of mortality associated with schistosomiasis (Azeredo, 2015). In our sample, there was a higher frequency of UGB reports in patients with more advanced patterns of PPF, corroborating the finding that the increase in the ELF score occurs according to the progression of the PPF pattern.

Santos et al. (2022), when classifying non-invasive markers for assessing PPF, highlighted the limitation of the APRI as being susceptible to interference from liver comorbidities, while the Coutinho index would require further studies, especially in populations with mild and moderate PPF (Wai et al., 2003; Barreto et al., 2022). They also identified the platelet count and the Coutinho index as the most applicable non-invasive tests for assessing PPF in schistosomiasis, suggesting that they should be

used as screening to identify patients who would require a more accurate assessment by means of US or elastography (Santos et al., 2022).

In the present study, it was found that ELF was able to identify the most advanced degrees of fibrosis, being relevant in identifying patients at risk of complications, and could be used for this purpose. Therefore, in medical practice in areas endemic for SM, ELF levels above 8.75 would be indicative of more advanced patterns of PPF (D, E or F) and consequently portal hypertension. These patients who may have gastroesophageal varices and UGB should be sent to referral centers, where they will be better assessed and treated appropriately.

The limitations of this study were associated with the low number of patients without PPF (pattern A+B) and with very advanced PPF (pattern F), which may have interfered with the statistical analysis. Although the distribution of patients followed a normal distribution (Gaussian), with fewer cases at the ends of the curve, the ELF was able to separate patients without PPF or with doubtful PPF (pattern A+B) from the other patterns, as well as separating those with advanced or very advanced PPF (pattern E+F) from the others with less PPF. This capacity becomes fundamental in primary healthcare units, as the doctor has the right tools to triage the most serious cases.

There are no other published studies in the literature evaluating the performance of the ELF in SM patients. This was the first study to associate ELF values with PPF patterns according to the Niamey classification, using US. The results were promising, as the numerical value progressed in line with the progression of PPF patterns. dos padrões de FPP.

Conclusion

ELF has shown great potential as a tool for assessing PPF in patients with SM, being able to differentiate those with little fibrosis from those with moderate or advanced fibrosis. It is suggested that further studies be carried out correlating ELF with other biomarkers of liver fibrosis in schistosomiasis, using US as a reference.

Acknowledgements

The authors would like to thank Siemens Healthcare Diagnósticos Ltda. for providing all the necessary material for the execution and analysis of the ELF index.

Authors' contribution

TRD and BAVMS carried out the data collection. DGTN carried out the statistical analysis. BDA, MCNL, DALC and LPE supervised the project. TRD and MCA wrote the draft manuscript. All the authors reviewed and consented to the final format of the manuscript.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no financial or personal conflicts of interest that could have influenced the construction of the article.

References:

Andrade, A.L.S.S., Zicker, F. (org), 1997. Métodos de Investigação Epidemiológica em Doenças Transmissíveis, [s.l.], Organização Pan-americana da Saúde; Fundação Nacional de Saúde/Centro Nacional de Epidemiologia.

Andrade, Z. A., 2004. Schistosomal Hepatopathy. Mem Inst Oswaldo Cruz, 99, 51-57. <https://memorias.ioc.fiocruz.br/article/3568/schistosomal-hepatopathy> (accessed 15 Aug 2023)

Barreto, A.V.M.S., Alecrim, V.M., Medeiros, T.B., Domingues, A.L.C., Lopes, E.P., Martins, J.R.M., Nader, H.B., Diniz, G.T.N., Montenegro, S.M.L., Morais, C.N.L., 2017. New index for the diagnosis of liver fibrosis in Schistosomiasis mansoni. Arq Gastroenterol, 54 (1), 51-56. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.2017v54n1-10>.

Barreto, A.V.M.S., Domingues, A.L.C, Diniz, G.T.N., Cavalcanti, A.M.S., Lopes, E.P., Montenegro, S.M.L., Morais, C.N.L., 2022. The Coutinho index as a simple tool for screening patients with advanced forms of Schistosomiasis mansoni: a validation study. Transactions of Trans R Soc Trop Med Hyg, 116 (1), 19-25. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trab040>.

Buckholz, A. P., Brown, R. S., 2023. Noninvasive Fibrosis Testing in Chronic Liver Disease Including Caveats. Clinics in Liver Disease, 27 (1), 117-131. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.08.008>.

- 376 Domingues, A. L. C., 2008. Diagnóstico por Imagem, in: Carvalho, O. S., Coelho, P.
377 M. Z., Lenzi, H. L. (orgs.), *Schistosoma mansoni* e Esquistossomose: uma visão
378 multidisciplinar. Fiocruz, Rio de Janeiro, pp. 927-961.
- 379
- 380 Domingues, A.L.C., Ferraz, A.A.B., 2012. Doença Hepática Esquistossomótica, in:
381 Coelho, J.C. (org), *Aparelho Digestivo: clínica e cirurgia*, fourth ed. Atheneu, São
382 Paulo, pp. 1559- 1575.
- 383
- 384 Domingues, A.L.C., Medeiros, T.B., Lopes, E.P.A., 2011. Ultrasound versus
385 biological markers in evaluation of periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni*.
386 *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 106 (7), 802-807. [https://doi.org/10.1590/S0074-](https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000700004)
387 [02762011000700004](https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000700004).
- 388
- 389 Gomes, E.C.S., Domingues A.L.C., Barbosa C.S., 2017. Esquistossomose: manejo
390 clínico e epidemiológico na atenção básica, Fiocruz Pernambuco, Recife.
- 391
- 392 Gunda, D.W., Kilonzo, S.B., Manyiri, P.M., Peck, R.N., Mazigo, H.D., 2020. Morbidity
393 and Mortality Due to *Schistosoma mansoni* Related Periportal Fibrosis: Could Early
394 Diagnosis of Varices Improve the Outcome Following Available Treatment Modalities
395 in Sub Saharan Africa? A Scoping Review. *Trop Med Infect Dis*. 5 (1), 1-12.
396 <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010020>.
- 397
- 398 Hur, M., Park, M., Moon, H.W., Choe, W.H., Lee, C.H., 2022. Comparison of Non-
399 Invasive Clinical Algorithms for Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B to
400 Reduce the Need for Liver Biopsy: Application of Enhanced Liver Fibrosis and Mac-2

401 Binding Protein Glycosylation Isomer. *Ann Lab Med.* 42 (2), 249-257.

402 <https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.2.249>.

403

404 Kumar, M., George, R., Vaithiyam, V., Sakhuja, P., Dahale, A.S., Dayal, A., Dalal, A.,
405 Sonika, U., Sachdeva, S., Kumar, A., 2022. Enhanced Liver Fibrosis Score: Is It
406 Useful for Evaluation of Fibrosis Severity in Chronic Hepatitis C Infection? *Cureus.* 14
407 (1), 1-6. <https://doi.org/10.7759/cureus.21168>.

408

409 Lo, N.C., Bezerra, F.S.M., Colley, D.G., Fleming, F.M., Homeida, M., Kabatereine,
410 N., Kabole, F.M., King, C.H., Mafe, M.A., Midzi, N., Mutapi, F., Mwanga, J.R., Ramzy,
411 R.M.R., Satrija, F., Stothard, J.R., Traoré, M.S., Webster, J.P., Utzinger, J., Zhou,
412 X.N., Danso-Appiah, A., Eusebi, P., Loker, E.S., Obonyo, C.O., Quansah, R., Liang,
413 S., Vaillant, M., Murad, M.H., Hagan, P., Garba, A., 2022. Review of 2022 WHO
414 guidelines on the control and elimination of schistosomiasis. *Lancet Infect Dis.* 22
415 (11), 327-335. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00221-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00221-3)

416

417 Medeiros, T.B., Domingues, A.L.C., Lopes, E.P., Dellavance, A., Andrade, L.E.C.,
418 Ferraz, M.L. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score for the Evaluation of Liver Fibrosis
419 in Shistosomiasis Mansoni. Não publicado.

420

421 Nascimento, M.A.J., Palomares Filho, G., Andrade, M.L., Reis, A.A.V.O., Baiao,
422 K.M.R., Nascimento, T.V.S.B., Pacheco, M.S., 2018. Correlation among three non-
423 invasive methods (APRI, FIB-4 and transiente elastography) to evaluate liver function
424 and stiffness in patients with viral hepatitis C or schistosomiasis mansoni. *Revista de*

425 Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology. 47 (2), 100–110.

426 <https://doi.org/10.5216/rpt.v47i2.53679>

427

428 Noya, O., Katz, N., Pointier, J.P., Theron, A., Noya, B.A., 2015. Schistosomiasis in

429 America, in: Franco-Paredes, C., Santos Preciado, J.I. (eds.), *Neglected Tropical*

430 *Diseases: Latin America and the Caribbean*. Springer, New York, pp. 11-44.

431

432 Pinto-Silva, R.A., Queiroz, L.C., Azeredo, L.M., Silva, L.C.S., Lambertucci, J.R.,

433 2010. Ultrasound in schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 105 (4), 479-

434 484. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762010000400021>.

435

436 Rasmussen, D.N., Thiele, M., Johansen, S., Kjærgaard, M., Lindvig, K.P., Israelsen,

437 M., Antonsen, S., Detlefsen, S., Krag, A., 2021. Prognostic performance of 7

438 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. *J Hepatol*.

439 75 (5), 1017-1025. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.037>.

440

441 Richter, J., Botelho, M.C., Holtfreter, M.C., Akpata, R., El Scheich, T., Neumayr, A.,

442 Brunetti, E., Hatz, C., Dong, Y., Dietrich, C.F., 2016. Ultrasound assessment of

443 schistosomiasis. *Z Gastroenterol*. 54 (7), 653-660. <https://doi.org/10.1055/s-0042->

444 107359.

445

446 Richter, J., Hatz, C., Campagne, G., Bergquist, N.R., Jenkins, J.M. (ed.), 1996.

447 *Ultrasound in Schistosomiasis: A Practical Guide to the Standardized Use of*

448 *Ultrasonography for the Assessment of Schistosomiasis-related Morbidity*.

UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases (TDR), Niamey.

Rosenberg, W.M.C., Voelker, M., Thiel, R., Becka, M., Burt, A., Schuppan, D., Hubscher, S., Roskams, T., Pinzani, M., Arthur, M.J.P., 2004. Serum Markers Detect the Presence of Liver Fibrosis: A Cohort Study. *Gastroenterology*. 127 (6), 1704-1713. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.08.052>.

Santos, J.C., Pereira, C.L.D., Domingues, A.L.C., Lopes, E.P., 2022. Noninvasive diagnosis of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: A comprehensive review. *World J Hepatol*. 14 (4), 696-707. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i4.696>.

Sharma, C., Cococcia, S., Ellis, N., Parkes, J., Rosenberg, W., 2021. Systematic review: Accuracy of the enhanced liver fibrosis test for diagnosing advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 36 (7), 1788-1802. <https://doi.org/10.1111/jgh.15482>

Simbrunner, B., Marculescu, R., Scheiner, B., Schwabl, P., Bucsics, T., Stadlmann, A., Bauer, D.J.M., Paternostro, R., Eigenbauer, E., Pinter, M., Stättermayer, A.F., Trauner, M., Mandorfer, M., Reiberger, T., 2020. Non-invasive detection of portal hypertension by enhanced liver fibrosis score in patients with different aetiologies of advanced chronic liver disease. *Liver Int*. 40 (7), 1713-1724. <https://doi.org/10.1111/liv.14498>.

Sterling, R.K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M.C., Montaner, J., Sulkowski, M.S., Torriani, F.J., Dieterich, D.T., Thomas, D.L., Messinger, D., Nelson, M., 2006. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 43 (6), 1317-1325.
<https://doi.org/10.1002/hep.21178>.

Vali, Y., Lee, J., Boursier, J., Spijker, R., Löffler, J., Verheij, J., Brosnan, M.J., Böcskei, Z., Anstee, Q.M., Bossuyt, P.M., Zafarmand, M.H., 2020. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 73 (2), 252-262.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.036>.

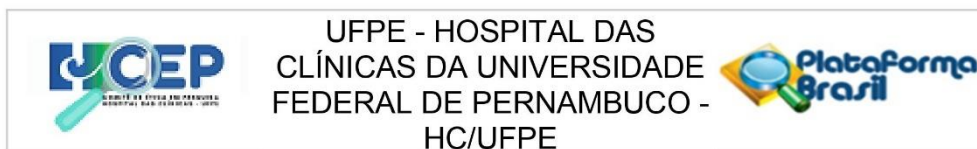
Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V., Fontaine, H., Pol, S., 2007. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 46 (1), 32-36. <https://doi.org/10.1002/hep.21669>.

Wai, C.T., Greenson, J.K., Fontana, R.J., Kalbfleisch, J.D., Marrero, J.A., Conjeevaram, H.S., Lok, A.S.F., 2003. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 38 (2), 518-526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>.

Wong, V.W.S., Tak, W.Y., Goh, G.B.B., Cheng, P.N., Lawitz, E.J., Younossi, Z.M., Vuppalanchi, R., Younes, Z., Alkhouri, N, Wang, L., Liu, J., Kersey, K., Myers, R.P., Harrison, S.A., Goodman, Z., Trauner, M., Romero-Gomez, M., Anstee, Q.M.,

- 498 Nguyen, M.H., Okanou, T., 2023. Performance of Noninvasive Tests of Fibrosis
499 Among Asians, Hispanic, and non-Hispanic Whites in the STELLAR Trials. Clin
500 Gastroenterol Hepatol. 21 (1), 90-102.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.015>.
501
- 502 Yegin, E.G., Durusoy, S.S., Ozdemir, F.T., Kombak, E.F., Ataizi-Celikel, C.,
503 Ozdogan, O.C., 2019. Appraising diagnostic performance of ELF test by pathological
504 staging and digital quantification of liver fibrosis. Ann Hepatol. 18 (6), 833-840.
505 <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.06.015>.
506
- 507 Younossi, Z.M., Felix, S., Jeffers, T., Younossi, E., Nader, F., Pham, H., Afendy, A.,
508 Cable, R., Racila, A., Younoszai, Z., Lam, B.P., Golabi, P., Henry, L., Stepanova, M.,
509 2021. Performance of the Enhanced Liver Fibrosis Test to Estimate Advanced
510 Fibrosis Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 4
511 (9), 1-11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23923>.
512
- 513 Zheng, B., Zhang, J., Chen, H., Nie, H., Miller, H., Gong, Q., Liu, C., 2020. T
514 Lymphocyte-Mediated Liver Immunopathology of Schistosomiasis. Front Immunol.
515 11, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00061>

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP NAP/HC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da fibrose hepática na Esquistossomose mansônica através do escore ELF (Enhanced Liver Fibrosis) em município da região metropolitana do Recife - PE

Pesquisador: REBECCA DANTAS THORP

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57428422.8.0000.8807

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.330.740

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional que se propõe a estimar o grau de fibrose hepática pelo índice ELF (Enhanced Liver Fibrosis) em pacientes com esquistossomose mansônica, correlacionando com os padrões de fibrose periportal observados na ultrassonografia hepática pela classificação de Níamey. Além disso, realização da associação do grau de fibrose avaliado pelo índice ELF com os dados demográficos, clínicos e antecedentes de hemorragia digestiva e correlação entre o grau de fibrose avaliado pelo índice ELF com os achados obtidos pelos índices APRI, FIB-4, GPR e o índice-Coutinho, tendo como padrão de referência a classificação de FPP ultrassonográfica de Níamey.

Objetivo da Pesquisa:

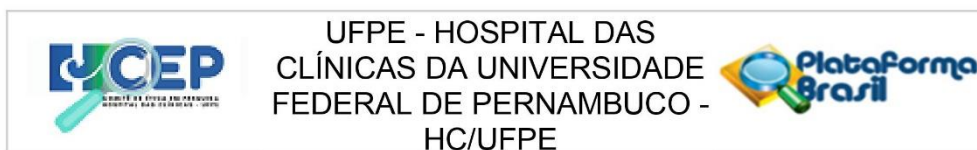
Objetivo Primário:

Estimar o grau de fibrose hepática peri-portal pelo índice ELF em pacientes com esquistossomose mansônica e associar com os padrões observados na ultrassonografia (Classificação de Níamey).

Objetivo Secundário:

Comparar a média do índice ELF com os padrões de FPP ultrassonográficos, sendo utilizada a classificação de Níamey.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.330.740

Associar o grau de fibrose avaliado pelo índice ELF com os dados demográficos, clínicos e antecedentes de hemorragia digestiva.

Correlacionar o grau de fibrose avaliado pelo índice ELF com os achados obtidos pelos índices APRI, FIB-4, GPR e o índice-Coutinho, tendo como padrão de referência a classificação de FPP ultrassonográfica de Niamney.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pacientes serão submetidos a coleta sérica de 20ml, por um flebotomista experiente, e US de abdome superior, exames já realizados de rotina durante o seguimento clínico da EH no ambulatório de esquistossomose do HC. A coleta sérica poderá acarretar uma leve dor e pequenos hematomas, contudo não comprometerá a saúde do pesquisado. Para amenizar os riscos, será realizada por profissionais experientes que tomarão os cuidados necessários para diminuir o risco de hematomas.

Benefícios:

Os benefícios diretos que os participantes terão serão a análise comparativa dos exames avaliando-se sua efetividade na predição de fibrose no fígado, sem custo, e como benefício indireto a contribuição para o desenvolvimento e implementação de um método diagnóstico para fibrose hepática em pacientes com esquistossomose, minimamente invasivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador traz um enfoque a respeito da esquistossomose mansônica (EM), relatando sua distribuição universal e que acomete mais de 70 milhões de pessoas no mundo, constituindo uma das principais causas de doença fibrogênica do fígado. Continua informando que avaliação da presença e intensidade da fibrose periportal (FPP) é primordial na prevenção de suas complicações e que seu diagnóstico permite o desenvolvimento de estratégias de tratamento, acompanhamento da resposta do paciente à terapia, prognóstico, monitoramento das formas clínicas e do risco potencial de complicações em pacientes com a forma grave hepatoesplênica. E que Atualmente, o exame de ultrassonografia (US) é a técnica considerada padrão-ouro para avaliação do padrão de fibrose periportal (FPP) em pacientes com esquistossomose mansoni, porém sua utilização além de não estar

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br



**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 5.330.740

disponível em todos os centros de saúde e, requer examinador treinado e experiente. Faz uma comparação da US com os índices biológicos, os quais mostram-se mais objetivos e independentes do examinador, além de possuírem alta reprodutibilidade e poderem ser quantificados numericamente. Informa que Dentre os índices biológicos, existem os escores séricos indiretos de avaliação da fibrose parenquimatosa, como o APRI e o FIB-4, validados para as hepatites B e C e o GPR, validado para hepatite B na África Oriental. Para avaliação da FPP, dispõe-se do Índice Coutinho, ainda em processo de validação nas diferentes formas de esquistossomose. Contudo, Rosenberg et al. 2004 destacaram a vantagem da análise da fibrose do fígado por meio do metabolismo da matriz celular hepática, de forma direta, precisa, automática e reprodutível. Nesse contexto, o índice Enhanced Liver Fibrosis (ELF) avalia o ácido hialurônico, peptídeo aminoterminal pró-colágeno III (PIIINP) e inibidor tecidual da matriz de metaloproteinases tipo 1 (TIMP-1). Também reflete diretamente o processo patofisiológico da síntese e degradação da matriz extracelular, sendo capaz de monitorar a evolução da fibrose ao longo do tempo. Já foi observada relação da intensidade da FPP, avaliada pelo US, com níveis aumentados de ácido hialurônico. E que, apesar do ELF ser utilizado na avaliação da fibrose na hepatite C, foi demonstrado em estudo piloto com 70 pacientes no Brasil para diferenciar os pacientes com FPP leve (A/B) da forma avançada (E/F). Ressalta que importante lembrar que os pacientes com FPP avançada apresentam maior chance de desenvolverem hemorragia digestiva, considerada a principal causa de mortalidade associada à esquistossomose e importante indicador prognóstico. E termina, justificando que o estudo pretende verificar a associação do índice ELF com os padrões de fibrose periportal estabelecidos pela ultrassonografia em pacientes com EM e com os dados demográficos e antecedentes de hemorragia digestiva, além de comparar os achados obtidos pelos índices APRI, FIB-4, GPR e o índice-Coutinho.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide “Conclusões e Lista de Pendências e Inadequações”.

Recomendações:

Vide “Conclusões e Lista de Pendências e Inadequações”.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br



**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**

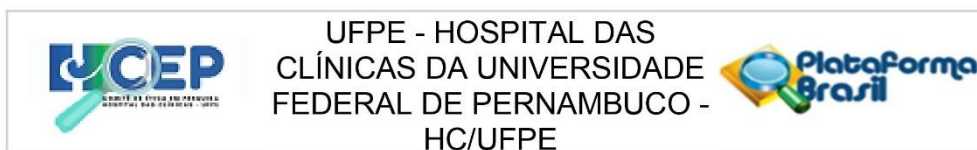


Continuação do Parecer: 5.330.740

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1837382.pdf	01/04/2022 10:32:32		Aceito
Outros	Carta_SEI.pdf	01/04/2022 10:31:55	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_final.pdf	01/04/2022 10:31:20	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Outros	Declaracao_vinculo_PPGMEDTROP.pdf	31/03/2022 17:20:59	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Aggeu.pdf	31/03/2022 17:20:34	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Banco_de_dados_Validacao_indice_Coutinho.pdf	31/03/2022 17:20:12	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Reallab.pdf	31/03/2022 17:19:51	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Gastro.pdf	31/03/2022 17:19:31	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Outros	Lattes_Andrea.pdf	31/03/2022 17:19:09	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Outros	Lattes_Edmundo.pdf	31/03/2022 17:18:55	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Outros	Curriculo_lattes_rebecca.pdf	31/03/2022 17:18:38	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Declaração de concordância	Carta_Anuencia_Esquistossomose.pdf	31/03/2022 15:55:44	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Termo_compromisso_confidencialidade_pesquisador.pdf	31/03/2022 15:55:28	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_word.docx	31/03/2022 15:55:03	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_word.pdf	31/03/2022 15:54:51	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ELF_PROJETO_DEFINITIVO_PLATAFORMA_BRASIL.docx	31/03/2022 15:54:33	REBECCA DANTAS THORP	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ELF_PROJETO_DEFINITIVO_PLATAFORMA_BRASIL.pdf	31/03/2022 15:54:20	REBECCA DANTAS THORP	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br



Continuação do Parecer: 5.330.740

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 04 de Abril de 2022

Assinado por:
Givaneide Oliveira de Andrade Luz
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br