

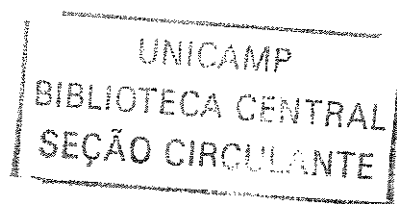
ROZANGELA MARIA DE ALMEIDA FERNANDES WYSZOMIRSKA

**TIMP – 1 (INIBIDOR DE METALOPROTEINASE) E
COLÁGENO TIPO IV EM PACIENTES PORTADORES DE
ESQUISTOSSOMOSE MANSONI SUBMETIDOS A
ESPLENECTOMIA**

CAMPINAS

2005

i



ROZANGELA MARIA DE ALMEIDA FERNANDES WYSZOMIRSKA

**TIMP – 1 (INIBIDOR DE METALOPROTEINASE) E
COLÁGENO TIPO IV EM PACIENTES PORTADORES DE
ESQUISTOSSOMOSE MANSONI SUBMETIDOS A
ESPLENECTOMIA**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Clínica Médica,
área de concentração em Clínica Médica.*

ORIENTADORA: *Profa. Dra. Elza Cotrim Soares*

CO-ORIENTADORA: *Profa. Dra. Maria Aparecida Mesquita*

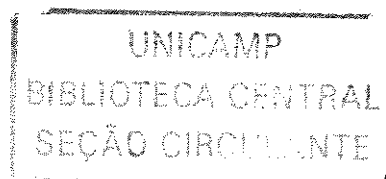
APOIO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS (UFAL)

FAPEAL (FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE
ALAGOAS)

CAMPINAS

2005

iii



UNIDADE	BR
Nº CHAMADA	TIU UNICAMP
	W996t
V	EX
TOMBO	BA 66311
PROC.	16-86-03
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	9/12/05
Nº CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

BIB ID: 3733421

W996t

Wyszomirska, Rozangela Maria de Almeida Fernandes
TIMP-1 (inibidor de metaloproteinase) e colágeno tipo IV em
pacientes portadores de esquistossomose mansoni submetidos a
esplenectomia / Rozangela Maria de Almeida Fernandes
Wyszormiska. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientadores: Elza Cotrim Soares, Maria Aparecida Mesquita
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Esquistossomose. 2. Esquistossomose mansonica. 3. Colágeno
IV. 4. Marcadores biológicos. 5. Fibrose cística. 6. Fígado –
doenças. I. Soares, Elza Cotrim. II. Mesquita, Maria Aparecida. IV.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
V. Título.

(slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA

ORIENTADORA: Profa. Dra. Elza Cotrim Soares

DATA: 09/05/2005

Membros:

1. Profa. Dra. Elza Cotrim Soares _____

2. Profa. Dra. Edna Strauss _____

3. Prof. Dr. Edison Roberto Parise _____

4. Prof. Dr. Jose Murilo Rubilota Zeitune _____

Prof. Dr. Rogério Antunes Pereira _____

200525130

DEDICATÓRIA

*Aos meus filhos, Djalma, Ignez e Lygia, queridos
companheiros de jornada, dedico esse estudo.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Profa. Dra. Elza Cotrim Soares, orientadora dessa tese, mestra e amiga, por ser um ser humano maravilhoso, orientando com segurança, cobrando quando necessário, mas sendo amiga, mãe e irmã na hora da dor.

A Profa. Dra. Maria Aparecida Mesquita (Cida), co - orientadora dessa tese, pela ajuda inestimável nesse estudo, pela alegria, amizade, companheirismo, acolhimento e por dividir conversas e chops comigo, Sonia e às vezes Nancy.

A Nancy Fusae Nishimura pela grande capacidade de estar disponível para os amigos, pela contribuição na realização de exames, ajuda nas referências bibliográficas, ajuda com o inglês, por ouvir e dividir as dúvidas e angústias na travessia desse estudo.

As queridas irmãs campineiras, Vera Nista (Verinha) e Rosangela Airoidi (Danda), por partilharem comigo a maternidade de suas filhas, pela amizade, solidariedade, pela hospitalidade em minhas idas a Campinas, pelo carinho, incentivo e por partilharem comigo a maternidade da Ig, estando tão presentes nos momentos de alegria e de imensa dor.

Ao Dr. Antonio De Biase Wyszomirski, querido irmão que a vida me presenteou, pela presença ao compartilhar a dor e alegria com nossos filhos, aprendendo a nos amar com carinho, respeito e solidariedade.

A todos os amigos que me acompanham nessa jornada terrestre, pelo carinho, solidariedade e incentivo.

Aos meus pais (Djalma e Inês) e minhas irmãs (Ângela e Marlúcia) por existirem, por estarem presentes em minha vida em todos os momentos, me apoiando, me protegendo e iluminando minha vida.

Aos meus filhos, Djalma, Ignez e Lygia, fontes inesgotáveis de amor, mesmo em dimensões diferentes. Aprendi com vocês o sentido de amar incondicionalmente.

A Deus e aos amigos que estão em outras dimensões nos protegendo e ajudando, agradeço a existência do Universo em toda sua complexidade e a oportunidade de crescimento e enriquecimento nessa travessia, colocando ao meu lado pessoas tão especiais.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Hepatologia do Gastrocentro/UNICAMP, em especial a Nancy Fusae Nishimura, Natália Hifumi Hara e Derci Lopes Ricci, pela amizade e colaboração na realização de exames.

Ao estatístico Dr. Hellymar Machado pela atenção no atendimento e disponibilidade em atender nossas solicitações.

Ao Coordenador da sub-comissão de Pós-Graduação em Clínica Médica, Prof. Dr. José Antonio Gontijo, pela contribuição na aquisição de kits utilizados nesse estudo.

A querida amiga Profa. Dra. Sonia Letícia Lorena, pela solidariedade, amizade e disponibilidade em ouvir, cooperar e estar sempre próxima.

Aos amigos, funcionários e colegas do HUPAA/UFAL, Departamento de Clínica Médica e Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal de Alagoas, pela carinhosa amizade e ajuda no desenvolvimento desse projeto.

A Profa. Dra. Celina Maria Costa Lacet, pela amizade carinhosa, ajuda na triagem de pacientes, ajuda na correção da tese e pelo privilégio da convivência harmônica de trabalho.

Aos Prof. Mestre João Batista Neto e Prof. Francisco de Oliveira, pela amizade, ajuda na triagem de pacientes e realização de cirurgias.

A Profa. Mestra Maria do Carmo Vasconcelos Balawani (Cau), amiga querida, pela ajuda nas referências, contribuição com a realização do estudo histológico, contribuição com as imagens e pelo ser humano que é, ao fazer opções na vida, com amor.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia Clínica e Anatomia Patológica, do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas, pela contribuição na coleta de soroteca e realização de biópsia hepática.

Ao querido amigo Dr. Laércio Tenório Ribeiro, sempre atento e solidário, e aos funcionários do serviço de endoscopia digestiva da Universidade Federal de Alagoas, pela cooperação na realização de exames.

Ao querido amigo Dr. Daniel Vêras, pela ajuda na triagem e estadiamento de pacientes, palpites e discussões sobre medicina e vida.

Aos residentes de Clínica Médica (todos) do HUPAA/UFAL pelo carinho, atenção, contribuição no estudo e principalmente por manterem acesa em mim, a chama da alegria de viver, o entusiasmo e o amor à Medicina.

Aos residentes e funcionários da Clínica Cirúrgica do HUPAA/UFAL, pela atenção e contribuição na realização desse estudo.

A FAPEAL, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas, na pessoa de seus funcionários e dirigentes, por terem ido além do financiamento desse trabalho, prestando solidariedade nos momentos de dificuldade por que passei no decorrer desse estudo.

Ao Dr. Telmo Henrique Barbosa de Lima, pelo incentivo, companheirismo e ajuda na correção da tese.

Ao Prof. Dr. André Falcão, pela amizade, estímulo, ajuda nas traduções para o inglês e pelo constante entusiasmo em incentivar a pesquisa e o estudo na UNCISAL.

Aos meus alunos, filhos queridos, por serem uma fonte constante de enriquecimento para minha alma.

Aos indivíduos que participaram nesse estudo, pelo carinho e paciência.

Ode

Para ser grande, sê inteiro: nada

Teu exagera ou exclui.

Sê todo em cada coisa. Põe quanto és

No mínimo que fazes,

Assim em cada lago a lua toda

Brilha, porque alta vive.

Ricardo Reis (Fernando Pessoa)

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	xxxv
ABSTRACT.....	xxxix
1 - INTRODUÇÃO.....	43
1.1 - Dinâmica da matriz extracelular.....	46
1.2 - Fibrose hepática.....	50
1.3 - Papel do baço na fibrose hepática.....	54
2 - OBJETIVOS.....	59
3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	63
3.1 - Critérios de inclusão.....	65
3.2 - Critérios de exclusão.....	66
3.3 - Critérios para o diagnóstico de esquistossomose mansoni.....	66
3.4 - Critérios para indicação de esplenectomia com desconexão azigo-portal.....	67
3.5 - Exames laboratoriais.....	67
3.6 - Endoscopia digestiva alta.....	67
3.7 - Ultra-sonografia de abdome superior.....	68
3.8 - Estudo histológico do fígado e do baço.....	73

3.9 - Determinação do colágeno tipo IV.....	76
3.10 - Determinação de TIMP-1.....	78
3.11 - Análise estatística.....	80
4 - RESULTADOS.....	83
4.1 - Distribuição dos pacientes por faixa etária e por sexo.....	85
4.2 - Exames laboratoriais.....	86
4.3 - Endoscopia digestiva.....	87
4.4 - Resultados da ultra-sonografia de abdômen superior.....	87
4.5 - Estudo histológico do fígado e do baço.....	89
4.6 - Colágeno tipo IV.....	90
4.7 - TIMP-1.....	91
4.8 - Correlação entre os valores de colágeno tipo IV obtidos antes da cirurgia e variáveis contínuas.....	93
4.8.1 - Correlação entre colágeno tipo IV e resultados de exames laboratoriais.....	93
4.8.2 - Correlação entre as diferenças dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório e os resultados de exames laboratoriais.....	94
4.8.3 - Correlação entre colágeno tipo IV e achados de ultra – sonografia...	96
4.8.4 - Correlação entre as diferenças dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório e os achados de ultra-sonografia.....	97

4.8.5 - Correlação entre colágeno tipo IV e fibrose portal à histologia.....	98
4.9 - Correlação entre os valores de TIMP-1 obtidos antes da cirurgia e variáveis contínuas.....	98
4.9.1 - Correlação entre TIMP-1 e resultados de exames laboratoriais.....	98
4.9.2 - Correlação entre as diferenças dos valores de TIMP-1 nos períodos pré-operatório e pós-operatório e os resultados de exames laboratoriais.....	99
4.9.3 - Correlação entre TIMP-1 e achados de ultra-sonografia.....	101
4.9.4 - Correlação entre as diferenças dos valores de TIMP-1 nos períodos pré-operatório e pós-operatório e achados de ultra-sonografia.....	102
4.9.5 - Correlação entre TIMP-1 e fibrose portal à histologia.....	103
4.10 - Correlação entre os níveis séricos de colágeno tipo IV e TIMP-1.....	103
4.11 - Correlação entre espessamento periportal à ultra - sonografia e fibrose periportal à histologia.....	105
4.12 - Ponto de corte para colágeno tipo IV.....	105
5 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	107
6 - CONCLUSÕES.....	119
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123
8 - ANEXOS.....	149

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALB	Albumina
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBc	Anticorpo contra o <i>core</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra antígeno de superfície da hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
AST	Aspartato aminotransferase
BD	Bilirrubina direta
C0	Ausência de varizes de esôfago à endoscopia digestiva
C1	Varizes de fino calibre
C2	Varizes de médio calibre
C3	Varizes de grosso calibre
CV	Coeficiente de variação
DIF. 2	Diferença entre pré – operatório e pós – operatório tardio
DIF. 1	Diferença entre pré – operatório e pós – operatório imediato
EIA	Exame imunoenzimático
EM	Esquistossomose mansoni
EPP	Espessamento periportal
FA	Fosfatase alcalina

GGT	Gamaglutamil transpeptidase
HbsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HGB	Hemoglobina
HIV	Vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
HUPAA/UFAL	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/ Universidade Federal de Alagoas
LD	Lobo direito do fígado
LE	Lobo esquerdo do fígado
LEUC	Leucócitos
MB	Membrana basal
MEC	Matriz extracelular
MMP	Metaloproteinase
OMS	Organização Mundial de Saúde
PLQ	Plaquetas
PO1	Pós – operatório imediato
PO2	Pós – operatório tardio
PRE	Pré – operatório
RNI	
TGFβ-1	Fator de crescimento
TIMP	Inibidor tecidual de metaloproteinase
VP	Veia porta

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 - Distribuição de pacientes portadores de Esquistossomose mansoni por faixa etária.....	85
Tabela 2 - Resultados de exames laboratoriais nos pacientes portadores de esquistossomose mansoni, forma hepato-esplênica.....	86
Tabela 3 - Achados de ultra-sonografia nos 23 pacientes portadores de Esquistossomose mansoni.....	88
Tabela 4 - Níveis séricos de colágeno tipo IV em pacientes portadores de Esquistossomose mansoni.....	90
Tabela 5 - Níveis séricos de TIMP-1 nos pacientes portadores de esquistossomose mansoni.....	92
Tabela 6 - Correlações entre níveis séricos de colágeno tipo IV e resultados de exames laboratoriais.....	93
Tabela 7 - Correlações entre as diferenças dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório imediato e os resultados dos exames laboratoriais.....	94
Tabela 8 - Correlação entre as diferenças dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório tardio e os resultados de exames laboratoriais.....	95
Tabela 9 - Correlações entre colágeno tipo IV e achados de ultra-sonografia.....	96
Tabela 10 - Correlações entre a diferença dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório imediato e achados de ultra-sonografia.....	97

Tabela 11 - Correlações entre a diferença dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório tardio e achados de ultra-sonografia.....	97
Tabela 12 - Correlações entre níveis séricos de TIMP-1 e resultados de exames laboratoriais.....	99
Tabela 13 - Correlações entre as diferenças dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório imediato e os resultados dos exames laboratoriais.....	100
Tabela 14 - Correlação entre as diferenças dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório tardio e os resultados de exames laboratoriais.....	100
Tabela 15 - Correlações entre TIMP-1 e achados de ultra-sonografia.....	101
Tabela 16 - Correlações entre a diferença dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório imediato e achados de ultra-sonografia.....	102
Tabela 17 - Correlações entre a diferença dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório tardio e achados de ultra-sonografia..	102
Tabela 18 - Correlação entre colágeno tipo IV e TIMP-1 no pré-operatório, pós-operatório imediato e tardio.....	104

	<i>Pág.</i>
Figura 1- Espessamento periportal grau 0, detectado através de ultra-sonografia	69
Figura 2 - Espessamento periportal grau 1, detectado através de ultra-sonografia	70
Figura 3 - Espessamento periportal grau 2, detectado através de ultra-sonografia	71
Figura 4 - Espessamento periportal grau 3, detectado através de ultra-sonografia	72
Figura 5 - Fibrose periportal histológica grau I.....	74
Figura 6 - Fibrose periportal histológica grau II.....	75
Figura 7 - Fibrose periportal histológica grau III.....	76
Figura 8 - Curva padrão do colágeno tipo IV.....	78
Figura 9 - Curva padrão de TIMP-1.....	79
Figura 10 - Distribuição de pacientes portadores de Esquistossomose mansoni pelo sexo.....	85
Figura 11 - Resultados de endoscopia digestiva alta segundo o calibre de varizes esofágicas em pacientes portadores de esquistossomose mansoni.....	87
Figura 12 - Espessamento periportal por grau, em pacientes portadores de Esquistossomose mansoni.....	88
Figura 13 - Fibrose portal à histologia em 20 pacientes portadores de Esquistossomose mansoni.....	89
Figura 14 - Comparação dos níveis séricos de colágeno tipo IV entre os tempos pré – operatório (PRÉ), pós-operatório imediato (PO1) e pós-operatório tardio (PO2).....	91

Figura 15 - Comparação entre os valores de TIMP-1 nos tempos pré-operatório (PRE), pós-operatório imediato (PO1) e pós-operatório tardio (PO2)	92
Figura 16 - Correlação entre a diferença dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório tardio e a contagem de plaquetas..	96
Figura 17 - Correlação entre os níveis séricos de colágeno tipo IV e graus de fibrose portal à histologia.....	98
Figura 18 - Correlação entre a diferença dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório tardio e níveis séricos de fosfatase alcalina.....	101
Figura 19 - Correlação entre os níveis séricos de TIMP-1 e graus de fibrose portal à histologia.....	103
Figura 20 - Correlação entre os níveis séricos de colágeno tipo IV e TIMP-1 no pós-operatório imediato.....	104
Figura 21 - Correlação entre graus de espessamento periportal à ultra-sonografia e graus de fibrose portal à histologia.....	105
Figura 22 - Curva ROC para colágeno tipo IV.....	106

RESUMO

A fibrose hepática resulta de um desequilíbrio entre deposição e remoção de componentes da matriz extracelular, sendo sua degradação mediada por metaloproteinases, e estas são reguladas por inibidores fisiológicos (TIMPs). Alterações no baço de indivíduos portadores de esquistossomose mansoni poderiam contribuir para a acentuação da fibrose hepática bem como da ativação de TIMPs, não estando esses aspectos totalmente esclarecidos. O objetivo desse estudo foi avaliar o comportamento de marcadores séricos de fibrose hepática, o TIMP-1 e o colágeno tipo IV em pacientes portadores da forma hepatoesplênica da Esquistossomose mansoni submetidos à esplenectomia. Foram incluídos 24 pacientes com idade que variou de 14 a 61 anos ($36,92 \pm 13,59$ anos), sendo 17 do sexo masculino e sete do sexo feminino. Os níveis séricos de TIMP-1 e colágeno IV foram determinados por método imunoenzimático sanduíche (EIA), no pré-operatório (PRÉ), e nos 2º (PO1) e 60º (PO2) dias após esplenectomia. Antes da esplenectomia, os níveis séricos do colágeno tipo IV e do TIMP-1 estavam elevados ($175,04 \pm 112,84$ ng/ml e $812,56 \pm 861,31$ ng/ml, respectivamente). Após esplenectomia, a média dos valores de colágeno tipo IV revelou uma diminuição significativa da média dos valores, em relação ao PO1 ($113,98 \pm 73,38$ ng/ml; $p = 0,039$) e em relação ao PO2 ($109,53 \pm 36,1$ ng/ml; $p = 0,015$). Níveis séricos de TIMP-1 também mostraram uma significativa diminuição em relação ao PO1 ($245,08 \pm 363,08$ ng/ml; $p = 0,008$) e PO2 ($108,77 \pm 112,05$ ng/ml; $p = 0,001$). Em adição, não foi encontrada diferença significativa entre níveis séricos de PO1 e PO2, tanto para colágeno tipo IV ($p = 0,061$) como para TIMP-1 ($p = 0,145$). Os nossos resultados mostram que após esplenectomia, ocorreu diminuição do TIMP-1 e do colágeno tipo IV, que persistiu até o 60º dia. Estes resultados sugerem que o baço parece desempenhar um papel na regulação da fibrose hepática.

ABSTRACT

Hepatic fibrosis is a dynamic process that results in a net accumulation of extracellular matrix proteins and altered matrix degradation regulated by a family of enzymes called the matrix metalloproteinases and their inhibitors (TIMPs). The role of the spleen in the process of liver fibrosis in schistosomiasis still needs clarification. The aim of this study was to assess the effect of splenectomy on serum levels of two markers of fibrosis, type IV collagen and TIMP-1, in patients with schistosomiasis mansoni. Twenty-four patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni participated in the study. Type IV collagen and TIMP-1 serum levels were measured preoperatively, and after two (PO1) and 60 days (PO2) of spleen removal. Before splenectomy, both type IV collagen and TIMP-1 serum levels were elevated ($175,04 \pm 112,84 \text{ ng/ml}$ e $812,56 \pm 861,31 \text{ ng/ml}$, respectively). After splenectomy, the levels of type IV collagen showed a significant decrease in relation to the preoperative values both in PO1 ($113,98 \pm 73,38 \text{ ng/ml}$; $p = 0,039$) and PO2 ($109,53 \pm 36,1 \text{ ng/ml}$; $p = 0,015$). Serum levels of TIMP-1 also showed a significant decrease in relation to the preoperative values both in PO1 ($245,08 \pm 363,08 \text{ ng/ml}$; $p = 0,008$) and PO2 ($108,77 \pm 112,05 \text{ ng/ml}$; $p = 0,001$). There was no difference between PO1 and PO2 values for each serum marker. In conclusion, splenectomy in schistosomal patients was associated to a decrease in serum markers of fibrosis levels, which persisted for at least 60 days. These results suggest that the spleen may play a role in the extracellular matrix production, and therefore may contribute to liver fibrosis in schistosomiasis mansoni.

1 - INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansoni (EM) ao lado da cirrose hepática tem recebido grande atenção dos investigadores. É a doença parasitária de maior prevalência no mundo, responsável por 500.000 mortes por ano (CAPRON, 1992). No Brasil constitui-se em um dos mais relevantes problemas de saúde pública, em razão de sua presença em extensas áreas do território brasileiro, do grande número de doentes (entre dez e quinze milhões de indivíduos) e da existência de formas graves que evoluem com hipertensão portal (COUTINHO, 1968; PRATA, 1975; COUTINHO e DOMINGUES, 1993; ANDRADE et al., 1992). Foi estimado que 30 milhões de brasileiros apresentassem risco de adquirir esquistossomose (WHO, 1996).

A infestação pelo parasita é seguida pela fixação do verme adulto nas veias mesentéricas, onde iniciam sua oviposição. Alguns ovos são carregados pelo fluxo portal para o espaço porta, provocando reações de hipersensibilidade (COUTINHO e DOMINGUES, 1993). A alteração inicial é uma reação imunológica intermediada por citocinas, como forma de proteção do hospedeiro (ANDRADE e WARREN, 1964; VAILLANT et al., 2001), induzindo a seguir a formação de granulomas, que são ricos em eosinófilos e fibras de colágeno (CHEEVER et al., 1994; CHIARAMONTE et al., 1999).

A doença em geral acomete indivíduos jovens, em plena fase produtiva profissional, manifestando-se sob diferentes formas clínicas (ANDRADE e BINA, 1983), desde uma fase aguda, que usualmente passa despercebida até uma fase crônica. Nesta, a evolução clínica apresenta-se em sua maioria sob formas leves, com pacientes na sua maior parte, assintomáticos, ou apresentando manifestações gastrintestinais, (forma intestinal e hepatointestinal). Cinco a 10% dos indivíduos evoluem para a forma hepatoesplênica, com deposição de fibrose periportal e conseqüente desenvolvimento de hipertensão portal e suas complicações (COUTINHO, 1968; CHEN e MOTT, 1988; LIMA et al., 1991; DOMINGUES e DOMINGUES, 1994; EL-GAREM, 1998). A fibrose periportal expande-se pelo lóbulo hepático, inclusive entre os hepatócitos, havendo também hiperplasia de células de Kupffer (EL-GAREM, 1998).

A principal causa de mortalidade é a hemorragia digestiva, por ruptura de varizes esofágicas, que ocorre em 12 a 52% dos casos (CORNET et al., 1980; KELNER et al., 1982; ABRANTES et al., 1983; CURY, 1989).

O tratamento da infecção pode ser obtido através de dose única de oxamniquina, que age lesando o tegumento dos vermes, principalmente os machos e o aparelho reprodutor das fêmeas (PASSOS e AMARAL, 1998) e o praziquantel, que age produzindo contração imediata da musculatura do parasita seguida de paralisação espástica (DOMINGUES, 1986; EL-GAREM, 1998), havendo, a possibilidade de regressão ou involução do quadro clínico induzida pelo tratamento medicamentoso (ANDRADE e GRIMAUD, 1988; ZWINGENBERGER et al., 1990; KRESINA et al., 1994). Entretanto esse tratamento não previne sistematicamente a instalação de hipertensão portal (BINA, 1977; ZEITUNE et al., 1980).

O tratamento da hipertensão portal é controverso. Várias formas de tratamento são disponíveis, como a terapia medicamentosa com β -bloqueador (LEBREC et al., 1984; BERNARD et al., 1997; D'AMICO et al., 1999), tratamento endoscópico (LAINE et al., 1993; DE FRANCIS e PRIMIGNANI, 1999) e procedimentos cirúrgicos (VASCONCELOS, 1954; WARREN et al., 1967; ABRANTES e DRUMOND, 1995; FERRAZ et al., 2000; FERRAZ et al., 2001). O tratamento medicamentoso na hipertensão portal esquistossômica tem eficácia duvidosa (STRAUSS, 1983; MIES, 1992), sendo atualmente recomendado, em pacientes com antecedentes de hemorragia digestiva, a realização de procedimento cirúrgico associado a procedimento endoscópico (FERRAZ et al., 2001).

1.1 - Dinâmica da matriz extracelular

A fibrose hepática resulta do desequilíbrio entre síntese, degradação e deposição de componentes da matriz extracelular (MEC). Portanto a compreensão dos mecanismos que favorecem a fibrogênese vem sendo baseada no estudo da dinâmica dos componentes de síntese e degradação da matriz (OLASO e FRIEDMAN, 1998; BRENNER et al., 2000).

A matriz extracelular é um determinante ativo da função hepática normal (BISSEL et al., 1987), sendo indispensável para o desenvolvimento de organismos multicelulares. É composta pelo mesmo grupo de componentes, variando as concentrações e associações dos componentes dependendo das necessidades e funções específicas de cada órgão. No fígado contribui para a sustentação da arquitetura lobular e mantém os hepatócitos estáveis e adaptados a novos estímulos (MARTINEZ-HERNANDEZ e AMENTA, 1993a).

A distribuição hepática de componentes da MEC tem características próprias. Na cápsula normal é constituída de uma camada fina, semitransparente, contendo tecido conjuntivo formado por fibras colágenas, reticulares e elásticas em pequena quantidade. As fibras formam septos finos que invadem o parênquima hepático subcapsular, anastomosando - se com os septos do espaço porta. À microscopia comum, observa-se a presença de camada simples de células mesoteliais ligadas a uma delicada MB, contendo laminina, entactina, colágeno tipo IV e perlecano. Abaixo dessa camada, existe uma matriz formada por tiras cruzadas, contendo colágeno tipo I, como sustentação primária, além de fibras e filamentos de colágeno tipo III, V, VI e fibronectina (MARTINEZ-HERNANDEZ e AMENTA, 1993a).

No espaço porta o tecido conjuntivo mostra uma estrutura formada por focos de finas fibras de colágeno, ocasionalmente fibras elásticas, uma MB bem definida e uma população de células mesenquimais, como fibroblastos, células mononucleares, etc. (MARTINEZ-HERNANDEZ e AMENTA, 1993a).

O tecido conjuntivo intralobular é formado por fibras reticulares, que constituem uma rede firmemente entrelaçada, em torno das células hepáticas (MARTINEZ-HERNANDEZ e AMENTA, 1993a). Os sinusóides têm abundantes fenestrações endoteliais, que são aberturas entre as células sinusoidais. Possuem uma MB descontínua, fazendo do sinusóide hepático o ideal para facilitar a troca bidirecional de macromoléculas entre plasma e hepatócitos, sendo o fígado o único órgão epitelial que não impõe barreiras entre o plasma e a superfície epitelial (BURT, 1993; MARTINEZ-HERNANDEZ e AMENTA, 1993a). No espaço de Disse observam-se células sinusoidais (células endoteliais, células de Ito ou estelares e células de

Kupffer), encontrando-se os componentes da matriz distribuídos, não sendo observado, no entanto, uma membrana basal característica entre o leito dos sinusóides e as células do parênquima hepático (BISSEL et al., 1990). Os componentes da MEC, MMP e TIMPs são principalmente produzidos por ativação de células estelares através de citocinas (NAGASE, 1998; BRENNER et al., 2000).

São conhecidas quatro classes de componentes da matriz: colágeno, glicoproteínas, proteoglicano e elastina (SCHUPPAN e HAHN, 1987), sendo descritos vários tipos de colágeno, encontrando-se no fígado os tipos I, III, IV, V e VI (HAHN e SCHUPPAN, 1985). Esses colágenos representam um terço do total de proteína do corpo humano, e 10% do total de proteína do fígado, aumentando significativamente na fibrose hepática (GRESSNER, 1991).

O colágeno tipo IV é o principal componente da membrana basal (MARTINEZ-HERNADEZ e AMENTA, 1993a; LEVAVASSEUR et al., 1995), tendo sido o foco de muitos trabalhos, que evidenciam o seu papel na morfogênese, diferenciação, e na capilarização sinusoidal da fibrose hepática (SCHAFFNER e POPPER, 1963; HAHN et al., 1980).

As glicoproteínas também são elementos chave na estrutura e organização funcional da matriz (HAKAMORI et al., 1984; HYNES, 1985; MARTIN e TIMPL, 1987). A laminina é a glicoproteína mais abundante e melhor caracterizada, tendo sido encontrada em todas as membranas basais estudadas (KLEINMAN et al., 1985; TIMPL et al., 1987; LEVAVASSEUR et al., 1995).

A classificação dos proteoglicanos é baseada no dissacarídeo predominante: sulfato de condroitina, sulfato dermatico, sulfato queratínico, sulfato de heparano e ácido hialurônico. Estão presentes em todas as matrizes de tecido conjuntivo e MB, onde interagem com colágeno e elastina, determinando algumas propriedades biomecânicas dos tecidos (BISSEL et al., 1990; SILVA, 1994)

Os fatores que regulam a produção da MEC podem ser agrupados em solúveis e não solúveis. O fator mais insolúvel é a própria MEC, a qual modula a estrutura e a função dos lipócitos em cultura de células. Entre os fatores solúveis, destacam-se as citocinas (BISSEL et al., 1990; BURT, 1993), sendo o TGF β (fator de crescimento) uma das

citocinas mais importantes na estimulação de células estelares para produzir MEC (CLÉMENT et al., 1993; HOGEMANN e DOMSCHKE, 1993; ANDUS e HOLSTEGE, 1994; BLAZEJEWSKI et al., 1995; AKAHOSHI et al., 2002).

A degradação do colágeno é mediada por proteinases específicas, muitas das quais têm sido caracterizadas como enzimas purificadas e (ou) clonadas pelo DNA (ROJKIND e PÉREZ-TAMAYO, 1983; MURAWAKI et al., 1993; ARTHUR, 1994) sendo as mais conhecidas as MMP, as proteases séricas, a plasmina e a proteinase I (BISSEL et al., 1990; ARTHUR, 1994).

As metaloproteinases (MMP) formam o maior grupo (BISSEL et al., 1990) de proteases que degradam todos os componentes da MEC. Podem ser agrupadas em quatro categorias: collagenases, que degradam as maiores estruturas do colágeno; estromelina, que degradam substratos da MEC; gelatinases que degradam colágenos desnaturados e componentes da membrana basal e metaloproteinases tipo membrana que podem digerir colágenos e outras MMP (KIESEIER et al., 1999; ELLERBROEK e STACK, 1999; LI et al., 2000; SPINALE et al., 2000). Uma outra metaloproteinase, chamada MMP-12, degrada elastina e alguns componentes da membrana basal (GONSKI et al., 1997; MATSUMOTO et al., 1998;).

A atividade das MMP é regulada por ação proteolítica e por ativação de inibidores de protease, como alfa macroglobulina e TIMP (MURAWAKI et al., 1993; ARTHUR, 1994; NAGASE e WOESSNER, 1999). Foram descritos quatro tipos de TIMPs (LECO et al., 1997), que inibem a atividade de MMP em vários níveis (MURPHY e WILLENBROCK, 1995; LIU et al., 1997; BREW et al., 2000). O TIMP-1 forma um complexo com MMP-9, inibindo sua ação (HOWARD e BANDA, 1991; GOLDBERG et al., 1992; BIGG et al., 1997). Os TIMPs 1 e 2, além da inibição de MMP também promovem o crescimento de células como eritroblastos, queratócitos e fibroblastos (HAYAKAWA et al., 1992; STETLER-STEVENSON, 1992; HAYAKAWA et al., 1994; CHESLER et al., 1995) e têm sido mostrados como antiapoptóticos em alguns tipos de célula, enquanto o TIMP-3 pode ser pro-apoptótico (ALEXANDER et al., 1996; VALENTE et al., 1998; GUEDEZ et al., 1998; BAKER et al., 1998).

Em situações fisiológicas como a gravidez, ou na regeneração hepática após hepatectomia, ou crescimento do rim após nefrectomia unilateral, a proporção entre células e MEC está alterada, porém, após o término do processo, a proporção volta a normalizar (MARTINEZ-HERNANDEZ e EMENTA, 1993b). A excessiva deposição de componentes da matriz extracelular em resposta a uma variedade de estímulos crônicos resulta na formação da fibrose hepática (BRENNER et al., 2000).

1.2 - Fibrose hepática

A fibrose hepática ocorre inicialmente em três localizações: em torno dos hepatócitos, dos ductos biliares e no espaço porta (POPPER e UDENFRIEND, 1970). Com a evolução observa-se formação de septos que cortam o parênquima hepático ou delimitam nódulos, penetrando os lóbulos, em torno das células e ao longo dos sinusóides (SCHUPPAN, 1990).

Uma variedade de estímulos adversos, como toxinas, vírus, estase biliar, parasitas ou outros, pode levar a estimulação de citocinas, que por sua vez estimulam a transformação de células estelares em miofibroblastos (SCHUPPAN e GRESSNER, 1998; FRIEDMAN, 2000; SEDLACZEK et al., 1994) com consequente síntese acentuada de MEC e excessiva deposição de fibrose. Nas doenças agudas, como hepatites virais, a fibrogênese é balanceada pela fibrólise, com consequente remoção do excesso de MEC pelas metaloproteinases. Com a repetição da agressão severa, prevalece a fibrogênese, diminuindo a atividade e secreção de metaloproteinases e aumentando a deposição de inibidores fisiológicos da metaloproteinase, em especial o TIMP-1 (IREDALE et al., 1996; SCHUPPAN e GRESSNER, 1998; FRIEDMAN, 2000) instalando-se a fibrose.

Na cirrose hepática, a quantidade de colágeno aumenta em até 10 vezes o valor normal que é de 0,64mg/g de proteína (SCHUPPAN, 1990), observando-se capilarização sinusoidal, colagenização de espaço de Disse, formação de septos, nódulos de regeneração e transformação da arquitetura lobular (POPPER e UDENFRIEND, 1970; MARTINEZ-HERNANDEZ e EMENTA, 1993b).

Um aumento da deposição perisinusoidal de laminina e colágeno tipo IV anunciam a formação de capilarização da membrana basal (SCHAFFNER e POPPER, 1963; HAHN et al., 1980; NIEMELA et al., 1985), tendo seu aumento correlacionado com o grau de fibrose e com gradiente de pressão portal-hepática. (KROPF et al., 1988). NEVES (2000) estudando a deposição de laminina no tecido hepático de ratos com fibrose hepática induzida por tetracloreto de carbono, observou que a laminina depositou no septo fibroso e no espaço de Disse, correlacionando-se com a progressão da fibrose hepática.

Ambos, laminina e colágeno tipo IV foram estudados em pacientes com doença hepática alcoólica, sendo considerados marcadores para a gravidade da doença hepática alcoólica, em pacientes com cirrose hepática (NIEMELA et al., 1990; TSUTSUMI et al., 1995; CASTERA et al., 2000).

O colágeno tipo IV vem sendo estudado em várias doenças hepáticas, tendo sido considerado um sensível indicador de cirrose na hemocromatose (GEORGE et al., 1999) e um marcador para cirrose hepática, com 83% de sensibilidade e 88% de especificidade (MURAWAKI et al., 1996). Em um outro estudo um peptídeo do colágeno IV (TH-IV) foi considerado o melhor marcador para diferenciar doença hepática alcoólica da não alcoólica (TSUTSUMI et al., 1996).

Na fibrose hepática, os TIMPs inibem a atividade de MMP, presumindo-se que em doenças fibróticas, a expressão de TIMPs deve ser elevada, enquanto espera-se que os níveis de MMP sejam decrescentes. UENO et al. (1996) observaram elevações de TIMP-1 em pacientes portadores de várias doenças hepáticas, como hepatite viral aguda, cirrose, hepatite alcoólica e cirrose alcoólica em relação ao grupo controle, sendo esses resultados confirmados em outros estudos (BIGG et al., 1997; CAMPBELL et al., 2001).

A esquistossomose mansoni é uma doença do mesenquima, havendo preservação da arquitetura do lóbulo hepático (EL-GAREM, 1998). A alta carga do verme é o principal fator na patogênese (CHEEVER, 1968; COURA e CONCEIÇÃO, 1981) existindo ainda outros fatores que desempenham um importante papel como repetidas infecções, idade, grupo étnico do paciente, grupo sanguíneo, duração da infecção, falência da imunomodulação e determinante HLA (PEREIRA et al., 1979; COLLEY et al., 1986; TAVARES-NETO e PRATA, 1989; PRATA, 1991).

O granuloma hepático formado em torno dos ovos maduros vai sofrendo alterações no tamanho, aparência e conteúdo celular, com o tempo. Essas mudanças ocorrem exclusivamente no fígado, já que não foram encontradas alterações do tamanho e aparência do granuloma no pulmão e intestino (SILVA et al., 2000). Componentes da matriz extracelular foram encontrados em todos os granulomas: colágeno tipo I, III e IV, fibronectina, laminina, proteoglicano e elastina (ANDRADE e WARREN, 1964; PARISE et al., 1985). O colágeno tipo IV e a laminina foram encontrados em pequena quantidade nos vasos recém formados e na periferia do granuloma (PARISE et al., 1985; GRIMAUD et al., 1987; ANDRADE e GRIMAUD, 1988), como também os glicosaminoglicanos (ANDRADE et al., 1992; SILVA, 1994).

No tecido fibroso, foram detectados componentes da MEC, colágeno tipo I e procolágeno III (EL MENEZA et al., 1989; ANDRADE et al., 1992), enquanto que o colágeno tipo IV e a laminina foram detectados em maior quantidade na membrana basal (MB) de vasos e ductos biliares (ANDRADE et al., 1992).

VAILLANT et al. (2001) observaram a expressão de metaloproteinases (MMP) e seus inibidores, em especial TIMP-1 (inibidor tecidual de metaloproteinase) em fígado de ratos infectados por *Schistosoma mansoni*, sendo essa expressão correlacionada com o desenvolvimento da fibrose.

Estudos prévios também mostraram que a expressão de TIMP 1 e 2 está correlacionada com a resposta fibrótica. No entanto não foi observada uma relação com a patogênese da doença (VAILLANT et al., 2001).

GÓMEZ et al. (1999) demonstraram que durante infecção prolongada devido à esquistossomose, observa-se a imunohistoquímica a presença de metaloproteinases e TIMP-1 e 2 em granulomas ativos no fígado, não sendo observado o mesmo em tecido fibroso denso, que corresponde à fibrose antiga, ou em granulomas sem atividade inflamatória. Esses achados confirmaram estudos anteriores, onde foram encontrados apenas focos de reabsorção do colágeno (ANDRADE e GRIMAUD, 1988; ANDRADE et al., 1992).

A reabsorção do tecido fibroso não está completamente esclarecida, havendo estudos descrevendo degradação da fibrose, após tratamento medicamentoso da esquistossomose, tanto em animais (ANDRADE e GRIMAUD, 1988) como em humanos (ANDRADE et al., 1992). A degradação da fibrose periovular inicial ocorre poucos dias após o tratamento e se completa em dois a quatro meses (TAKIYA et al., 1993). Entretanto, em granulomas formados depois de prolongadas infestações, a reabsorção parcial ou total da fibrose pode levar mais tempo para se concretizar, podendo chegar a 2-3 anos (BINA e PRATA, 1983; MOHAMED-ALI et al., 1991). Alguns autores observaram à microscopia eletrônica, focos de reabsorção de colágeno no espaço porta mesmo em pacientes com doença hepática avançada (ANDRADE e GRIMAUD, 1988; GOMEZ et al., 1999).

O diagnóstico da fibrose hepática é realizado essencialmente por técnicas morfológicas. Através do estudo do fragmento de biópsia pode ser examinada a arquitetura lobular, grau de dano do hepatócito, infiltrado inflamatório, deposição de fibrose, regeneração e formação de nódulos (ROJKIND e PÉREZ-TAMOYO, 1983; WU, 1995).

Nas últimas décadas a ultra - sonografia se estabeleceu como uma referência importante no diagnóstico da fibrose periportal, com boa sensibilidade e especificidade tendo sido extensivamente utilizada para o estadiamento e diagnóstico da Esquistossomose mansoni (CERRI et al., 1984; ABDEL-WAHAD et al., 1990; DOEHRING-SCHWERDTFERGER et al., 1992; DOMINGUES et al., 1993; GUANGJIN et al., 2002), podendo ser aplicada em comunidades endêmicas (HATZ et al., 1992; DOEHRING-SCHWERDTFERGER e KARDOFF, 1995). Este método permite estabelecer o diagnóstico tardio da doença com precisão, havendo controvérsias quanto à definição em fases mais precoces (HATZ et al., 1992; NOOMAN et al., 1995; THOMAS et al., 1997; YAZDANPANA et al., 1997).

Deste modo, uma opção de método não invasivo para o diagnóstico da fibrose na esquistossomose, inclusive em fases mais precoces, poderia ser através dos marcadores séricos de fibrose, que quantificam as alterações no sangue e/ou urina, fornecendo dados do processo dinâmico da fibrose.

Vários estudos têm demonstrado o aumento dos níveis dos marcadores sorológicos da fibrose, como o colágeno tipo IV, laminina e TIMP-1, em associação com a fibrose hepática em várias doenças hepáticas crônicas (CHOSSEGROS, 1995; SUOU et al., 1996; CAMPBELL et al., 2001; BOEKER et al., 2002; NAJGAARD et al., 2003). Entretanto, existem poucos estudos na literatura avaliando os marcadores da fibrose na esquistossomose. Em trabalho de dissertação de mestrado (WYSZOMIRSKA, 1999), a autora encontrou um aumento de colágeno tipo IV e laminina em pacientes portadores de Esquistossomose mansoni em todas as formas crônicas da doença, sendo essas alterações significantes nas formas mais avançadas.

1.3 - Papel do baço na fibrose hepática

HENDERSON et al. (1993) mostraram que ratos infectados com *Schistosoma mansoni* desenvolvem maciça esplenomegalia com fibrose difusa do órgão, além de anormalidades imunológicas. A esplenomegalia encontrada foi do tipo linfoproliferativa, mais que congestiva, sendo esses achados semelhantes ao encontrado no homem (CHEEVER, 1993).

YAMAMOTO (1979) encontrou alterações no fígado de portadores de hipertensão portal idiopática, como congestão venosa, inflamação, fibrose e necrose, e sugeriu que essas alterações podem ter repercussões na estrutura e função do baço, e que uma reciprocidade poderia ocorrer.

Vários aspectos da regeneração hepática têm sido estudados e muitos estudos experimentais têm mostrado que a esplenectomia acelera a regeneração hepática e inibe a formação da fibrose hepática (PÉREZ-TAMOYO e ROMERO, 1958; WANG et al., 1995; TOMIKAWA et al., 1996). Outros estudos demonstraram que a embolia parcial do baço melhorou a função hepática em pacientes portadores de hiperesplenismo secundário a cirrose hepática (HIRAI et al., 1986; MURATA et al., 1996).

A esplenectomia reduz o fluxo sanguíneo portal (WEESE et al., 1984; MATSUBARA et al., 1992) o que poderia nos levar a pensar inicialmente que ocorreria uma piora da função hepática, não sendo, no entanto esses os resultados observados. Um outro aspecto a ser considerado é que com a redução do fluxo portal haveria uma redução

do fluxo de sangue do baço para o fígado, mobilizando menor quantidade de componentes esplênicos para o fígado, o que daria suporte para a existência de fatores humorais originários do baço, que inibiriam a regeneração hepática e promoveriam a fibrose hepática. AKAROSHI et al. (2002) observaram que macrófagos do baço produzem TGF- β 1 e procuraram estudar os efeitos da esplenectomia na produção de TGF- β 1 no baço e suas conseqüências. Os seus resultados mostraram que a produção de TGF- β 1 caiu após a cirurgia e que a regeneração do fígado foi observada até 60 dias após a cirurgia. A conclusão dos autores foi que a esplenectomia poderia contribuir na melhora das condições do paciente com cirrose.

Em outros estudos, a esplenectomia provocou diminuição do tamanho do granuloma periovular no fígado, exceto quando a esplenectomia foi realizada na oitava semana de infecção, quando houve um aumento da reação em torno do ovo (HOOD e BOROS, 1980; ARRUDA et al., 1993), enquanto KHALIL et al. (1991) observou que a esplenectomia realizada melhorou a resposta imunohumoral e aumentou a relação de linfócitos CD4:CD8.

Baseados nessas observações, ANDRADE et al. (1998), usando ratos infectados por *Schistosoma mansoni* como modelo, investigaram o papel do baço na patogênese da fibrose periportal, observando como a fibrose se comporta em animais esplenectomizados. Os resultados mostraram que apesar de menos freqüente, a fibrose hepática também se desenvolveu na ausência do baço. Os autores concluíram que o papel do baço no desenvolvimento da fibrose periportal parece ser importante, mas não essencial. Outros fatores teriam um papel significativo na manutenção do processo de fibrose, como alterações vasculares, que ocorrem devido à contínua chegada de ovos no fígado e a formação de fina rede vascular em torno dos ramos portais (ANDRADE e CHEEVER, 1971). Ainda poderia haver influência da própria dinâmica vascular com o baço, já que a esplenomegalia contribui com maior aporte de sangue e consequente aumento da hipertensão portal (ANDRADE e ANDRADE, 1965; BISHOP e LENSING, 1982). A alta carga parasitária, fatores imunológicos (COLLEY et al., 1986), ação de citocinas (CHEEVER et al., 1992) e alterações da matriz extracelular (PRAKASH et al., 1991; ANDRADE, 1994) são fatores que também poderiam influenciar na perpetuação da fibrose.

As alterações histológicas do baço de portadores de Esquistossomose mansoni, forma hepatoesplênica, exibem um achado típico de esplenomegalia esclerocongestiva, semelhante ao associado aos outros tipos de hipertensão portal (MOSCHOWITZ, 1948). As fibras esplênicas mostram uma aumentada quantidade de matriz extracelular, com a presença de células fusiformes, assemelhando – se ao tecido conjuntivo. Essa fibrose das fibras esplênicas altera a circulação intraesplênica, observando-se um aumento da passagem de sangue arterial para o leito venoso, com um aumento do volume sanguíneo e da pressão da circulação portal. (ANDRADE e ANDRADE, 1965). À microscopia eletrônica, YAMAMOTO em 1979, observou um aumento do sistema venoso do baço, sendo a hiperplasia mais frequente que hipertrofia, constituindo isto a base morfológica da esplenomegalia congestiva.

As alterações da MEC no baço de pacientes portadores de Esquistossomose hepatoesplênica foram estudadas por FREITAS et al. (1999). O estudo foi realizado em 34 baços de pacientes submetidos a esplenectomia através de histologia, microscopia eletrônica e imunofluorescência para colágeno I, III e IV, fibronectina e laminina. Os resultados mostraram dilatação congestiva do sistema venoso e fibrose difusa das cordas esplênicas devidas ao aumento de componentes da matriz extracelular, especialmente colágeno IV e laminina e ausência de colágeno I e III em pequenos focos, na área da polpa vermelha e fora dos vasos venosos. Entretanto, a fibrose, definida como deposição de fibrilas de colágeno, foi considerada um achado sem importância na esplenomegalia esquistossomótica. A fibrose das fibras esplênicas resultou de um aumento de seus componentes normais, que são colágenos, glicoproteínas e proteoglicanos da membrana basal, parecendo serem os responsáveis pela congestão, pelo aumento da pressão dos vasos venosos e pela perda da elasticidade do baço. Desta forma o termo fibrose congestiva do baço seria inadequado, já que as alterações são de fibrose e não de congestão. Alterações observadas na polpa branca não pareceram importantes no aumento do tamanho e no peso do baço, quando comparado com as alterações na polpa vermelha.

Por outro lado a polpa branca parece ser um local importante de ativação de linfócitos no baço, tendo sido observado seu envolvimento na resposta imune de antígenos (KOPP, 1990). Além disso, o baço tem sido identificado como um importante local para

proliferação de linfócitos e maturação de macrófagos 1985). Em estudo mais recente (MARTINS-FILHO et al., 1998), observaram um aumento na percentagem de linfócitos CD2+ e CD3- no baço de pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica, sugerindo que a perda de CD3 foi devida a ativação de células T, tendo um importante papel no desenvolvimento e manutenção da esplenomegalia.

Considerando a endemicidade da EM no nosso meio, em especial a morbidade da forma hepatoesplênica, bem como a importância da fibrose nas doenças hepáticas e a necessidade de mais estudos para esclarecer o papel do baço no processo de fibrose, surgiu nosso interesse em estudar o comportamento de marcadores séricos de fibrose hepática (colágeno tipo IV e TIMP-1), em pacientes portadores de Esquistossomose mansoni, submetidos a esplenectomia.

2 - OBJETIVOS

Avaliar a importância do baço na fibrogênese e na degradação da fibrose no fígado, através do estudo do TIMP-1 (inibidor de metaloproteinase) e Colágeno tipo IV, em pacientes portadores da forma hepatoesplênica da Esquistossomose mansoni, submetidos a esplenectomia com desconexão ázigo-portal.

2.1 - Objetivos Específicos

Estudando pacientes portadores da forma hepatoesplênica da Esquistossomose mansoni, antes e após serem submetidos à esplenectomia com desconexão ázigo-portal, objetivou-se:

1. Avaliar os efeitos da esplenectomia nos níveis séricos do TIMP-1 e Colágeno tipo IV.
2. Avaliar possíveis correlações existentes entre os níveis séricos de TIMP-1 e Colágeno tipo IV com resultados de exames laboratoriais, achados de ultrassonografia e alterações histológicas.

3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados indivíduos procedentes de região endêmica para *Schistosoma mansoni*, atendidos no Ambulatório de Doenças do Fígado no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA/UFAL) entre abril de 2000 e julho de 2002.

Foram incluídos no estudo 24 pacientes com média de idade de $36,92 \pm 13,59$ anos, sendo 17 pacientes do sexo masculino e 07 do sexo feminino. Todos os pacientes haviam apresentado episódios de hemorragia digestiva alta e foram incluídos no estudo após 60 dias do último episódio, tendo também sido submetidos ao tratamento específico 60 dias antes da inclusão no estudo.

Todos os pacientes foram submetidos à coleta de dados epidemiológicos e seguiram um protocolo que incluiu a realização de hemograma, exames bioquímicos, sorologias para hepatite B, C e HIV, parasitológico de fezes, endoscopia digestiva alta, ultra-sonografia de abdome superior, determinação de colágeno tipo IV e de inibidor de metaloproteinase (TIMP-1).

3.1 - Critérios de inclusão

- Idade entre 14 e 68 anos;
- Ambos os sexos;
- Pacientes com epidemiologia positiva para EM;
- Pacientes com um ou mais exames positivos para EM: parasitológico de fezes, biópsia retal, ultra-sonografia de fígado, biópsia hepática;
- Pacientes com indicação para realização de esplenectomia devido hemorragia digestiva alta prévia e/ou pancitopenia sintomática.
- Abandono do protocolo.
- Consentimento pós-informado

3.2 - Critérios de exclusão

- Hepatite crônica viral;
- Outras doenças que afetam o fígado;
- Etilismo crônico;
- Gravidez;
- Antecedentes de uso de drogas hepatotóxicas;
- Anti HIV positivo;

Para inclusão no estudo, foram selecionados pacientes com indicação prévia de serem submetidos a esplenectomia. Por ocasião da cirurgia foi realizada biópsia hepática em cunha. O material de biópsia hepática e o baço foram encaminhados para estudo histopatológico.

Esse trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do HUAA/UFAL.

3.3 - Critérios para o diagnóstico de esquistossomose mansoni

Os pacientes foram classificados de acordo com a forma clínica hepatoesplênica descompensada da doença, apresentada na ocasião da realização do protocolo clínico, sendo usado os critérios adotados por Coutinho (1968) e Coutinho & Domingues (1993) (Anexo I). Segundo esses critérios a forma hepatoesplênica descompensada é considerada em:

- Pacientes com epidemiologia positiva para EM, hepatoesplenomegalia ao exame clínico e se haviam apresentado pelo menos um episódio de descompensação por hemorragia digestiva.

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento medicamentoso para esquistossomose mansoni 60 dias antes de ser incluídos no estudo.

3.4 - Critérios para indicação de esplenectomia com desconexão azigo-portal

Os critérios para realização de esplenectomia foram a ocorrência de um ou mais episódios de hemorragia digestiva alta secundária ao rompimento de varizes de esôfago e/ou pancitopenia sintomática.

3.5 - Exames laboratoriais

Os exames de hematologia, bioquímica e sorologias foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do HUPAA/UFAL, utilizando kits comerciais.

As determinações de gamaglutamil transpeptidase (GGT), da fosfatase alcalina (FA), da aspartato aminotransferase (AST), da alanina aminotransferase (ALT), da bilirrubina direta (BD), da bilirrubina indireta (BI) e albumina (ALB) foram realizadas, em todos os pacientes e foram avaliadas pelo método colorimétrico direto automatizado.

A contagem de leucócitos (LEUC), plaquetas (PLQ) e hemoglobina (HGB) foram realizadas em todos os pacientes por método automatizado.

O RNI foi realizado, em todos os pacientes e foi determinado pelo método Quick modificado.

As sorologias para HIV, HbsAg, antiHBc e anti HCV foram realizadas todos pacientes por meio de método imunoenzimático.

3.6 - Endoscopia digestiva alta

A endoscopia digestiva alta foi realizada em todos os pacientes no pré – operatório, pelo mesmo examinador, para o diagnóstico de varizes de esôfago, usando aparelho de vídeo endoscopia Olympus no Serviço de Endoscopia Digestiva do HUPAA/UFAL. As varizes esofágicas foram classificadas de acordo com o calibre em:

- C0 - ausência de varizes;
- C1 - varizes de fino calibre;
- C2 - varizes de médio calibre;
- C3 - varizes de grosso calibre.

3.7 - Ultra-sonografia de abdome superior

A ultra-sonografia de abdome superior foi realizada em 23 pacientes, no serviço de Ultra-sonografia do HUPAA/UFAL, pelo mesmo examinador, seguindo protocolo adotado pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1996), utilizando aparelho Toshiba com transdutor linear/convexo de 3,75 Mhz. Os parâmetros observados foram:

A - Superfície do fígado – regular, levemente irregular e irregular.

B - Tamanho do lobo esquerdo

Menor ou igual a 70 mm - tamanho normal

Maior que 70 mm - tamanho aumentado

C - Tamanho do lobo direito

Maior que 140 mm - tamanho normal

Igual ou menor que 140 mm - tamanho diminuído

D - Ecogenicidade periportal

Grau zero (até 3 mm) - ecogenicidade preservada (Figura 1).

Grau 1 (entre 3-5 mm) - ecogenicidade aumentada (Figura 2).

Grau 2 (entre 5-7 mm) - ecogenicidade aumentada (Figura 3).

Grau 3 (acima de 7 mm) - ecogenicidade aumentada (Figura 4).

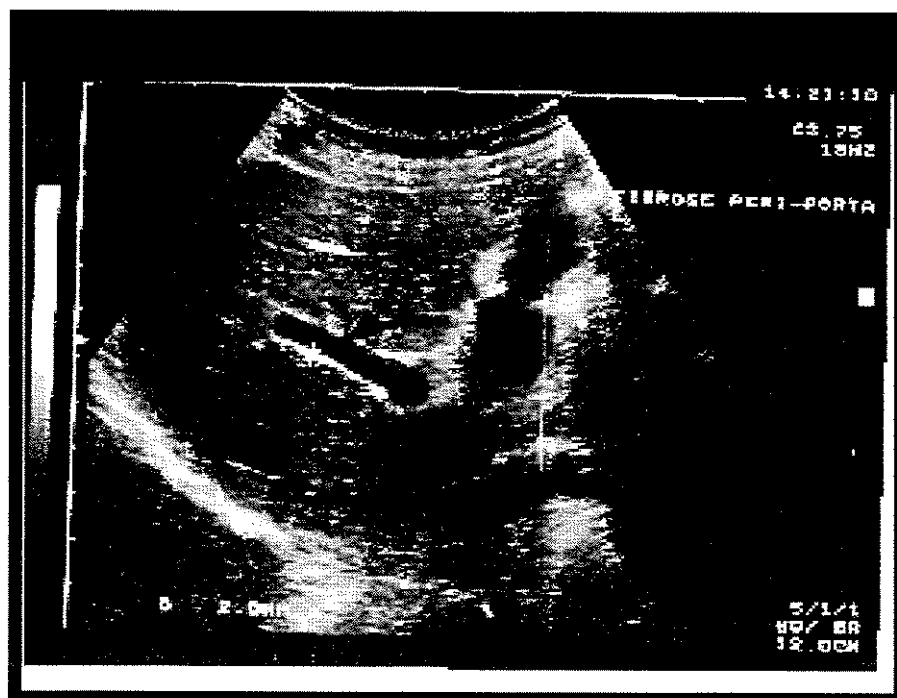


Figura 1 - Espessamento periportal grau 0, detectado através de ultra-sonografia

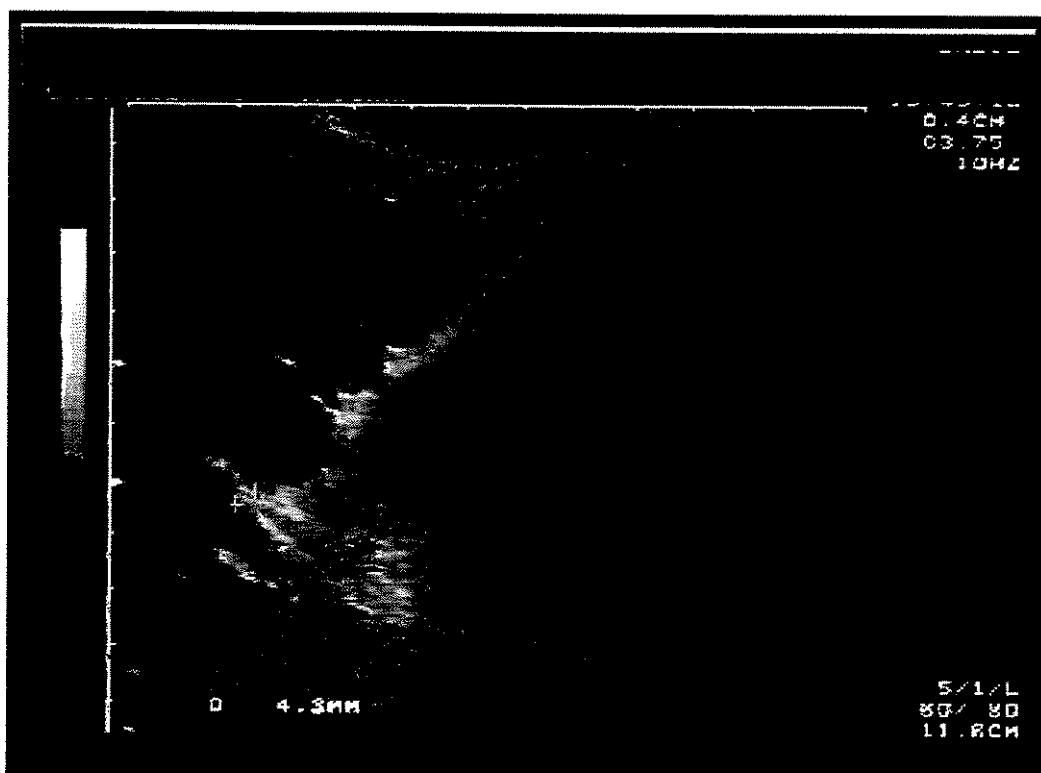


Figura 2 - Espessamento periportal grau 1, detectado através de ultra-sonografia

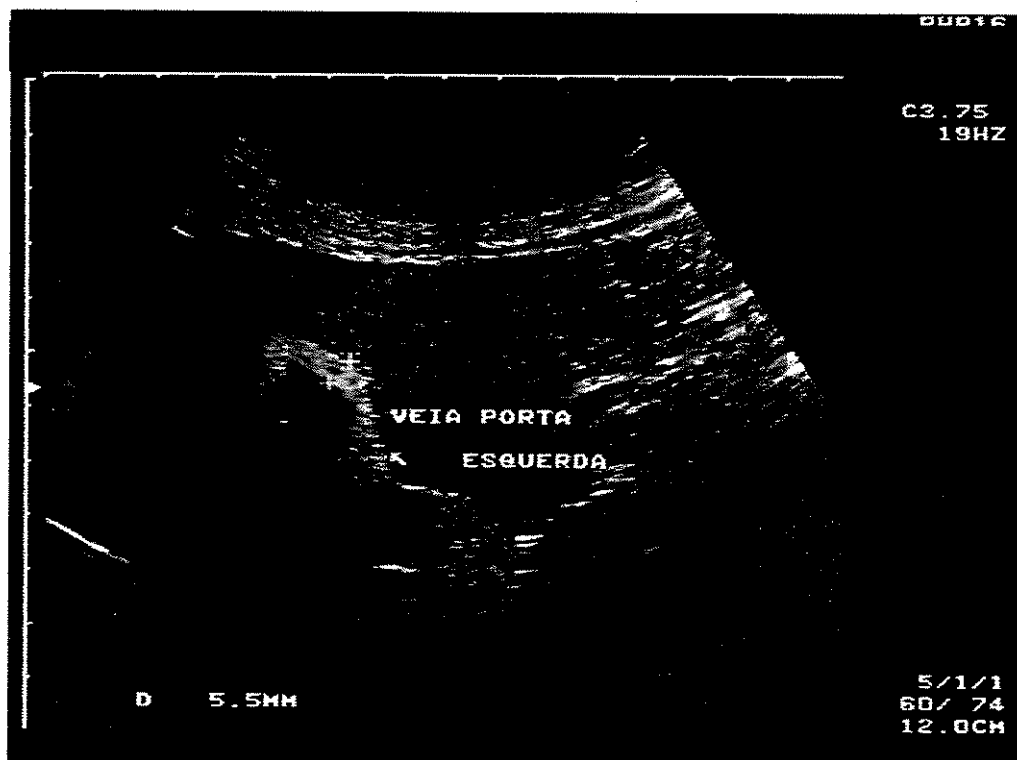


Figura 3 - Espessamento periportal grau 2, detectado através de ultra-sonografia

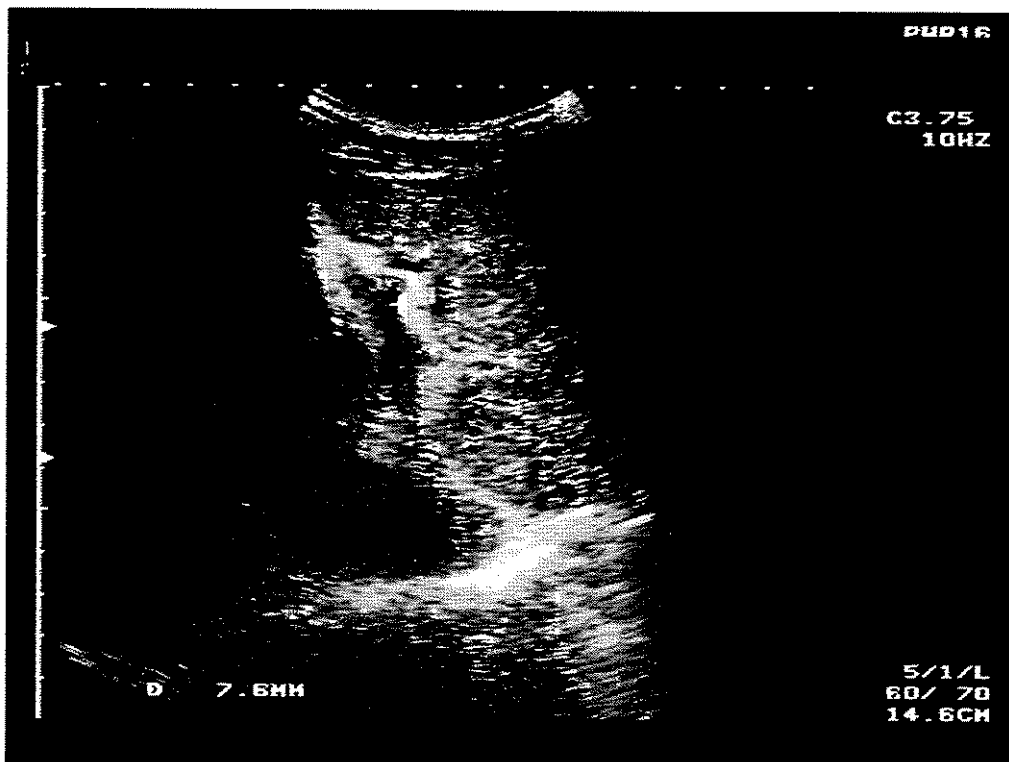


Figura 4 - Espessamento periportal grau 3, detectado através de ultra-sonografia

E - Diâmetro de veia porta

Menor ou igual a 12 mm - diâmetro normal

Acima de 12 mm - diâmetro aumentado

F - Presença de colaterais

G - Tamanho do baço

Até 120 mm – normal

Acima de 120mm - aumentado

H - Presença de ascite

I – Espessamento da parede da vesícula biliar

Normal - se a espessura for menor que 5 mm

Aumentado - se toda a espessura da parede for igual ou maior que 5 mm

J - Parênquima hepático – homogêneo ou heterogêneo.

3.8 - Estudo histopatológico do fígado e do baço

O processamento e a análise microscópica de amostra do fígado e do baço foram realizados no Laboratório de Patologia do HUPAA/UFAL.

A biópsia do fígado foi realizada, em cunha, por ocasião da realização da esplenectomia, pela mesma equipe cirúrgica. O baço foi pesado após ser retirado e a peça inteira foi encaminhada para o laboratório de patologia.

Os fragmentos do fígado e o baço foram fixados em formol a 10%, embebidos e incluídos em parafina. Os cortes foram rotineiramente corados pelos métodos de hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson.

Para o estudo da fibrose periportal foi realizada uma análise semiquantitativa (Coelho, 1971; Rocha, 1998) considerando-se a expansão causada pela fibrose em espaços porta de tamanho moderado e grande:

Fibrose grau I – espaços porta pouco ampliados, até uma vez o tamanho de um espaço porta normal, com discreto aumento dos componentes da matriz extracelular, e de infiltrado inflamatório (Figura 5).

Fibrose grau II – expansão de espaços porta uma a três vezes o tamanho de um espaço porta normal, com moderado aumento dos componentes da matriz extracelular e formação de septos (Figura 6).

Fibrose grau III – expansão de espaços porta acima de três vezes o tamanho de um espaço porta normal, com acentuado aumento do tecido conjuntivo, formação de pontes que ligam espaço – porta com espaço - porta e/ou veia central, com evidente neoformação vascular (Figura 7).

No estudo histopatológico do baço foi realizado estudo qualitativo quanto à presença ou não de fibrose e congestão venosa.



Figura 5 - Fibrose periportal histológica grau I. 200X

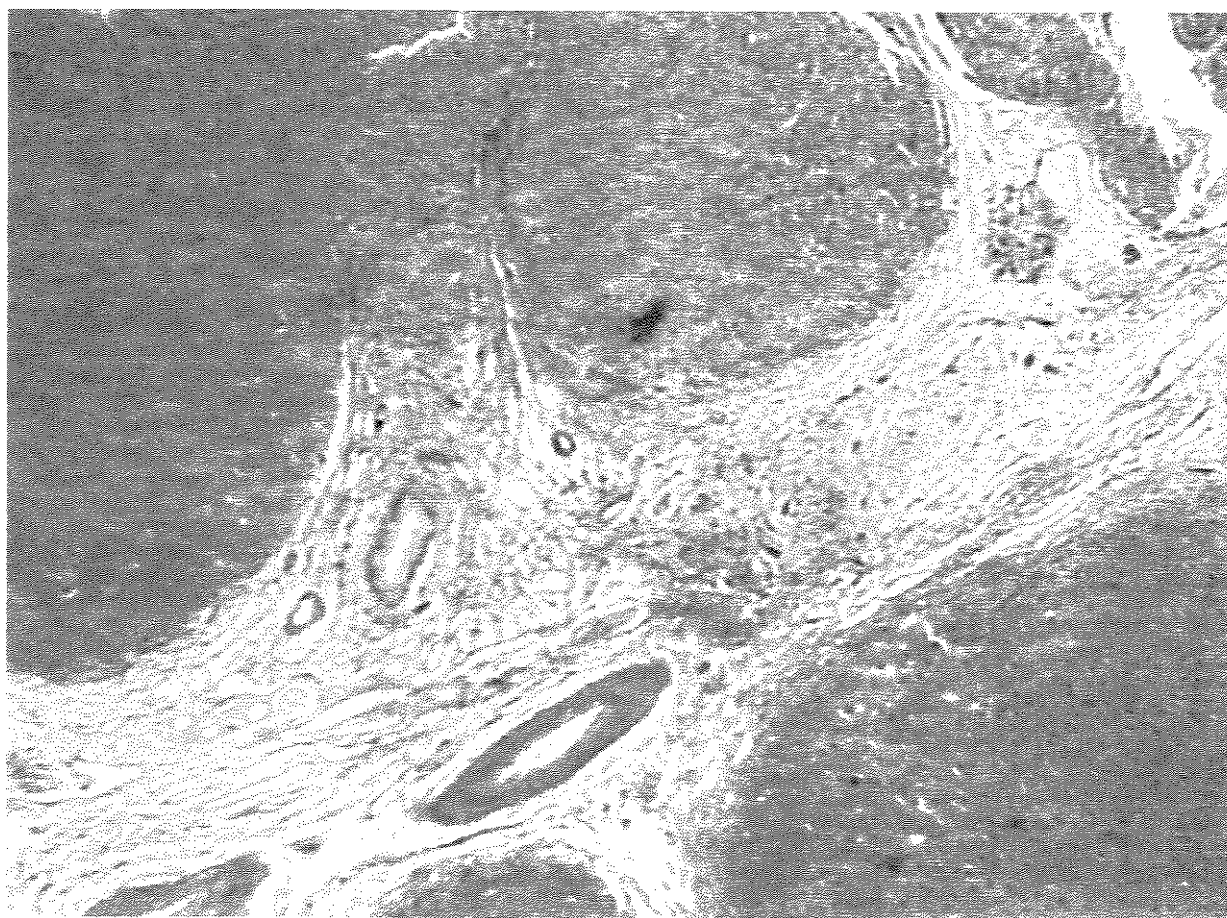


Figura 6 - Fibrose periportal histológica grau II. 200X

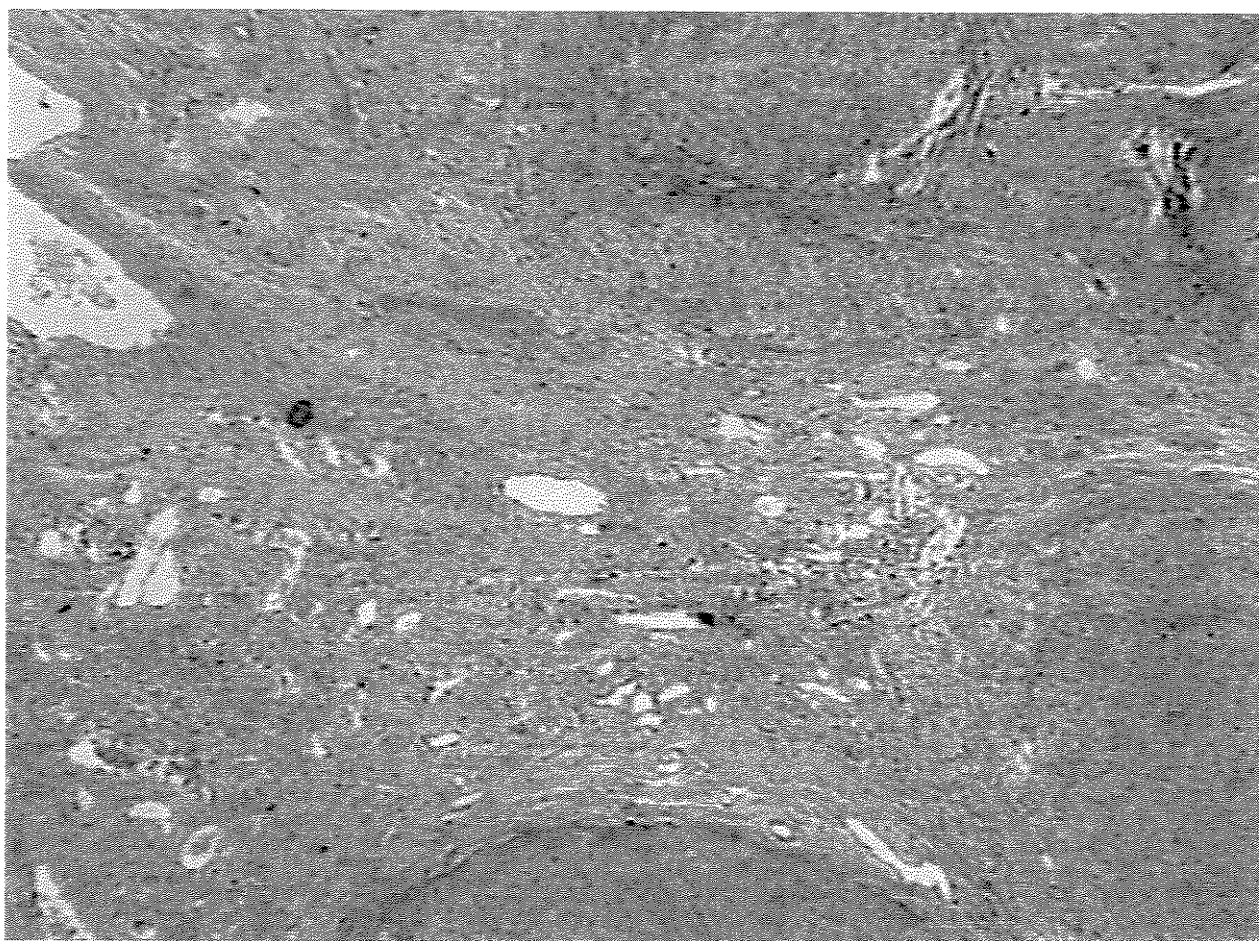


Figura 7 - Fibrose periportal histológica grau III. 200 X

3.9 - Determinação do colágeno tipo IV

A determinação sérica de colágeno tipo IV foi realizada em todos os pacientes, utilizando kit comercial (Biotrin, Irlanda), no Laboratório de Hepatologia do Gastrocentro/UNICAMP nos seguintes tempos:

1. Pré – operatório (PRE)
2. Pós – operatório imediato (PO1) – dois dias após a esplenectomia.
3. Pós – operatório tardio (PO2)– 60º dia após a esplenectomia.

Após jejum de 6 horas as amostras de sangue foram coletadas a vácuo, centrifugadas e o soro armazenado a -20°C no Laboratório de Patologia Clínica do HUPAA/UFAL. A seguir foi transportado em gelo seco até o Laboratório de Hepatologia do Gastrocentro.

As determinações séricas de colágeno tipo IV foram realizadas em duplicata, através de reação imunoenzimática (EIA) usando-se dois anticorpos monoclonais como descrito no kit. Paralelamente foi obtida uma curva padrão com concentrações conhecidas de colágeno tipo IV (Figura 8).

Os valores de normalidade foram obtidos através da avaliação prévia (WYSZOMIRSKA, 1999) de um grupo-controle constituído por 18 voluntários assintomáticos, sendo a média de valores de $57,18 \pm 18,04 \text{ ng/mL}$. A dosagem mínima de colágeno tipo IV detectável neste método é de $0,015 \text{ ng/mL}$.

A variação intraensaio mostra a precisão do exame e foi calculada com duas conhecidas concentrações de colágeno tipo IV, que foram analisadas por 5 vezes, ficando o coeficiente de variação (CV) em 8,9% e 7,7%. A variação interensaio mostra a precisão entre exames de amostras diferentes e foi calculada com conhecidas concentrações de colágeno tipo IV analisadas em duplicata em 10 amostras, sendo o CV de 5,3% e 4,8%. Considerou-se reprodutível um CV abaixo de 15%.

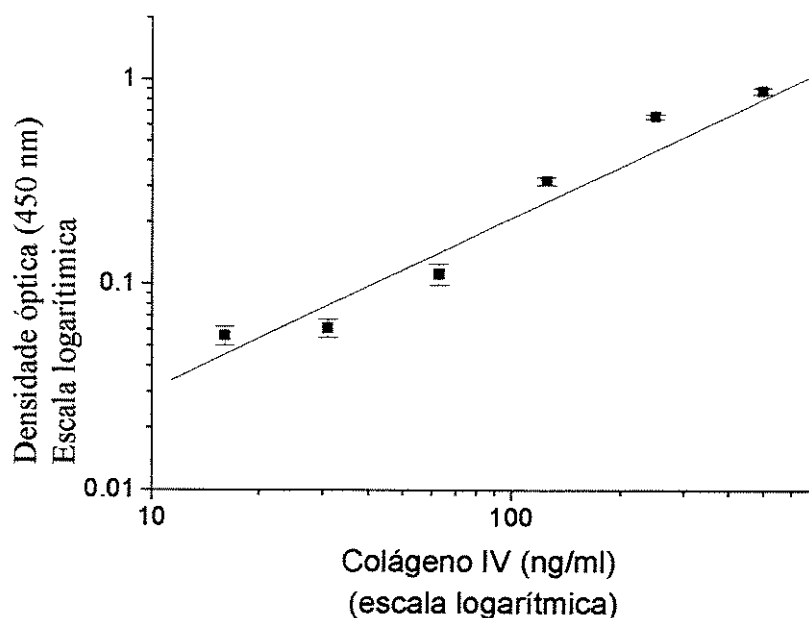


Figura 8 - Curva padrão do colágeno tipo IV

3.10 - Determinação de TIMP-1

A determinação sérica de TIMP-1 (inibidor de metaloproteinase) foi realizada em todos os pacientes, utilizando kit comercial (Chemicon International, Inc., Canadá), no Laboratório de Hepatologia do Gastrocentro/UNICAMP nos seguintes tempos:

1. Pré – operatório (PRE)
2. Pós – operatório imediato (PO1) – dois dias após a esplenectomia.
3. Pós – operatório tardio (PO2)– 60º dia após a esplenectomia.

Após jejum de 6 horas as amostras de sangue foram coletadas a vácuo, centrifugadas e o soro armazenado a -20°C no Laboratório de Patologia Clínica do HUPAA/UFAL. A seguir foi transportado em gelo seco até o Laboratório de Hepatologia do Gastrocentro.

As determinações séricas de TIMP-1 foram realizadas em duplicata, através de reação imunoenzimática (EIA) usando-se dois anticorpos monoclonais como descrito no kit. Paralelamente foi obtida uma curva padrão com concentrações conhecidas de TIMP-1 (Figura 9).

Foram utilizados como valores de normalidade do método aqueles fornecidos pelo fabricante do kit, sendo o nível sérico normal de $183 \pm 30 \text{ ng/mL}$. A dosagem mínima de TIMP-1 detectável neste método é de $0,0096 \text{ ng/mL}$.

A variação intraensaio mostra a precisão do exame e foi calculada com duas conhecidas concentrações de colágeno tipo IV, que foram analisadas por 5 vezes, ficando o coeficiente de variação (CV) em 8,9% e 7,7%. A variação interensaio mostra a precisão entre exames de amostras diferentes e foi calculada com conhecidas concentrações de colágeno tipo IV analisadas em duplicata em 10 amostras, sendo o CV de 5,3% e 4,8%. Considerou-se reprodutível um CV abaixo de 15%.

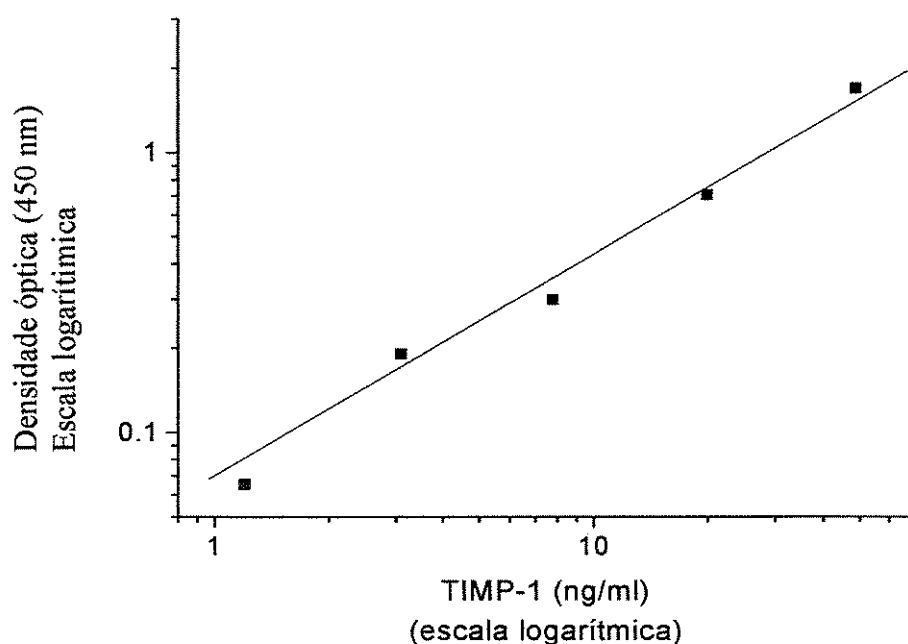


Figura 9 - Curva padrão de TIMP-1

3.11 - Análise estatística

Para descrever o perfil da amostra segundo as diversas variáveis em estudo, foram feitas tabelas e gráficos de frequência das variáveis categóricas (sexo, idade) e estatísticas descritivas (média, desvio padrão, mediana, mínimo, e máximo) das variáveis contínuas (colágeno tipo IV, TIMP-1, resultados de exames laboratoriais, de ultrasonografia, de biópsia hepática e graus de varizes de esôfago).

Para analisar o comportamento do colágeno tipo IV em relação aos controles e de TIMP-1 em relação aos valores normais fornecidos no kit foi utilizado teste de Friedman. Para a comparação entre os tempos PRE, PO1 e PO2, optou-se pelos testes não-paramétricos devido à assimetria e a anormalidade dos valores, utilizando-se teste de Wilcoxon (corrigido para comparações múltiplas).

Para apresentar graficamente a comparação das médias de colágeno tipo IV entre os tempos PRE, PO1 e PO2 foi utilizada a plotagem pelo método de Tukey, onde as linhas acima e abaixo da caixa representam os valores máximos e mínimos da concentração de colágeno tipo IV e a linha na caixa representa a mediana dos valores. Os limites acima e abaixo das barras representam respectivamente, os valores de 95 e 5% das amostras. Foi utilizada a mesma metodologia para a apresentação gráfica da comparação das médias de TIMP-1 entre os tempos PRE, PO1 e PO2.

Para analisar a influência das variáveis contínuas (resultados de exames laboratoriais, achados de ultra - sonografia, de biópsia hepática e graus de varizes de esôfago), na evolução do colágeno tipo IV e do TIMP-1, foram calculadas as diferenças entre os tempos PRE e PO1 e PO2, e a partir dessas diferenças, foram calculados os coeficientes de correlação (Coeficiente de correlação de Spearman) entre as diferenças e as demais variáveis.

Para comparação entre variáveis contínuas foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

As análises de correlação entre duas variáveis contínuas foram calculadas pelo coeficiente de correlação de Spearman. Valores do coeficiente próximos de +1 ou -1 indica alta correlação entre as variáveis.

Para analisar a definição de um ponto de corte para colágeno IV foi utilizada a Curva ROC, que obtém um valor que maximiza ao mesmo tempo a sensibilidade e a especificidade.

O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, $p < 0.05$.

4 - RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 24 pacientes com média de idade de $36,92 \pm 13,59$ anos, máxima de 61, mediana de 39.5 e mínima de 14 anos.

Todos os pacientes apresentavam ao exame físico hepatomegalia com preponderância do aumento do lobo esquerdo e esplenomegalia.

Os valores de normalidade para o colágeno tipo IV foram obtidos através da avaliação prévia de um grupo - controle constituído por 18 voluntários assintomáticos, com média de idade de $37,61 \pm 10,42$ anos, sendo 7 do sexo masculino e 11 do sexo feminino

4.1 - Distribuição dos pacientes por faixa etária e por sexo

Em relação à distribuição por faixa etária observamos uma predominância na faixa de idade abaixo de 30 anos e entre 40 e 60 anos. (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de pacientes portadores de Esquistossomose mansoni por faixa etária

	N	<30 anos	30-39 anos	40-49 anos	50-59 anos	> 60 anos
Pacientes	24	8	4	6	5	1

Em relação ao sexo encontramos 17 (70,83%) pacientes do sexo masculino e 7 (29,17%) do sexo feminino (Figura 10).

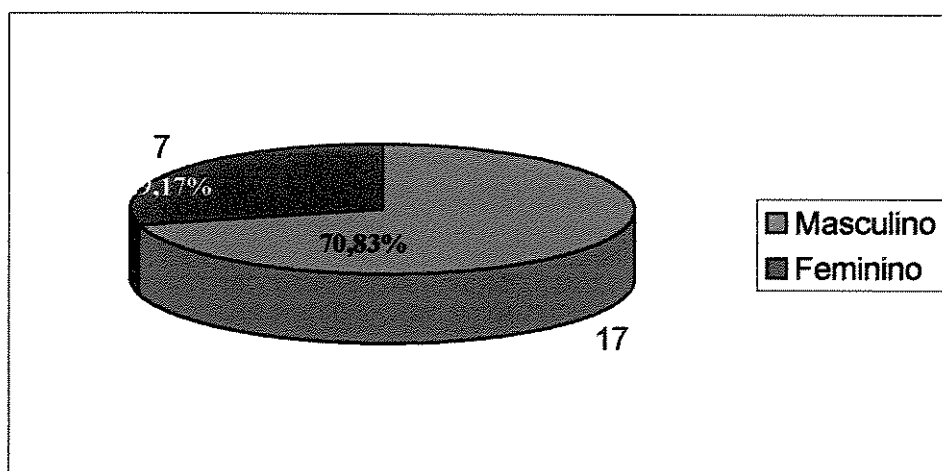


Figura 10 - Distribuição de pacientes portadores de Esquistossomose mansoni pelo sexo

4.2 - Exames laboratoriais

Os resultados dos exames laboratoriais realizados nos paciente estão descritos na Tabela 2. Observa-se que ALT, AST, GGT, FA, BD, BI, RNI, ALB apresentaram discretas alterações, enquanto que a contagem de plaquetas (PLQ), hemoglobina (HGB), e leucócitos (LEUC) apresentaram importantes alterações, caracterizando pancitopenia.

Tabela 2 - Resultados de exames laboratoriais nos pacientes portadores de esquistossomose mansoni, forma hepato-esplênica

EXAMES	RESULTADOS			
	MÉDIA±DP	MÁXIMO	MEDIANA	MÍNIMO
ALT(a)	36,33±21,76	91	31	12
AST(b)	42,04±27,42	124	33,5	16
GGT(c)	56,17±45,32	212	51	12
FA(d)	121,46±94,29	506	110	28
BD (e)	0,45±0,56	2.76	0.24	0.10
BI (f)	0,61±0,47	1.8	0.48	0.03
ALB (g)	3,66±0,44	4.4	3.7	2.9
RNI (h)	1,30±0,17	1.72	1.29	1.06
HBG (i)	9,48±2,18	14	9.3	6.0
LEUC (j)	2.512,92±938,84	4.500	2.300	1.360
PLAQ (k)	79,47±37,91	169.000	73.350	30.000

a Normal = até 37U/L; b Normal = até 40U/L; c Normal = mulher 7 a 32 homem 10 a 50U/L; d Normal = mulher 80 a 306 homem 65 a 306U/L; e Normal = 0,1 a 0,4mg/dL; f Normal = 0,6 a 0,9mg/dL; g Normal 3,5 a 5,0g/dL; h Normal até 1,20; i Normal 12,5 a 15,5g/dL; j Normal = 5000 a 8000; k Normal 150.000 a 300.000

4.3 - Endoscopia digestiva

A endoscopia digestiva alta demonstrou varizes de esôfago em todos os pacientes, sendo quatro com varizes de calibre C2 (16,6%) e 20 (83,7%) com varizes de calibre C3 (Figura 11).

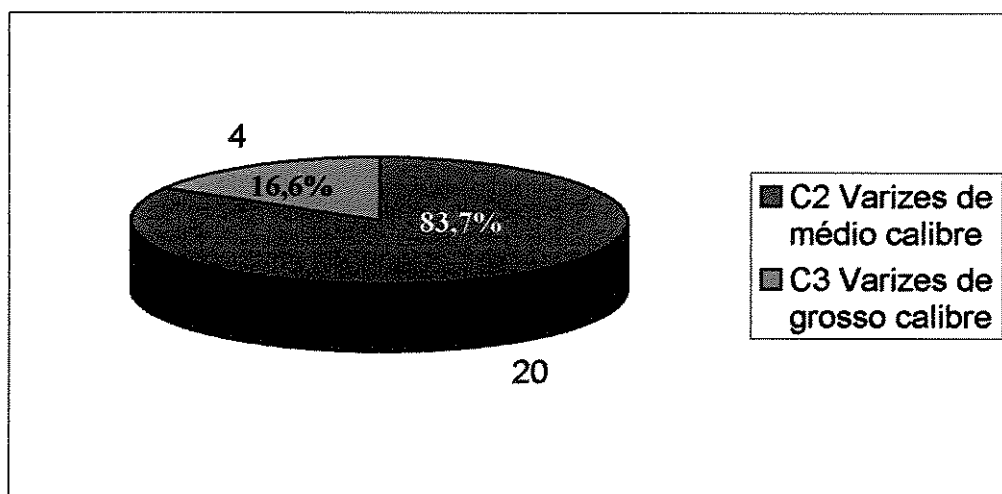


Figura 11 - Resultados de endoscopia digestiva alta segundo o calibre de varizes esofágicas em pacientes portadores de esquistossomose mansoni

4.4 - Resultados da ultra-sonografia do abdome superior

A ultra-sonografia do abdome superior foi realizada pelo mesmo examinador em 23 dos 24 pacientes, seguindo protocolo estabelecido pela OMS (1996).

Em relação ao espessamento periportal, foi encontrado um aumento nos valores obtidos (média: $4,86 \pm 1,36$ mm, mediana de 4,6; máximo de 8,9 e mínimo de 3,4mm). Dos 23 pacientes, 10 tinham espessamento periportal grau 1, 11 grau 2 e 2 grau 3 (Figura 12).

Na tabela 3 estão descritos os outros achados do ultra-som. O aumento do tamanho do lobo esquerdo e diminuição do lobo direito foi encontrado em 22 de 23 pacientes. Todos os pacientes apresentaram aumento do tamanho do baço. O diâmetro da

veia porta foi aumentado em 14 de 23 pacientes. O aumento do espessamento da parede da vesícula biliar foi observado em 19 de 23 pacientes, enquanto que irregularidade da superfície hepática e alterações no parênquima hepático foi observada em cinco de 23 pacientes. A ascite foi detectada em cinco pacientes.

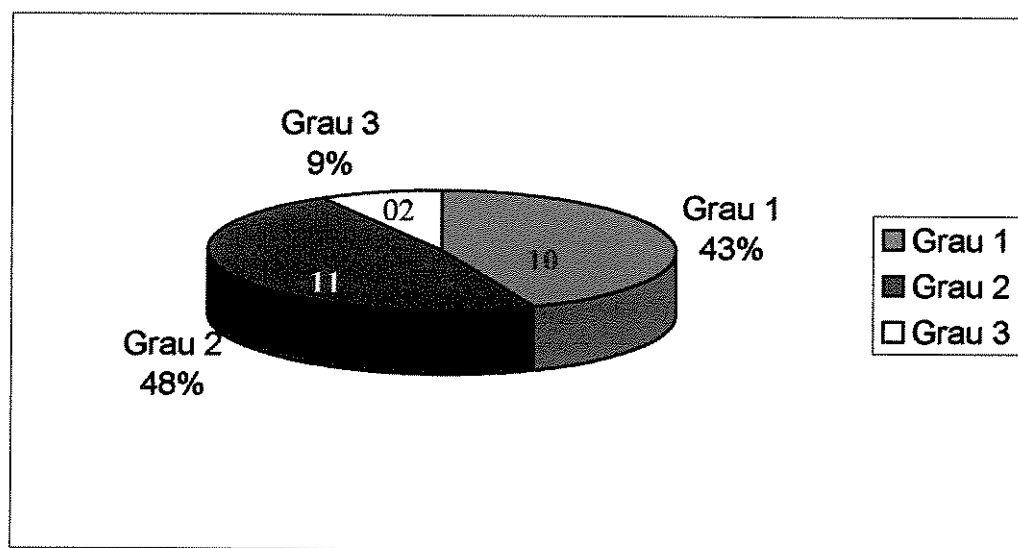


Figura 12 - Espessamento periportal por grau, em pacientes portadores de Esquistossomose mansoni

Tabela 3 - Achados de ultra-sonografia nos 23 pacientes portadores de Esquistossomose mansoni

ACHADOS DE ULTRA-SONOGRAFIA	PACIENTES
Espessamento periportal (mm)	4,86±1,36
Aumento do lobo esquerdo do fígado	22/23
Diminuição do lobo direito do fígado	22/23
Aumento do tamanho do baço	23/23
Espessamento da parede da vesícula biliar	19/23
Aumento do diâmetro da veia porta	14/23
Irregularidade da superfície hepática	5/23
Presença de alterações do parênquima hepático	5/23
Presença de ascite	5/23

4.5 - Estudo histopatológico do fígado e do baço

O estudo histopatológico do fígado e do baço foi realizado em 20 pacientes. O peso do baço esteve entre 600 e 700g. A análise histológica confirmou a presença de achados similares, com dilatação congestiva do sistema venoso e espessamento difuso das fibras esplênicas.

No fígado observou-se em 6 pacientes a presença de granulomas, e em todos os pacientes foi observada a presença de fibrose periportal e infiltrado inflamatório. Em 12 pacientes foram observados septos finos originando-se dos espaços portais e em 07 pacientes esses septos chegavam a formar pontes, sendo preservada a arquitetura lobular. Alterações vasculares com predomínio de bloqueio dos ramos portais intra-hepáticos também foram observados, inclusive neoformação vascular, bem como fibrose periductal, com proliferação ductal e hiperplasia.

A fibrose portal grau I foi observada em 01 paciente, a fibrose grau II em 12 e fibrose grau III em 07 pacientes (Tabela 5).

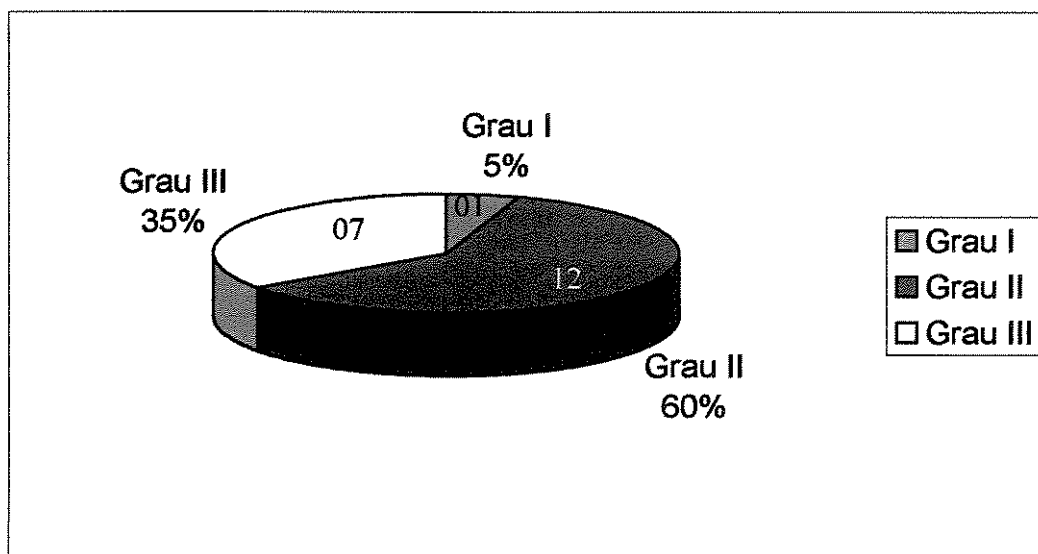


Figura 13 - Fibrose portal à histologia em 20 pacientes portadores de Esquistossomose mansoni

4.6 - Colágeno tipo IV

Nos pacientes portadores de esquistossomose mansoni, a média de valores de colágeno tipo IV foi de $175,04 \pm 112,84$ (máximo de 572,65ng/ml, mediana de 143,69 e mínimo de 91,76ng/ml) no pré - operatório. No PO1 a média de valores de colágeno tipo IV foi de $113,98 \pm 73,38$ (mínimo de 39,76 e máximo de 269,75ng/ml). No PO2 a média de valores foi de $109,53 \pm 36,11$ (mínimo de 71,36 e máximo de 206,11ng/ml). A média de valores de colágeno tipo IV no grupo controle foi de $57,18 \pm 18,04$ ng/ml (máximo de 111,52 e mínimo de 35,67ng/ml). (Tabela 4).

Quando comparamos os resultados de colágeno tipo IV entre os tempos PRE, PO1 e PO2, foi observada uma diminuição significativa dos valores de PO1 em relação ao PRE ($p= 0,039$), e dos valores de PO2 em relação aos valores de PRE ($p=0,015$). Não foi encontrada diferença significativa entre PO1 e PO2 ($p= 0,611$) (Figura 14).

Tabela 4 - Níveis séricos de colágeno tipo IV em pacientes portadores de Esquistossomose mansoni

COLÁGENO TIPO IV				
	MÉDIA $\pm$ DP	MÁXIMO	MEDIANA	MÍNIMO
CONTROLE	57,18 $\pm$ 18,04	111,52		35,67
PRE (a)	175,04 $\pm$ 112,84	572,65	143,69	91,76
PO1 (b)	113,98 $\pm$ 73,38	269,75	77,01	39,76
PO2 (c)	109,53 $\pm$ 36,11	206,11	103,33	71,36

a PRE pré – operatório; b PO1 pós – operatório imediato; c PO2 pós – operatório tardio

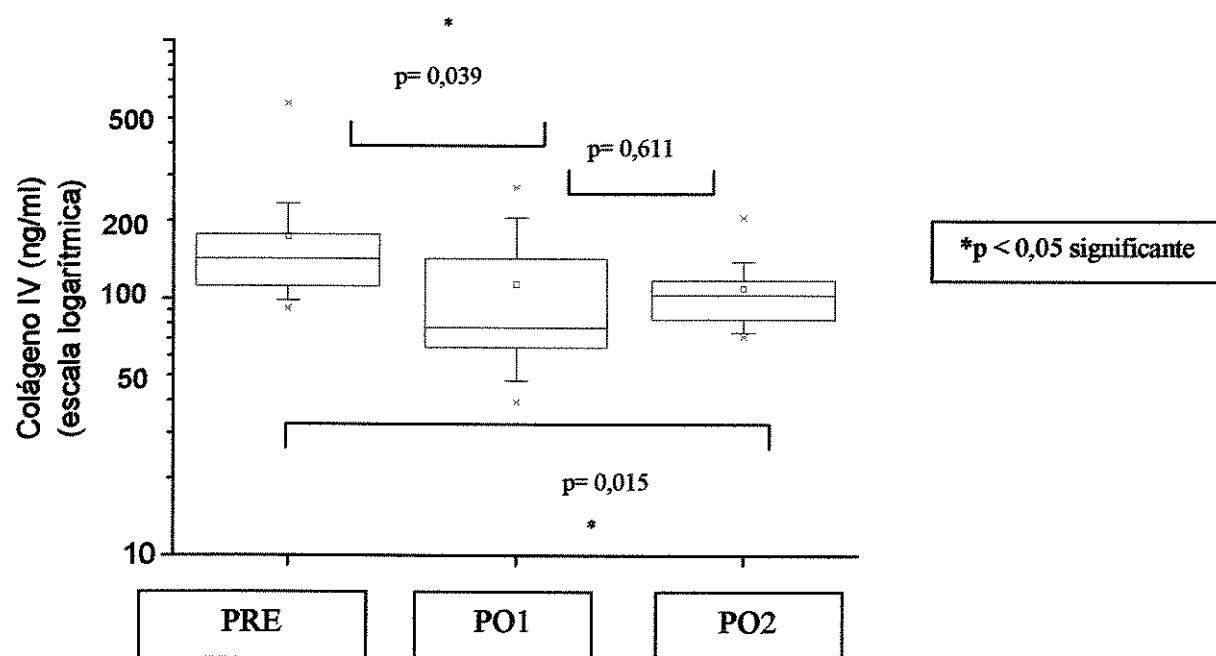


Figura 14 - Comparação dos níveis séricos de colágeno tipo IV entre os tempos pré – operatório (PRÉ), pós –operatório imediato (PO1) e pós – operatório tardio (PO2)

4.7 - TIMP-1

Os valores de normalidade fornecidos pelo fabricante do kit de TIMP-1 (Biotrin) são de 183 ± 30 ng/ml. A análise individual mostrou que 18 pacientes apresentavam valores de TIMP superiores ao valor máximo de normalidade do método.

A média de valores de TIMP-1 em pacientes portadores de esquistossomose mansoni foi de $812,56 \pm 861,31$ (máximo de 2.835,20, mediana de 585,99 e mínimo de 44,61ng/ml) no pré - operatório. No PO1 a média de TIMP-1 foi de $245,08 \pm 363,60$ (mínimo de 2,48 e máximo de 1.525,20ng/ml). No PO2 a média foi de $108,77 \pm 112,05$ (mínimo de 0,29 e máximo de 501,08ng/ml) (Tabela 5).

Quando comparamos os níveis séricos do TIMP-1 entre os tempos PRE, PO1 e PO2, foi observada uma diminuição significativa dos valores de PO1 em relação aos valores

de PRE ($p=0,008$), e dos valores de PO2 em relação aos valores PRE ($p<0,001$). Não foi encontrada diferença significativa entre PO1 e PO2 ($p=0,145$) (Figura 15).

Tabela 5 - Níveis séricos de TIMP-1 nos pacientes portadores de esquistossomose mansoni

TIMP -1				
	MÉDIA±DP	MÁXIMO	MEDIANA	MÍNIMO
PRE(a)	812,56±861,31	2.835,20	585,99	44,61
PO1(b)	245,08±363,60	1.525,20	196,44	2,48
PO2(c)	108,77±112,05	501,08	97,37	0,29

a PRE pré – operatório; b PO1 pós – operatório imediato; c PO2 pós – operatório tardio

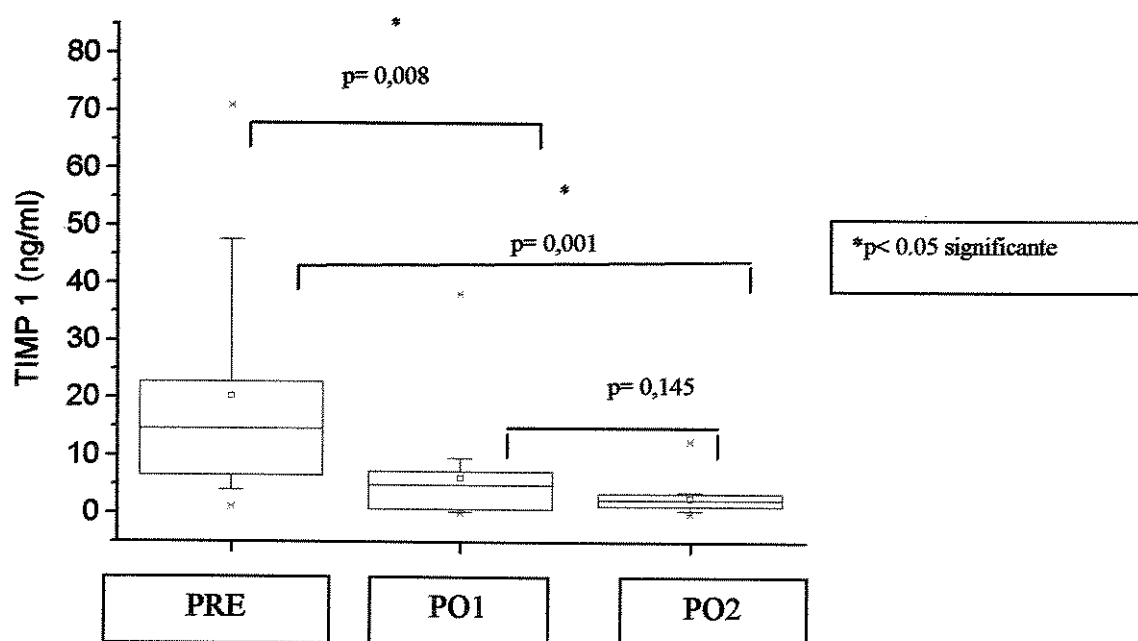


Figura 15 - Comparação entre os valores de TIMP-1 nos tempos pré – operatório (PRE), pós –operatório imediato (PO1) e pós – operatório tardio (PO2)

4.8 - Correlação entre os valores de colágeno tipo IV obtidos antes da cirurgia e variáveis contínuas

4.8.1 - Correlação entre colágeno tipo IV e resultados de exames laboratoriais

Objetivando procurar possíveis correlações entre as variáveis contínuas, foi realizado estudo de correlações entre os níveis séricos de colágeno tipo IV e os resultados de exames laboratoriais (AST, ALT, GGT, FA, ALB, HGB, BD, leucócitos, plaquetas e RNI), não tendo sido encontrado nenhuma correlação significativa (Tabela 6).

Tabela 6 - Correlações entre níveis séricos de colágeno tipo IV e resultados de exames laboratoriais

VARIÁVEL	r	p
Colágeno IV X AST (a)	-0,11012	0,6085
Colágeno IV X ALT (b)	-0,26897	0,2038
Colágeno IV X GGT (c)	0,09617	0,6549
Colágeno IV X FA (d)	0,30224	0,1512
Colágeno IV X BD (e)	0,36690	0,0778
Colágeno IV X BI (f)	0,2223	0,9179
Colágeno IV X HGB (g)	-0,08050	0,7084
Colágeno IV X ALB (h)	-0,08352	0,7048
Colágeno IV X LEUC (i)	-0,17584	0,4111
Colágeno IV X PLQ (j)	-0,21048	0,3235
Colágeno IV X RNI	0,09163	0,6775

a Alanina aminotransferase; b Aspartato aminotransferase; c Gamaglutamil transpeptidase; d Fosfatase alcalina; e Bilirrubina direta; f Bilirrubina indireta; g Hemoglobina; h Albumina; i Leucócitos; j Plaquetas

4.8.2 - Correlação entre a diferença dos valores de colágeno tipo IV nos períodos pré e pós – operatório e os resultados dos exames laboratoriais

Para analisar a influência das variáveis de interesse na evolução dos níveis séricos de colágeno tipo IV, foi calculado a diferença entre os valores de níveis séricos no PRE e PO1 (Dif. 1) e no PRE e PO2 (Dif. 2). A seguir foram calculados os coeficientes de correlação entre essas diferenças e os resultados de exames laboratoriais (AST, ALT, GGT, FA, ALB, HGB, BD, LEUC, PLQ E RNI) (Tabelas 7 e 8). Foi encontrada uma correlação positiva entre a contagem de plaquetas e a diferença entre os níveis séricos de colágeno tipo IV no pré – operatório e pós – operatório tardio (Dif. 2) (Figura 16).

Tabela 7 - Correlações entre as diferenças dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré – operatório e pós – operatório imediato e os resultados dos exames laboratoriais

VARIÁVEL	r	p
Dif. 1 X AST (a)	0,24833	0,2532
Dif. 1 X ALT (b)	0,24174	0,2665
Dif. 1 X GGT (c)	0,05737	0,7949
Dif. 1 X FA (d)	0,00840	0,9697
Dif. 1 X BD (e)	0,27309	0,2074
Dif. 1 X BI (f)	-0,13465	0,5402
Dif. 1 X HGB (g)	0,24679	0,2563
Dif. 1 X ALB (h)	0,03469	0,8782
Dif. 1 X LEUC (i)	0,00099	0,9964
Dif. 1 X PLQ (j)	-0,08648	0,6948
Dif. 1 X RNI	-0,07701	0,7334

Dif. 1 Diferença entre PRE e PO1; a Alanina aminotransferase; b Aspartato aminotransferase; c Gamaglutamil transpeptidase; d Fosfatase alcalina; e Bilirrubina direta; f Bilirrubina indireta; g Hemoglobina; h Albumina; i Leucócitos; j Plaquetas

Tabela 8 - Correlação entre as diferenças dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré – operatório e pós – operatório tardio e os resultados de exames laboratoriais

VARIÁVEL	r	p
Dif. 2 X AST (a)	0,18998	0,4502
Dif. 2 X ALT (b)	0,26141	0,2947
Dif. 2 X GGT (c)	-0,02171	0,9319
Dif. 2 X FA (d)	-0,12281	0,6273
Dif. 2 X BD (e)	0,25947	0,2984
Dif. 2 X BI (f)	0,01449	0,9545
Dif. 2 X HGB (g)	0,02272	0,9287
Dif. 2 X ALB (h)	-0,05911	0,8217
Dif. 2 X LEUC (i)	0,04449	0,8608
Dif. 2 X PLQ (j)	0,47806	0,0448*
Dif. 2 X RNI	-0,24354	0,3462

p< 0,05 significante; Dif. 2 Diferença entre PRE e PO2; a Alanina aminotransferase; b Aspartato aminotransferase; c Gamaglutamil transpeptidase; d Fosfatase alcalina; e Bilirrubina direta; f Bilirrubina indireta; g Hemoglobina; h Albumina; i Leucócitos; j Plaquetas

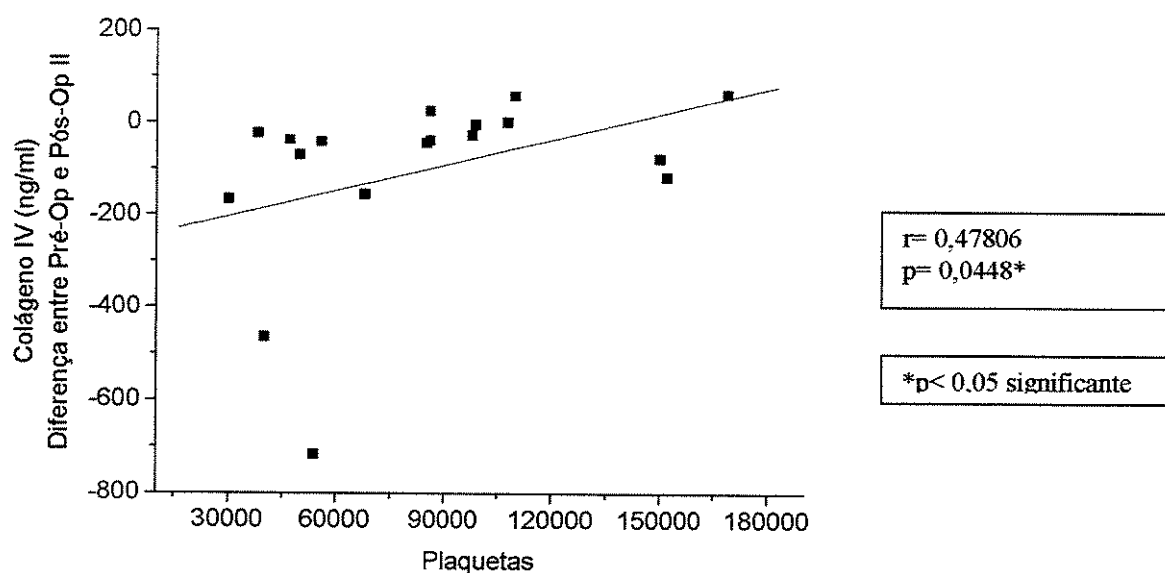


Figura 16 - Correlação entre a diferença dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré – operatório e pós – operatório tardio e a contagem de plaquetas

4.8.3 - Correlação entre colágeno tipo IV e achados de ultra-sonografia

Foi realizado estudo de correlações entre os níveis séricos de colágeno tipo IV e achados de ultra-sonografia (tamanho de lobo direito e esquerdo, diâmetro de veia porta, média de medida do espessamento periportal, tamanho do baço), não tendo sido encontrado nenhuma correlação significativa (Tabela 9).

Tabela 9 - Correlações entre colágeno tipo IV e achados de ultra-sonografia

VARIÁVEL	r	P
Colágeno IV X EPP (a)	-0,22063	0,3117
Colágeno IV X LE (b)	0,21804	0,3176
Colágeno IV X LD (c)	-0,12671	0,5645
Colágeno IV X VP (d)	-0,28223	0,1920
Colágeno IV X BAÇO	-0,37321	0,0794

a Espessamento periportal; b Lobo esquerdo; c Lobo direito; d Veia porta

4.8.4 - Correlação entre as diferenças dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório e os achados de ultra-sonografia

Para analisar a influência das variáveis de interesse na evolução do colágeno tipo IV, foi calculado a diferença entre os valores de níveis séricos no PRE e PO1 (Dif. 1) e no PRE e PO2 (Dif. 2). A seguir foram calculados os coeficientes de correlação entre essas diferenças e resultados de achados de ultra-sonografia (tamanho de lobo direito e esquerdo, diâmetro de veia porta, média de medida do espessamento periportal, tamanho do baço), não tendo sido encontrado nenhuma correlação significativa (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10 - Correlações entre a diferença dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório imediato e achados de ultra-sonografia

VARIÁVEL	r	p
Dif. 1 X EPP (a)	-0,01360	0,9521
Dif. 1 X LE (b)	-0,21613	0,3295
Dif. 1 X LD (c)	0,01421	0,9500
Dif. 1 X VP (d)	0,02001	0,9296
Dif. 1 X BAÇO	0,13616	0,5457

Dif. 1 Diferença entre PRE e PO1; a Espessamento periportal; b Lobo esquerdo; c Lobo direito; d Veia porta

Tabela 11 - Correlações entre a diferença dos níveis séricos de colágeno tipo IV no pré-operatório e pós-operatório tardio e achados de ultra-sonografia

VARIÁVEL	r	p
Dif. 2 X EPP (a)	0,19388	0,4408
Dif. 2 X LE (b)	0,24585	0,3254
Dif. 2 X LD (c)	0,12833	0,6118
Dif. 2 X VP (d)	0,34086	0,1663
Dif. 2 X BAÇO	0,35950	0,1428

Dif. 2 Diferença entre PRE e PO2; a Espessamento periportal; b Lobo esquerdo; c Lobo direito; d Veia porta

4.8.5 - Correlação entre colágeno tipo IV e fibrose portal à histologia

Não houve correlação significativa entre os níveis séricos de colágeno tipo IV e os graus de fibrose portal à histologia ($p=0,659$), (Figura 17).

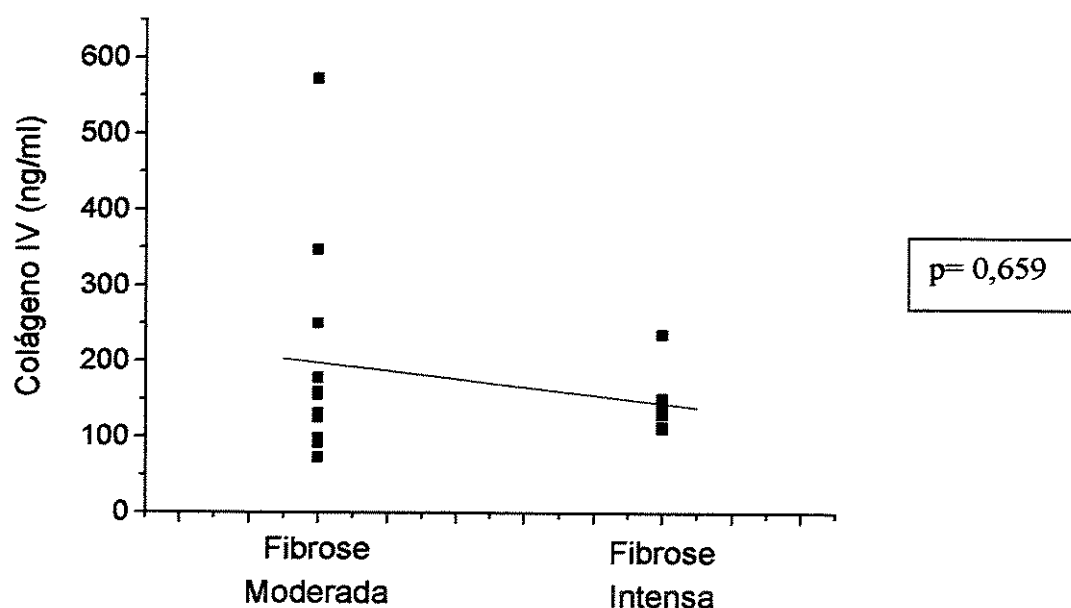


Figura 17 - Correlação entre os níveis séricos de colágeno tipo IV e graus de fibrose portal à histologia

4.9 - Correlação entre os valores de TIMP-1 obtidos antes da cirurgia e variáveis contínuas

4.9.1 - Correlação entre TIMP-1 e resultados de exames laboratoriais

Objetivando procurar possíveis correlações entre as variáveis contínuas, foi realizado estudo de correlações entre os níveis séricos de TIMP-1 e os resultados de exames laboratoriais (AST, ALT, GGT, FA, albumina, hemoglobina, bilirrubina direta e indireta, leucócitos, plaquetas e RNI), não tendo sido encontrada nenhuma correlação significativa (Tabela 12).

Tabela 12 - Correlações entre níveis séricos de TIMP-1 e resultados de exames laboratoriais

VARIÁVEL	r	p
TIMP-1 X AST (a)	0,33036	0,1149
TIMP-1 X ALT (b)	-0,10846	0,6139
TIMP-1 X GGT (c)	0,01393	0,9485
TIMP-1 X FA (d)	0,34747	0,0962
TIMP-1 X BD (e)	-0,21533	0,3122
TIMP-1 X BI (f)	-0,08411	0,6960
TIMP-1 X HGB (g)	-0,06658	0,7572
TIMP-1 X ALB (h)	0,05817	0,7921
TIMP-1 X LEUC (i)	0,24113	0,2563
TIMP-1 X PLQ (j)	-0,12220	0,5695
TIMP-1 X RNI	0,09163	0,6775

a Alanina aminotransferase; b Aspartato aminotransferase; c Gamaglutamil transpeptidase; d Fosfatase alcalina; e Bilirrubina direta; f Bilirrubina indireta; g Hemoglobina; h Albumina; i Leucócitos; j Plaquetas

4.9.2 - Correlação entre a diferença dos valores de TIMP-1 nos períodos pré e pós-operatório e os resultados dos exames laboratoriais

Para analisar a influência das variáveis de interesse na evolução do TIMP-1, foi calculada a diferença entre os valores de níveis séricos no PRE e PO1 (Dif. 1) e no PRE e PO2 (DIF. 2). A seguir foram calculados os coeficientes de correlação entre essas diferenças e os resultados de exames laboratoriais (AST, ALT, GGT, FA, albumina, hemoglobina, bilirrubina direta e indireta, leucócitos, plaquetas e RNI) (Tabela 13 e 14). Foi observada uma correlação positiva entre os níveis séricos de fosfatase alcalina e a diferença entre os níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório tardio (Dif. 2) (Figura 18).

Tabela 13 - Correlações entre as diferenças dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório imediato e os resultados dos exames laboratoriais

VARIÁVEL	VALOR DE r	VALOR DE p
Dif. 1 X AST (a)	-0,15484	0,4805
Dif. 1 X ALT (b)	0,19050	0,3839
Dif. 1 X GGT (c)	-0,16518	0,4513
Dif. 1 X FA (d)	-0,30096	0,1629
Dif. 1 X BD (e)	0,18272	0,4040
Dif. 1 X BI (f)	-0,04505	0,8383
Dif. 1 X HGB (g)	0,31751	0,1399
Dif. 1 X ALB (h)	0,10634	0,6376
Dif. 1 X LEUC (i)	-0,06480	0,7689
Dif. 1 X PLQ (j)	0,09192	0,6766
Dif. 1 X RNI	-0,20385	0,3629

Dif. 1 Diferença entre PRE e PO1; a Alanina aminotransferase; b Aspartato aminotransferase; c Gamaglutamil transpeptidase; d Fosfatase alcalina; e Bilirrubina direta; f Bilirrubina indireta; g Hemoglobina; h Albumina; i Leucócitos; j Plaquetas

Tabela 14 - Correlação entre as diferenças dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório tardio e os resultados de exames laboratoriais

VARIÁVEL	r	p
Dif. 2 X AST (a)	-0,19928	0,4279
Dif. 2 X ALT (b)	0,19814	0,4306
Dif. 2 X GGT (c)	-0,18088	0,4726
Dif. 2 X FA (d)	-0,53767	0,0214*
Dif. 2 X BD (e)	0,22522	0,3689
Dif. 2 X BI (f)	0,18427	0,4642
Dif. 2 X HGB (g)	-0,08054	0,7507
Dif. 2 X ALB (h)	0,03448	0,8955
Dif. 2 X LEUC (i)	-0,25867	0,3000
Dif. 2 X PLQ (j)	0,15178	0,5477
Dif. 2 X RNI	-0,24354	0,3462

* p< 0,05 significante; Dif. 2 Diferença entre PRE e PO2; a Alanina aminotransferase; b Aspartato aminotransferase; c Gamaglutamil transpeptidase; d Fosfatase alcalina; e Bilirrubina direta; f Bilirrubina indireta; g Hemoglobina; h Albumina; i Leucócitos; j Plaquetas

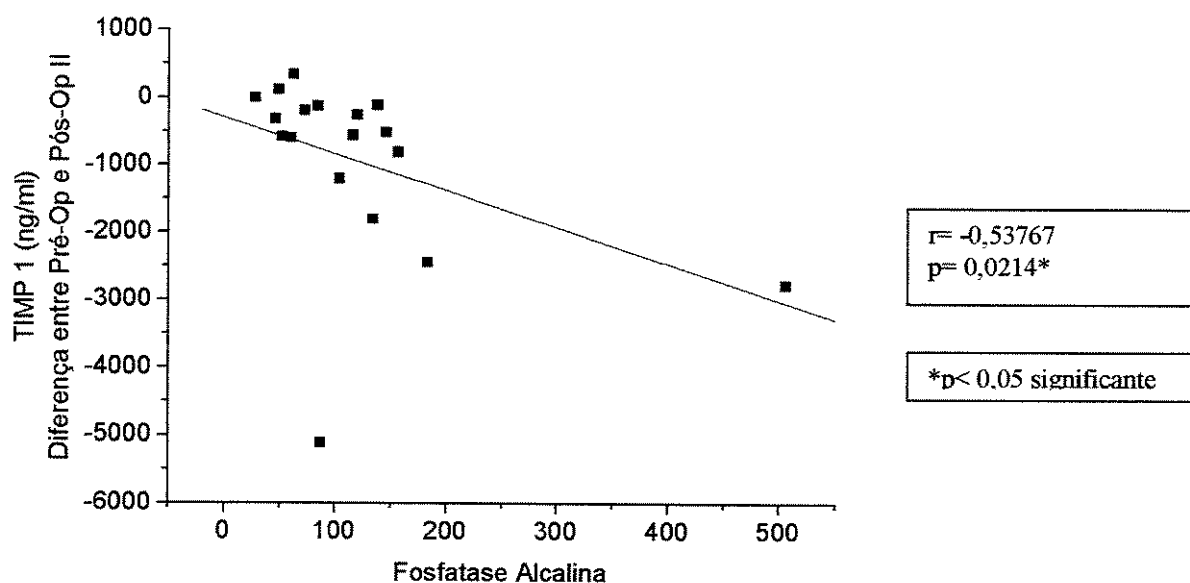


Figura 18 - Correlação entre a diferença dos níveis séricos de TIMP-1 no pré – operatório e pós – operatório tardio e níveis séricos de fosfatase alcalina

4.9.3 - Correlação entre TIMP-1 e achados de ultra-sonografia

Foi realizado estudo de correlações entre os níveis séricos de TIMP-1 e achados de ultra – sonografia (tamanho de lobo direito e esquerdo, diâmetro de veia porta, média de medida do espessamento periportal, tamanho do baço), não tendo sido encontrado nenhuma correlação significativa (Tabela 15).

Tabela 15 - Correlações entre TIMP-1 e achados de ultra-sonografia

VARIÁVEL	r	p
TIMP-1 X EPP (a)	-0,18146	0,4073
TIMP-1 X LE (b)	-0,07929	0,7191
TIMP-1 X LD (c)	0,05416	0,8061
TIMP-1 X VP (d)	0,06244	0,7772
TIMP-1 X BAÇO	0,03658	0,8684

a Espessamento periportal; b Lobo esquerdo; c Lobo direito; d Veia porta

4.9.4 - Correlação entre as diferenças dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório e os achados de ultra-sonografia

Para analisar a influência das variáveis de interesse na evolução do TIMP-1, foi calculada a diferença entre os valores dos níveis séricos no PRE e PO1 (Dif. 1) e no PRE e PO2 (Dif. 2). A seguir foram calculados os coeficientes de correlação entre essas diferenças e os resultados de achados de ultra-sonografia (tamanho de lobo direito e esquerdo, diâmetro de veia porta, média de medida do espessamento periportal, tamanho do baço), não tendo sido encontrado nenhuma correlação significativa (Tabela 16 e 17).

Tabela 16 - Correlações entre a diferença dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório imediato e achados de ultra-sonografia

VARIÁVEL	r	p
Dif. 1 X EPP (a)	0,17569	0,4342
Dif. 1 X LE (b)	0,14958	0,5065
Dif. 1 X LD (c)	-0,24382	0,2742
Dif. 1 X VP (d)	-0,15210	0,4992
Dif. 1 X BAÇO	-0,04011	0,8593

Dif. 1 Diferença entre PRE e PO1; a Espessamento periportal; b Lobo esquerdo; c Lobo direito; d Veia porta

Tabela 17 - Correlações entre a diferença dos níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e pós-operatório tardio e achados de ultra-sonografia

VARIÁVEL	r	p
Dif. 2 X EPP (a)	0,22810	0,3626
Dif. 2 X LE (b)	0,06847	0,7872
Dif. 2 X LD (c)	-0,09808	0,6986
Dif. 2 X VP (d)	-0,04810	0,8497
Dif. 2 X BAÇO	0,07645	0,7630

Dif. 2 Diferença entre PRE e PO2; a Espessamento periportal; b Lobo esquerdo; c Lobo direito; d Veia porta

4.9.5 - Correlação entre TIMP-1 e fibrose portal à histologia

Foi realizado estudo de correlação entre os níveis séricos de TIMP-1 no pré-operatório e fibrose portal à histologia, não tendo sido encontrado nenhuma correlação significativa (Figura 19).

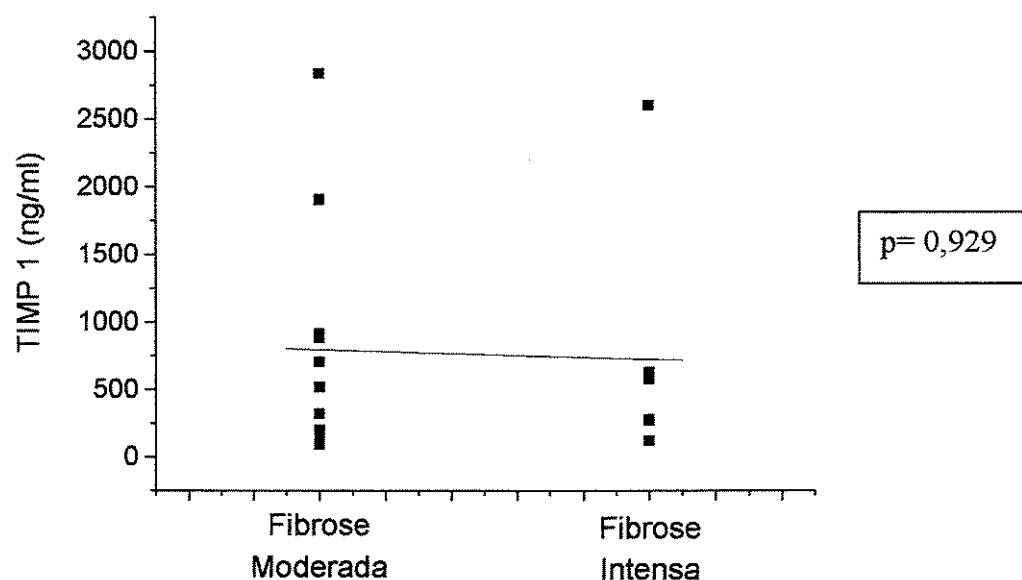


Figura 19 - Correlação entre os níveis séricos de TIMP-1 e graus de fibrose portal à histologia

4.10 - Correlação entre os níveis séricos de colágeno tipo IV e de TIMP-1

Foi realizado estudo de correlações entre média de níveis séricos de colágeno tipo IV e níveis séricos de TIMP-1 no PRE, PO1 E PO2 (Tabela 18), tendo sido encontrada uma correlação significativa no pós-operatório imediato ($p < 0,05$) (Figura 20).

Tabela 18 - Correlação entre colágeno tipo IV e TIMP-1 no pré-operatório, pós-operatório imediato e tardio

VARIÁVEL	r	p
PRE	0,16870	0,4307
PO1	0,50309	0,0144*
PO2	0,37933	0,1205

*p < 0,05 significante; PRE pré-operatório; PO1 Pós-operatório imediato; PO2 pós-operatório tardio

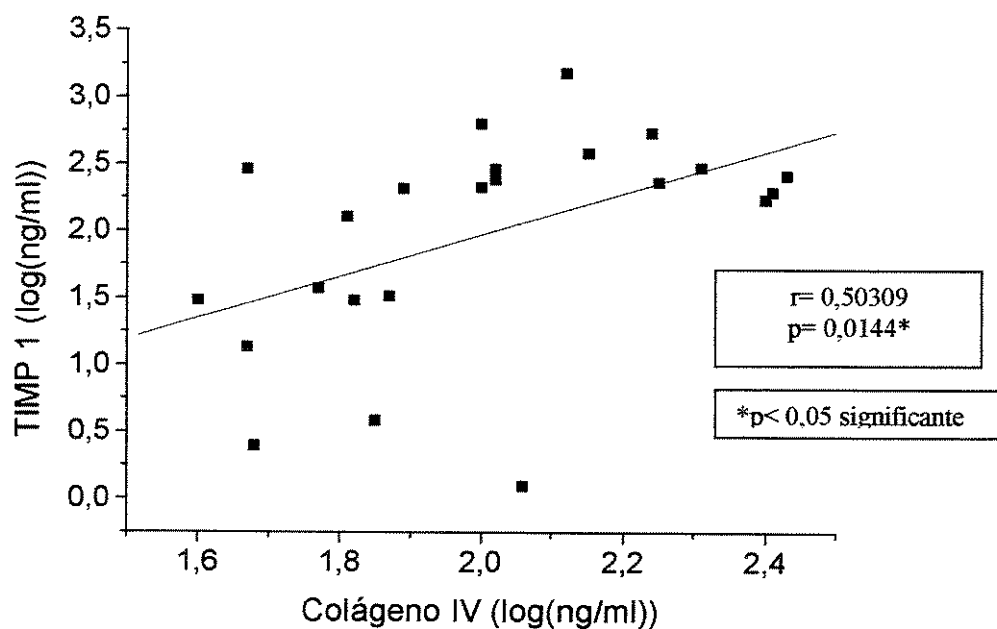


Figura 20 - Correlação entre os níveis séricos de colágeno tipo IV e TIMP-1 no pós-operatório imediato

4.11 - Correlação entre espessamento periportal à ultra - sonografia e fibrose periportal à histologia

Houve uma correlação significativa ($p=0,03$) entre os graus de espessamento periportal à ultra - sonografia e graus de fibrose portal à histologia (Figura 21).

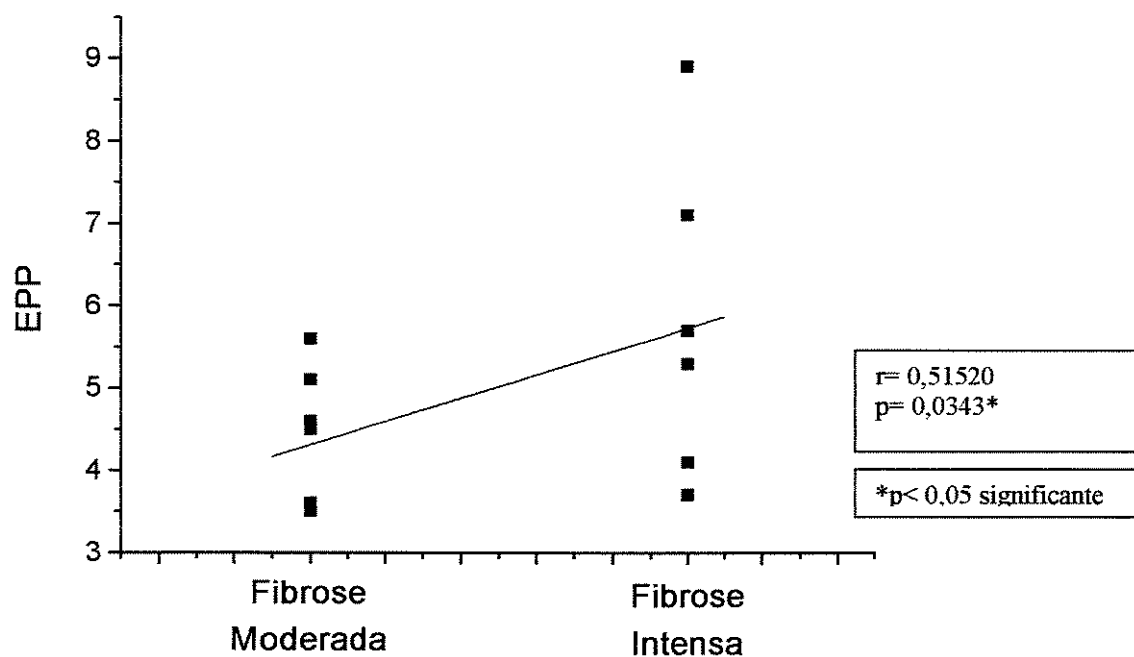


Figura 21 - Correlação entre graus de espessamento periportal à ultra – sonografia e graus de fibrose portal à histologia

4.12 - Curva ROC para colágeno tipo IV

Foi considerado ideal o ponto de corte no valor de 92,7ng/ml para colágeno tipo IV, atingindo para esse ponto, sensibilidade de 95,8% e especificidade de 81,5% (Figura 22).

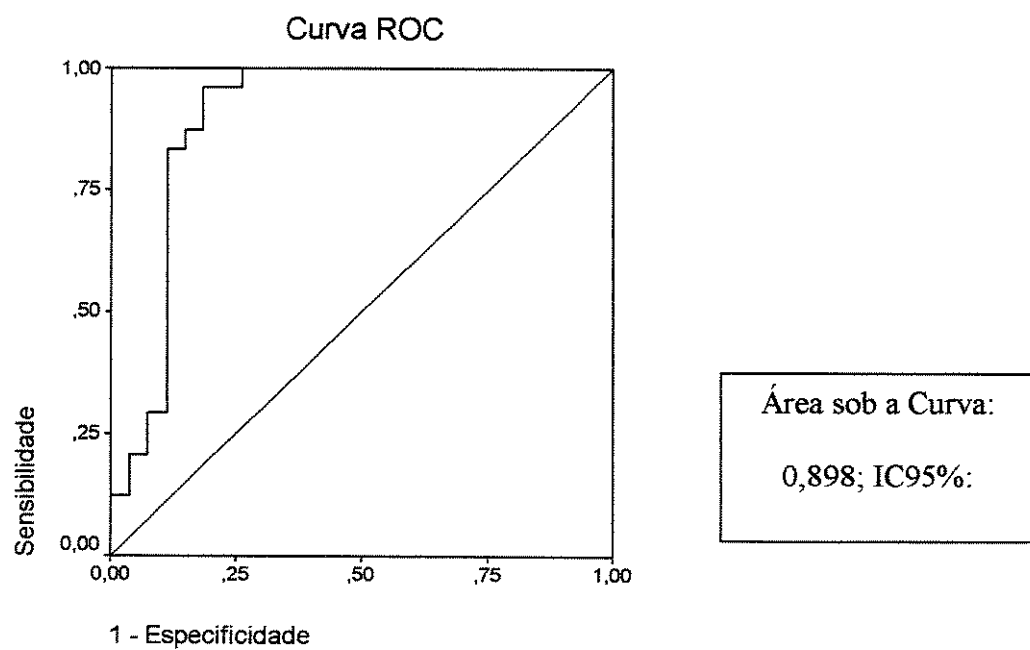


Figura 22 - Curva ROC para colágeno tipo IV

5 - DISCUSSÃO

A fibrose hepática resulta de um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de componentes da MEC, que formam o tecido conjuntivo de sustentação da arquitetura hepática, encontrando-se distribuídos no espaço porta, MB dos vasos, sinusóides e no espaço de Disse (MARTINEZ- HERNANDEZ e AMENTA, 1993a, 1993b). Os componentes da MEC, bem como as proteases responsáveis pela degradação da MEC e seus inibidores, são sintetizados por células mesenquimais, encontradas no espaço perissinusoidal, conhecidas como lipócitos, células de Ito, ou células estelares (FRIEDMAN et al., 1992). Essas células possuem um citoplasma lipídico e têm como principal função o estoque de vitamina A (TSUTSUMI et al., 1988; LORÉAL et al., 1991; FRIEDMAN et al., 1992; JÚNIOR et al., 1993; BURT, 1993). Após estímulo inflamatório, essas células são capazes de se transformar em células semelhantes à miofibroblastos, passando a sintetizar uma maior quantidade de componentes da MEC (ANDUS e HOLSTEGE, 1994). A degradação da fibrose hepática é realizada por proteases (metaloproteinases), que são reguladas por inibidores específicos (TIMPs) (ARTHUR, 1994).

Na esquistossomose mansoni em geral observa-se um acometimento em jovens, ou adulto jovens, numa faixa de 10 a 40 anos (ANDRADE e BINA, 1983, SILVEIRA et al., 1997), tendo sido observado uma distribuição de faixa etária semelhante em nossa casuística, com uma média de idade de 36,92 anos, havendo uma predominância na faixa de idade até a quarta década de vida.

Exames laboratoriais

A fibrose periportal é o achado anatômico mais característico da esquistossomose mansoni, com a microscopia revelando extensas áreas de fibrose nos espaços portais preservando o parênquima e evitando distorções na arquitetura lobular do fígado, (ANDRADE e FERRAZ, 1971; GRIMAUD e BOROJEVIC, 1977). Em alguns casos, septos finos se originam dos espaços portais, não afetando a estrutura lobular (ANDRADE, 1991; FERRAZ et al., 2001). Desta forma, observa-se em geral a estabilidade da função hepática, o que confirmamos em nosso estudo, com os resultados de exames laboratoriais para avaliação hepática, que se mostraram dentro dos padrões de normalidade, observando-se apenas alterações de GGT e fosfatase alcalina, em concordância com os resultados encontrados por PARISE e ROSA (1992).

A fosfatase alcalina e GGT se alteram quando há atividade da doença, com a presença de ovos e granulomas nas áreas portais, estimulando a formação de anticorpos e com a lesão ductular biliar, que estimula a síntese e elevação das enzimas (BARRETO, 1971). Na microscopia, os canaliculos biliares são preservados, observando-se fibrose periductal, proliferação de ductos, hiperplasia e degeneração do epitélio de revestimento (ANDRADE, 1987; VIANA et al., 1989), tendo sido demonstrado por SILVA et al. (1990), a presença de antígenos nas células epiteliais dos ductos lesados.

O quadro hematológico caracteriza-se por variados graus de citopenia, secundária ao hiperesplenismo global ou seletivo. Em geral, a anemia, leucopenia e plaquetopenia em combinações variáveis, não têm repercussões clínicas (DOMINGUES e BARRETO, 2001; LAMBERTUCCI e SERUFO, 2001). LACET et al. (2003), estudando a pancitopenia em 48 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica, encontraram uma pancitopenia em 52% desses pacientes, sendo a série vermelha a mais comprometida (87%). Nesse mesmo estudo foi considerado como alteração grave uma determinação de hemoglobina abaixo de 7g/dL, uma contagem de leucócitos abaixo de 1.000 e de plaquetas abaixo de 50.000. No presente estudo a pancitopenia foi observada em 18/24 (75%) pacientes, observando-se alterações graves da contagem de plaquetas em 06 (25%) dos pacientes e na série vermelha, alterações graves de hemoglobina ocorreram em 05 (20,83%) pacientes.

Alterações histológicas

O diagnóstico das alterações hepáticas em geral é realizado por técnicas morfológicas, tendo, no entanto, suas limitações, como refletir uma visão estática e não dinâmica do processo fibrótico, além de se tratar de um método invasivo de investigação diagnóstica (ROJKIND e PÉREZ-TAMOYO, 1983; EL-MOHANDES et al., 1987; ABDEL-WAHAD et al., 1989; WU, 1995).

O diagnóstico histológico da fibrose periportal realiza-se através do estudo de amostras de fragmento de biópsia hepática em cunha ou por agulha. DIMMETTE (1955) demonstrou em estudo em 183 pacientes portadores de esquistossomose mansoni, que a biópsia em cunha nesse grupo de pacientes apresenta melhor definição diagnóstica, pois o

material colhido é mais superficial apresentando espaços portas de tamanho médio e grande. Assim, sugere ser essa a melhor técnica para retirada de amostras no lobo esquerdo, durante a realização de cirurgia. Neste estudo, as amostras de tecidos hepáticos foram retiradas através de biópsia em cunha durante o ato operatório. Os achados obtidos são semelhantes aos descritos na literatura, com extensas áreas de fibrose nos espaços portais (ANDRADE e FERRAZ, 1971), tendo sido observado ainda, em alguns casos, septos finos se originando do espaço porta, sem afetar a estrutura lobular (ANDRADE, 1991). Nódulos de regeneração de diagnóstico histológico difícil com a cirrose podem ser vistos, porém essas lesões são atribuídas a focos cicatriciais pós-necróticos, secundários a sangramentos maciços (ANDRADE, 1967). Vários trabalhos têm demonstrado aspectos histológicos de hepatite crônica na esquistossomose mansônica (ANDRADE, 1967; LYRA et al., 1976; ANDRADE et al., 1992; ANDRADE e CHEEVER, 1995), não havendo sido encontrado uma justificativa para essas alterações, enquanto que PEREIRA et al. (1994), estudando 50 casos de biópsias em pacientes portadores de esquistossomose mansoni e com marcadores virais negativos, não confirmaram os achados de hepatite crônica no seu material.

Quanto aos achados de fibrose periportal histológica, nossos dados mostram uma predominância de graduação moderada e intensa em 19/20 (95%) dos pacientes, em concordância com ROCHA (1998), que observou fibrose portal moderada e intensa em 83,58% de seus casos.

Achados de ultra-sonografia

A ultra-sonografia tem sido extensivamente utilizada em pacientes com esquistossomose (ABDEL-LATIF et al., 1981; FATAAR et al., 1984; ABDEL-WAHAD et al., 1989, ABDEL-WAHAD et al., 1990).

Segundo protocolo da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1996), observamos um aumento do espessamento periportal ao ultra-som, em todos os pacientes. Estes achados foram comparados com os dados de fibrose periportal detectados no exame histopatológico, havendo sido observado uma correlação positiva entre os dois métodos, o que mais uma vez demonstra a eficácia do ultra-som para o diagnóstico da fibrose na esquistossomose. Entretanto, nossos resultados estão em discordância com as observações de FERRAZ et al., (2003), em estudo sobre a influência da fibrose periportal no seguimento

tardio de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico da hipertensão portal esquistossomótica. Os autores realizaram biópsia em cunha durante o ato operatório e não encontraram nenhuma correlação entre graus de fibrose histológica com graus de espessamento periportal à ultra-sonografia, em discordância com nossos resultados. GAUGJIN et al. (2002) comparando achados de espessamento periportal à ultra-sonografia com presença de fibrose à histologia de 38 casos de pacientes portadores de schistosomiasis japonica, observaram que a ultra-sonografia não tinha a mesma acurácia da histologia para distinguir fibrose portal da fibrose complicada com hepatite crônica, não encontrando correlação entre os dois métodos. Por fim, RAVERA et al. (1996) investigando prováveis correlações entre achados de ultra-sonografia e presença de varizes esofágicas à endoscopia digestiva, em pacientes portadores de esquistossomose na África, encontraram uma correlação positiva entre grau de fibrose periportal à ultra-sonografia, diâmetro de veia porta e presença de varizes esofágicas.

Outros achados ultrassonográficos frequentes em nossos pacientes foram: aumento do lobo esquerdo e a diminuição do lobo direito em 22/23 (95,6%) dos pacientes. A esplenomegalia foi observada em todos os pacientes, enquanto que o espessamento da parede da vesícula biliar foi detectado em 19/23 (82,6%) e o aumento do diâmetro da veia porta em 14/23 (60,9%) dos casos. Esses achados, junto com o aumento do espessamento periportal, caracterizam a forma hepatoesplênica da doença, do ponto de vista da ultra-sonografia e estão concordantes com o demonstrado anteriormente (CERRI et al., 1984; DOMINGUES et al., 1993).

A detecção pela ultra-sonografia de líquido livre na cavidade peritoneal revelando ascite, foi encontrado em cinco (21,7%) pacientes, não sendo, portanto um achado frequente em pacientes portadores de esquistossomose mansoni. STRAUSS e LACET (1986) demonstraram que a descompensação clínica pela ascite, semelhante aos cirróticos ocorre apenas em pequeno número de pacientes, podendo ocorrer após episódios de hemorragia digestiva. Para KOSHY et al. (1993), na presença de ascite, deve-se suspeitar de associação da esquistossomose com vírus da hepatite C. PUGLIESE (1996), estudando pacientes portadores de esquistossomose submetidos a esplenectomia, encontrou uma relação entre a gravidade dos episódios de hemorragia digestiva prévia com a ocorrência de ascite no pós-operatório desses pacientes.

Nossos resultados demonstram, portanto, que o ultra-som é um método adequado para o diagnóstico de fibrose hepática na forma hepatoesplênica da EM, quando importantes alterações estão estabelecidas, confirmando os achados de outros autores (DOMINGUES et al., 1993; THOMAS et al., 1997). No entanto, existem restrições ao método, como relatado por GUAGLIINI et al., (2002) que não consideraram a ultra-sonografia útil para distinguir a fibrose hepática secundária à esquistossomose daquela complicada por cirrose. Uma outra dificuldade encontrada por DOEHRING-SCHWERDTFEGGER et al., (1992), refere-se ao fato de a ultra-sonografia não ser um método quantitativo, além de ser examinador-dependente, tendo encontrado um índice de acerto entre dois examinadores de apenas 77,5%.

Marcadores séricos de fibrose

Um exame sérico ideal deve medir o processo dinâmico da fibrogênese, a degradação da fibrose e refletir o grau de fibrose existente. Além disso, deve ser órgão-específico e ser fácil de executar, com baixo custo (SCHUPPAN et al., 1995). Atualmente dois métodos estão disponíveis (imunoenzimático e radioimunoenasio), sendo o EIA (exame imunoenzimático) considerado de fácil aplicabilidade e reprodutibilidade (OBATA et al., 1989). Um dos problemas, no entanto, tem sido o custo para realização do exame, como também com os antígenos usados, que mostram heterogeneidade na molécula, não sendo órgãos-específicos (SCHUPPAN et al., 1995).

Nas últimas décadas tem crescido o interesse na investigação de marcadores séricos de fibrose em doenças crônicas do fígado, sendo estes atualmente aceitos como úteis para avaliar fibrose hepática e por refletir a deposição e degradação da MEC (CHOSSEGROS, 1995; SUOU et al., 1996; RYHANEN et al., 1996; CHEN et al., 2002; BOEKER et al., 2002). NAJGAARD et al. (2003) estudando os efeitos da terapia antiviral nos marcadores séricos, observou que uma boa resposta ao tratamento antiviral é acompanhada de uma diminuição de marcadores séricos, apesar de não refletir atividade de doença.

A elevação de colágeno tipo IV e de laminina têm sido associadas com a presença de capilarização da membrana sinusoidal e o exame para detecção desses marcadores, por método EIA, foi considerado de fácil aplicabilidade, simples execução e

boa sensibilidade (YOKOYA et al., 1992). MURAWAKI et al. (1993) examinando o significado clínico dos níveis séricos de TIMP-1, sugeriram que a medida de concentrações séricas para detecção de TIMP-1 é útil na detecção da fibrose hepática.

No particular caso da esquistossomose mansoni o uso clínico de marcadores séricos de fibrose ainda não tem sido muito explorado. Estudo prévio em humanos considerou a determinação de marcadores séricos útil para monitorar a reversibilidade da fibrose após tratamento da infestação (STONE, 2000). TAKAHASHI et al. (1980), demonstraram um aumento simultâneo na síntese de colágeno e collagenases no fígado de ratos infectados por *Schistosoma mansoni*, tendo esse fato sido confirmado em outro estudo (EMONARD e GRIMAUD, 1989).

No presente estudo, todos os pacientes apresentaram níveis séricos de colágeno tipo IV significativamente elevados, em relação aos controles, estando de acordo com trabalhos prévios (KARDOFF et al., 1999; STONE, 2000; CHEN et al., 2002). GUANGJIN et al. (2002) também observaram níveis elevados de colágeno tipo IV e outros marcadores séricos de fibrose em 38 pacientes com Esquistossomose japônica, apesar de não diferenciar pacientes de esquistossomose com e sem cirrose hepática.

Também observamos uma elevação dos níveis séricos de TIMP-1 em nossos pacientes, em relação aos valores de normalidade. No limite do nosso conhecimento, não encontramos estudos sobre a determinação sérica de TIMP-1 na esquistossomose mansoni. Os estudos existentes mostram expressão aumentada de TIMP-1 em fígado de pacientes com esquistossomose (GOMEZ et al., 1999) e em estudos com ratos (VAILLANT et al., 2001; SINGH et al., 2004) enquanto que a atividade de MMP e seus inibidores (TIMPs) foi demonstrada em granulomas em formação no fígado de ratos infectados (BIEMPICA et al., 1983).

Nossos resultados mostram, portanto, que em pacientes esquistossomóticos na forma hepatoesplênica, os dois marcadores séricos de fibrose estão elevados.

Entretanto, não pudemos estabelecer uma relação entre esses níveis séricos aumentados e o estágio da fibrose. TAO et al. (2003) analisaram em recente trabalho possíveis correlações entre a fibrose e níveis séricos de marcadores, sugerindo que o índice

de fibrose pode ser influenciado pelo grau de inflamação. Em casos com severa fibrose hepática devida EM e com nenhuma inflamação ou descompensação da função hepática, marcadores séricos poderiam não se correlacionar com o estágio da fibrose. Além disso, os marcadores de fibrose não representariam fibrose estabelecida, mas refletiriam um processo dinâmico do metabolismo anormal da MEC.

Na tentativa de melhor entender as correlações entre os diversos métodos para o diagnóstico da fibrose periportal, foram realizados estudos de correlação entre as variáveis dos métodos analisados. Semelhante aos achados de SHIMAHARA (2002), os níveis séricos de colágeno tipo IV, não se correlacionaram com contagem de células do sangue e exames laboratoriais de função hepática. Resultados semelhantes foram observados com níveis séricos de TIMP-1, também confirmando estudo prévio (BOEKER et al. 2002).

Ao acompanharmos a evolução dos níveis séricos de colágeno tipo IV após esplenectomia, observou-se que a diferença entre os níveis do pré e pós – operatório tardio (após 60º dia) foi significativamente correlacionados com diminuição de contagem de plaquetas. Esse resultado sugere que em pacientes com baixa contagem de plaquetas os níveis de colágeno tipo IV podem estar elevados, refletindo um agravamento da fibrogênese.

Em relação à evolução do TIMP-1, observou-se que a diferença entre os níveis séricos do pré e pós – operatório tardio esteve correlacionado com um aumento de fosfatase alcalina. Esse resultado sugere que podemos encontrar elevados níveis de TIMP-1 em pacientes com aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina, talvez refletindo uma gravidade maior da doença, com a detecção de alterações ductulares. Estes dados não foram analisados por outros autores onde pudéssemos comparar os resultados.

KARDOFF et al. (1999), encontraram uma significativa correlação entre um peptídeo de colágeno IV e os achados de ultra-sonografia, que são o espessamento periportal, esplenomegalia, dilatação de veia porta e presença de colaterais em hilo hepatoesplênico. Nossos resultados não confirmaram estas observações, uma vez que não foi encontrada nenhuma correlação entre parâmetros de ultra-sonografia e níveis séricos de colágeno IV e TIMP-1.

O papel do baço na fibrose hepática

Alguns aspectos nos mecanismos do processo de fibrose portal e suas conseqüências ainda não são totalmente conhecidos. Neste sentido, a contribuição do baço nos mecanismos imunes e na patogênese da fibrose hepática na esquistossomose, ainda não está totalmente esclarecida (MATINS-FILHO et al., 1998; AKAHOSHI et al., 2002). A maioria dos trabalhos se restringe a descrever a celularidade do baço (GARCIA et al., 1986), enquanto que os mecanismos de ativação de células, a dinâmica das alterações da MEC no baço e sua influência na fibrogênese do fígado vêm despertando interesses mais recentemente (ANDRADE et al., 1998; FREITAS et al., 1999; AKAROSHI et al. 2002). ANDRADE et al. (1998) concluíram que o baço tem um papel no desenvolvimento da fibrose hepática, mas outros fatores também teriam influencia, incluindo a biologia da MEC e outros.

O papel do baço e sua retirada cirúrgica tem sido foco de interesse. Estudo prévio mostrou que a esplenectomia melhora a resposta imune e aumenta a proporção CD4: CD8 (KHALIL et al, 1998). Em outro estudo foi sugerido que a esplenectomia poderia ter um papel preventivo contra a fibrose hepática em ratos (CHEN et al, 1998). Em um modelo experimental, a esplenectomia resultou em modificar o tamanho e o tipo do granuloma periovular no fígado, especialmente quando a reação em torno dos ovos era intensa (HOOD et al, 1980; ARRUDA et al, 1993).

Outro foco de atenção tem sido a importância do baço no tratamento cirúrgico para a hipertensão portal esquistossomótica com antecedentes de hemorragia digestiva, que vem passando por modificações ao longo do tempo. Uma das primeiras condutas para tratamento da hipertensão portal foi descrito por ROWNTREE et al. (1929) ligando a veia gástrica esquerda. Várias outras técnicas foram tentadas posteriormente, até que a partir da década de 80, os procedimentos utilizados foram a esplenectomia com procedimentos de desconexão ou as derivações seletivas (CHAIB et al., 1983; EZZAT et al., 1986). A esplenectomia isolada é um procedimento contra-indicado há muito tempo, por apresentar taxa de ressangramento superior a 50% (ALVES e REBOUÇAS, 1964).

Atualmente o tratamento recomendado tem sido a esplenectomia com desconexão ázigo-portal, não havendo consenso sobre a real eficácia quanto às recidivas hemorrágicas (STRAUSS, 1989; POLLARA, 1992; RAIA et al., 1994). A associação desse método com a escleroterapia endoscópica pós-operatório apresenta bons resultados (SAKAI et al., 1990; PUGLIESE, 1996), constituindo-se em um método eficaz para evitar recidivas de hemorragia no pós-operatório (PUGLIESE, 1996; FERRAZ et al., 2001), apesar de que a utilização da escleroterapia isolada no tratamento da hipertensão portal esquistossomótica mostrar elevados índices de recidiva hemorrágica (SAKAI, 1990; CORDEIRO, 1990).

Na tentativa de entender a importância do baço na fibrogênese hepática, estudamos o comportamento de marcadores séricos de fibrose antes e após pacientes portadores de esquistossomose mansoni serem submetidos à esplenectomia, tendo sido observado que dois dias após a esplenectomia houve diminuição significativa de níveis séricos de TIMP-1 e colágeno tipo IV em todos os pacientes, persistindo essa diminuição até 60 dias de pós - operatório.

Os inibidores de proteases (TIMP-1) promovem fibrose hepática através da estimulação de células estelares (YOSHII et al., 2000) e por atenuar a resolução espontânea da fibrose hepática, reduzindo a atividade de MMP e suprimindo a apoptose de células estelares (YOSHII et al., 2002). A sua diminuição após esplenectomia nos leva a sugerir ser o baço um fator estimulador da fibrogênese hepática.

Estudos morfológicos em baços de EM têm mostrado achados histopatológicos de esplenomegalia congestiva, similar ao associado com outras causas de hipertensão portal (MOSCHOWITZ, 1948; ANDRADE e ANDRADE, 1965). A fibrose tem somente uma distribuição focal (BOROJEVIC e GRIMAUD, 1980; FREITAS et al., 1999), apesar de ter sido observado a deposição de colágeno tipo I, III e IV e fibronectina em áreas da polpa vermelha do baço em pacientes com a forma hepatoesplênica da EM. Não existem estudos mostrando a expressão de TIMP-1 no baço.

Uma explicação que teríamos para que a remoção do baço tivesse levado a redução dos marcadores séricos poderia ser a diminuição da expressão de TIMP-1 e colágeno tipo IV no tecido hepático e de sua deposição, confirmando assim uma possível

influência do baço no processo da fibrose hepática. Em trabalhos anteriores com ratos esplenectomizados, (ARRUDA et al., 1993; ANDRADE et al., 1998) sugeriram que o baço teria um papel no processo de fibrose hepática, e que a esplenectomia poderia retardar ou até prevenir em certo grau, o desenvolvimento da mesma, tendo sido sugerido que fatores humorais originários do baço poderiam ter um envolvimento na fibrose mencionada. Trabalho experimental com ratos onde foi induzida cirrose hepática com esplenomegalia (AKAHOSHI et al., 2002), demonstrou que macrófagos do baço produzem citocinas e TGF- β 1. Estas substâncias poderiam aumentar o processo inflamatório do fígado com conseqüente envolvimento no processo de fibrose hepática, já que TGF- β 1 tem sido mostrado como um dos responsáveis pela ativação de células estelares em miofibroblastos, produzindo componentes da MEC.

Estudos têm sugerido que a diminuição da expressão de TIMP-1 está associada com a reabsorção do tecido fibroso (UENO et al., 1996; TSUTSUMI et al., 1996; SINGH et al., 2004). Em trabalho realizado com ratos, em que a fibrose foi induzida por tetracloreto de carbono, a diminuição de TIMP-1 também foi associada com resolução de fibrose (IREDALE et al., 1998). Em relação à esquistossomose, estudos prévios em humanos portadores da forma hepatoesplênica observaram redução da fibrose após tratamento medicamentoso, com parcial ou total redução da fibrose em dois a três anos (BINA e PRATA, 1983; MOHAMED-ALI et al., 1991; ANDRADE et al., 1992). O desenho do presente estudo não nos permite avaliar, portanto, se a diminuição do TIMP-1 associou-se à diminuição da fibrose em nossos pacientes.

Em conclusão, nossos achados mostram que os níveis séricos de colágeno tipo IV e TIMP-1 no pré-operatório de pacientes portadores de esquistossomose foram significativamente mais elevados quando comparados com o pós-operatório imediato e tardio. Esses resultados revelam que níveis séricos de colágeno tipo IV e TIMP-1 diminuem com esplenectomia sugerindo que estas alterações podem significar uma contribuição para o processo de resolução da fibrose. Em adição, concluímos que o papel do baço na patogênese da fibrose parece estar relacionado com a dinâmica da matriz extracelular e de sua degradação. Desta forma, o presente estudo acrescenta informações que poderão ser aprofundadas em estudos posteriores para avaliar a real importância do papel do baço na fibrose hepática.

6 - CONCLUSÕES

1. Os níveis séricos de colágeno tipo IV em pacientes portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni foram elevados em todos os pacientes avaliados antes de serem submetidos à esplenectomia.
2. Os níveis séricos de TIMP-1 em pacientes portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansoni foram elevados na maioria dos pacientes avaliados antes de serem submetidos à esplenectomia.
3. Após esplenectomia houve diminuição significativa dos níveis séricos de colágeno tipo IV tanto no pós-operatório imediato quanto no pós-operatório tardio, em relação aos valores do pré-operatório.
4. Após esplenectomia houve diminuição significativa dos níveis séricos de TIMP-1 tanto no pós-operatório imediato quanto no pós-operatório tardio, em relação aos valores do pré-operatório.
5. A diferença entre os níveis do pré e pós – operatório tardio de colágeno tipo IV foram significativamente correlacionados com diminuição de contagem de plaquetas, o que pode sugerir que níveis de colágeno tipo IV podem estar muito elevados em pacientes com baixa contagem de plaquetas.
6. A diferença entre os níveis séricos do pré e pós – operatório tardio esteve correlacionado com um aumento de fosfatase alcalina, sugerindo que podemos encontrar altos níveis de TIMP-1 em pacientes com níveis elevados de fosfatase alcalina, provavelmente refletindo alterações canaliculares da fase tardia da doença.
7. Foi observada uma correlação significativa entre as alterações histológicas de fibrose portal e os achados de ultra-sonografia de espessamento periportal, não sendo observada nenhuma correlação entre esses achados e níveis séricos de colágeno tipo IV e TIMP-1.
8. Finalmente, os resultados sugerem que os níveis séricos diminuídos de colágeno tipo IV e TIMP-1 em resposta a esplenectomia podem refletir uma contribuição do baço para a fibrogênese hepática na esquistossomose mansônica.

***7 - REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

ABDEL-LATIF, Z.; ABDEL-WAHAB, M. F.; EL-KADY, N.M. - Evaluation of portal hypertension in cases of hepatosplenic schistosomiasis using ultrasound. **J Clin Ultrasound**, 9: 409-412, 1981.

ABDEL-WAHAB, M.F.; ESMAT, G.; MILAD, M.; ABDEL-RAZEK, S.; STRICKLAND, G.T. - Characteristic sonographic pattern of schistosomal hepatic fibrosis. **Am J Trop Med Hyg**, 40:72-76, 1989.

ABDEL-WAHAB, M.F.; ESMAT, G.; NAROOZ, S.I.; YOSERY, A.; STRUEWING J.P.; STRICKLAND, G.T. - Sonographic studies of schoolchildren in a village endemic for *Schistosoma mansoni*. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, 84: 69 - 73, 1990.

ABRANTES, W. L., DRUMOND, D. A. F. Anastomose espleno-renal distal em esquistossomótico – revisão de 200 pacientes operados há 11 e 22 anos. **Clin Bras Cir Col Bras Cir**, 2: 243 – 54, 1995.

ABRANTES, W. L.; CARVALHO, M. A.; RABELO, G. D.; DRUMOND, D. A. F. Anastomose esplenorenal seletiva profilática na forma hepatoesplênica da esquistossomose: experiência de 74 casos. **Rev Ass Med Bras**, 29: 160 – 2, 1983.

AKAHOSHI, T.; HASHIZUME, M.; TANOUE, K.; SHIMABURO, R.; GOTOH, N.; TOMIKAWA, M.; SUGIMACHI, K. Role of the spleen in liver fibrosis in rats may be mediated by transforming growth factor β – 1. **J Gastroenterol Hepatol**, 17: 59 – 65, 2002.

ALEXANDER, C. M.; HOWARD, E. W.; BISSELL, M. J.; WERB, Z. Rescue of mammary epithelial cell apoptosis and extracellular matrix degradation by a tissue inhibitor of metalloproteinases-1 transgene. **J Cell Biol**, 135: 1669 - 76, 1996.

ALVES, J. R.; REBOUÇAS, G. Esplenectomia na esquistossomose hepato-esplênica: resultados imediatos e tardios. **Hospital**, 66: 231 – 7, 1964.

ANDRADE, Z. A. Contribution to the study of septal fibrosis of the liver. **Int J Exp Pathol**, 72: 553 - 62, 1991.

ANDRADE, Z. A. Extracellular matrix degradation in parasitic diseases. **Braz J Med Biol Res**, 27: 2273 - 81, 1994.

- ANDRADE, Z. A. O problema da hepatite crônica na esquistossomose mansônica. **J Brás Med Trop**, 1: 19 – 26, 1967.
- ANDRADE, Z. A. Pathology of human schistosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 82: 17 – 23, 1987.
- ANDRADE, Z. A.; ANDRADE, S. G. Patologia do baço na esquistossomose hepatoesplênica. **Rev Int Med Trop São Paulo**, 7: 218 - 27, 1965.
- ANDRADE, Z. A.; BINA, J. C. A patologia da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica em sua forma avançada (Estudo de 232 necrópsias completas). **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 78: 285 - 305, 1983.
- ANDRADE, Z. A.; CHEEVER, A. W. Alterations of the intrahepatic vasculature in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Am J Trop Med Hyg**, 20: 425 - 32, 1971.
- ANDRADE, Z. A.; CHEEVER, A. W. Chronic hepatitis in experimental schistosomiasis. **Virch Arch**, 426: 87 – 93, 1995.
- ANDRADE, Z. A.; FERRAZ, G. S. A hepatopatia esquistossomótica. **Arq Gastroenterol**, 8: 131 - 36, 1971.
- ANDRADE, Z. A.; GRIMAUD, J.A. Morphology of chronic collagen resorption. A study of the late stages of schistosomal granuloma involution. **Am J Pathol**, 132: 389 - 99, 1988.
- ANDRADE, Z. A.; PEIXOTO, E.; GUERRET, S.; GRIMAUD, J. A. Hepatic connective tissue changes in hepatosplenic schistosomiasis. **Hum Pathol**, 23: 566-73, 1992.
- ANDRADE, Z. A.; SILVA, L. M.; SOUZA, M. M.; SADIGURSKY, M.; BARBOSA JR, A.; OLIVEIRA, I. R. Role of the spleen on the pathogenesis of schistosomal periportal (pipestem) fibrosis of the liver: an experimental approach. **Am J Trop Med Hyg**, 59: 557 – 62, 1998.
- ANDRADE, Z. A.; WARREN, K. S. Mild prolonged schistosomiasis in mice: alterations in host response with time and the development of portal fibrosis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 58: 53 - 7, 1964.

ANDUS, T.; HOLSTEGE, A. - Cytokines and the liver in health and disease effects on liver metabolism and fibrogenesis. **Acta Gastro-Enterol Belgica**, 58: 236-254, 1994.

ARRUDA, S. M.; SANTORO, F.; SADIGURSKY, M. Evaluation of spleen cell population and effect of splenectomy on granuloma modulation in BALB/c mice infected with *Schistosoma mansoni*. **Mem Ins Oswaldo Cruz**, 88: 97 - 102, 1993.

ARTHUR, M.J.P. - Degradation of matrix proteins in liver fibrosis. **Path Res Pract**, 190: 825-833, 1994.

BAKER, A. H.; ZALTSMAN, A. B.; GEORGE, S. J.; NEWBY, A. C. Divergent effects of tissue inhibitor of metalloproteinase-1, -2, or -3 overexpression on rat vascular smooth muscle cell invasion, proliferation, and death in vitro. **J Clin Invest**, 101:1478 - 85, 1998.

BARRETO, V. S. T. Alkaline phosphatase in Schistosomiasis. **Ann Int Med**, 74: 450 - 1, 1971.

BERNARD, B.; LEBREC, D.; MATHURIN, P.; OPOLON, P.; POYNARD, T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a metaanalysis. **Hepatology**, 25: 63 - 70, 1997.

BIEMPICA, L.; TAKAHASHI, S.; BIEMPICA, S.; KOBAYASHI, M. Immunohistochemical localization of collagenase in hepatic murine schistosomiasis. **J Histochem Cytochem**, 31: 488 - 94, 1983.

BIGG, H. F.; SHI, Y. E.; LIU, Y. E.; STEFFENSEN, B.; OVERALL, C. M. Specific, high affinity binding of tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (TIMP-4) to the COOH-terminal hemopexin-like domain of human gelatinase **Am J Biol Chem**, 272: 15496- 503, 1997.

BINA, J. C. **Influência da terapêutica específica na evolução da esquistossomose mansônica**. Salvador, 1977. (Tese - Mestrado - Universidade Federal da Bahia).

BINA, J. C.; PRATA, A. Regressão da hepatoesplenomegalia pelo tratamento específico da esquistossomose. **Rev Soc Bras Med Trop**, 16: 213 - 8, 1983.

BISHOP, M. B.; LENSING, L. S. The spleen: a correlative overview of normal and pathological anatomy. **Hum Pathol**, 13: 334 - 42, 1982.

BISSEL, D.M.; FRIEDMAN, S.L.; MAHER, J.J.; ROLL, F.J. - Connective tissue biology and hepatic fibrosis: report of a conference. **Hepatology**, 11: 488 -498, 1990.

BLAZEJEWSKI, S.; PREAUX, A.M.; MALLAT, A.; BROCHERIOU, I.; MAVIER, P.; DHUMEAUX, D.; HARTMANN, D.; SCHUPPAN, D.; ROSENBAUM, J. - Human myofibroblastlike cells obtained by outgrowth are representative of the fibrogenic cells in the liver. **Hepatology**, 22:788-797, 1995.

BOEKER, K. H.; HABERKORN, C. I.; MICHELS, D.; FLEMMING, P.; MANNS, M. P.; LICHTINGHAGEN, R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. **Clin Chim Acta**, 316: 71-81, 2002.

BOROJEVIC, R.; GRIMAUD, J. A. Collagen fibers enlarged basement membranes in human schistosomal liver and spleen. **Cel Mol Biol**, 26: 247 - 50.

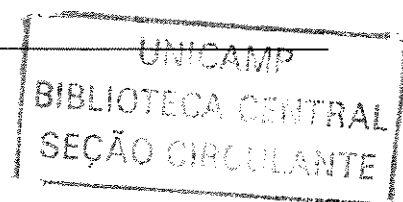
BRENNER, D. A.; WATERBOER, T.; CHOI, S. K.; LINDQUIST, J. N.; STEFANOVIC, B.; BURCHARDT, E.; YAMAUCHI, M.; GILLAN, A.; RIPE, R. A. New aspects of hepatic fibrosis. **J Hepatol**, 32: 32 - 8, 2000.

BREW, K., DINAKARPANDIAN, D.; NAGASE, H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. **Biochim Biophys Acta**, 1477: 267 - 75, 2000.

BURT, A.D. - C. L. Oakley lecture (1993) cellular and molecular aspects of hepatic fibrosis. **J Pathol**, 170: 105 - 14, 1993.

CAMPBELL, S.; TIMMS, P. M.; MAXWELL, P. R.; DOHERTY, E. M.; RAHMAN, M. Z.; EJ LEAN, M.; DANESH, B. J. Liver fibrosis: effect of anti-oxidant, alcohol withdrawal. Effect of alcohol withdrawal on liver transaminase levels and markers of liver fibrosis. **J Gastroenterol Hepatol**, 16: 1254 - 59, 2001.

- CAPRON, A. R. Immunity to schistosome. **Curr Op Immunol**, 4: 419 - 24, 1992.
- CASTERA, L.; HARTMANN, D. J.; CHAPEL, F.; GUETTIER, C.; MAL, F.; LONS, T.; RICHARDET, J. P.; GRIMBERT, S.; MORASSI, O.; BEAUGRAND, M.; TRINCHET, J. C. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis. **J Hepatol**, 32 (3): 412 - 18, 2000.
- CERRI, G.G.; ALVES, V.A.F.; MAGALHÃES, A. - Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestations. **Radiology**, 153: 777 - 80, 1984.
- CHAIB, E.; PUGLIESE, V.; CAPACCI, M. L.; D'ALBUQUERQUE, L. C.; WIDMAN, A.;
- BERNARDINI, A. P.; et al. Trombose portal: complicação precoce da desconexão ázigo-portal no tratamento das varizes esofagianas snagrantes. **Rev Hosp Clin Fac Méd S Paulo**, 45: 205 - 7, 1990.
- CHEEVER, A. W. A quantitative post-mortem study of schistosomiasis mansoni in man. **Am J Trop Med Hyg**, 17: 38 - 64, 1968.
- CHEEVER, A. W. Schistosomiasis: infection versus disease and hypersensitivity versus immunity. **Am J Pathol**, 142: 699 - 702, 1993.
- CHEEVER, A. W., M. E. WILLIAMS, T. A. WYNN, F. D. FINKELMAN, R. A. SEDER, T. M. COX, et al. Anti-IL-4 treatment of *Schistosoma mansoni*-infected mice inhibits development of T cells and non-B, non-T cells expressing Th2 cytokines while decreasing egg-induced hepatic fibrosis. **J Immunol**, 153: 753 - 63, 1994.
- CHEEVER, A. W.; XU, Y.; MACEDONIA, J. C.; COX, T.; HIENY, S.; SHER, A. The role of cytokines in the pathogenesis of hepatic granulomatous disease in *Schistosoma* infected mice. **Mem Ins Oswaldo Cruz**, 87: 81 - 5, 1992.
- CHEN, D.; LIU, W.; LENG, E.; WU, B. Effect of splenectomy on CCl4-induced liver fibrosis in rats. **Chin Med J**, 111: 779 - 83, 1998.



- CHEN, F.; CAI, W.; CHWN, Z.; CHEN, X.; LIU, R. Dynaamic changes in the collagen metabolism of liver fibrosis at the transcription level in rabbits with *Schistosomiasis japonica*. **Chin Med J**, 115: 1637 - 40, 2002.
- CHEN, M. G.; MOTT, K. E. Progress in assessment of morbidity due to *Schistosoma mansoni* infection. A review of recent literature. **Trop Dis Bull**, 85: 51 - 56, 1988.
- CHESLER, L.; GOLDE, D. W.; BERSCH, N.; JOHNSON, M. D. Metalloproteinase inhibition and erythroid potentiation are independent activities of tissue inhibitor of metalloproteinases-1. **Blood**, 86: 4506- 15, 1995.
- CHIARAMONTE, M. G., D. D. DONALDSON, A. W. CHEEVER, T. A. WYNN. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. **J Clin Invest**, 104: 777 - 89, 1999.
- CHOSSEGROS, P. Extracellular matrix serum markers (ECMSM) in alcoholic liver disease. **J Hepatol**, 22: 96 - 9, 1995.
- CLÉMENT, B.; LORÉAL, O.; LEVAVASSEUR, F.; GUILLOUZO, A. - New challenges in hepatic fibrosis. **J Hepatol**, 18: 1-4, 1993.
- COELHO, R.B., 1971. Lesões hepáticas secundárias. In. Coelho R.B. **Anatomia patológica das afecções hepáticas**. Recife: Editora Universitária da UFPE; 1971. p. 59-77.
- COLLEY, D. G.; GARCIA, A. A.; LAMBERTUCCI, J. R.; PARRA, J. C.; KATZ, N.; ROCHA, R. S.; GAZZINELLI, G. Immune responses during human schistosomiasis. XII. Differential responsiveness in patients with hepatosplenic disease. **Am J Trop Med Hyg**, 35: 793 - 802, 1986.
- CORDEIRO, F. Variceal sclerosis in schistosomotic patients: a five-year follow-up study. **Gastrointest Endosc**, 36: 475 - 8, 1990.
- CORNET, L.; N'GUESSAN, H. A.; MOBIOT, M.; LATOUCHE, J. C.; SHAUB, V.; MANZAN, K. Le traitement chirurgical de l'hypertension portale bilharzienne. **Med Trop**, 40: 285 - 92, 1980.

COURA, J. R.; CONCEIÇÃO M. J. Correlação entre carga parasitária do *S. mansoni* e gravidade das formas clínicas em uma comunidade rural de Minas Gerais. **Rev Soc Bras Med Trop**, 14: 93 - 7, 1981.

COUTINHO, A. - Hemodynamic studies of portal hypertension in schistosomiasis. – **Am J Med.**, 44: 547 - 56, 1968.

COUTINHO, A. D.; DOMINGUES, A.L.C. Esquistossomose Mansoní. In: DANI, R.; CASTRO, L. P. (eds) **Gastroenterologia Clínica**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p. 1697 - 728.

CURY, A. A. Hepato-splenic form of the schistosomiasis: contributions to the natural history. **Rev Col Bras Cir**, 16: 117 – 21, 1989.

D'AMICO, G.; PAGLIARO, L.; BOSCH, J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach, **Semin Liver Dis**, 19: 475 – 505, 1999.

DE FRANCIS, R.; PRIMIGNANI, M. Endoscopic treatment for portzal hypertension. **Semin Liver Dis**, 19: 439 – 55, 1999.

DIMMETTE, R. M. Liver biopsy in clinical schistosomiasis. Comparison of wedge and needle types. **Gastroenterology**, 29: 219 – 34, 1995.

DOEHRING-SCHWERDTFEGER, E.; KAISER, C.; FRANKE, D, KARDOFF, R.; ALI, Q. M.; ABDEL-RAHIM, I. M. Interobserver variance en ultrasonographycal assessment of *Schistosoma mansoni*-related morbidity in youn schoolchildren. **Acta Trop**, 51: 85 - 8, 1992.

DOEHRING-SCHWERDTFEGER, E.; KARDOFF, R. Ultrasonography in schistosomiasis in Africa. **Mem Inst Oswaldo Crus**, 90: 141 – 5, 1995.

DOMINGUES, A. L. C. **Tratamento da esquistossomose hepatoesplênica com praziquantel: aspectos evolutivos**. Recife, 1986. (Tese - Mestrado – Universidade Federal de Pernambuco).

DOMINGUES, A. L. C.; BARRETO, V. S. T. Esquistossomose Hepática. In: MATTOS, A. A.; DANTAS, W. (editors). **Compêndio de Hepatologia**. São Paulo: BYK Editora, 2001. p.391 – 405.

DOMINGUES, A. L. C.; DOMINGUES, L. A. W. Forma intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. In: MALTA J, editor. **Esquistossomose Mansônica**. Recife: Editora da UFPE, 1994. p. 91 – 109.

DOMINGUES, A.L.C.; LIMA, A.R.F.; DIAS, H.S.; LEÃO, G.C.; COUTINHO, A. - An ultrasonographic study of liver fibrosis in patients infected with *Schistosoma mansoni* in north-east Brazil. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, 87: 555 - 8, 1993.

EL MENEZA, S.; OLDS, G.R.; KRESINA, T.F.; MAHMOUD, A.A.F. - Dynamics of hepatic connective tissue matrix constituents during murine *Schistosoma mansoni* infection. **Hepatology**, 9: 50 - 6, 1989.

EL-GAREM, A. A. Schistosomiasis. **Digestion**, 59: 589 - 605, 1998.

ELLERBROEK, S. M.; STACK, M. S. Membrane associated matrix metalloproteinases in metastasis. **Bio Essays**, 21: 940-8, 1999.

EL-MOHANDES, M.; HASSANEIN, H.; EL-BADRAWY, N.; VOSS, B.; GERLACH, U. - Serum concentration of N-terminal procollagen peptide of collagen type III in schistosomal liver fibrosis. **Exp Mol Pathol**, 46:383-390, 1987.

EMONARD, H.; GRIMAUD, J. A. Active and latent collagenase activity during reversal of hepatic fibrosis in murine schistosomiasis. **Hepatology**, 10: 77 - 83, 1989.

EZZAT, F. A.; ABU-ELMAGD, K. M.; ALY, I. Y.; ALY, M. A.; FATHY, O. M.; EL-BARBARY, M. H.; et al. Distal splenorenal shunt for manegement of variceal bleeding in patients with schistosomal hepatic fibrosis, **Ann Sur**, 204: 566 – 73, 1986.

FATAAR, S.; BASSIONY, H.; SATYANATH, S.; VASSILEVA, J.; HANNA, R.M. - Characteristic sonographic features of schistosomal periportal fibrosis. **A J R**, 143: 9-11, 1984.

- FERRAZ, A. A. B.; DE ALBUQUERQUE, P. C.; LOPES, E. P. DE A.; ARAÚJO JR, J. G. C.; CARVALHO, A. H. F.; FERRAZ, E. M. The influence of periportal (pipestem) fibrosis on long term results of surgical treatment for schistosomotic portal hypertension. **Arq Gastroenterol**, 40: 2 - 10, 2003
- FERRAZ, A. A. B.; LOPES, E. P. A.; BACELAR, T. S.; SILVEIRA, M. J. C.; SILVA, L. M. M.; FERRAZ, E. M. Tratamento cirúrgico da hipertensão portal esquistossomótica no HC-UFPE – análise de 131 casos. **Rev Col Bras Cir**, 27: 332 – 7, 2000.
- FERRAZ, A. A. B.; LOPES, E. P. A.; BARROS, F. M. R.; SETTE, M. J. A.; ARRUDA, S. M. B.; FERRAZ, E. M. Esplenectomia com ligadura da veia gástrica esquerda e desvascularização da grande curvatura do estômago no tratamento da esquistossomose hepatoesplência. É necessária a escleroterapia endoscópica pós-operatória? **Arq Gastroenterol**, 38: 2 - 7, 2001
- FERRAZ, A. A. B.; SILVEIRA, M. J.; COELHO, A. R. B.; CÂMARA-NETO, R. D.; ARAÚJO, J. R. G. C.; FERRAZ, E. M. Surgical treatment of schistosomal portal hypertension. **Int Surg**, 86: 1 – 8, 2001.
- FREITAS, C. R. L.; BARBOSA JR, A. A.; FERNANDES, A. L. M.; ANDRADE, Z. A. Pathology of the spleen in hepatosplenic schistosomiasis. Morphometric evaluation and extracellular matrix changes. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 94: 815 – 22, 1999.
- FRIEDMAN, S. L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. **J Biol Chem**, 275: 2247 – 50, 2000.
- GARCIA, A. A.; SILVA, A. L.; OLIVEIRA, L. R.; KATZ, N.; GAZZINELLI, G.; COLLEY, D. G. Immune response during human schistosomiasis mansoni. XIII. Immunological status of spleen cells from hospital patients with hepatosplenic disease. **Scand J Immunol**, 24: 413 - 20, 1983.
- GEORGE, D. K.; RAMM, G. A.; WALKER, N. I.; POWELL, L. W.; CRAWFORD, D. H. Elevated serum type IV collagen: a sensitive indicator of the presence of cirrhosis in haemochromatosis. **J Hepatol**, 31: 47 - 52, 1999.

- GOLDBERG, G. I.; STRONGIN, A.; COLLIER, I. E.; GENRICH, L. T.; MARMER, B. L. Interaction of 92-kDa type IV collagenase with the tissue inhibitor of metalloproteinases prevents dimerization, complex formation with interstitial collagenase, and activation of the proenzyme with stromelysin. **J Biol Chem**, 267: 4583- 91, 1992.
- GOMEZ, D. E.; LORENZO, M. S.; ALONSO, D. F.; ANDRADE, Z. A. Expression of metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, and MMP-9) and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in schistosomal portal fibrosis. **Am J Trop Med Hyg**, 61: 9 – 13, 1999.
- GONSKI, T. J. Jr.; MARTIN, R. L.; KOBAYASHI, D. K.; WALSH, B. C.; HOLMAN, M. C.; HUBERT, M.; et al. Hydrolysis of a broad spectrum of extracellular matrix proteins by human macrophage elastase. **J Biol Chem**, 272: 12189- 96, 1997.
- GRESSNER, A. M. Liver fibrosis: perspectives in pathobiochemical research and clinical outlook. **Eur J Clin Chem Biochem**, 29: 293 – 311, 1991.
- GRIMAUD, J. A.; BOROS, D. L.; TAKIYA, C.; MATHEW, R. C.; EMONARD, H. - Collagen isotypes, laminin, and fibronectin in granulomas of the liver and intestines of *Schistosoma mansoni*-infected mice. **Am J Trop Med Hyg**, 37: 335 - 344, 1987.
- GRIMAUD, J.A.; BOROJEVIC, R. - Chronic human schistosomiasis mansoni. Pathology of Disse's space. **Lab Invest**, 36: 268 - 73, 1977.
- GUANGJIN, S.; MINGDAO, J.; QIYANG, L.; HUI, X.; JIANGMING, H.; XIAOMEI, Y. Study on histopathology, ultrasonography and some special serum enzymes and collagens for 38 advanced patients of schistosomiasis japonica. **Acta Tropica**, 82: 235 – 46, 2002.
- GUEDEZ, L.; STETLER-STEVENSON, W. G.; WOLFF, L.; WANG, J.; FUKUSHIMA, P.; MANSOOR, A.; STETLER-STEVENSON, M. In vitro suppression of programmed cell death of B cells by tissue inhibitor of metalloproteinases-1. **J Clin Invest**, 102: 2002 - 11, 1998.
- HAHN, E. G.; SCHUPPAN, D. Ethanol and fibrogenesis in the liver. In: SEITZ, H. Z. K.; KOMMERELL, B. (eds). **Alcohol related diseases in Gastroenterology**. Berlin: Springer, 1985. p. 124 –53.

HAHN, E. G.; WICK, G.; PENCEV D.; TIMPL, R. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver. **Gut**, 21: 63 - 71, 1980.

HAKAMORI, S.; FUKUDA, M.; SEKIGUCHI, K.; CARTER, W. C. Fibronectina, laminin and other extracellular glycoproteins. In: PIEZ, K. A.; REDDI, A. H. (eds): **Extracellular Matrix Biochemistry**. New York: Elsevier, 1984. p. 229 - 72.

HATZ, C.; JENKINS, J. M.; ALI, Q. M.; ABDEL-WAHAB, M. F.; CERRI, G. G.; TANNER, M. a review if the literature on the use of ultrasonography in schistosomiasis with special reference to its use in field studies. 2. *Schistosoma mansoni*. **Acta Tropica**, 51: 5 - 28, 1992.

HAYAKAWA, T.; YAMASHITA, K.; OHUCHI, E.; SHINAGAWA, A. Cell growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2). **J Cell Sci**, 107: 2373- 81, 1994.

HAYAKAWA, T.; YAMASHITA, K.; TANZAWA, K.; UCHIJIMA, E.; IWATA, K. Growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) for a wide range of cells: a possible new growth factor in serum. **FEBS Lett**, 298: 2- 9, 1992.

HENDERSON, G. S.; NIX, N. A.; MONTESANO, A.; GOLD, G.; FREEMAN Jr, G. L.; McCURLEY, T.; COLLEY, D. G. Two distinct pathological syndromes in male CBA/J inbred mice with chronic *Schistosoma mansoni* infections. **Am J Pathol**, 142: 699 - 702, 1993.

HIRAI, K.; KAWAZOE, Y.; YAMASHITA, K. Transcathter partial splenic arterialenbolization in patiens with hypersplenism: a clinical evaluation as supporting therapy for hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. **Hepato-Gastrol**, 33: 105-8, 1986.

HOGEMANN, B.; DOMSCHKE, W. - Hepatic fibrosis - current concepts of pathogenesis and therapy. **Gastroenterol Japônica**, 28: 570-579, 1993.

HOOD, A. T.; BOROS, D. L. The effect of splenectomy on the pathophysiology and egg-specific immune response of *Schistosoma mansoni*-infected mice. **Am J Trop Med Hyg**, 29: 586 - 91, 1980.

HOWARD, E. W.; BANDA, M. J. Binding of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 to two distinct sites on human 72-kDa gelatinase. Identification of a stabilization site. **J Biol Chem**, 266: 17972- 79, 1991.

HYNES, R. O. Molecular biology of fibronectin. **Annu Rev Cell Biol**, 1: 67 - 90, 1985.

IREDALE, J. P.; BENYON, R. C.; ARTHUR, M. J.; FERRIS, W. F.; ALCOLADO, R.; WINWOOD, P. J. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA expression is enhanced relative to interstitial collagenase messenger RNA in experimental liver injury and fibrosis. **Hepatology**, 24: 176 – 84, 1996.

JUNIOR, A.A.B.; PFEIFER, U.; ANDRADE, Z.A. - Role of fat-storing cells in schistosomal hepatic fibrosis of mice. **Virchows Archiv B Cell Pathol**, 64: 91-96, 1993.

KELNER, S.; FERREIRA, P. R.; DANTAS, A.; LIMA FILHO, J. F. C.; SOUZA, A. P.; CARREIRO Jr, J. C. P; et al. Ligadura de varizes esôfago-gástricas na hipertensão porta esquistossomótica: avaliação de 25 anos. **Rev Col Bras Cir**, 9: 140 – 6, 1982.

KHALIL, H. M.; MISSIRY, A. G.; FIKRY, A.A.; KHALIL, N. M.; SEDKY, HÁ. Effect of splenectomy on cell-mediated immunity in bilharzial patients with splenomegaly. **J Egypt Soc Parasitol**, 21: 91 – 8, 1991.

KIESEIER, B. C.; SEIFERT, T.; GIOVANNONI, G.; HARTUNG, H. P. Matrix metalloproteinases in inflammatory demyelination: targets for treatment. **Neurology**, 53: 20- 8, 1999.

KLEINMAN, H. K.; CANNON, F. B.; LAURIE, G. W. Biological activities of laminin. **J Cell Biochem**, 27: 317 - 325, 1985.

KOPP, W.C. The immune functions of the spleen. In: BOLWDLER, R. J. **The spleen, structure, function and clinical significance**, London: Chapman and Hall Medical, 1990. p. 103-126.

KOSHY, A.; AL-NAKIB, B.; AL-MUFTI, S.; MADDA, J. P.; HIRA, P. R. Anti-HCV-positive cirrhosis associated with schistosomiasis. **Am J Gastroenterol**, 88: 1428 – 31, 1993.

- KRESINA, T.F.; HE, Q.; ESPOSITI, S.D.; ZERN, M.A. - Gene expression of transforming growth factor β 1 and extracellular matrix proteins in murine *schistosoma mansoni* infection. **Gastroenterology**, 107:773-780, 1994.
- KROPF, J.; GRESSNER, A. M.; NEGWER, A. Efficacy of serum laminin measurement for diagnosis of fibrotic liver diseases. **Clin Chem**, 34: 2020 - 30, 1988.
- LACET, C. M. C.; WYSOMIRSKA, R. M. A. F.; SILVA, R. Q. C.; SILVA, K. C. P.; ALMEIDA, R. C.; OLIVEIRA, M. J. C.; GAMA, T. K. V. C.; BARROS, A. C. S.; SILVA, C. M. F. **GED**. V. 22 (3), p35.
- LAINE, L.; EL-NEWIHI, H. M.; MIGIKOWSKY, B.; SLOANE, R.; GARCIA, F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. **Ann Intern Med**, 119: 1 – 7, 1993.
- LAMBERTUCCI, J. R.; SERUFO, J. C. Esquistossomose mansônica. In: GAYOTTO, L. C. C.; ALVES, V. A. F. (editores). **Doenças do fígado e das vias biliares**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. p. 815 – 35.
- LEBREC, D.; POYNARD, T.; BERNUAU, J.; BERCOFF, E.; NOUEL, O.; CAPRON, J. P.; et al. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. **Hepatology**, 4: 355 – 8, 1984.
- LECO, K. J.; APTE, S. S.; TAMIGUSHI, G. T.; HAWKES, S. P.; KHOKHA, G. A.; SCHULTZ, G. A.; EDWARDS, D. R. Murine tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (TIMP-4): cDNA isolation and expression in adult mouse tissues. **FEBS Lett**. 401: 203, 1997.
- LEVAVASSEUR, F.; LORÉAL, O.; LIÉTARD, J.; THÉRET, N; L'HELGOUALC'H, A.; GUILLOUZO, A.; CLÉMENT, B. - Basement membrane gene expression in the liver. **J Hepatol**, 22 (2): 10 - 9, 1995.
- LI, Y. Y.; MCTIERNAN, C. F.; FELDMAN, A. M. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. **Cardiovasc Res**, 46: 214 - 21, 2000.

- LIMA, A.; MAGALHÃES, V.; GUIMARÃES, R. X. Fatores que influenciam a morbidade da hepatopatia na esquistossomose mansonii. **Rev Bras Med**, 48: 738 – 45, 1991.
- LIU, Y. E.; WANG, M.; GREENE, J.; SU, J.; ULLRICH, S.; LI, H.; et al.. Preparation and characterization of recombinant tissue inhibitor of metalloproteinase 4 (TIMP-4). **J Biol Chem**, 272: 20479- 86, 1997.
- LORÉAL, O.; LAVAVASSEUR, F.; RESCAN, P.Y.; YAMADA, Y.; GUILLOUZO, A.; CLEMENT, B. - Differential expression of laminin chains in hepatic lipocytes. **FEBS**, 290: 9-12, 1991.
- LYRA, L. G.; REBOUÇAS, G.; ANDRADE, Z. A. Hepatitis B surface antigen carrier state in hepatosplenic schistosomiasis. **Gastroenterology**, 71: 641 – 45, 1976.
- MARTIN, G. R.; TIMPL, R. Laminin and other basement membrane components. **Ann Rev Cell Biol**, 3: 57 - 85, 1987.
- MARTINEZ-HERNANDEZ, A.; AMENTA, P. S. The hepatic extracellular matrix. I. Components and distribution in normal liver. **Virchows Archiv A Pathol Anat**, 423: 1 - 11, 1993a.
- MARTINEZ-HERNANDEZ, A.; AMENTA, P. S. The hepatic extracellular matrix. II. Ontogenesis, regeneration and cirrhosis. **Virchows Archiv A Pathol Anat**, 423: 77 - 84, 1993b.
- MARTINS-FILHO, O. A.; MELLO, J. R. C.; CORREA-OLIVEIRA, R. The spleen is an important site of T cell activation during human hepatosplenic schistosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 93: 159 - 64, 1998.
- MATSUBARA, S.; OUCHI, K.; MATSUNO, S. Portal venous pressure following splenectomy in patients with portal hypertension of differing etiology. **Eur J Sur**, 24: 372 – 7, 1992.
- MATSUMOTO, S. T.; KPBAYASHI, M.; KATOH, S.; SAITO, Y.; IKEDA, M.; KOBORI, Y.; WATANABE, T. Expression and localization of matrix metalloproteinase-12 in the aorta of cholesterol-fed rabbits: relationship to lesion development. **Am J Pathol**, 153: 109 - 120, 1998.

MIES, S. **Hemodinâmica sistêmica e hepática na esquistossomose mansônica. Ação do propranolol.** São Paulo, 1992. (Tese – Livre Docência – Universidade de São Paulo).

MOHAMED-ALI, Q.; DOEHRING-SCHWERDTFEGGER, E.; ABDEL-RAHIM, I. M.; SCHLAKE, J.; KARDOFF, R.; FRANKE, D.; et al. Ultrasonography investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: reversibility of morbidity seven months after treatment with praziquantel. **Am J Trop Med Hyg**, 44: 444 – 51, 1991.

MOSCHOWITZ, E. The pathogenesis of splenomegaly in hypertension of the portal circulation, “congestive splenomegaly”. **Medicine**, 27: 187 - 221, 1948.

MURATA, K.; SHIRAKI, K.; TAKASE, K.; NAKAO, T.; TAMADA, Y. Long Term follow-up for patients with liver cirrhosis after partial splenic embolization. **Hepato-Gastrol**, 43: 1212 – 7, 1996.

MURAWAKI, Y.; IKUTA, I.; KODA, M.; YAMADA, S.; KAWASAKI, H. - Comparison of serum 7S fragment of type IV collagen and serum central triple-helix of type IV collagen for assessment of liver fibrosis in patients with chronic viral liver disease. **J Hepatol**, 24: 148 - 54, 1996.

MURAWAKI, Y.; KODA, M.; YAMADA, S.; KAWASAKI, H.; SHIMA, H.; BURKHARDT, H. - Serum collagenase activity in patients with chronic liver disease. **J. Hepatol**, 18:328-334, 1993.

MURAWAKI, Y.; YAMAMOTO, H.; KAWASAKI, H.; SHIMA, H. Serum tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. **Clin Chim Acta**, 218: 47 – 58, 1993.

MURPHY, G.; WILLENBROCK, F. Tissue inhibitor of matrix metalloendopeptidases. **Methods Enzymol**, 248: 496 - 500, 1995

NAGASE, H.; JR WOESSNER, J. F. Matrix metalloproteinases. **J Biol Chem**, 274: 21491-8, 1999.

NAJGAARD, C.; JOHANSE, J. S.; KRARUP, H. B.; HOLTEN-ANDERSON, M.; MULLER, A.; BENDTSEN, F. Effect of antiviral on markers of fibrogenesis in patient with chronic hepatitis C. **Scand J Gastroenterol**, 6: 659 - 65, 2003.

NEVES, L. B. **Estudo da laminina sérica e de sua deposição no fígado de ratos com fibrose hepática induzida por tetracloreto de carbono**. São Paulo, 2000. (Tese – Doutorado – Escola Paulista de Medicina).

NIEMELA, O.; RISTELI, J.; BLAKE, J. E.; RISTELE, L.; COMPTON, K.V.; ORREGO, H. Markers of fibrogenesis and basement membrane formation in alcoholic liver disease. Relation to severity, presence of hepatitis and alcohol intake. **Gastroenterology**, 98: 1612 – 19, 1990.

NIEMELA, O.; RISTELI, L.; SOTANIEMI, E. A.; RISTELI, J. Type IV collagen and laminin-related antigens in human serum in alcoholic liver disease. **Eur J Clin Invest**, 15: 132 - 7, 1985.

NOOMAN, Z. M.; HASSAN, A. H.; MISHRIRKY, A. M. The use and limitations of ultrasonography in the diagnosis of liver morbidity attributable to *Schistosoma mansoni* infection in community-based surveys. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 90: 147 – 54, 1995.

OBATA, K.; IWATA, K.; ICHIDA, T.; INUOE, K.; MATSUMOTO, E.; MURAGAKI, Y.; OOSHIMA, A. One step sandwich immunoassay for human type IV collagen using monoclonal antibodies. **Clin Chim Acta**, 181: 293 – 303, 1989.

OLASO, E.; FIEDMAN, S. L. Molecular regulation of hepatic fibrogenesis. **J Hepatol**, 29: 836 – 47, 1998.

PARISE, E.R.; ROSA, H. - Serum laminin in hepatic schistosomiasis. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, 86: 179-181, 1992.

PARISE, E.R.; SUMMERFIELD, J.A.; HAHN, E.; WIEDMANN, K.H.; DOENHOFF, M.J. – Basement membrane proteins and type III procollagen in murine schistosomiasis. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, 79: 663 - 70, 1985.

PASSOS, A. D. C.; AMARAL, R. S. Esquistossomose mansônica: aspectos epidemiológicos e de controle. **Rev Soc Bras Med Trop**, 31: 61 – 74, 1998.

PEREIRA, F.E. L. BORTOLINI, E. R.; CARNEIRO, J. L. A.; SILVA, C. R. M.; NEVES, R. C. ABO blood groups and hepatosplenic form of schistosomiasis mansoni (Symmers' fibrosis). **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 73: 238 - 42, 1979.

PEREIRA, L. M. M. B.; MELO, M. C. V.; LACERDA, C.; SPINELLI, V.; DOMINGUES, A. L. C.; MASSAROLO, P.; et al. Hepatitis B virus infection in schistosomiasis mansoni. **J Med Virol**, 42: 203 – 6, 1994.

POLLARA, W. M. **Desvascularização esôfago-gástrica por via transmediastinal sem esplenectomia no tratamento das varizes do esôfago. Avaliação clínica.** São Paulo, 1992. (Tese - Livre Docência - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

POPPER, H. & UDENFRIEND, S. - Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. **Am J Med**, 49: 707-721, 1970.

PRAKASH, S.; POSTELETHWAITE, A. E.; WYLER, D. Alterations in influence of granuloma-derived cytokines on fibrogenesis in the course of murine *Schistosoma mansoni* infection. **Hepatology**, 13: 970 – 6, 1991.

PRATA, A. Fatores determinantes das formas anátomo - clínicas e evolução da esquistossomose. In: CASTRO, F. P.; ROCHA, P. R. S.; CUNHA, A. S., eds. **Tópicos em Gastroenterologia.** Rio de Janeiro: MEDSI-Editora Médica e Científica Ltda, 1991. p. 3-12.

PRATA, A. Significado da esquistossomose para o Brasil. **Rev Ass Med Bras**, 21: 301 – 2, 1975.

PUGLIESE, V. **Desconexão ázigo-portal e esplenectomia associadas à escleroterapia endoscópica no tratamento das varizes do esôfago na esquistossomose hepato-esplênica. Avaliação de parâmetros clínicos, laboratoriais e hemodinâmicos portais.** São Paulo, 1996. (Tese – doutorado – Universidade de São Paulo).

RAIA, S.; SILVA, L. C.; GAYOTTO, L. C. C.; FORSTER, S. C.; FUKUSHIMA, J.; STRAUSS, E. Portal hypertension in schistosomiasis: a long-term follow-up of a randomized trial comparing three of surgery. **Hepatology**, 20: 398 - 403, 1994.

RAVERA, M. REGGIORI, A.; COCOZZA, E.; ANDREATA, M.; CIANTIA, F.; RICCIONI, G. Clinical aspects and imaging patterns with ultrasonography and endoscopy in hepatosplenic schistosomiasis in Uganda. **East Africa Med J**, 73; 228 - 32, 1996.

ROCHA, D. B. **Interação da esquistossomose hepato-esplênica com a hepatite viral: aspectos anátomo-patológicos e da resposta imune**. Niterói, 1998. (Tese – Doutorado – Universidade Federal Fluminense).

ROJKIND, M.; GIAMBRONE, M. A.; BIEMPICA, L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. **Gastroenterology**, 76: 710 - 9, 1979.

ROJKIND, M.; PÉREZ-TAMAYO, R. - Liver fibrosis. In: HALL, D.A.; JACKSON, D.S. **International Review of Connective Tissue Research**. New Jersey: Academic Press, 1983. p. 333-393.

ROJKIND, M.; PONCE-NOYOLA, P. The extracellular matrix of the liver. **Cell Relat Res**, 2: 151 - 75, 1982.

ROWNTREE, L. G.; walters, w.; mCindoe, m. b. End result of tying of the coronary vein for prevention of hemorrhage from esophageal varices. **Proc Mayo Clin**, 4: 263 - 4, 1929.

RYHANEN, L.; STENBACK, F.; ALA-KOKKO, L.; SAVOLAINEN, E-R. – The effect of malotilate on type III and type IV collagen, laminin and fibronectin metabolism in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in the rat. **J. Hepatol**, 24: 238 - 45, 1996.

SAKAI, P.; BOAVENTURA, S.; ISHIOKA, S.; MIES, S.; SETTE, H.; PINOTTI, H. W. Sclerotherapy of bleeding varices in schistosomiasis – comparative study in patients with and without previous surgery for hypertension. **Endoscopy**, 22: 5 - 7, 1990.

SCHAFFNER, R.; POPPER, H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. **Gastroenterology**, 44: 239 - 42, 1963.

SCHUPPAN, D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. **Sem Liver Dis**, 10: 1 – 10, 1990.

SCHUPPAN, D.; GRESSNER, A. M. Metabolism of collagen and other extracellular proteins. In: BICHER, J.; BENHAMOU, J. P.; MCINTYRE, N.; RIZETTO, M.; RODÉS, J, editors. **Oxford textbook of clinical hepatology**. Oxford: Oxford University Press, p. 381 – 408, 1998.

SCHUPPAN, D.; HAHN, E. G. Components of the extracellular matrix (collagen, elastin, glycoproteins and proteoglycans). In: WOLFF, J. R. et al., eds. **Mesenchymal-Epithelial interactions in neural development**. Berlin, Springer, NATO ASI series, 3 - 29, 1987.

SCHUPPAN, D.; STOLZEL, U.; OESTERLING, C.; SOMASUNDARAM, R. Serum assays for liver fibrosis. **J Hepatol**, 22: 82 – 8, 1995.

SEDLACZEK, N.; JIA, J. D.; BAUER, M.; HERBST, H.; CHO, J. J.; RUEHL, M.; ET AL. SILVA, L.C.F. - Proteoglycan and glycosaminoglycans synthesized by the hepatic granulomas isolated from schistosome-infected mice and by a granuloma-derived connective tissue cell line. **Brazilian J Med Biol Res**, 27: 2283 - 300, 1994.

SHIMAHARA, Y.; YAMAMOTO, N.; UYAMA, N.; OKUYAMA, H.; MOMOI, H.; KAMIKAWA, T.; et al. Significance of serum type IV collagen level of hepatectomized patients with chronic liver damage. **World J Sur**, 26: 451 – 6, 2002.

SILVA, L. C.; VIANNA, M. R.; ABRANTES, C. P.; LIMA D. M. C.; FALAVIGNA, A. L.; ANTONELLI-CARDOS, R. H.; et al. Liver morphology with emphasis on bile duct changes and survival analysis in mice submitted to multipli *Schistosoma mansoni* infections and chemotherapy. **Rev Ins Med Trop São Paulo**, 32: 328 - 37, 1990.

SILVA, L. M.; FERNANDES, A. L. M.; BARBOSA JÚNIOR, A.; OLIVEIRA, I. R.; ANDRADE, Z. A. Significance of Schistosomal granuloma modulation. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 95: 353 - 61, 2000.

SILVA, L.C.F. - Proteoglycan and glycosaminoglycans synthesized by the hepatic granulomas isolated from schistosome-infected mice and by a granuloma-derived connective tissue cell line. **Brazilian J Med Biol Res**, 27:2283-2300, 1994.

SILVEIRA, R. K.; SILVEIRA, M.; KELNER, S. Prevalência de sexo, raça e grupo etário entre 3086 portadores de esquistossomose hepatoesplênica. In: KELNER S, SILVEIRA M, editores. **Varizes do esôfago na esquistossomose mansônica**. Recife: Editora da UFPE, 1997. p. 41-53.

SINGH, K.P., GERARD, H.C., HUDSON, A.P., BOROS, D.L. Dynamics of collagen, MMP and TIMP gene expression during the granulomatous, fibrotic process induced by *Schistosoma mansoni* eggs. **Ann Trop Med Parasitol**, 98, 81-93, 2004.

SPINALE, F.; COKER, M.; BOND, B.; ZELLNER, J. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. **Cardiovasc. Res**, 46: 225- 32, 2000.

STETLER-STEVENSON, W. G.; BERSCH, N.; GOLDE, D. W. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) has erythroid-potentiating activity. **FEBS Lett**, 296: 231-38, 1992.

STONE, P. J. Potential use of collagen and elastin degradation markers for monitoring liver fibrosis in schistosomiasis. **Acta Tropica**, 23: 97 – 9, 2000.

STRAUSS, E. **Hipertensão portal esquistossomótica: análise evolutiva de intercorrências clínicas, dados endoscópicos e laboratoriais em estudo randomizado comparando três tipos de cirurgia**. Ribeirão Preto, 1989. (Tese – Livre Docência – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

STRAUSS, E. Tratamento medicamentoso da hipertensão portal: realidade ou esperança? **Rev Bras Clin Ter**, 12: 275 – 6, 1983.

STRAUSS, E.; LACET, C. M. C. Hepatite e esquistossomose mansônica. In: SILVA, L. C. da (editor). **Hepatitis agudas e crônicas**. São Paulo: Sarvier, 1986. p. 171 – 78.

SUOU, T.; YAMADA, S.; HOSHO, K.; YOSHIKAWA, N.; KAWASAKI, H. – Relationship between serum and hepatic 7S fragments of type IV collagen in chronic liver disease. **Hepatology**, 23: 1154 - 58, 1996.

TAKAHASHI, S.; DUNN, M. A.; SEIFTER, S. Liver collagenase in murine schistosomiasis. **Gastroenterology**, 78: 1425 - 31, 1980.

TAKIYA, C. M.; GUERRET, S.; PORTO, L. C.; GRIMAUD, J. A. Morphological and morphometrical analysis of schistosomal granuloma degradation. **Exp Toxicol Pathol**, 45: 121 - 8, 1993.

TAO, J., PENG, H.Q., CAI, W.M., DONG, F.Q., WENG, H.L., LIU, R.H. Influence factors of serum fibrosis markers in liver fibrosis. **World J Gastroenterol**, 9 (11): 2497-500, 2003.

TAVARES-NETO, J.; PRATA, A. Family occurrence of schistosomal splenomegaly and maternal effects. **Rev Soc Bras Med Trop**, 22: 13 - 8, 1989.

THOMAS, A. K.; DITTRICH, M.; KARDOFF, R. Evaluation of ultasonographic staging systems for the assessment of *Schistosoma mansoni* induced hepatic involvement. **Acta Top**, 68: 347 - 56, 1997.

TIMPL, R.; PAULSSON, M.; DZIADEK, M.; FUJIWARA, S. Basement membranes. **Methods Enzymol**, 145: 363 - 91, 1987.

TISCHENDORF, F. On the evolution of the spleen. **Experientia**, 41: 145 - 58, 1985.

TOMIKAWA, M. HASHIZUME, M.; HIGASHI, H.; OHTA, M.; SUGIMACHI, K. The role of the spleen, platelets, and plasma hepatocyte growth factor activity on hepatic regeneration in rats. **J Am Coll Sur**, 182: 12 - 6, 1996.

TSUTSUMI, M.; TAKADA, A.; TAKASE, S.; OOSHIMA, A. - Connective tissue components in cultured parenchymal and nonparenchymal cells of rat liver. Immunohistochemical studies. **Lab Invest**, 58: 88-92, 1988.

TSUTSUMI, M.; TAKASE, S.; URASHIMA, S.; UESHIMA, Y.; KAWAHARA, H.; TAKADA, A. Serum markers for hepatic fibrosis in alcoholic liver disease: which is the best mark, type III procollagen, type IV collagen, leminin, tissue inhibitor of metalloproteinase, or prolyl hydroxylase? **Alcohol Clin Exp Res**, 20 (9): 1512 - 7, 1996.

TSUTSUMI, M.; URASHIMA, S.; NAKASE, K.; TAKADA, A. Changes in laminin content in livers of patients with alcoholic liver disease. **Liver**, 15: 324 - 31, 1995.

UENO, T.; TAMAKI, S.; SUGAWARA, H.; INUZUKA, S.; TORIMURA, T.; SATA, M.; TANIKAWA, K. Significance of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in various liver disease. **J Hepatol**, 24: 177 - 84, 1996.

VAILLANT, B.; CIARAMONTE, M. G.; CHEEVER, A. W.; SOLOWAY, P. D.; WYNN, T. A. Regulation of hepatic fibrosis and extracellular matrix genes by the Th response: new insight into the role of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases. **J Immunol**, 167: 7017 - 26, 2001.

VALENTE, P.; FASSINA, G.; MELCHIORI, A.; MASIELLO, L.; CILLI, M.; VACCA, A.; et al. TIMP-2 over-expression reduces invasion and angiogenesis and protects B16F10 melanoma cells from apoptosis. **Int J Cancer**, 75: 246- 254, 1998.

VASCONCELOS, E. Terapêutica cirúrgica da hipertensão portal. *Rev Paul Med*, 45: 577 - 8, 1954.

VIANNA, M. R.; GAYOTTO, L. C. C.; TELMA, R.; SANTOS, M.; ALVES, V. A. F.; FUKUSHIMA, J.; BRITO, T. Intrahepatic bile duct changes in human hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Liver**, 9: 100 - 9, 1989.

WANG, Q. XIA, S.; JIANG, H. The mechanism for splenic promoting effect on liver cirrhosis. **Chung Hua I Hsueh Tsa, Chih**, 75: 594 - 8, 1995.

WARREN, W. D.; ZEPPA, R.; FOMON, J. J. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. **Ann Surg**, 166: 437 - 55, 1967.

WEESE, J. L.; STARLING, J. R.; YALE, C. E. Control of bleeding esophageal varices by transabdominal esophageal transection, gastric devascularization, and splenectomy. **Surg Gastroenterol**, 3: 31-6, 1984.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control de la esquistosomiasis**. Ginebra: WHO, 1996. 830: 1 - 126.

WU, J. - Detection of hepatic fibrogenesis: a review of available techniques. **Scand J Gastroenterol**, 30: 817 - 25, 1995.

WYSZOMIRSKA, R. **Determinação sérica de marcadores de fibrose hepática em portadores de esquistossomose mansoni: avaliação de colágeno tipo IV e laminina.** Campinas, 1999. (Tese - Mestrado – Universidade Estadual de Campinas).

YAMAMOTO, K. Morphological study of the spleen in idiopathic portal hypertension (so called Banti's syndrome with-out cirrhosis) using light microscopy, scanning electron microscopy and histometry. **Acta Pathol Jpn**, 29: 1 - 19, 1979.

YAZDANPANAHI, Y.; THOMAS, A. K.; KARDOFF, R. Organometric investigation of the spleen and liver by ultrasound in *Schistosoma mansoni* endemic and nonendemic villages in Senegal. **Am J Trop Med Hyg**, 57: 245 – 9, 1997.

YOKOYA, Y. IWATA, K.; MURAGAKI, Y.; SHIOTA, C.; MORIMOTO, Y.; INUOE, M. et al. Concentration of serum laminin and type IV collagen in liver diseases assayed by a sandwich enzyme-immunoassay using monoclonal antibodies. **Clin Chim Acta**, 210 (1-2): 109 – 18.

YOSHII, H.; KURIYAMA, S.; MIYAMOTO, Y.; THORGEIRSSON, U. P.; GOMEZ, D. E.; KAWATA, M.; et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 promotes liver fibrosis development in a transgenic mouse model. **Hepatology**, 32: 1248 – 54, 2000.

YOSHII, H.; KURIYAMA, S.; yoshii, j.; ikenada, y.; noguchi, r.; nakatani, t.; ET AL. tissue inhibitor of metalloproteinases-1 attenuates spontaneous liver fibrosis resolution in the transgenic mouse. **Hepatology**, 36: 850-60, 2002.

ZEITUNE, J. M. R.; RAMOS, S. R.; SUGMYAMA, L. C. Y.; CÔRTE, A. A. Tratamento medicamentoso da esquistossomose mansoni. **Arq Bras Gastroenterol**, 17: 88 – 95, 1980.

ZWINGENBERGER, K.; RICHTER, J.; VERGETTI, J.G.S.; FELDMEIER, H. - Praziquantel in the treatment of hepatosplenic schistosomiasis: biochemical disease markers indicate deceleration of fibrogenesis and diminution of portal flow obstruction. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, 84: 252-256, 1990.

8 - *ANEXOS*

Critérios para o diagnóstico de esquistossomose mansoni

FORMA CLÍNICA	CRITÉRIOS
Forma intestinal	Pacientes com protoparasitológico positivo para <i>Schistosoma mansoni</i> e ausência de hepatoesplenomegalia ao exame físico
Forma hepatointestinal	Pacientes com protoparasitológico positivo para <i>Schistosoma mansoni</i> e presença de hepatomegalia ao exame físico
Forma hepatoesplênica compensada	Pacientes com epidemiologia positiva para EM e hepatoesplenomegalia ao exame clínico e que não apresentaram até o momento da avaliação nenhum episódio de descompensação.
Forma hepatoesplênica descompensada	Pacientes com epidemiologia positiva para EM e que tinham apresentado pelo menos um episódio de descompensação por icterícia, ascite ou hemorragia digestiva.

**Relação por sexo e idade em pacientes portadores de esquistossomose mansoni na
forma hepatoesplênica**

PACIENTES	IDADE	SEXO
1	18	F
2	37	M
3	24	F
4	53	M
5	14	M
6	19	M
7	43	F
8	22	M
9	32	F
10	52	M
11	51	M
12	42	M
13	53	F
14	43	M
15	24	M
16	34	M
17	23	M
18	42	M
19	24	M
20	48	F
21	30	M
22	61	M
23	50	M
24	47	F

Resultados de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gamaglutamil transpeptidase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e bilirrubina direta (BD), em pacientes portadores de esquistossomose mansoni, forma hepatoesplênica

AST	ALT	GGT	FA	BD
30	17	16	138	0,21
38	20	63	506	0,21
30	31	52	141	0,73
34	22	22	60	0,32
24	12	12	183	0,27
122	89	28	146	0,23
31	24	25	134	0,19
33	31	54	116	0,25
37	31	21	46	0,21
124	91	94	147	0,50
61	80	67	131	0,20
60	52	108	52	0,66
25	22	28	72	1,29
40	38	97	156	0,10
51	47	14	73	0,21
41	47	83	62	0,38
30	22	69	104	0,29
48	28	100	120	2,76
34	31	69	72	0,12
32	27	50	87	0,32
21	17	22	28	0,70
28	34	212	208	0,16
16	28	17	49	0,22
19	31	25	84	0,21

**Resultados de hemoglobina (HGB), albumina, leucócitos, plaquetas e RNI em
pacientes portadores de esquistossomose mansoni, forma hepatoesplênica**

HGB	Albumina	Leucócitos	Plaquetas	RNI
9,40	3,9	1500	40000	1,30
8,90	3,8	1700	30000	1,30
10,7	3,9	2200	56000	1,19
12,1	3,9	3700	108000	1,25
9,80	4,0	1700	110000	1,25
10,3	3,9	3250	169000	1,21
8,50	3,5	4500	85000	1,32
12,4	4,2	4400	150000	1,49
8,47	3,5	3400	152000	1,32
14,0	3,2	2980	89000	1,35
6,0	3,5	2590	36000	1,15
10,1	3,1	2720	38000	
11,9	4,3	2710	68000	1,10
6,0	3,0	2000	86000	1,33
7,0	4,0	3800	63800	1,50
12,1	4,4	1620	86000	1,20
8,70	3,6	3000	50000	1,7
8,30	3,7	1360	47000	1,3
6,40	3,1	1540	78700	1,3
11,50	4,1	1740	54000	1,1
7,00	3,5	2400	99000	1,3
10,70	3,1	1800	58000	1,2
8,10		2000	98000	1,1
9,2	2,9	1700	55900	1,7

Resultados de média de medida de espessamento periportal (EPP), diâmetro da veia porta, tamanho de lobo esquerdo (LE), lobo direito (LD) e baço em pacientes portadores de esquistossomose mansoni, forma hepatoesplênica

EPP	LE	LD	Veia porta	Baço
3,5	82	90	11,5	160
3,5	77	118	8,4	120
4,5	86	92	13,0	166
4,6	100	120	12,0	164
3,7	89	120	14,0	221
4,1	82	87	12,0	162
5,1	82	107	14,0	164
5,7	101	93	10,0	186
3,4	91	121	8,0	189
3,6	80	108	11,0	134
5,3	72	120	13,0	168
5,3	124	120	13,7	159
5,6	82	93	15,0	150
8,9	78	91	15,0	240
3,5	88	110	13,0	200
4,0	86	120	17,0	220
4,6	113	108	13,0	300
5,7	108	92	14,0	190
3,6	121	72	9,4	146
5,3	70	100	12,0	162
4,6	88	113	12,6	157
6,6	94	94	13	132
7,1	103	96	13	180

Resultados de média de níveis séricos de colágeno tipo IV em pacientes portadores de esquistossomose mansoni, forma hepatoesplênica, no pré e pós-operatório de esplenectomia

PRÉ-OPERATÓRIO	PÓS-OPERATÓRIO 1	PÓS-OPERATÓRIO 2
572,65	259,74	108,19
249,77	269,75	83,17
72,77	177,44	
98,50	133,24	100,91
111,11	103,82	169,83
143,19	175,41	206,11
159,23	77,01	116,00
147,68	46,49	71,36
220,06	59,27	103,33
130,27	105,27	
125,83	46,94	
96,57	206,11	73,71
235,13	39,76	80,32
177,95	64,83	139,20
114,04	99,46	
91,76	99,95	116,98
143,69	66,69	73,24
155,70	74,65	117,96
151,69	113,55	
789,10		71,83
129,28	47,84	124,84
347,16	253,96	
112,09	70,43	86,50
131,26	142,69	90,33

PRÉ-OPERATÓRIO	PÓS-OPERATÓRIO 1	PÓS-OPERATÓRIO 2
195,23	196,44	75,74
2835,49	255,53	52,11
192,81	227,76	
702,77	1525,20	97,37
2599,03	291,71	147,12
624,60	531,82	104,76
1901,11	205,02	87,58
585,99	13,53	21,57
325,34	36,99	0,29
513,65	242,14	
881,57	288,86	
589,80	294,57	3,33
262,33	29,97	62,33
913,36	126,21	97,37
582,18	632,44	
163,66	209,99	501,08
1356,92	29,97	142,84
319,39	32,24	52,11
570,83	1,24	
5178,57		63,85
116,26	2,48	104,76
90,21	168,19	
44,61	3,80	158,07