



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

SALVADOR ANTÔNIO DE ALMEIDA MATOS

**METABOLISMO GLICÍDICO NA ESQUISTOSSOMOSE
MANSÔNICA COM E SEM HIPERTENSÃO PORTA**

**ARACAJU – SE
2006**

SALVADOR ANTÔNIO DE ALMEIDA MATOS

**METABOLISMO GLICÍDICO NA
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA COM E SEM
HIPERTENSÃO PORTA**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-graduação da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

**Aracaju – SE
2006**

Catálogo realizada pela Biblioteca Central – BICEN/UFS

M433m Matos, Salvador Antônio de Almeida
Metabolismo glicídico na esquistossomose mansônica com e sem hipertensão porta / Salvador Antônio de Almeida Matos. -- Aracaju, 2005.
91f.
Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe. Pró-Reitoria de Pós-Graduação em Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina.

1. Esquistossomose mansônica 2. Hipertensão portal 3. Derivação espleno-renal distal 4. Metabolismo glicídico 5. Insulino-resistência 6. Insulino-secreção 7. Infectologia 8. Endocrinologia I. Título

CDU616.995.122

SALVADOR ANTÔNIO DE ALMEIDA MATOS

**METABOLISMO GLICÍDICO NA
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA COM E SEM
HIPERTENSÃO PORTA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Sergipe – Núcleo de Pós-Graduação em Medicina para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, e aprovada pela Comissão Examinadora composta pelos seguintes membros:

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

Examinador: Prof. Dr. Milton César Foss

Examinador: Prof. Dr. Valdinaldo Aragão Melo

Aracaju (SE), 10 de fevereiro de 2006

À

Giannini França Matos,

minha mulher,

pela graça de iluminar e

motivar os meus dias.

RESUMO

O presente trabalho objetivou o estudo do metabolismo glicídico em indivíduos com esquistossomose mansônica (EM), com e sem hipertensão portal (HPE) e em portadores de HPE, submetidos à derivação espleno-renal distal (DERD). Cento e oitenta e cinco indivíduos foram estudados, sendo 148 provenientes de zona endêmica para EM e 37, advindos do ambulatório de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Foram subdivididos em quatro grupos: 1) controle (5M:9F; 46,46 ± 13,62 anos); 2) moradores de zona endêmica para EM, sem HPE (66M:77F; 19,02 ± 7,65 anos); 3) portadores de HPE (6:6; 52,46 ± 16,03 anos); e 4) portadores de HPE, submetidos à DERD (8M:3F; 44,66 ± 11,01 anos). Para avaliação dos componentes do grupo 2, foi necessário um trabalho de campo, cujas atividades consistiram em exame clínico, realização de parasitológico de fezes (PF) pelo método Kato-Katz, teste oral de tolerância à glicose (TTGO) nos tempos zero (g0) e duas horas (g2h) e coleta de sangue para análise do perfil hepático e da insulina basal (jejum: 8h). Indivíduos com sinais clínicos de HPE foram excluídos. Os demais grupos foram submetidos aos mesmos exames, sendo que para os grupos 3 e 4 foi confirmada a HPE, com critérios clínicos, endoscópicos e ultra-sonográficos. Com os dados de glicemia e insulina, foram calculados os índices de insulino-resistência (HOMA-IR e QUICKI) e de insulino-secreção (HOMA-βcell). Na zona endêmica, 55,4% apresentaram PF positivo, caracterizando a endemicidade da região. Foram encontrados os seguintes resultados: banho em rio contaminado (48,6%), EM tratada previamente (50,7%), dor abdominal (41,9%), diarreia (19,6%), perda de peso (18,2%), esplenomegalia isolada (1,4%), hepatoesplenomegalia (2%). Não houve relatos de hematêmese ou melena, nem foi observada circulação colateral ou ascite ao exame físico. Em 180 indivíduos estudados com TTGO, 50 (27,77%) apresentaram anormalidades no metabolismo glicídico: 46 (25,55%) apresentaram disglícemia (tolerância à glicose diminuída e glicemia de jejum alterada) e 4 (2,22%) apresentaram DM, sendo a frequência do grupo 3 (66,66%, disglícemia 58,33%, DM 8,33%) maior em relação aos grupos 4 (27,27%, disglícemia 27,27%, DM 0%), 2 (26,57%, disglícemia 24,47%, DM 2,09%), e 1 (7,14%, disglícemia 7,14%, DM 0%), contudo o percentual do grupo 2 mostrou-se elevado, por se tratar de uma população jovem. O grupo 2 apresentou g0 (90,17 ± 10,91 mg/dL) mais elevada que g0 do grupo 1 (81,64 ± 8,03 mg/dL; p<0,05) e do grupo 4 (79,90 ± 8,65mg/dL; p<0,05); e QUICKI (0,73 ± 0,30) maior que o do grupo 1 (0,37 ± 0,02; p<0,0001), grupo 3 (0,33 ± 0,02; p<0,0001) e grupo 4 (0,34 ± 0,01; p<0,05). O grupo 3 apresentou níveis aumentados de insulina basal em relação ao grupo 1 (13,55 ± 6,94uU/mL x 6,34 ± 2,31uU/mL, respectivamente; p<0,005), tanto quanto HOMA-IR (2,89 ± 1,46 x 1,27 ± 0,46, respectivamente; p<0,005). Os valores do HOMA-IR do grupo 3 foram mais elevados que o do grupo 2 (2,89 ± 1,46 x 1,65 ± 1,03, respectivamente; p<0,005). O HOMA-βcell do grupo 3 foi maior que o do grupo 2 e 1 (271,81 ± 215,21 x 108,26 ± 76,16; p<0,0001 e 140,42 ± 80,28, respectivamente). O do grupo 4 foi maior que o do grupo 2 (248,62 ± 110,06 x 108,26 ± 76,16, respectivamente; p<0,05). O estudo sugere um efeito deletério da EM ou zona endêmica no metabolismo glicídico e que a HPE está associada com insulino-resistência e piora da tolerância à glicose. A DERD parece melhorá-la parcialmente.

PALAVRAS-CHAVE: esquistossomose, hipertensão portal, derivação espleno-renal distal, metabolismo glicídico, insulino-resistência, insulino-secreção.

ABSTRACT

This research has aimed the study of glucose metabolism in individuals with mansoni Schistosomiasis (MS), with portal hypertension (PHS) and without PHS, and in PHS individuals submitted to distal splen-renal surgery (DSRS). One hundred and eighty five individuals were enrolled, 148 from endemic zone to MS and 37 individuals from outpatient surgery unit of “Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe”. These individuals were distributed into four groups: 1) Control (5M:9F; 46.46 ± 13.62 years old); 2) Residents of endemic zone for MS, without PHS (66M:77F; 19.02±7.65 years old); 3) PHS (6M:6F; 52.46±16.03 years old) and 4) PHS, submitted to DSRS (8M:3F; 44.66±11.01 years old). In order to study group 2 components it was necessary a community work, which activities consisted of clinical exam, parasitological of feces exam (PFE) by Kato-Katz method, oral test of glucose tolerance (OGTT) on time zero (g0) and two hours (g2h) and collecting of blood to analyze the hepatic profile and, finally, basal insulin (8h fasting). Individuals with clinical signs of PHS were excluded. The other groups were submitted to the same exams. In groups 3 and 4, PHS had been confirmed, through clinical criteria, endoscopic and ultra-sonographic. According to glucose and insulin data, the indexes of insulin-resistance (HOMA-IR and QUICKI) and insulin-secretion (HOMA-βcell) were calculated. In endemic zone 55.4% presented PFE positive results, demonstrating the endemic of region. The following results were obtained: bath in contaminated river (48%), MS previously treated (50.7%), abdominal pain (41.9%), diarrhea (19.6%), loss weight (18.2%), splenomegaly only (1.4%), hepatosplenomegaly (2%). There was neither information about hematemesis or melena, neither collateral circulation nor ascite in physical exams. Neither collateral circulation nor ascite were observed. In 180 subjects studied through OGTT, 50 (27.77%) show abnormalities into glucose metabolism; 56 (25.55%) show disglucemy (reduced glucose tolerance plus fasting glucose altered) and 4 (2.22%) show DM, being group 3 frequency (66.66%, disglucemy 58.33%, DM 8.33%) more elevated than group 4 (27.27%, disglucemy 27.27%, DM 0%) group 2 (26.57%, disglucemy 24.47%, DM 2.09%) and group 1 (7.14%, disglucemy 7,14%, DM 0%), however the percentual of group 2 revealed more elevated than the others, due to being a young population. The group 2 shows g0 (90.17 ± 8.65 mg/dL) more elevated than g0 group 1 (81.64 ± 8.03 mg/dL, p<0.05) and from group 4 (79.90 ± 8.65 mg/dL, p<0.05); and QUICKI (0.73 ± 0.30) more elevated than the similar from group 1 (0.37 ± 0.02; p<0.0001), from group 3 (0.33 ± 0.02; p<0.0001) and from group 4 (0.34 ± 0.01; p<0.05). The group 3 shows large basal insulin levels compared to group 1 (13.55 ± 6.94uU/mL x 6.34 ± 2.31uU/mL, respectively; p<0.005), as well as HOMA-IR (2.89 ± 1.46 x 1.27 ± 0.46, respectively; p<0.005). The values of HOMA-IR of group 3 were more elevated than the group 2 (2.89 ± 1.46 x 1.65 ± 1.03, respectively; p<0.005). HOMA-βcell was more elevated in group 3 in comparison to 2 and 1 (271,81 ± 215,59 x 108,26 ± 70,16; p<0.0001 and 140.42 ± 80.28, respectively). HOMA-βcell of group4 were more elevated than group 2 (248,62 ± 110,06 x 108,26 ± 70,16, respectively; p<0,05). Consequently, this study suggests a deleterious effect of MS on endemic zone to MS on glucose metabolism and that PHS is associated with insulin-resistance and a worse of glucose-tolerance. It seems that DSRS, partially, improves glucose-tolerance.

Key-words: schistosomiasis, portal hypertension, distal splenorenal shunt, glucose metabolism, insulin-resistance, insulin-secretion.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ALT	alanina transaminase (antiga TGP)
AST	aspartato transaminase (antiga TGO)
DERD	derivação espleno-renal distal
DM	diabete melito
EHE	esquistossomose hepatoesplênica
EM	esquistossomose mansônica
ESP	Esplenectomia
FC	fator de conversão
g0	glicemia de jejum
g2h	glicemia após 2h de ingesta de glicose, devido ao TTGO
GGT	gama-glutamiltransferase
GIP	peptídeo insulínico dependente de glicose
GJA	glicemia de jejum alterada
GLP-1	peptídeo 1 similar glucagon
HOMA-IR	<i>homeostasis model of assessment for insulin resistance</i>
HOMA- β cell	<i>homeostasis model of assessment for βcell function</i>
HP	hipertensão portal
HPE	hipertensão portal esquistossomótica
HU	hospital universitário
IMC	índice de massa corpórea
PF	parasitológico de fezes

QUICKI	<i>quantitative insulin sensitivity check index</i>
TGD	tolerância à glicose diminuída
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	transaminase glutâmico-pirúvica
TNF- α	fator de necrose tumoral
TTGO	teste de tolerância à glicose oral
UFS	Universidade Federal de Sergipe

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Anastomose espleno-renal distal (1), veias gástrica esquerda e gastroeplicóica ligadas (2). Adaptado de Henderson, 1990	40
Figura 2.	Dados clínicos e epidemiológicos, em percentual, encontrados na população de indivíduos estudados em zona endêmica (n=148)	45
Figura 3.	Níveis glicêmicos nos tempos zero (g0) e duas horas (g2h) nos quatro grupos estudados com teste oral de tolerância à glicose (grupo 1: controle; grupo 2: zona endêmica para EM sem HPE; grupo 3: HPE; grupo 4: HPE, submetidos à DERD; *: p<0,05)	50
Figura 4.	Avaliação de insulino-resistência (HOMA-IR e QUICKI) nos quatro grupos em estudo (grupo 1: controle; grupo 2: zona endêmica para EM sem HPE; grupo 3: HPE; grupo 4: HPE, submetidos à DERD; *: p<0,05; **: p<0,005; ***: p<0,0001)	51
Figura 5.	Medida de insulino-secreção (HOMA-βcell) nos quatro grupos em estudo (grupo 1: controle; grupo 2: zona endêmica para EM sem HPE; grupo 3: HPE; grupo 4: HPE, submetidos à DERD; *: p<0,05; **: p<0,0001)	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados clínicos e epidemiológicos encontrados em moradores de zona endêmica para EM	46
Tabela 2.	Frequência de alteração dos níveis glicêmicos em função dos grupos de indivíduos estudados. Considerem-se os grupos (1) controle; (2) zona endêmica para EM, sem HPE; (3) HPE e (4) HPE submetidos à DERD	48
Tabela 3.	Antropometria, níveis glicêmicos, insulina basal, medida da função das células beta e sensibilidade insulínica. Considerem-se os grupos (1) controle; (2) zona endêmica para EM, sem HPE; (3) HPE e (4) HPE submetidos à DERD	49

SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
3. OBJETIVOS	32
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
4.1 CASUÍSTICA	35
4.1.1. Locais de Aquisição de Dados da Pesquisa	35
4.1.2. População Estudada	35
4.1.3. Grupos Estudados	35
4.1.4. Critérios de Exclusão	35
4.2 MÉTODOS	36
4.2.1. Caracterização dos Grupos	36
4.2.2. Derivação Espleno-renal Distal	40
4.2.3. Exames Laboratoriais	41
4.2.4. Critérios de Interpretação dos Resultados da Pesquisa	42
4.2.5. Análise Estatística	43
5. RESULTADOS	44
6. DISCUSSÃO	53
7. CONCLUSÕES	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXOS	70

A esquistossomose mansônica (EM) é uma helmintose de caráter endêmico no nordeste brasileiro, caracterizada freqüentemente pela sua cronificação. A doença acomete indivíduos de classes socio-econômicas baixas e, muitas vezes, mostra-se assintomática ou com sintomas que não chamam a atenção de seus portadores. A semiologia torna-se “expressiva” com o decorrer de alguns anos.

Por outro lado, há uma segunda moléstia, o diabete melito (DM), que, quando instalada, requer adoção de medidas terapêuticas que previnam ou retardem sua evolução para complicações severas, dentre elas, problemas cardíacos, comprometimento periférico neural ou vascular, perdas visuais e lesões renais. Neste caso, grandes investimentos têm sido direcionados à sua profilaxia.

Alguns autores, levando em consideração a concomitância das duas patologias realizaram estudos de alterações do metabolismo dos hidratos de carbono na EM. Há estudos tanto com as formas leves (PRICOLI *et al.*, 1981; SUKKAR *et al.*, 1974; GHANEN *et al.*, 1971) quanto com a forma mais comprometedora, a hepatoesplênica com presença da hipertensão portal – HP (MELO *et al.*, 2005; TALANS, 1973), entretanto os relatos ainda são reduzidos. Quanto à presença de HP, estudos realizados em pacientes cirróticos, especialmente nos países desenvolvidos, são utilizados como métodos comparativos (LIN *et al.*, 2004; GRECO *et al.*, 2002; MERLI *et al.*, 1999; PETRIDES *et al.*, 1998; NOLTE *et al.*, 1995; MORO *et al.*, 1994; LETIEXHE *et al.*, 1993; CAVALLO-PERIN *et al.*, 1985; JOHTNSTON *et al.*, 1977; GUILLON & CHARBONNEL, 1975).

Na cirrose hepática a piora da tolerância glicídica tem sido associada a dano hepatocelular e à presença da HP. Há argumentos a favor e contra cada possibilidade. O principal dado a favor é que a deterioração da tolerância à glicose na cirrose hepática ocorre

em fases finais desta, quando há comprometimento significativo da função do fígado (GRECO *et al.*, 2002; MERLI *et al.*, 1999).

Contra a necessidade de dano hepatocelular, há relatos em que a piora da tolerância à glicose precede a confirmação do dano celular através de testes de função hepática e dosagem de transaminases, etc. Em cerca de 40% dos casos, o diabetes é identificado antes do diagnóstico de cirrose indicando que o dano celular não é uma condição *sine qua non* de intolerância à glicose (GUILLON & CHARBONNEL, 1975). Ademais, outros fatores como elevação do nível sanguíneo de cortisol, glucagon, hormônio do crescimento, ácidos graxos livres ou redução da insulina circulante e o fator de crescimento “insulina like” (IGF-1), e, mais recentemente, TNF- α , podem desempenhar o papel na patogênese da resistência à insulina na cirrose hepática (LIN *et al.*, 2004; NOLTE *et al.*, 1995). Em esquistossomóticos pré-hepatoesplênicos podem ser observados níveis aumentados de IL-5 e IL-13 precedendo a fibrose hepática e nos estágios avançados desta, níveis aumentados de IL-5, IL-10 e IL-13. Há associações significantes entre altos níveis de TNF- α e baixa de interferon- γ com fibrose hepática severa (MAGALHÃES *et al.*, 2004). Em concordância com a idéia de que o hiperinsulinismo sinaliza para insulino-resistência, foi observado que a redução prolongada dos níveis de insulina com análogo da somatostatina marcadamente estimula sua sensibilidade, particularmente a captação total de glicose pelo corpo e a síntese glicogênica no músculo, sem mudanças na função hepática (PETRIDES *et al.*, 1998).

A secreção de insulina no sistema porta é pulsátil, com intervalo interpulso de 4 a 20 minutos. A meia vida plasmática da insulina é de 6 minutos e ela é depurada da circulação sistêmica em 10 a 15 minutos (CZECH, 1984; GUYTON, 1978). Já a HP propicia um estado de aumento de fluxo e da pressão no sistema porta (ANTONIO JR *et al.*, 2001) que deve influenciar o débito de insulina para a circulação sistêmica e conseqüente diminuição do

número e da função dos receptores de insulina ocasionando insulino-resistência. A correção da HP pode melhorar a tolerância à glicose como citado por Moro *et al.*, em 1994, em um paciente diabético submetido à esplenectomia com notável redução das necessidades de insulina.

A forma hepato-esplênica é um estágio crônico da infestação pelo *S. mansoni* associada à esplenomegalia, fibrose hepática e hipertensão portal. Portanto, a HP é um elemento comum à cirrose hepática e à EM. Em outro modelo, em pacientes com DM tipo 1 tratados com bomba de infusão intraperitoneal de insulina, há influência do sítio de implantação dos cateteres (diretamente sobre o fígado ou no baixo abdômen) e da velocidade de administração da insulina em uma hora (*square wave*) ou *flash*. Quando se ministra sob a forma de *flash* não há diferença na insulinemia entre os sítios hepáticos e periumbelical. Quando a insulina é ministrada continuamente em uma hora (*square wave*) e diretamente no fígado, a insulinemia é maior indicando um efeito menor de primeira passagem hepática de insulina, o que não ocorre quando administrada sob a forma de um *flash* instantâneo (CHENON & AGUIAR-OLIVEIRA, 1989; AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1989). Desta forma a velocidade da liberação de insulina no sistema porta pode influenciar a farmacocinética e a ação da insulina. Ficou decidido utilizar-se o modelo de HPE para avaliar a resistência insulínica e a tolerância à glicose como expressões evolutivas de possíveis alterações no metabolismo glicídico na EM. Para avaliar um provável papel da HP no metabolismo glicídico na EM quatro situações foram estudadas neste trabalho: pacientes com HP, pacientes sem HP de zona urbana, pacientes sem HP de zona endêmica para EM e pacientes submetidos à cirurgia de correção da HP.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A esquistossomose é endêmica em 74 países (o *Schistosoma mansoni* é encontrado em 54 deles), infestando por volta de 200 milhões de indivíduos na Ásia, África, América do Sul e Ilhas do Caribe (CHITSULO *et al.*, 2000).

No Brasil, a área endêmica para EM abrange 19 estados com aproximadamente 26 milhões de habitantes expostos ao risco. Ocorre de forma endêmica e focal desde o estado do Maranhão até Minas Gerais, com certa penetração no estado do Espírito Santo; além disso, ocorrem exclusivamente através de focos isolados nos estados do Pará, Piauí, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Goiás, Distrito Federal e Rio Grande do Sul (GUIA BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 1998).

Em 1923 já era colocada em destaque a presença de EM em Sergipe, sendo que em 1950, Aracaju revelou ser a capital de maior incidência da doença no país, segundo o estudo de Pellon e Teixeira (BINA & PRATA, 1984).

Em 1976, Menezes realizou estudo clínico-epidemiológico e laboratorial no município de Riachuelo e mostrou a hiperendemicidade da doença, na região banhada pelo Cotinguiba, afluente do rio Sergipe, constituída por 13 municípios, também zona canavieira do estado.

Para a manutenção do estado prevalente desta patologia são necessárias três condições concomitantes: presença de moluscos vetores (caramujo da espécie *Biomphalaria*), homem doente e condições de vida e de hábitos que asseguram a infecção dos moluscos e dos indivíduos suscetíveis – ambientes de água doce, como córregos, riachos, valas, alagados, brejos, açudes, represas ou outros locais onde haja pouca correnteza, e que estejam contaminados por fezes de indivíduos esquistossomóticos (BINA & PRATA, 1984).

A EM pode apresentar-se em caráter agudo ou crônico. A forma aguda apresenta manifestações que caracterizam uma reação sistêmica de cunho imuno-alérgico com envolvimento de vários órgãos, particularmente os pulmões (SCHECHTER & MARANGONI, 1998).

A fase crônica, que se inicia a partir dos seis meses após a infecção, é muito comum em áreas endêmicas. Classifica-se em formas intestinal, hepato-intestinal e hepato-esplênica. A maioria dos indivíduos infectados não apresenta sintomas ou sinais da doença, exceto pela possível presença de ovos de *S. mansoni* nas fezes, podendo ser rotulados como portadores saudáveis. Alguns apresentam um quadro crônico de diarreia periódica, autolimitada, às vezes com sangue, com a qual o paciente se acostuma, e nem relata espontaneamente ao médico. Outros, 5 a 7% dos indivíduos infectados, desenvolvem lesões mais graves, caracterizando a forma hepatoesplênica e suas complicações (BINA & PRATA, 1984).

O diagnóstico da doença hepática esquistossomótica é suscitado em função do quadro clínico e dos dados epidemiológicos e confirmado pelo exame parasitológico de fezes (PF) e pela biópsia hepática. Na EM em sua forma crônica, uma biópsia retal dá cerca de 80% de positividade e um PF, cerca de 50%. No entanto, a diferença se reduz desde que se considerem somente os ovos viáveis ou que sejam repetidos os exames (PRATA, 1996).

Tem sido usada de forma ampla, principalmente em estudos epidemiológicos, a técnica quantitativa de Kato, modificada por Katz e cols, que indica o número de ovos por grama de fezes, dando uma estimativa mais ou menos correta da carga parasitária (RABELLO, 1992). A positividade do PF se dá a partir de 30-35 dias a partir da infecção, podendo ser negativo nos primeiros dias das manifestações clínicas da forma aguda (PEREIRA, 1981).

Outras provas laboratoriais são utilizadas para avaliar envolvimento hepático e estado nutricional: transaminases – transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), também chamada aspartato transaminase (AST) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) também conhecida como alanina transaminase (ALT), proteínas totais e frações, gamaglutamiltransferase (GGT) e índice de massa corpórea (IMC). (BENNET & PLUM, 1997)

O IMC, que consiste na razão do peso (kg) pelo quadrado da altura (m), tem sido utilizado como uma medida nutricional. A nutrição normal é definida como IMC de 18 a 25, sendo a obesidade significativa definida como IMC superior a 28 (BENNET & PLUM, 1997).

Segundo afirma Capacci (1984), a função hepática na EM apresenta-se preservada, com níveis normais de albumina. As transaminases são normais ou levemente elevadas.

Em estudo realizado por Fontes e Alves Jr (2000) em pacientes com HPE, um dos resultados obtidos fala a favor da GGT como variável da avaliação do perfil hepático mais representativa da influência do fluxo portal na atividade funcional hepática nos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.

Feito diagnóstico faz-se necessária a instituição terapêutica. Sua eficácia é avaliada pela parada de excreção dos ovos após 2 ou 3 meses. Quando bem sucedido, o tratamento se associa à redução da organomegalia e da fibrose periportal e/ou inflamação em alguns pacientes (PRADO *et al.*, 2001; FAUCI, 1998).

Para os casos mais graves da doença, nos quais a hipertensão portal esquistossomótica (HPE) é destaque, existem variantes de terapêutica cirúrgica (MENEZES NETO, 2001; ABRANTES & MANDIL, 1995; MELO & ARAGÃO, 1995; STRAUSS, 1989; D'ALBUQUERQUE *et al.*, 1986; HOLDSWORTH *et al.*, 1972; TEIXEIRA *et al.*, 1968, 1967; WARREN *et al.*, 1967). Os principais métodos cirúrgicos utilizados no tratamento da hipertensão portal são os seguintes: Esplenectomia (ESP), ESP + ligadura de vasos gástricos esquerdos, anastomose espleno-renal clássica, ESP + desconexão externa e interna, ESP + desconexão externa + sutura de varizes gástricas, anastomose espleno-renal distal. A variedade de conduta reflete um problema ainda não solucionado (DANI & CASTRO, 1993).

Na tentativa de avaliar as alterações dos níveis periféricos de glicose e insulina quando esta é privada da ação dos inativadores hepáticos em sua primeira passagem pelo fígado, foi que, já em 1966, Teixeira e col. desviaram, experimentalmente, toda a drenagem venosa do pâncreas diretamente para a circulação sistêmica (TEIXEIRA *et al.*, 1967, 1968). Com base nessa experiência, em 1967, Teixeira e Warren, trabalhando independentemente, idealizaram o procedimento cirúrgico da DERD (TEIXEIRA *et al.*, 1967, 1968; WARREN *et al.*, 1967). Este desviaria o fluxo da veia esplênica sem interferir, contudo, com o fluxo mesentérico-portal que persistiria hepatopetal, as secreções pancreáticas endógenas seriam lançadas na circulação sistêmica sem o efeito de primeira passagem pelo fígado (ABRANTES & MANDIL, 1995; MELO & ARAGÃO, 1995; D'ALBUQUERQUE *et al.*, 1986).

É de conhecimento da literatura que, exceto durante a absorção dos carboidratos dietéticos, a manutenção dos níveis sanguíneos normais de glicose depende inteiramente do fígado. Estão envolvidos dois mecanismos distintos: *glicogenólise* e *gliconeogênese*. Na glicogenólise, a glicose é liberada a partir do glicogênio hepático pela glicogênio fosforilase

ativada. Neste processo é essencial a participação do glucagon ou da adrenalina sobre receptores específicos existentes na superfície das células hepáticas. Inversamente, a insulina estimula a incorporação da glicose ao glicogênio hepático. As reservas normais de glicogênio hepático são suficientes para regular os níveis sanguíneos de glicose por cerca de 24 horas. Além desse período, a manutenção da glicemia no estado de jejum depende fundamentalmente da gliconeogênese hepática: a síntese automática (*de novo*) de glicose a partir de precursores, incluindo lactato, piruvato e aminoácidos. Este processo é estimulado por glucagon e adrenalina e inibido pela insulina (BENNET & PLUM, 1997).

O fígado com funcionamento normal responde continuamente às mudanças que ocorrem em seu ambiente nutricional e hormonal. No estado pós-prandial (excesso relativo de insulina e glicose), a produção de glicose por gliconeogênese e glicogenólise é mínima. Ao contrário, a glicose dietética é armazenada como glicogênio ou transformada em ácidos graxos, em grande parte secretados pelo fígado na forma de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e destinados ao armazenamento no tecido adiposo (*lipogênese*). Em jejum, o processo é invertido, resultando em mobilização em vez de armazenamento de substratos energéticos (BENNET & PLUM, 1997).

Após a ingestão da glicose, os níveis de jejum da insulina plasmática se elevam, atingem a acme dentro dos primeiros 60 minutos e voltam aos valores basais até 120 minutos, descrevendo uma curva semelhante à da glicemia. Sabe-se, hoje, entretanto, que a secreção de insulina em resposta à glicose é bifásica. A primeira fase é a de secreção rápida, responsável pelo pique inicial da insulina plasmática, sendo seguida de outra fase em que a secreção do hormônio é menos intensa e mais lenta. A fase de secreção rápida resulta da liberação da insulina pré-formada, que se achava armazenada, constituindo este, exatamente o mecanismo afetado no diabetes. Por este motivo, ocorre nessa doença um atraso na secreção de insulina, o

que vem sendo aproveitado para tentar identificar os possíveis pré-diabéticos, pois o fenômeno ocorre antes de surgir qualquer alteração da tolerância à glicose (ARDUINO, 1973).

No processo secretório são produzidos, simultaneamente, quantidades equimoleculares de insulina e peptídeo C. Posteriormente, a insulina é lançada na veia esplênica do sistema porta, é degradada pelo fígado e atinge a circulação sistêmica, onde tem uma meia vida plasmática de 6 minutos, de modo que é, sobretudo, depurada da circulação sistêmica dentro de 10 a 15 minutos (CZECH, 1984; GUYTON, 1978). Diferentemente da insulina, o peptídeo C não é degradado pelo fígado, de maneira que a sua medida periférica reflete a secreção de insulina pelo pâncreas no sangue portal. A relação entre o peptídeo C e a insulina dá uma idéia do binômio secreção e degradação da insulina, como vem sendo avaliada em cirróticos (SMITH-LAING, 1979; JOHNSON, 1977).

O sistema neurovegetativo, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), somatotrofinas, glicocorticóide, tiroxina, aminoácidos, cationes e incretinas são fatores que influenciam a secreção de insulina (BLOOMGARDEN, 2005; ARDUINO, 1973).

A estimulação colinérgica aumenta a liberação de insulina, ao passo que a estimulação simpática inibe a secreção insulínica (SABISTON Jr & LYERLY, 1996).

O ACTH estimula diretamente a liberação de insulina pela estimulação direta das células beta. O hormônio do crescimento, os glicocorticóides e a tiroxina estimulam a liberação de insulina, não por ação direta sobre as ilhotas de Langerhans, mas, secundariamente, através de seus efeitos metabólicos. Diversos aminoácidos gozam da propriedade de estimular a secreção de insulina, entre eles a arginina, a leucina, a lisina e a

fenilalanina, sendo os dois primeiros os mais extensamente estudados sob este aspecto. Quanto aos cationes, já é comprovado que o potássio e o cálcio são indispensáveis à secreção do hormônio, uma vez que o efeito em questão decorre da sua atuação na fase secretora e não na fase de síntese da insulina (ARDUINO, 1973).

As incretinas são um conjunto de hormônios peptídicos produzidos a partir do pró-glucagon e que são excretadas por células êntero-endócrinas especializadas. Das mais conhecidas, glicentina, oxintomodulina, peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e peptídeo 1 similar glucagon (GLP-1), esta última é a mais estudada (BLOOMGARDEN, 2005).

Os efeitos das incretinas são definidos como uma resposta secretora de insulina originada de fatores intestinais estimulado pela glicose ou nutrientes ingeridos. Estas substâncias foram denominadas desta maneira por estimular secreções do pâncreas endócrino, à diferença das excretinas que são secreções que estimulam o pâncreas exócrino (BLOOMGARDEN, 2005).

Para avaliação dos potenciais efeitos diretos do GLP-1 no fígado, Cherrington, citado por Bloomgarden, realizou um estudo com cães infundidos com insulina, glucagon e somatostatina. Quando da administração periférica de glicose, houve 60% de captação hepática, enquanto que a administração na veia porta ou artéria hepática permitiu um aumento de 150% na captação hepática da glicose, sugerindo que o efeito esteja no fígado mais do que especificamente no requerimento do aumento dos níveis de GLP-1 no sistema venoso portal. Concluiu que a veia porta e o fígado podem conter mecanismos sensores de hormônios e nutrientes que ajudam a coordenar a disposição dos nutrientes ingeridos. Foi sugerido que o mecanismo molecular do sensor de glicose pode envolver glicoquinase e GLUT2. Além disso, o GLP-1 estimula a secreção de insulina e inibe a de glucagon (BLOOMGARDEN, 2005).

Estudos que comparam os efeitos do GIP e GLP-1, em pessoas diabéticas e não-diabéticas, mostram que a resposta ao GIP está diminuída enquanto que ao GLP-1 é similar em diabéticos e não-diabéticos, sugerindo que a falta do efeito do GIP possa, na realidade, ser importante no diabetes tipo 2. Em pessoas com diabetes tipo 2, o efeito incretínico está atenuado ou mesmo completamente perdido. Isso se explica pela secreção anormal e resposta diminuída do hormônio insulínico (BLOOMGARDEN, 2005).

Sabe-se que o DM é um distúrbio crônico caracterizado por comprometimento do metabolismo da glicose e de outras substâncias produtoras de energia, bem como pelo desenvolvimento tardio de complicações vasculares e neuropáticas. Além disso, a deficiência de produção de insulina, seja total, parcial ou relativa, é um fator comum às diversas etiologias (BENNET & PLUM, 1997).

De acordo com o censo de DM, realizado em 1988, na população brasileira entre 30 e 69 anos, a prevalência da diabetes era de 7,6% e da tolerância à glicose diminuída (TGD) era de 7,8%, magnitude semelhante à de países desenvolvidos. A doença acomete igualmente homens e mulheres e aumenta de modo considerável com a idade. Estima-se que em 2025 haverá 300 milhões de diabéticos no mundo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 1989). Um estudo mais recente, conduzido por Torquato *et al.*, em 2000, utilizando a mesma metodologia do Censo Nacional de Diabetes, mostrou uma prevalência de DM de 12% na faixa etária dos 30 aos 69 anos.

O DM pode ser dividido em três subclasses: (1) tipo 1, caracterizado por uma destruição das células beta, levando a uma deficiência absoluta de insulina; (2) tipo 2, caracterizado pela resistência à insulina e que, usualmente, os indivíduos têm uma deficiência

relativa de insulina; e (3) diabetes secundário associado a outra condição, a exemplo o estado gestacional e a desnutrição (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 1997).

O estado gravídico constitui-se em um estado diabetogênico transitório, podendo tornar-se permanente, a depender da predisposição individual. Temporário ou permanente, é indubitável constituir a gestação uma considerável sobrecarga ao pâncreas materno. Entre os fatores estressantes implicados, registram-se os seguintes: aumento dos glicocorticóides, lactogênio plaquetário humano, influência dos hormônios sexuais, placenta e parasitismo fetal, etc (ARDUINO, 1973).

Em 1955, surgiram duas publicações descrevendo um tipo de diabetes que ocorre em países tropicais e que afeta adolescentes ou adultos jovens desnutridos, sem tendência à cetose, mas que exige doses moderadas ou elevadas de insulina para restabelecer a normalidade do peso corporal. Nos pacientes descritos por Hugh-Jones, na Jamaica, aparentemente não havia lesões pancreáticas reveláveis pelos raios X (calcificação), ao passo que nos casos descritos por Zuidema, como de “diabetes pancreático”, os pacientes exibiam calcificação na área pancreática (HUGH-JONES, 1980; ZUIDEMA, 1980).

Em revisão do assunto feita por Pitchumoni (1980) foi sugerida uma relação entre lesão pancreática e consumo de mandioca. Esta associação entre distribuição geográfica e consumo de mandioca levantou a hipótese de que a combinação de exposição a cianeto e baixa ingestão protéica pode ter um papel na gênese do diabetes da desnutrição. Embora por mecanismo ainda não explicado, a ingestão de alimentos cianogênicos, como a mandioca, pode provocar hiperglicemia, e a experimentação animal, aliada à distribuição geográfica de grande consumo de tapioca nas áreas onde esse tipo peculiar de diabete é encontrado, sugerem uma relação causal.

O diabetes, antes conhecido como tipo J – Jamaica, e síndrome de Zuidema – “pancreático”, passaram a receber a denominação tipo M – *malnutrition* (ARDUINO, 1980).

A progressão da tolerância normal à glicose para o diabetes tipo 2 tem como características defeitos duplos que incluem resistência à insulina e um defeito de secreção de insulina causado por disfunção de células beta. A resistência à insulina é caracterizada por sensibilidade reduzida do tecido à insulina e acentuada hiperinsulinemia compensatória. Inicialmente, os níveis plasmáticos de glicose são mantidos na faixa normal. Em pacientes que eventualmente desenvolverão diabetes, existe um declínio na capacidade de secreção das células beta. A primeira anormalidade da glicose a ser detectada é uma elevação dos níveis pós-prandiais de glicose devido à reduzida secreção de primeira fase na insulina (RAMLO-HALSTED & EDELMAN, 1999).

As bases celulares para a resistência à insulina são múltiplas. Existe uma redução no número de receptores da insulina assim como outros defeitos na atividade tirosinocinase dos receptores da insulina. Além disso, admite-se que existe um defeito pós-receptor associado em alguns pacientes, com redução no número e deterioração na atividade das unidades de transporte da glicose. Essas são proteínas intracitoplasmáticas que exacerbam a difusão transmembrana da glicose e que são ativadas normalmente pela fixação da insulina em seu receptor. A resistência à insulina, associada frequentemente com obesidade, submete as células beta a um estresse excessivo e poderão acabar falhando diante da necessidade persistente representada por um estado de hiperinsulinismo (ROBINS *et al.*, 1991).

O método de avaliação de modelo homeostático – HOMA, primeiro descrito em 1985, tem sido citado como um método para avaliar a resistência e à secreção de insulina, usando a glicose de jejum e a concentração de insulina (WALLACE *et al.*, 2004; HAFENER

et al., 1997). No estudo da relação entre a resistência insulínica e a secreção insulínica, o HOMA é utilizado extraindo-se dois parâmetros diferentes para resistência insulínica – HOMA-IR, e a função das células beta – HOMA- β cell (HAFENER *et al.*, 1997). A relação entre insulina e glicose no estado basal reflete o balanço entre produção de glicose hepática e secreção de insulina, que é mantida por uma retroalimentação entre o fígado e as células beta (WALLACE *et al.*, 2004).

Com o aumento do peso corporal, existe um aumento paralelo no HOMA-IR observado em todas as categorias de tolerância à glicose. HOMA-Bcell também aumenta significativamente com o IMC (WALLACE *et al.*, 2004).

O índice HOMA- β cell comporta-se semelhante ao aumento precoce de insulina em um teste oral de tolerância à glicose sugerindo a evolução para diabetes versus o estado não diabético. A mais importante conclusão é que HOMA- β cell é uma boa medida de insulino secreção (WALLACE *et al.*, 2004).

O QUICKI é uma variação do HOMA-IR, sendo o inverso da soma dos logaritmos da glicose e insulina plasmática. É um índice inverso de insulino resistência (KATZ *et al.*, 2004). O método QUICKI pode ser aplicado em pacientes normoglicêmicos e hiperglicêmicos (KESKIN *et al.*, 2005).

HOMA e QUICKI são bons avaliadores da sensibilidade da insulina, conforme demonstrado por dados oriundos de estudos metabólicos envolvendo medidas diretas de ação da insulina e de metabolismo muscular de glicose (FOSS – FREITAS e FOSS, 2004).

Por outro lado, incrementos no QUICKI indicam melhora da sensibilidade à insulina como demonstrado com o uso de metiformina em mulheres com ovários policísticos (SANTANA L.F. et al).

São exames utilizados para diagnosticar o DM e/ou prever o seu surgimento: a glicemia de jejum e o teste oral de tolerância à glicose – TTGO. Este consiste na aferição da glicemia de jejum – g₀, seguida de ingestão de 75g de glicose, se for adulto, ou 1,75g/kg-peso, se criança, e após duas horas, nova aferição da glicemia – 2h (VIEIRA, 1999).

De acordo com os critérios adotados pela *American Diabetes Association* – ADA, é considerado diabético o indivíduo que apresenta nível de g₀ igual ou superior a 126 mg/dL, repetido por duas vezes ou pela g_{2h} maior ou igual a 200 mg/dL (MEIGS, 2003).

A disglícemia, ou seja, tolerância à glicose diminuída – TGD, e glicemia de jejum alterada – GJA, compõe um estágio intermediário na história natural do DM. A TGD é definida como níveis de g_{2h} de 140 a 199 mg/ dL no TTGO, e a GJA é definida como níveis de g₀ de 100 a 125 mg/dL (MEIGS, 2003; RAO *et al.*, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2004).

Alguns estudos têm informado que a intolerância à glicose em doença hepática crônica surge da deterioração da utilização de glicose mediada pela insulina nos músculos – diminuição do transporte de glicose e síntese de glicogênio, a despeito do aumento dos níveis de insulina na circulação (MERLI *et al.*, 1999; PETRIDES *et al.*, 1998).

Por outro lado, Cavallo-Perin *et al.*, em 1985, estudando indivíduos cirróticos, propuseram que, com a presença do *shunt* porto-sistêmico, há uma diminuição da insulina

degradada pelo fígado, provocando uma hiperinsulinemia, acompanhada por redução no número de receptores associada à alteração dos pós-receptores.

Adicionalmente, outros fatores, como elevação dos níveis sanguíneos de cortisol, glucagon, hormônio do crescimento, radicais livres, diminuem na circulação o fator de crescimento insulina-like, e mais recentemente, TNF- α deve participar da patogênese da insulino-resistência em fígados cirróticos (LIN *et al.*, 2004; NOLTE *et al.*, 1995).

Tem sido proposto que a HP induz hiperinsulinemia sistêmica crônica devido ao aumento pressórico e fluxo sanguíneo no sistema porta e shunts portossistêmicos espontâneos. O mecanismo de primeira passagem hepática leva a uma degradação de insulina (por volta de 40%) com associada insulino-resistência, como mostrado em cirrose hepática compensada (LETIEXHE *et al.*, 1993).

Em outra instância, Holdsworth *et al.* (1972) sugeriram que a hiperinsulinemia da HP poderia estar mais relacionada com um aumento da resposta das células das ilhotas do que com a presença de shunts porto-sistêmicos.

Guleria *et al.*, em 1999, estudando pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta sem lesão hepatocelular concomitante, sugeriram que a presença isolada do desvio hepático não predispõe à hiperinsulinemia nem ao aparecimento da resistência à insulina.

Talans, em 1973, estudando esquistossomóticos hepato-esplênicos, encontrou evidência de comprometimento funcional difuso do pâncreas, atingindo as partes exócrina e endócrina. Fez um estudo caso-controle, com 19 doentes com EHE e 14 controles, utilizando

a prova de tolerância à glicose oral e venosa. Concluiu que a forma hepatoesplênica pode apresentar intolerância à glicose em ambas as vias.

Segundo Sukkar *et al.*, houve maior intolerância na forma hepatoesplênica que na forma hepatointestinal, sugerindo alteração hemodinâmica a nível de pâncreas devido à HPE (SUKKAR *et al.*, 1974). Com a possibilidade dos shunts não serem os responsáveis pela presença da hiperinsulinemia e intolerância aos carboidratos, foi sugerido acometimento direto do pâncreas pelos parasitas, a simples presença da HP causando alterações hemodinâmicas ao nível do pâncreas ou a secreção alterada de glucagon (MORO *et al.*, 1994; SUKKAR *et al.*, 1974; TALANS, 1973).

Em 1981, Pricoli *et al.* apresentaram um estudo com indivíduos esquistossomóticos hepatointestinais, sem sinais de hipertensão porta e assintomáticos, com idades variáveis de 13 a 56 anos. Segundo eles, após prova oral de tolerância à glicose, que foi realizada com prévio jejum de 12 horas, utilizando D-glicose na dose de 500mg/kg/peso corpóreo, dissolvido em 250mL de água gelada, nos resultados, não foi obtida nenhuma curva tipo diabética. Os níveis glicêmicos médios foram maiores nos esquistossomóticos, mas o TTGO se apresentou normal. Diferenças estatisticamente significante foram vistas apenas na glicemia de jejum. Foi sugerido que os indivíduos com esquistossomose hepatointestinal, sem a gravidade dos hepato-esplênicos, não apresentavam alteração da curva glicêmica oral.

Moro *et al.*, em 1994, explicavam que a esplenectomia levava à redução da resistência à insulina pelos seguintes fatores: 1) que o decréscimo da pressão das veias porta e pancreática poderiam ter induzido o decréscimo proporcional da secreção de glucagon; 2) que a melhora da função hepática pode ter induzido uma melhora no metabolismo da glicose, insulina e glucagon; 3) a redução dos níveis de insulina circulante (verificado pelo decréscimo

dos níveis de peptídio C) pode ter diminuído o fenômeno de “down-regulation”, dos receptores de insulina.

Melo *et al.*, em 2005, com o objetivo de avaliar o efeito da HPE e da DERD sobre a tolerância à glicose, estudaram 35 indivíduos. Estes foram subdivididos em três grupos – controle, indivíduos com HPE, e indivíduos com HPE submetidos à DERD, os quais participaram do TTGO com simultânea dosagem de glicose e insulina séricas, variáveis estas necessárias aos cálculos de índices insulinogênicos. Concluíram que a HPE está associada à resistência insulínica e tolerância à glicose reduzida, e que ambas podem ser parcialmente melhoradas pela DERD.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar o metabolismo glicídico em indivíduos com EM com e sem HP.

Objetivos específicos

- 1) Avaliar os dados clínico-epidemiológicos de indivíduos habitantes de zona endêmica para EM;
- 2) Verificar a frequência de disglícemia (GJA e TGD) e DM em indivíduos com EM sem HPE, com HPE, e com HPE submetidos à DERD;
- 3) Avaliar a resistência insulínica em indivíduos com EM sem HPE, com HPE, e com HPE submetidos à DERD;
- 4) Avaliar a secreção de insulina em indivíduos com EM sem HPE, com HPE, e com HPE submetidos à DERD.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. CASUÍSTICA

4.1.1. Locais de Aquisição de Dados da Pesquisa:

Município de Maruim – Sergipe, em zona endêmica para EM;

Ambulatório de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

4.1.2. População Estudada: 185 indivíduos

4.1.3. Grupos Estudados:

Grupo 1: controle – zona urbana, g0 normal e PF negativos para EM

Grupo 2: habitantes de zona endêmica, sem HPE

Grupo 3: portadores de HPE

Grupo 4: portadores de HPE, submetidos à DERD

4.1.4. Critérios de Exclusão:

Os critérios de exclusão foram os seguintes: alcoolismo, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, hepatite e outras doenças inflamatórias, uso de medicamentos (corticosteroides, estrógenos, hipoglicemiantes orais, diuréticos, tiroxina, propranolol e outros) nas duas semanas prévias, gestação. Para o grupo 2, também a hepatoesplenomegalia.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Caracterização dos Grupos

Grupo 1:

Formado por voluntários hígidos, habitantes de área metropolitana (Aracaju-SE) não compatível com zona endêmica, funcionários do HU, com ausência de história clínica ou PF positivo para EM, que foram convidados a participar da pesquisa. Recebeu a denominação de grupo controle, sendo constituído de 14 indivíduos, 5 homens e 9 mulheres, com faixa etária média de $46,46 \pm 13,62$ anos de idade.

Grupo 2:

Dos 148 indivíduos estudados, cinco foram excluídos por apresentarem sinais clínicos de HPE – hepatoesplenomegalia. Dessa forma, permaneceu no grupo uma população de 143 indivíduos jovens, com média de idade de $19,02 \pm 7,65$ anos, 66 homens e 77 mulheres, habitantes de zona endêmica para EM (Maruim-SE). Para a seleção dos participantes foi necessária a realização de um trabalho de campo. Em seqüência, seguir-se-á uma explanação detalhada desta atividade.

Os materiais, equipamentos e substâncias usados foram os seguintes:

1. Balança para aferição do peso dos pesquisados da marca GLICOMED;
2. Kit de coleta de sangue contendo tubos a vácuo, seringas descartáveis de 20cc, álcool líquido em embalagem plástica, algodão, marcadores de identificação dos tubos de coleta e garrotes;

3. Glicose (Dextrosol, do laboratório SYNTH)
4. Kit para glicemia capilar contendo glicosímetro marca LIFESCAN modelo ONE TOUCH ULTRA da Johnson e Johnson, tiras de teste ONE TOUCH ULTRA (cod:17) marca LIFESCAN também da Johnson e Johnson, lancetas e agulhas de insulina;
5. Água mineral para diluição da glicose em copos de 150 mL;
6. Limões, metade da unidade para cada copo, a fim de tornar mais aceitável o sabor da glicose a ser ingerida;
7. Estetoscópio, tensiômetro, termômetro e lanterna;
8. Fichas clínicas, formulários para preenchimento dos dados do TTGO, do PF, da coleta de sangue e o termo de consentimento;
9. Almofada, com tinta de cor azul, para impressão digital dos analfabetos;
10. Fita métrica, metálica, marca VONDER, de 3m x 13mm.

Foi montado, com o auxílio de membros da Secretaria de Saúde local, autorizados pela Prefeitura, um posto central, com consultório médico e recepção para o desenvolvimento das atividades propostas. Para isto, utilizou-se uma casa num local de fácil acesso aos pesquisados. As atividades realizadas foram as seguintes:

1. Tomada da assinatura do termo de consentimento para participar desta pesquisa e recebimento do recipiente coletor com material fecal;
2. Coleta de sangue em jejum;
3. Realização do TTGO em zero e 2h;
4. Registro dos dados colhidos;
5. Exame clínico dos pacientes.

Os pacientes, ao chegarem ao Posto Central, eram instruídos sobre os propósitos da pesquisa após o que eram convidados a assinar o termo de consentimento. Pelos menores de idade, respondiam os seus pais ou responsáveis maiores. Para os adultos não-alfabetizados, foi colhida a impressão digital.

Em seguida, devolviam os coletores com material fecal, aqueles que lhes haviam sido entregues pelo agente comunitário da secretaria de saúde local, no dia anterior.

Feito isso, eram dirigidos ao setor de coleta de sangue. A amostra era colhida em uma das veias superficiais do antebraço, após assepsia do local com álcool.

Imediatamente depois, passavam ao setor de glicemia capilar para o TTGO, nos tempos zero e 2h. Este teste exigia que o paciente ingerisse, após jejum prévio (média 8h), logo em seguida ao teste no tempo zero, o conteúdo de 1,75g/kg-peso para crianças e 75g para adultos (VIEIRA, 1999) dissolvido em 150 mL de água mineral associada ao suco de meia porção de um limão pequeno.

Em seqüência, eram submetidos ao exame clínico, conforme o seguinte protocolo:

1. Anamnese

Foram utilizados os seguintes itens: história de banhos em rio, coceira no corpo, “barriga grande”, dor abdominal, febre, perda de peso, desmaio, tontura, hematêmese, diarreia, constipação, melena, enterorragia, hematoquezia, pés inchados, intervenções cirúrgicas, uso de medicações (vide item critérios de exclusão). Nos quesitos antecedentes patológicos e familiares buscou-se a ocorrência das patologias Esquistossomose, Diabetes mellitus e Hipertensão arterial.

2. Exame físico geral e segmentar

Foram enfatizados a antropometria, o sistema cardio-respiratório e o abdome, obedecendo aos princípios da inspeção, palpação, percussão e ausculta. Destacou-se a pesquisa de ascite, circulação colateral e hepatoesplenomegalia.

Grupo 3:

Os componentes deste grupo foram provenientes do Ambulatório de Clínica Cirúrgica do HU da UFS, com diagnóstico prévio de HPE. Trata-se de uma amostra de 12 indivíduos, 6 homens e 6 mulheres, com faixa etária média de $52,46 \pm 16,03$ anos de idade.

Grupo 4:

Os indivíduos que constituíram este grupo tiveram a mesma origem do grupo 3. Trata-se de uma seleção de 11 pacientes portadores de HPE, no pós-operatório tardio da DERD. Quanto ao sexo, o grupo foi formado por 8 homens e 3 mulheres. No que se refere à idade, a média foi de $44,66 \pm 11,01$ anos.

4.2.2. Derivação Espleno-renal Distal

A técnica cirúrgica utilizada nos pacientes do grupo 4 foi a seguinte: uma incisão mediana foi feita. Após, uma biópsia hepática foi realizada. Então, a veia esplênica foi dissecada distalmente a sua junção com a veia mesentérica inferior. A incisão transversa foi feita no peritônio posterior e a veia renal esquerda foi dissecada e uma anastomose foi feita entre a parte distal da veia esplênica e a veia renal esquerda. Finalmente, as veias gástrica esquerda e gastroepiplóica foram ligadas (WARREN *et al.*, 1967).

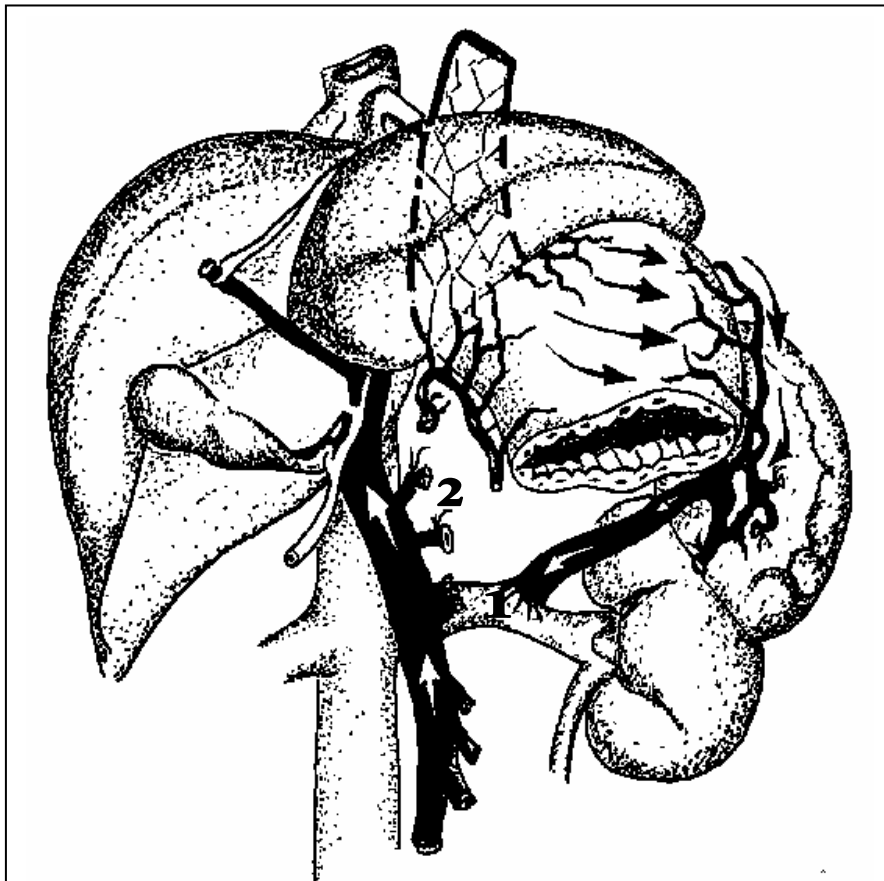


Figura 1: Anastomose espleno-renal distal (1), veias gástrica esquerda e gastroeplicóica ligadas (2). Adaptado de Henderson, 1990.

4.2.3. Exames Laboratoriais

1. Exame parasitológico de fezes (PF): para o grupo 2, foi analisada uma única amostra de conteúdo fecal, em virtude da dificuldade de realização de um maior número. O método utilizado foi o de Kato-Katz e seu processamento foi feito no laboratório de análises da Secretaria de Saúde do Município de Maruim-SE.

2. Proteínas totais e frações, transaminases – AST(TGO) e ALT(TGP), gama-GT(GGT): a amostra do sangue coletado (20mL) foi processada no laboratório de análises do HU. Os métodos de processamento utilizados foram os seguintes: biureto, para proteínas totais; verde de bromo-cresol, para albumina e globulina; cinético, para transaminases.

3. Insulina basal sérica: processamento também realizado no laboratório de análise do HU. Foi utilizado o método imunofluorimétrico com sensibilidade de 0,5 μ U/mL e coeficiente de verificação intra e inter de 3,4 e 2,8, respectivamente.

4. Biópsia hepática: realizada previamente ou durante o ato operatório dos pacientes submetidos à DERD.

5. Endoscopia digestiva alta e ultra-sonografia com doppler: exames utilizados para confirmar a HP em indivíduos com história de hematótese e presença de circulação colateral.

4.2.4. Critérios de Interpretação dos Resultados da Pesquisa

1. O diagnóstico de EM foi baseado em dados clínico-epidemiológicos e resultados de PF. O grupo 2, em face de ter sido analisada apenas uma única amostra de PF, para vias de análise estatística, foi considerado de todo EM positivo, independente do resultado do parasitológico. Assim foi feito, uma vez que a literatura científica revela média de positividade de 50% em portadores de EM crônica submetidos à análise de apenas uma amostra. Além disso, existe o fato de que pertencem a uma zona endêmica, estando esses habitantes em constante exposição ao *S.mansoni*.

2. A HP foi confirmada pela história de sangramento digestivo, circulação colateral, hepatoesplenomegalia, endoscopia mostrando varizes gastroesofágicas e ultrasonografia com Doppler, para averiguação do calibre e fluxo portal.

3. Interpretação do TTGO (MEIGS *et al.*, 2003):

- Normal: $g_0 < 100 \text{ mg/dL}$ e $g_{2h} < 140 \text{ mg/dL}$

- Disglicemia = GJA + TGD

GJA: g_0 de 100 a 125 mg/dL

TGD: g_{2h} de 140 a 199 mg/dL

- DM: $g_0 \geq 126 \text{ mg/dL}$ e/ou $g_{2h} \geq 200 \text{ mg/dL}$

4. A partir dos níveis basais de glicemia e insulina, foram calculados os seguintes índices: dois de insulino-resistência – “HOMA-IR” e “QUICKI”, e um de insulino-secreção – “HOMA-βcell” (WALLACE *et al.*, 2004; HAFENER *et al.*, 1997; KESKIN *et al.*, 2005).

- $$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times \text{FC} \times \text{insulina basal (uU/mL)}}{22,5}$$

sendo FC (fator de conversão de mg/dL em mmol/L) = 0,056

- $$\text{QUICKI} = \frac{1}{[\log (\text{glicemia de jejum em mmol/L}) + \log (\text{insulina basal em uU/mL})]}$$

- $$\text{HOMA-}\beta\text{cell} = \frac{20 \times \text{insulina basal em uU/mL}}{\text{glicemia de jejum em mmol/L} - 3,5}$$

5. Limitação do estudo: os indivíduos de zona endêmica para EM, sem HPE (grupo 2) mostraram-se mais jovens que os demais grupos, no entanto este fato deve refletir a história natural da EM.

4.2.5. Análise Estatística

A análise estatística foi desenvolvida por meio dos programas de software: Excel, do pacote da Microsoft Office ano 2003 e o SPSS, v.12, através do teste de “One way anova” com pós-teste de Bonferroni. Os resultados foram expressos em média e desvio padrão. Foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

Objetivo 1

Dos 148 indivíduos estudados, moradores de zona endêmica, 82 (55,4%) apresentaram PF positivo, o que caracteriza a endemidade da região. No entanto, é provável que grande parte dos indivíduos que apresentaram ausência de EM ao PF pertença ao grupo de falso-negativos. Esta afirmação se baseia no fato de que foi analisada apenas uma amostra de PF, além da constante exposição dos moradores ao parasita *S. mansoni*.

Os dados clínicos e epidemiológicos obtidos a partir da anamnese realizada com esses indivíduos fortalecem esta assertiva. (Fig.2 e Tabela 1)

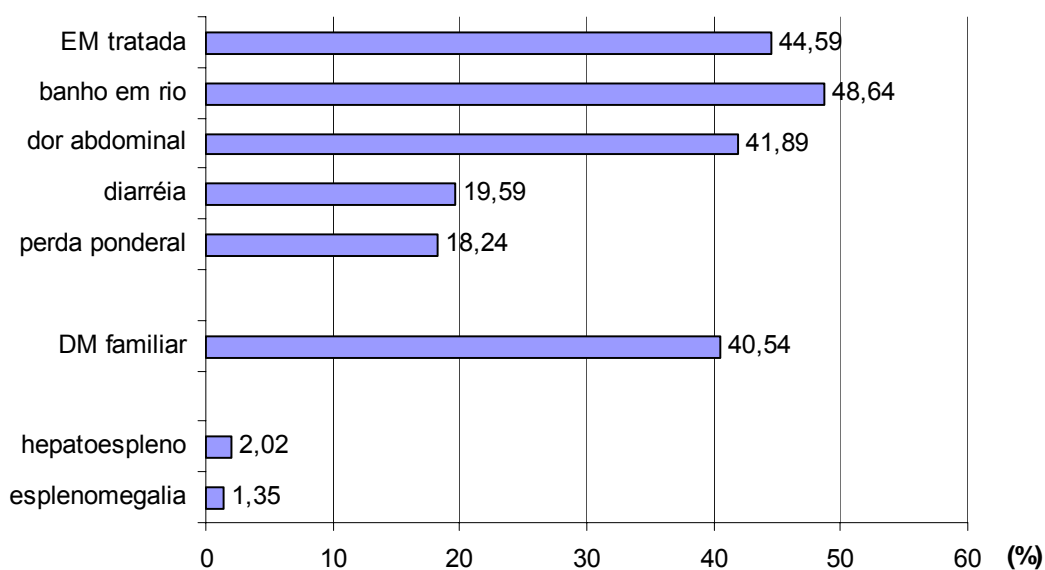


Figura 2: Dados clínicos e epidemiológicos, em percentual, encontrados na população de indivíduos estudados em zona endêmica (n=148)

Tabela 1 – Dados clínicos e epidemiológicos encontrados em moradores de zona endêmica para EM

N (%)	PF negativo 66 (44,59%)	PF positivo 82 (55,40%)	TOTAL 148(100%)
ANAMNESE			
Banho em rio	29 (19,59)	43 (29,05)	72 (48,64)
EM tratada	29 (19,59)	37 (25)	66 (44,59)
Dor abdominal	27 (18,24)	35 (23,64)	62 (41,89)
Diarréia	11 (7,43)	18 (12,16)	29 (19,59)
Perda de peso (média 3kg/1mês)	13 (8,78)	12 (8,10)	27 (18,24)
Antecedentes de DM na família	29 (19,59)	31 (20,94)	60 (40,54)
EXAME FÍSICO			
Hepatoesplenomegalia	0	3 (2,02)	3 (2,02)
Esplenomegalia	2 (1,35)	0	2 (1,35)

Da população total (n=148), obtiveram-se as seguintes informações: 48,64% dos indivíduos informaram banho em rio contaminado com cercárias e 44,59% têm história de EM tratada previamente.

Quando considerados apenas os indivíduos com resultado de PF negativo, o percentual torna-se igual para ambos, isto é, 19,59% com banho em rio, e 19,59% com história de EM tratada. Em outros termos, quase 40% dos indivíduos com PF negativo têm grandes chances de serem falso-negativos, o que reforça a citação preliminar.

Quanto aos sinais e sintomas, houve destaque para a dor abdominal (41,89%), diarréia (19,59%) e perda de peso (18,24%).

No que concerne às organomegalias abdominais, 2,02% de hepatoesplenomegalia e 1,35% de esplenomegalia isolada. Esse resultado justificou a exclusão de cinco dos 148 indivíduos moradores de zona endêmica estudados.

Não houve relatos de hematêmese ou melena. O perfil hepático mostrou-se dentro dos limites de normalidade.

Objetivo 2

A Tabela 2 apresenta a frequência de disglícemia (GJA e TGD) e DM em indivíduos com EM sem HP, com HP, e com HP submetidos à DERD.

Tabela 2 – Frequência de alteração dos níveis glicêmicos em função dos grupos de indivíduos estudados. Considerem-se os grupos (1) controle; (2) zona endêmica para EM, sem HPE; (3) HPE e (4) HPE submetidos à DERD.

GRUPOS	DISGLICEMIA			DM	TOTAL
	GJA	TGD	GJA + TGD		
1 (N=14)	0	1	1 (7,14%)	0	1 (7,14%)
2 (N=143)	17	18	35 (24,47%)	3 (2,09%)	38 (26,57%)
3 (N=12)	3	4	7 (58,33%)	1 (8,33%)	8 (66,66%)
4 (N=11)	0	3	3 (27,27%)	0	3 (27,27%)
180 (100%)			46 (25,55%)	4 (2,22%)	50 (27,77%)

Em 180 indivíduos estudados com TTGO, 50 (27,77%) apresentaram anormalidades na tolerância à glicose: 46 (25,55%) apresentaram disglícemia e 4 (2,22%) apresentaram DM, sendo a frequência do grupo 3 (66,66%, disglícemia 58,33%, DM 8,33%) maior em relação aos grupos 4 (27,27%, disglícemia 27,27%, DM 0%), 2 (26,57%, disglícemia 24,47%, DM 2,09%), e 1 (7,14%, disglícemia 7,14%, DM 0%),

Objetivos 3 e 4

Para cada grupo foram analisados os níveis antropométricos, os níveis glicêmicos, a insulina basal e a medida da função de sensibilidade insulínica (HOMA-IR e QUICKI) e secreção deste hormônio pelas células beta. (Tabela 3, Fig. 3-5)

Tabela 3 – Antropometria, níveis glicêmicos, insulina basal, medida da função das células beta e sensibilidade insulínica. Considerem-se os grupos (1) controle; (2) zona endêmica para EM, sem HPE; (3) HPE e (4) HPE submetidos à DERD .

GRUPOS	1	2	3	4
Idade	46,46 ± 13,62	19,02 ± 7,65	52,46 ± 16,03	44,66 ± 11,01
IMC	24,92 ± 0,86	20,66 ± 4,69	23,45 ± 0,76	23,83 ± 0,83
g0 (mg/dL)	81,64 ± 8,03	90,17 ± 10,91*	87,75 ± 15,48	79,90 ± 8,65 ^a
g2h (mg/dL)	110,71 ± 22,09	118,01 ± 32,79	139,75 ± 35,79 ^x	100,0 ± 37,85
Insulina (uU/mL)	6,34 ± 2,31	7,31 ± 4,32	13,55 ± 6,94** ^b	10,40 ± 2,79
HOMA-IR	1,27 ± 0,46	1,65 ± 1,03	2,89 ± 1,46** ^b	2,04 ± 0,51
QUICKI	0,37 ± 0,02	0,73 ± 0,30***	0,33 ± 0,02 ^c	0,34 ± 0,01 ^a
HOMA-βcell	140,42 ± 80,28	108,26 ± 76,16	271,81 ± 215,21* ^c	248,62 ± 110,06 ^a

*p<0,05, **p<0,005, ***p<0,0001 em comparação com grupo 1

^ap<0,05, ^bp<0,005, ^cp<0,0001 em comparação com grupo 2

^xp<0,05, na comparação entre os grupos 3 e 4

O grupo 2 apresentou g0 (90,17 ± 10,91 mg/dL) mais elevada que g0 do grupo 1 (81,64 ± 8,03 mg/dL; p<0,05) e do grupo 4 (79,90 ± 8,65mg/dL; p<0,05); e QUICKI (0,73 ± 0,30) maior que o do grupo 1 (0,37 ± 0,02; p<0,0001), grupo 3 (0,33 ± 0,02; p<0,0001) e grupo 4 (0,34 ± 0,01; p<0,05).

O grupo 3 apresentou níveis aumentados de insulina basal em relação ao grupo 1 (13,55 ± 6,94uU/mL x 6,34 ± 2,31uU/mL, respectivamente; p<0,005), tanto quanto HOMA-IR (2,89 ± 1,46 x 1,27 ± 0,46, respectivamente; p<0,005). Os valores do HOMA-IR do grupo 3 foram mais elevados que o do grupo 2 (2,89 ± 1,46 x 1,65 ± 1,03, respectivamente; p<0,005). O HOMA-βcell do grupo 3 foi maior que o do grupo 2 e 1(271,81 ± 215,21x 108,26 ± 76,16; p<0,0001 e 140,42 ± 80,28, respectivamente). O do grupo 4 foi maior que o do grupo 2 (248,62 ± 110,06 x 108,26 ± 76,16, respectivamente; p<0,05).

A g2h do grupo 4 mostrou-se menor que a do grupo 3 (100 ± 37,85 x, 139,75 ± 35,79, respectivamente; p<0,05).

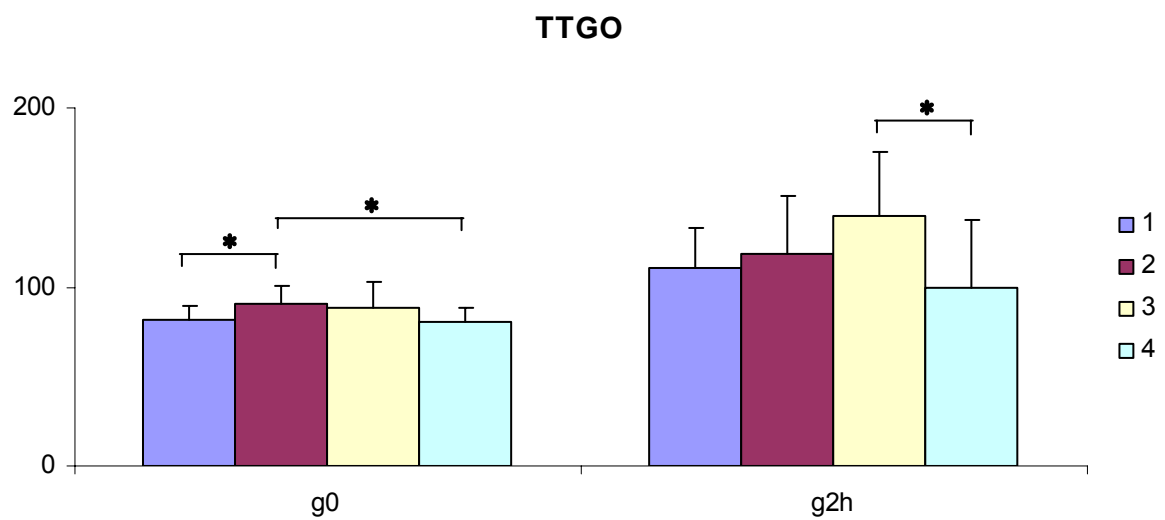


Figura 3: Níveis glicêmicos nos tempos zero (g0) e duas horas (g2h) nos quatro grupos estudados com teste oral de tolerância à glicose (grupo 1: controle; grupo 2: zona endêmica para EM sem HPE; grupo 3: HPE; grupo 4: HPE, submetidos à DERD; *: $p < 0,05$)

Índices de insulino-resistência

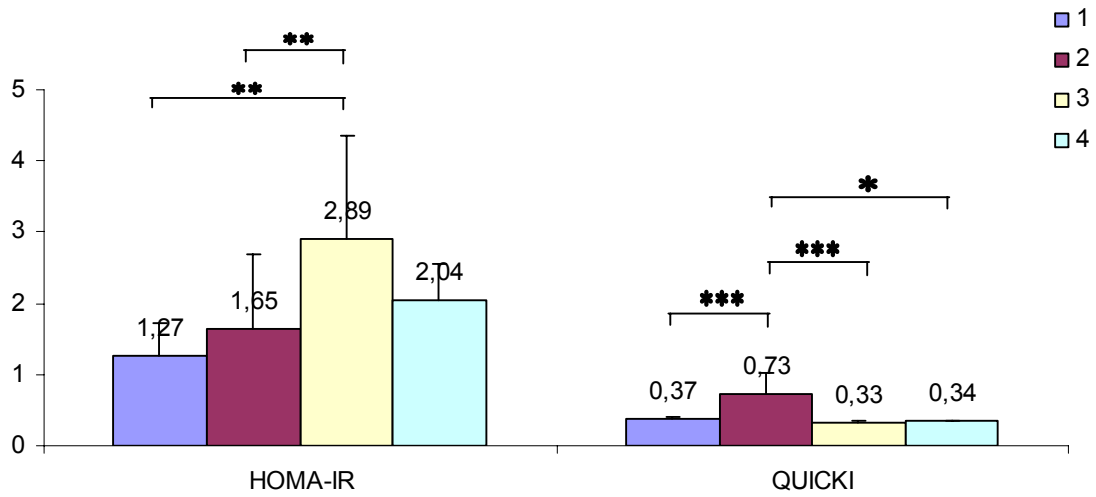


Figura 4: Avaliação de insulino-resistência (HOMA-IR e QUICKI) nos quatro grupos em estudo (grupo 1: controle; grupo 2: zona endêmica para EM sem HPE; grupo 3: HPE; grupo 4: HPE, submetidos à DERD; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,005$; ***: $p < 0,0001$)

Índice de insulino-secreção

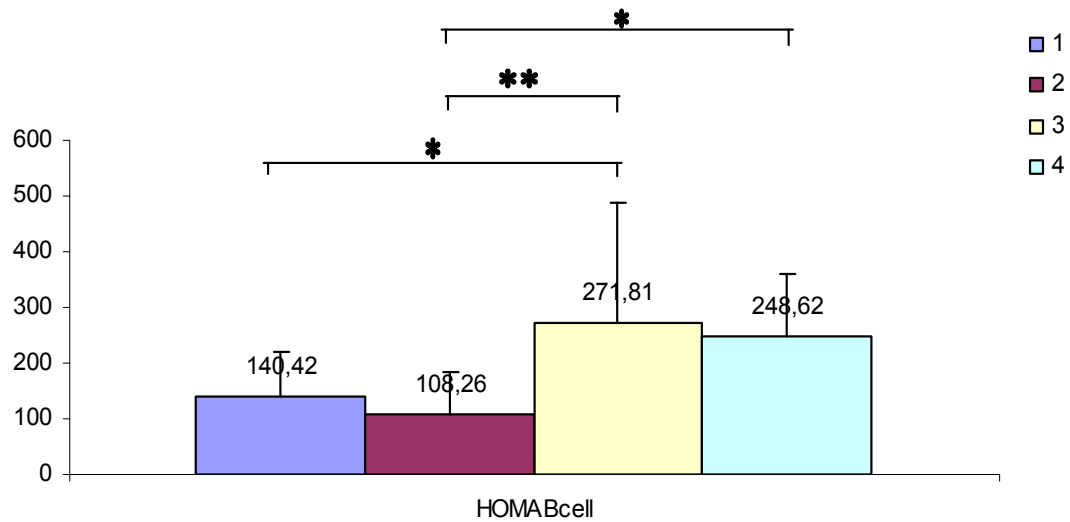


Figura 5: Medida de insulino-secreção (HOMA- β cell) nos quatro grupos em estudo (grupo 1: controle; grupo 2: zona endêmica para EM sem HPE; grupo 3: HPE; grupo 4: HPE, submetidos à DERD; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,0001$)

6. DISCUSSÃO

Os dados clínicos e epidemiológicos encontrados neste trabalho mostraram-se de acordo com os dados de zona endêmica para EM sem HP. Dos 148 moradores de zona endêmica, 48,64% informaram banho em rio contaminado com cercárias e 44,59% tinham história de EM tratada previamente. Oitenta e dois (55,4%) apresentaram PF positivo, fato que caracterizou a endemicidade da região. Não foi desconsiderada a possibilidade de haver falso-negativos, uma vez ter sido analisada apenas uma amostra do PF. Na esquistossomose mansônica crônica, um PF apresenta cerca de 50% de positividade, no entanto, a diferença se reduz desde que se considerem somente os ovos viáveis ou que sejam repetidos os exames (PRATA, 1996). O percentual de hepatoesplênicos foi menor (1,35%) em relação à literatura (3 a 7%), haja vista que essa área já foi tratada algumas vezes e o tratamento reduz as formas graves da doença. Este fato, associado à ausência de sinais como hematêmese, circulação colateral ou ascite, mostra a prevalência de esquistossomóticos com as formas leves no ambiente endêmico estudado.

O perfil hepático mostrou-se dentro dos limites de normalidade, concordando com os resultados obtidos por Capacci, em 1984. Como demonstrado por outros, a função hepática se mantém normal na esquistossomose e nos hepatoesplênicos submetidos à DERD (FERRAZ *et al.*, 2001). A DERD, uma das opções cirúrgicas para o tratamento da hipertensão portal, tem sido realizada em ordem de decompressão de varizes esofágicas e gástricas sem reduzir a perfusão hepática. Finaliza com a criação de anastomose entre as veias esplênica e renal esquerda (WARREN *et al.*, 1967). Nesse trabalho foi conveniente a avaliação de hepatoesplênicos com HP e portadores de HP submetidos à DERD, uma vez que a própria hipertensão portal pode ser considerada como principal fator para o desenvolvimento da intolerância à glicose e resistência à insulina.

Os presentes dados mostram que o grupo HPE está associado com hiperinsulinemia de jejum e insulino-resistência, conforme resultado de HOMA-IR e QUICKI que usam as concentrações da glicemia e insulina basais como base para os cálculos. Estes métodos são validados contra o padrão ouro para medida da resistência à insulina, o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico (WALLACE *et al.*, 2004; HAFENER *et al.*, 1997; KESKIN *et al.*, 2005). Glicemia de jejum normal, níveis aumentados de insulina basal e HOMA-IR, além da maior frequência de intolerância à glicose no grupo HPE em relação ao controle urbano, não esquistossomótico e sem HP, sugerem insulino-resistência em nossos pacientes esquistossomóticos com HP. A DERD reduziu a insulina de jejum, embora ela permaneça mais alta que no controle. Também a glicemia de duas horas do grupo operado mostrou-se menor que a do grupo com HPE indicando um possível efeito de melhora da tolerância glicídica neste pela cirurgia. A cirurgia corresponde à redução do fluxo portal (ALVES Jr *et al.*, 2001).

A tolerância à glicose reduzida e níveis de insulina plasmática aumentados são freqüentemente encontrados em pacientes com cirrose hepática (GRECO *et al.*, 2002; MERLI *et al.*, 1999) Por volta de 40% dos casos, o diabetes é identificado antes do diagnóstico de cirrose, indicando que o dano celular não é condição *sine qua non* para a intolerância à glicose (GUILLON & CHARBONNEL, 1975). A magnitude da HP tem sido citada como a maior causa de ambas, intolerância à glicose e aumento da insulina circulante (GENTILE *et al.*, 1993; PETRIDES *et al.*, 1991).

A hiperinsulinemia pode ser atribuída a um *shunt* porto-sistêmico, enquanto a insulino-resistência deve ser conseqüência da sensibilidade reduzida à insulina hepática (gliconeogênese e glicogenólise aumentadas) ou periférica, e deve ocorrer ao nível de receptor ou pós-receptor (CAVALLO-PERIN *et al.*, 1985). De acordo com a idéia de que a

hiperinsulinemia indica a insulino-resistência, foi observado que a redução prolongada dos níveis de insulina com análogo de somatostatina marcadamente melhora sua sensibilidade, de modo especial a ação somática da glicose e a síntese do glicogênio no músculo sem alteração da função hepática (PETRIDES *et al.*, 1998). Todavia, parece provável que a hiperinsulinemia crônica seja a maior causa na patogenia do estado de insulino-resistência por diminuição da atividade da glicogênio sintase.

Por outro lado, um estudo *in vitro* utilizando ilhotas pancreáticas, obteve de ratos com hipertensão portal, em virtude de estenose de veia porta ou cirrose causada por tetracloreto de carbono, uma secreção anormal do pâncreas endócrino, caracterizada por secreção de insulina prejudicada em resposta à estimulação da glicose e por uma excessiva secreção de glucagon não suprimida. Além disso, os autores propuseram que essas anormalidades na função de células α e β pancreáticas não são mediadas por cursos bioquímico, humoral ou neurogênico, sugerindo que a hipertensão portal e/ou shunt portossistêmico resultantes de cirrose ou estenose parcial de veia porta determinam disfunções intracelulares distintas (GOMIS *et al.*, 1994).

Tem se mostrado em pacientes diabéticos que a infusão intraperitoneal *in bolus* de insulina está mais associada com hiperinsulinemia em comparação à infusão lenta por saturação do efeito de primeira passagem (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1989). Em um diferente estudo, foi mostrado que a insulina é liberada em uma forma pulsátil na veia porta com intervalo interpulso de 4-20 minutos (SONG *et al.*, 2000). Pulsatilidade é muito importante para o número normal e ativação dos receptores. Segundo Alves Jr *et al.* (2001), foi observado um maior fluxo sanguíneo na veia porta em pacientes com HP (1954 ± 693 ml/min) que no controle, e os portadores de HP submetidos à DERD apresentaram valores mais baixos (639 ± 285 ml/min) (ALVES Jr *et al.*, 2001). Dessa forma, podemos especular

que um tônico aumento do fluxo sanguíneo na veia porta na HP deva estar associado com hiperinsulinemia e *downregulation* no receptor de insulina ou até mesmo defeito no pós-receptor (CAVALLO-PERIN *et al.*, 1985). Uma atenuação da primeira fase de insulino-secreção poderia precipitar a danificação da tolerância à glicose em HP.

O HOMA- β cell foi maior no grupo HPE que nos grupos zona endêmica e urbana, ambos sem HP. O HOMA- β cell do grupo operado foi maior que no grupo da zona endêmica. Especula-se compensação secretória das células beta em face da piora da insulino-resistência. Dados do grupo três não mostrados na pesquisa sugerem uma redução da primeira fase de secreção de insulina avaliada pelo índice insulinogênico.

Em um diferente estudo, foi demonstrado que a hipertensão portal pré-sinusoidal (sem cirrose) promove um aumento global da glicose. Isso ocorre por um defeito no metabolismo não oxidativo da glicose (PETRIDES *et al.*, 1991). Em outro estudo, foi exposto que a síntese de glicogênio acontece para mais que 90%-95% da glicose não oxidada disponível (SHULMAN *et al.*, 1990). Assim, a insulino-resistência em pacientes com HP também parece envolver uma anormalidade bioquímica específica no trajeto de síntese do glicogênio no músculo (PETRIDES *et al.*, 1991).

Tem sido proposto que a HP induz hiperinsulinemia sistêmica crônica devido ao aumento pressórico e fluxo sanguíneo no sistema porta e shunts portos sistêmicos espontâneos. O mecanismo de primeira passagem hepática leva a uma degradação de insulina (por volta de 40%) com associada insulino-resistência, como mostrado em cirrose hepática compensada (LETIEXHE *et al.*, 1993).

Em 180 indivíduos estudados com TTGO, 50 (27,77%) apresentaram anormalidades na tolerância à glicose: 46 (25,55%) apresentaram disglícemia e 4 (2,22%)

apresentaram DM, sendo a freqüência do grupo HPE (66,66%, disglícemia 58,33%, DM 8,33%) maior em relação aos grupos operados (27,27%, disglícemia 27,27%, DM 0%), zona endêmica para EM sem HP (26,57%, disglícemia 24,47%, DM 2,09%), e controle urbano sem EM e HP (7,14%, disglícemia 7,14%, DM 0%). A freqüência destas alterações parece maior que a prevalência nacional em população mais idosa de 30 a 69 anos: DM (7,6%) e TGD (7,8%). (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 1997, 1989). Chama a atenção a freqüência aumentada de alteração do metabolismo glicídico nos moradores de zona endêmica, uma vez que a faixa etária dessa população encontra-se, em sua maioria, inferior aos trinta anos de idade.

A glicemia de jejum do grupo zona endêmica sem HPE superior às dos grupos urbano e HPE operados, de faixa etária mais elevada, concorda com os dados de Pricoli *et al.* (1981) e também sugerem influência deletéria da zona endêmica sobre o metabolismo glicídico. A alta freqüência de alteração na tolerância à glicose na zona endêmica para EM suscitam análise de influências ambientais, diabete nutricional, influências humorais – incretinas, citocinas inflamatórias, interleucinas, TNF- α . Em esquistossomóticos pré-hepatoesplênicos podem ser observados níveis aumentados de IL-5 e IL-13 em associação com fibrose hepática, além de associações significantes entre níveis de TNF- α e fibrose hepática (CARVALHO *et al.*, 2004).

O achado de níveis maiores de HOMA-IR no grupo com HP em relação aos indivíduos da zona endêmica sugere um efeito adicional da HP sobre a tolerância à glicose em relação aos eventuais fatores atuantes na zona endêmica. Os valores do QUICKI do grupo zona endêmica maiores que os dos demais possivelmente devam refletir a menor idade desse grupo. Por outro lado, o aumento da idade não parece justificar o aumento do HOMA-IR no

grupo com HP pois este índice neste grupo foi mais elevado de que os grupos operados e controles, todos com a mesma idade.

Os moradores de zona endêmica para EM apresentaram IMC dentro dos limites de normalidade, contudo menores que os demais grupos. A tendência à elevação da glicemia de jejum nesses indivíduos sugere que sejam retomados estudos que co-relacionem o DM e a subnutrição, como os realizados em 1955, por Hugh-Jones (1980), Zuidema (1980) e Pitchumoni (1980), que citam a ingestão excessiva de alimentos cianogênicos, como a mandioca, como fator predisponente para o surgimento da hiperglicemia.

Em suma, este estudo demonstra que existe influência deletéria da zona endêmica para EM sobre o metabolismo glicídico e que a HPE agrava a insulino-resistência e aumenta a frequência de disglucemia e DM. Em outra instância, a DERD parece melhorá-la parcialmente. Outros estudos são necessários para clarear essas interações.

Os dados clínicos e epidemiológicos encontrados neste trabalho mostraram-se de acordo com os dados de zona endêmica para EM sem HP. Dos 148 moradores de zona endêmica, 48,64% informaram banho em rio contaminado com cercárias e 44,59% tinham história de EM tratada previamente. Oitenta e dois (55,4%) apresentaram PF positivo, fato que caracterizou a endemicidade da região. Não foi desconsiderada a possibilidade de haver falso-negativos, uma vez ter sido analisada apenas uma amostra do PF. Na esquistossomose mansônica crônica, um PF apresenta cerca de 50% de positividade, no entanto, a diferença se reduz desde que se considerem somente os ovos viáveis ou que sejam repetidos os exames (PRATA, 1996). O percentual de hepatoesplênicos foi menor (1,35%) em relação à literatura (3 a 7%), haja vista que essa área já foi tratada algumas vezes e o tratamento reduz as formas graves da doença. Este fato, associado à ausência de sinais como hematêmese, circulação

colateral ou ascite, mostra a prevalência de esquistossomóticos com as formas leves no ambiente endêmico estudado.

O perfil hepático mostrou-se dentro dos limites de normalidade, concordando com os resultados obtidos por Capacci, em 1984. Como demonstrado por outros, a função hepática se mantém normal na esquistossomose e nos hepatoesplênicos submetidos à DERD (FERRAZ *et al.*, 2001). A DERD, uma das opções cirúrgicas para o tratamento da hipertensão portal, tem sido realizada em ordem de descompressão de varizes esofágicas e gástricas sem reduzir a perfusão hepática. Finaliza com a criação de anastomose entre as veias esplênica e renal esquerda (WARREN *et al.*, 1967). Nesse trabalho foi conveniente a avaliação de hepatoesplênicos com HP e portadores de HP submetidos à DERD, uma vez que a própria hipertensão portal pode ser considerada como principal fator para o desenvolvimento da intolerância à glicose e resistência à insulina.

Os presentes dados mostram que o grupo HPE está associado com hiperinsulinemia de jejum e insulino-resistência, conforme resultado de HOMA-IR e QUICKI que usam as concentrações da glicemia e insulina basais como base para os cálculos. Estes métodos são validados contra o padrão ouro para medida da resistência à insulina, o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico (WALLACE *et al.*, 2004; HAFENER *et al.*, 1997; KESKIN *et al.*, 2005). Glicemia de jejum normal, níveis aumentados de insulina basal e HOMA-IR, além da maior frequência de intolerância à glicose no grupo HPE em relação ao controle urbano, não esquistossomótico e sem HP, sugerem insulino-resistência em nossos pacientes esquistossomóticos com HP. A DERD reduziu a insulina de jejum, embora ela permaneça mais alta que no controle. Também a glicemia de duas horas do grupo operado mostrou-se menor que a do grupo com HPE indicando um possível efeito de melhora da tolerância

glicídica neste pela cirurgia. A cirurgia corresponde à redução do fluxo portal (ALVES Jr *et al.*, 2001).

A tolerância à glicose reduzida e níveis de insulina plasmática aumentados são freqüentemente encontrados em pacientes com cirrose hepática (GRECO *et al.*, 2002; MERLI *et al.*, 1999) Por volta de 40% dos casos, o diabetes é identificado antes do diagnóstico de cirrose, indicando que o dano celular não é condição *sine qua non* para a intolerância à glicose (GUILLON & CHARBONNEL, 1975). A magnitude da HP tem sido citada como a maior causa de ambas, intolerância à glicose e aumento da insulina circulante (GENTILE *et al.*, 1993; PETRIDES *et al.*, 1991).

A hiperinsulinemia pode ser atribuída a um *shunt* porto-sistêmico, enquanto a insulino-resistência deve ser conseqüência da sensibilidade reduzida à insulina hepática (gliconeogênese e glicogenólise aumentadas) ou periférica, e deve ocorrer ao nível de receptor ou pós-receptor (CAVALLO-PERIN *et al.*, 1985). De acordo com a idéia de que a hiperinsulinemia indica a insulino-resistência, foi observado que a redução prolongada dos níveis de insulina com análogo de somatostatina marcadamente melhora sua sensibilidade, de modo especial a ação somática da glicose e a síntese do glicogênio no músculo sem alteração da função hepática (PETRIDES *et al.*, 1998). Todavia, parece provável que a hiperinsulinemia crônica seja a maior causa na patogenia do estado de insulino-resistência por diminuição da atividade da glicogênio sintase.

Por outro lado, um estudo *in vitro* utilizando ilhotas pancreáticas, obteve de ratos com hipertensão portal, em virtude de estenose de veia porta ou cirrose causada por tetracloreto de carbono, uma secreção anormal do pâncreas endócrino, caracterizada por secreção de insulina prejudicada em resposta à estimulação da glicose e por uma excessiva

secreção de glucagon não suprimida. Além disso, os autores propuseram que essas anormalidades na função de células α e β pancreáticas não são mediadas por cursos bioquímico, humoral ou neurogênico, sugerindo que a hipertensão portal e/ou shunt portossistêmico resultantes de cirrose ou estenose parcial de veia porta determinam disfunções intracelulares distintas (GOMIS *et al.*, 1994).

Tem se mostrado em pacientes diabéticos que a infusão intraperitoneal *in bolus* de insulina está mais associada com hiperinsulinemia em comparação à infusão lenta por saturação do efeito de primeira passagem (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1989). Em um diferente estudo, foi mostrado que a insulina é liberada em uma forma pulsátil na veia porta com intervalo interpulso de 4-20 minutos (SONG *et al.*, 2000). Pulsatilidade é muito importante para o número normal e ativação dos receptores. Segundo Alves Jr *et al.* (2001), foi observado um maior fluxo sanguíneo na veia porta em pacientes com HP (1954 ± 693 ml/min) que no controle, e os portadores de HP submetidos à DERD apresentaram valores mais baixos (639 ± 285 ml/min) (ALVES Jr *et al.*, 2001). Dessa forma, podemos especular que um tônico aumento do fluxo sanguíneo na veia porta na HP deva estar associado com hiperinsulinemia e *downregulation* no receptor de insulina ou até mesmo defeito no pós-receptor (CAVALLO-PERIN *et al.*, 1985). Uma atenuação da primeira fase de insulino-secreção poderia precipitar a danificação da tolerância à glicose em HP.

O HOMA- β cell foi maior no grupo HPE que nos grupos zona endêmica e urbana, ambos sem HP. O HOMA- β cell do grupo operado foi maior que no grupo da zona endêmica. Especula-se compensação secretória das células beta em face da piora da insulino-resistência. Dados do grupo três não mostrados na pesquisa sugerem uma redução da primeira fase de secreção de insulina avaliada pelo índice insulinogênico.

Em um diferente estudo, foi demonstrado que a hipertensão portal pré-sinusoidal (sem cirrose) promove um aumento global da glicose. Isso ocorre por um defeito no metabolismo não oxidativo da glicose (PETRIDES *et al.*, 1991). Em outro estudo, foi exposto que a síntese de glicogênio acontece para mais que 90%-95% da glicose não oxidada disponível (SHULMAN *et al.*, 1990). Assim, a insulino-resistência em pacientes com HP também parece envolver uma anormalidade bioquímica específica no trajeto de síntese do glicogênio no músculo (PETRIDES *et al.*, 1991).

Tem sido proposto que a HP induz hiperinsulinemia sistêmica crônica devido ao aumento pressórico e fluxo sanguíneo no sistema porta e shunts portos sistêmicos espontâneos. O mecanismo de primeira passagem hepática leva a uma degradação de insulina (por volta de 40%) com associada insulino-resistência, como mostrado em cirrose hepática compensada (LETIEXHE *et al.*, 1993).

Em 180 indivíduos estudados com TTGO, 50 (27,77%) apresentaram anormalidades na tolerância à glicose: 46 (25,55%) apresentaram disglícemia e 4 (2,22%) apresentaram DM, sendo a freqüência do grupo HPE (66,66%, disglícemia 58,33%, DM 8,33%) maior em relação aos grupos operados (27,27%, disglícemia 27,27%, DM 0%), zona endêmica para EM sem HP (26,57%, disglícemia 24,47%, DM 2,09%), e controle urbano sem EM e HP (7,14%, disglícemia 7,14%, DM 0%). A freqüência destas alterações parece maior que a prevalência nacional em população mais idosa de 30 a 69 anos: DM (7,6%) e TGD (7,8%). (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 1997, 1989). Chama a atenção a freqüência aumentada de alteração do metabolismo glicídico nos moradores de zona endêmica, uma vez que a faixa etária dessa população encontra-se, em sua maioria, inferior aos trinta anos de idade.

A glicemia de jejum do grupo zona endêmica sem HPE superior às dos grupos urbano e HPE operados, de faixa etária mais elevada, concorda com os dados de Pricoli *et al.* (1981) e também sugerem influência deletéria da zona endêmica sobre o metabolismo glicídico. A alta frequência de alteração na tolerância à glicose na zona endêmica para EM suscitam análise de influências ambientais, diabete nutricional, influências humorais – incretinas, citocinas inflamatórias, interleucinas, TNF- α . Em esquistossomóticos pré-hepatoesplênicos podem ser observados níveis aumentados de IL-5 e IL-13 em associação com fibrose hepática, além de associações significantes entre níveis de TNF- α e fibrose hepática (CARVALHO *et al.*, 2004).

O achado de níveis maiores de HOMA-IR no grupo com HP em relação aos indivíduos da zona endêmica sugere um efeito adicional da HP sobre a tolerância à glicose em relação aos eventuais fatores atuantes na zona endêmica. Os valores do QUICKI do grupo zona endêmica maiores que os dos demais possivelmente devam refletir a menor idade desse grupo. Por outro lado, o aumento da idade não parece justificar o aumento do HOMA-IR no grupo com HP pois este índice neste grupo foi mais elevado de que os grupos operados e controles, todos com a mesma idade.

Os moradores de zona endêmica para EM apresentaram IMC dentro dos limites de normalidade, contudo menores que os demais grupos. A tendência à elevação da glicemia de jejum nesses indivíduos sugere que sejam retomados estudos que co-relacionem o DM e a subnutrição, como os realizados em 1955, por Hugh-Jones (1980), Zuidema (1980) e Pitchumoni (1980), que citam a ingestão excessiva de alimentos cianogênicos, como a mandioca, como fator predisponente para o surgimento da hiperglicemia.

Em suma, este estudo demonstra que existe influência deletéria da zona endêmica para EM sobre o metabolismo glicídico e que a HPE agrava a insulino-resistência e aumenta

a frequência de disglícemia e DM. Em outra instância, a DERD parece melhorá-la parcialmente. Outros estudos são necessários para clarear essas interações.

7. CONCLUSÕES

- 1) Dos indivíduos da zona endêmica, 55,4% (82 em 148 indivíduos) apresentou PF positivo, o que caracteriza a endemicidade da região.
- 2) Da amostra de 148 indivíduos, houve epidemiologia, semiologia e exame físico compatíveis com EM em suas formas clínicas leves, sem sinais de HPE: banho em rio contaminado (48,6%), EM tratada previamente (50,7%), dor abdominal (41,9%), diarreia (19,6%), perda de peso (18,2%), esplenomegalia isolada (1,4%), hepatoesplenomegalia (2%). Não houve relatos de hematêmese, melena, ascite, nem foi observada circulação colateral ao exame físico.
- 3) Em 180 indivíduos estudados com TTGO, 50 (27,77%) apresentaram anormalidades no metabolismo glicídico: 46 (25,55%) apresentaram disglucemia e 4 (2,22%) apresentaram DM, sendo a frequência do grupo HPE (66,66%, disglucemia 58,33%, DM 8,33%) maior em relação aos grupos HPE operados (27,27%, disglucemia 27,27%, DM 0%), zona endêmica sem HPE (26,57%, disglucemia 24,47%, DM 2,09%), e grupo urbano sem EM (7,14%, disglucemia 7,14%, DM 0%).
- 4) A população jovem de moradores da zona endêmica apresentou uma frequência elevada de alterações da tolerância à glicose (26,57%).
- 5) A g₀ do grupo zona endêmica sem HPE foi mais elevada que as dos grupos urbanos e HPE operados, de faixa etária mais elevada; o que depõe a favor da influência deletéria da zona endêmica sobre o metabolismo glicídico.

- 6) A g2h dos portadores de HPE submetidos à DERD foi menor em relação ao grupo HPE, sugerindo uma possível melhora na tolerância à glicose devido a esse procedimento cirúrgico.
- 7) O HOMA-IR do grupo HPE foi maior que os dos grupos urbanos e de zona endêmica para EM, ambos sem HPE, indicando que a hipertensão portal aumenta a resistência insulínica.
- 8) O QUICKI encontrado nos indivíduos de zona endêmica foi maior que o dos demais grupos, fato talvez associado à menor idade desse grupo.
- 9) O HOMABcell apresentou-se maior nos portadores de HPE, em comparação com os indivíduos de zona urbana e de zona endêmica para EM, ambos sem HPE, sugerindo uma secreção compensatória de insulina.
- 10) O metabolismo glicídico se mostra comprometido em portadores de EM, antes mesmo do surgimento da HPE. A presença desta torna mais evidente esse comprometimento.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, W. L.; MANDIL, A. Encefalopatia após anastomose espleno-renal em esquistossomótico. Cura cirúrgica pela ligadura da circulação colateral. *Clin Bras Cir*, v. 2, p. 255-61, 1995.

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; ROUAUD, R.; COSTALAT, G.; LAUTON, D.; CHENON, D.; ORSETTI, A.; MIROUZE, J. Pharmacokinetics of insulin infused intraperitoneally into catheters lying on the liver via portable pumps. *Arq Bras Endocrinol. Metabol*, v. 33, n. 1, 1989.

ALVES JR, A.; ALVES, M. D. N. T.; GONÇALVES, K. R. A.; CRUZ, J. F.; MELO, V. A.; MACHADO, M. C. C. Hipertensão portal esquistossomótica: avaliação do fluxo sanguíneo portal antes e após tratamento cirúrgico. *Rev Col Bras Cir*, v. 28, n. 5, p.330-5, 2001.

ARDUINO, F. **Diabetes mellitus e suas complicações**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1973.

ARDUINO, F. **Diabetes mellitus**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980.

BENNET, J. C.; PLUM, F. **Cecil – Tratado de medicina interna**. 20. ed. v. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1272-73; 2130-31, 1997.

BINA, J. C.; PRATA, A. A evolução natural da esquistossomose mansoni em uma área endêmica. In: **Aspectos peculiares da infecção por Schistosoma mansoni**. Salvador: Centro editorial e didático da UFBA, p 13-33, 1984.

BLOOMGARDEN, Z. T. Hormônios incretínicos derivados do intestino e novas abordagens terapêuticas. **Diabetes care em português**, v. 4, n. 1, p. 34-8, 2005.

CAPACCI, M. L. L. **Aminograma plasmático e função hepática na esquistossomose hepatoesplênica**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1984.

CAVALLO-PERIN, P.; CASSADER, M.; BOZZO, C.; BRUNO, A.; NUCCIO, P.; DALL'OMO, A. M.; MARUCCI, M.; PAGANO, G. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis: evidence of a combined receptor and postreceptor defect. **J Clin Invest**, v. 75, n. 5, p.1659-65, 1985.

CHENON, D.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; ROUAUD, R.; COSTALAT, G.; LAUTON, D.; ORSETTI, A.; MIROUZE, J. Influence du site d'implantation des catheters intrapéritonéaux et de la vitesse d'administration de l'insulin sur la glycémie et l'insulinémie de diabétiques insulino-dépendants porteurs de pompe. **Montpellier**, v. 15, n. 82, 1989.

CHITSULO, L.; ENGELS, D.; MONTRESOR, A.; SAVIOLI, L. The global status of schistosomiasis and its control. **Acta Trop**, v. 77, n. 1, p. 41-51, 2000.

CZECH, M. P. New perspectives on the mechanism of insulin action. **Recent Prog Horm Res**, n. 40, p. 347, 1984.

D'ALBUQUERQUE, L. C.; GAMA-RODRIGUES, J.; SILVA, A. O. Tratamento cirúrgico da hipertensão portal na cirrose hepática. In: SILVA, A. O.; D'ALBUQUERQUE, L. C. **Hepatologia Clínica e Cirúrgica**. São Paulo, Sarvier, 1986b, p. 683-91.

DANI, R.; CASTRO, L. de P. **Gastroenterologia clínica**. 3. ed. v. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

FAUCI, A. S. et al. **Harrison – Medicina interna**. 14. ed. v. 1. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, p. 1302-06, 1998.

FERRAZ, A. A.; BACELAR, T. S.; SILVEIRA, M. J.; COELHO, A. R.; CAMARA NETO, R. D.; ARAUJO Jr, J. G.; FERRAZ, E. M. Surgical treatment of schistosomal portal hypertension. **Int Surg**, v. 86, n. 1, p.1-8, 2001.

FONTES, D. A.; ALVES JR, A. **Correlação do perfil hepático com o fluxo portal na hipertensão portal esquistossomótica**. Monografia (Graduação em Medicina). Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2000.

GENTILE, S.; LOGUERCIO, C.; MARMO, R.; CARBONE, L.; DEL VECCHIO BLANCO, C. Incidence of altered glucose tolerance in liver cirrhosis. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 22, n. 1, p. 37-44, 1993.

GHANEN, M. H.; SAID, M.; GUIRGIS, F. K. Glucose intolerance in hepatic schistosomiasis. **J Trop Med Hyg**, v. 74, p. 189, 1971.

GOMIS, R.; FERNANDEZ-ALVAREZ, J.; PIZCUETA, P.; FERNANDEZ, M.; CASAMITJANA, R.; BOSCH, J.; RODÉS, J. Impaired function of pancreatic islets from rats with portal hypertension resulting from cirrhosis and partial portal vein ligation. **Hepatology**, v. 19, n. 5, p. 1257-61, 1994.

GRECO, A. V.; MINGRONE, G.; MARI, A.; CAPRISTO, E.; MANCO, M.; GASBARRINI, G. Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. **Gut**, v. 51, n. 6, p. 870-5, 2002.

GUIA BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Esquistossomose Mansônica**. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. 1998. Disponível em: www.funasa.gov.br

GUILLON, J.; CHARBONNEL, B. Diabetes mellitus secondary to liver diseases. A review (author's transl). **Diabete Metab**, v. 1, n. 3, p. 191-9, 1975.

GULERIA, R.; MODI, G. K.; SHAH, P.; ACHARIA, S. K. Portal systemic shunting of insulin does not lead to insulin resistance in patients with extrahepatic portal vein obstruction. **Horm Metab Res**, v. 31, p. 462-66, 1999.

GUYTON, J. R. A model of glucose-insulin homeostasis in men that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release. **Diabetes**, p. 27; 1027, 1978.

HAFENER M. STEVEN, MD et al. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. **Diabetes Care**. v. 20. n.7, 1997.

HOLDSWORTH, C. D.; NYE, L.; KING, E. The effects of portocaval anastomosis on oral carbohydrate tolerance and on plasma insulin level. **Gut**, v. 13, p. 56-68, 1972.

HUGH-JONES, P. Diabetes in Jamaica. In: ARDUINO, F. **Diabetes mellitus**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980.

JOHNSON, D. G. et al. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis. Diminished degradation or hypersecretion. **Lancet**, v. 1, p. 10-2, 1977.

KATZ, A.; NAMBI, S. S.; MATHER, K.; BARON, A. D.; FOLLMANN, D. A.; SULLIVAN, G.; QUON, M. J. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n.7, p. 2402-10, 2000.

KESKIN, M. et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. In: **Pediatrics**, v. 115, n. 4, p. 500-503, abril, 2005.

LETIEXHE, M. R.; SCHEEN, A. J.; GERARD, P. L.; BASTENS, B. H.; PIROTTE, J.; BELAICHE, J.; LEFEBVRE, P. J. Insulin secretion, clearance, and action on glucose metabolism in cirrhotic patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 77, n. 5, p. 1263-8, 1993.

LIN, S. Y.; WANG, Y. Y.; SHEU, W. H. Increased serum soluble tumor necrosis factor receptor levels are associated with insulin resistance in liver cirrhosis. **Metabolism**, v. 53, n. 7, p. 922-6, 2004.

MAGALHÃES, S. A.; MIRANDA, D. G.; MIRANDA, R. G.; ARAÚJO, M. L.; JESUS, A. A. de; SILVA, A.; SANTANA, L. B.; PEARCE, E.; JESUS, A. R. de.; CARVALHO, E. M. Cytokine profile associated with human chronic schistosomiasis mansoni. **Men Inst Oswaldo Cruz**, v. 99 (Supl. I), p. 21-26, 2004.

MEIGS, J.B.; MULLER, D. C.; NATHAN, D. M.; BLAKE, D. R.; ANDRES, R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore longitudinal study of aging. **Diabetes**, v. 52, p. 1475-84, 2003.

MELO, V. A.; ARAGÃO, J. F. B. Trombose após anastomose espleno-renal distal em esquistossomose e sua abordagem cirúrgica. **Clin Bras Cir**, v. 2, p. 285-98, 1995.

MELO, V. A.; SILVA, R. L.; MELO, G. B.; RODRIGUES, A. L. L.; OLIVEIRA, C. R. P.; SALVATORI, R.; FARIAS, C. T.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Impaired glucose tolerance in schistosomal portal hypertension is partially improved by distal splenorenal shunt. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. v. 49, n. 3 (Sup 2), 2005.

MENEZES NETO, A. G. Esplenectomia e derivação espleno-renal distal realizadas em Sergipe antes e após o programa de controle da esquistossomose (PCE). In: SILVA, A. M. da. **Avaliação de um surto de esquistossomose mansônica aguda com seus aspectos clínicos, epidemiológicos e imunológicos**. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2001.

MENEZES, A. P. **Esquistossomose mansônica no município de Riachuelo, Sergipe**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1976.

MERLI, M.; LEONETTI, F.; RIGGIO, O.; VALERIANO, V.; RIBAUDO, M. C.; STRATI, F.; TISONE, G.; CASCIANI, C. U.; CAPOCACCIA, L.; SPRATI, F. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. **Hepatology**, v. 30, n. 3, p. 649-54, 1999.

MORO, E.; PAIS, M.; BENVENÙ, M.; FERRARI, M.; BOM, G. B. Riduzione del fabbisogno di insulina dopo splenectomia in un paziente diabetico con cirrosi epatica ed ipertensione portale. **Minerva gastro entero dietol**, v. 40, p. 213-8, 1994.

NOLTE, W.; HARTMANN, H.; RAMADORI, G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 103, n. 2, p. 63-74, 1995.

PEREIRA, G. **Esquistossomose urbana**. Recife: Ed. Universitária, 1981.

PETRIDES, A. S.; RIELY, C. A.; DEFRONZO, R. A. Insulin resistance in noncirrhotic idiopathic portal hypertension. **Gastroenterology**, v. 100, n. 1, p. 245-51, 1991.

PETRIDES, A. S.; STANLEY, T.; MATTHEWS, D. E.; VOGT, C.; BUSH, A. J.; LAMBETH, H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. **Hepatology**, v. 28, n. 1, p. 141-9, 1998.

PITCHUMONI, C. S. Pancreas in primary malnutrition disorders. In: ARDUINO, F. **Diabetes mellitus**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980.

PRADO, F. C.; RAMOS, J. A.; VALLE, J. R. Esquistossomose mansônica. Tratamento médico. In: BORGES, D.; ROTHSCCHILD, H. (editores). **Atualização terapêutica**. 20. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001.

PRATA, A. Esquistossomose mansoni. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, v. 2, p. 1354-71, 1996.

PRICOLI, T. I.; GUIMARÃES, R. X.; CARNEIRO NETO, J. T.; OLIVEIRA FILHO, J. B. de. Curva glicêmica na esquistossomose hepato-intestinal. **Arg Gastroent, Arq Gastroent**, S. Paulo, v. 18, n. 3, p. 118-121, 1981.

RABELLO, A. L. T. Parasitological diagnosis of Schistosomiasis mansoni: fecal examination and rectal biopsy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, n. 87 (Sup IV), p. 325-31, 1992.

RAMLO-HALSTED, B. A.; EDELMAN, S. V. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. **Prim Care**, v. 26, p. 773, 1999.

RAO, S. S.; DISRAELI, P.; MACGREGOR, T. Tolerância à glicose e glicemia de jejum diminuídas. **Rev ARS Curandi**, v. 1, n. 1, p. 27, 2004.

ROBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. Y. **Patologia estrutural e funcional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

SABISTON Jr, D. C.; LYERLY, H. K. **Fundamentos de cirurgia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 352, 1996.

SCHECHTER, M.; MARANGONI, D. V. D. **Doenças infecciosas**: conduta diagnóstica e terapêutica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 422-23, 1998.

[SHULMAN, G. I.; ROTHMAN, D. L.; JUE, T.; STEIN, P.; DEFRONZO, R. A.; SHULMAN, R. G.](#) Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects

with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. **N Engl J Méd**, v. 322, n. 4, p. 223-228, 1990.

SMITH-LAING, G. Effects of spontaneous portal-systemic shunting on insulin metabolism. **Gastroenterology**, v. 76, p. 685-90, 1979.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Consenso brasileiro de conceitos e condutas para o diabetes mellitus**. Recomendações da sociedade brasileira de diabetes para a prática clínica, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diabetes hoje. **Br J Cardiol**, v. 11, n. 2, p. 138-143, 2004. Disponível em <http://www.diabetes.org.br/diabeteshoje>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Estatísticas do diabetes no Brasil**, 1989. Disponível em <http://www.diabetes.org.br>

SONG, S.H.; MCINTYRE, S. S.; SHAH, H.; VELDHUIS, J. D.; HAYES, P. C.; BUTLER, P. C. Direct measurement of pulsatile insulin secretion from the portal vein in human subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 12, p.4491-9, 2000.

STRAUSS, E. **Hipertensão portal esquistossomótica**: análise evolutiva de intercorrências clínicas, dados endoscópicos e laboratoriais em estudo randomizado comparando três tipos de cirurgia. 235p. Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1989.

SUKKAR, M. Y.; OMER, A. H.; EL DIN AHMED, N. Impaired glucose tolerance in hepatic schistosomiasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 68, p. 327, 1974.

TALANS, S. **Estudo da tolerância a hidratos de carbono em portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica**. (Tese de Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1973.

TEIXEIRA, E. D.; YU, H.; BERGAN, J. J. Nova técnica na cirurgia de hipertensão portal: estudo experimental. **Rev Bras Cir**, v.53, p. 443-6, 1967.

TEIXEIRA, E. D.; YU, H.; CONN JÚNIOR, J.; BERGAN, J. J. Selective decompression of esophago-gastric varices. **Arch Surg**, v. 96, p.3-8, 1968.

TORQUATO *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brasil. **Sao Paulo Med J**, v.121, n. 6, p.224-30, 2003.

VIEIRA JGH, NISHIDA SK, LOMBARDI MT, TASHIBARA TT, OBARA LH, DALBOSCO IS, RUSSO EMK. Comparison of the determination of insulin by a monoclonal antibody-based immunofluorometric assay and by radioimmunoassay. **Braz J Med Biol Res**, v. 28, p. 537-47, 1995.

WALLACE, T. M. et al. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes care**, n. 27, p. 1487-95, 2004.

WARREN, W. D.; ZEPPA, R.; FOMON, J.J. Seletive trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. **Ann Surg**, v. 166, n. 3, p. 437-55, 1967.

ZUIDEMA, P. J. Calcification and cirrhosis of the pancreas in patients with deficient nutrition. In: ARDUINO, F. **Diabetes mellitus**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980.

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
“Hospital Universitário”- Rua Cláudio Baptista S/N Bairro Sanatório
CEP: 49060-100 Fone/Fax: (079) 224-1846 Aracaju-SE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado Senhor (a)

Estamos convidando-o a participar, voluntariamente, da pesquisa – Esquistossomose mansônica e o metabolismo da glicose.

Esta pesquisa é importante porque avalia se você sofre de duas doenças muito comuns na sua região, como sejam, a Esquistossomose e a Diabetes.

Para isso, será realizada uma coleta de 20 ml (vinte mililitros) de sangue, no primeiro dia, em jejum, a qual poderá causar dor de leve intensidade ou pequeno sangramento no braço. Contudo, no segundo dia, também em jejum, será coletada apenas uma gota de sangue da ponta de um dos dedos, em dois momentos diferentes, o que poderá causar uma dor local muito discreta. Será oferecido um refresco com bastante açúcar, logo após a coleta inicial do dedo.

Afirmamos que não haverá restrições ao seu atendimento médico pela Secretaria Municipal de Saúde de Maruim ou pela Universidade Federal de Sergipe, caso você se recuse a participar da pesquisa.

Por outro lado, se houver sido diagnosticada a Diabetes, você será encaminhado para tratamento.

Todas as informações serão mantidas em sigilo, sob a responsabilidade do Professor Salvador Antonio de Almeida Matos, coordenador da referida pesquisa e os dados recolhidos deverão ser publicados em revista médica.

Nome do pesquisado ou responsável:

Endereço:

Assinatura

Professor Salvador Antonio de Almeida Matos (pesquisador)

Maruim, de

de 2004.

ANEXO 2 – FICHA CLÍNICA

LOTE N.º	N.º	PESQUISA DE CAMPO FICHA CLÍNICA	DATA
<p>1. IDENTIFICAÇÃO Nome: _____ Sexo: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Idade: _____ Est. Civil: _____ Profissão: _____ Instrução: _____ Endereço: _____ Tel.: _____ Naturalidade: _____</p> <p>2. HISTÓRIA CLÍNICA</p> <p>3. ANTECEDENTES Patológicos: _____ Famíliares: _____</p> <p>4. REVISÃO DE APARELHOS, SISTEMAS E ÓRGÃOS</p> <p>5. EXAME FÍSICO SEGMENTAR (Ap. Digestivo – Abdômen)</p>			<p>RESULTADOS</p> <p>Jejum _____ horas TTGO (_____ g) Glicemia (mg/dL) t=0 _____ t=2h _____</p> <p>Insulina _____ Proteínas totais e frações _____ _____ _____ TGO _____ TGP _____ Gama-GT _____</p>

ANEXO 3 – CONTROLE DE COLETA DE SANGUE

PESQUISA DE CAMPO – 2004

CONTROLE: Coleta de Sangue

LOTE N.º _____

DATA: ____/____/____

N.º	NOME DO PACIENTE: _____ Data de Nasc.: ____/____/____ Idade: ____ Identificação: _____
	Nome da Mãe: _____
	Endereço: _____
N.º	NOME DO PACIENTE: _____ Data de Nasc.: ____/____/____ Idade: ____ Identificação: _____
	Nome da Mãe: _____
	Endereço: _____
N.º	NOME DO PACIENTE: _____ Data de Nasc.: ____/____/____ Idade: ____ Identificação: _____
	Nome da Mãe: _____
	Endereço: _____
N.º	NOME DO PACIENTE: _____ Data de Nasc.: ____/____/____ Idade: ____ Identificação: _____
	Nome da Mãe: _____
	Endereço: _____
N.º	NOME DO PACIENTE: _____ Data de Nasc.: ____/____/____ Idade: ____ Identificação: _____
	Nome da Mãe: _____
	Endereço: _____

Página n.º _____

Total de pacientes: _____

ANEXO 4 – CONTROLE DO TTGO

PESQUISA DE CAMPO – 2004

CONTROLE: TTGO

ANEXO 5 – RESULTADOS DOS PF DO GRUPO 2
(Lab. da Coordenadoria Municipal de Vigilância e Saúde de Maruim/SE)

PESQUISA DE CAMPO – 2004

CONTROLE : Parasitológico de Fezes

Lote N.º 01

Nº	NOME DE PACIENTE	Idade	Quantidade de ovos	RESULTADO SHISTOSSOMA	
				<i>Positivo/ Negativo</i>	
01	DVdeM	49	-		-
02	MLVdosS	20	01	+	
03	VSdeJ	34	01	+	
04	SVdeJ	22	-		-
05	CVdeM	40	-		-
06	ANdosS	26	08	+	
07	AdosS	32	18	+	
08	JOdosS	23	-		-
09	CLS	51	-		-
10	AST	24	-		-
11	SSS	16	08	+	
12	JdosS	22	-		-
13	MMSS	27	-		-
14	MMSS	21	05	+	
15	CCTdaS	15	-		-
16	DSM	37	06		-
17	JCdeM	46	-		-
18	ESM	20	42		-
19	JAdosS	23	-		-
20	GRdosS	17	366	+	

Total: 20

ANEXO 5 – RESULTADOS DOS PF DO GRUPO 2 (Continuação)

Lote N.º 02

Nº	NOME DE PACIENTE	Idade	Quantidade de ovos	RESULTADO SHISTOSSOMA	
				Positivo/	Negativo
21	CVSdaS	10	-		-
22	ESM	17	02	+	
23	ESM	16	-		-
24	MdosSP	11	08	+	
25	ASR	13	361	+	
26	EHO	15	04	+	
27	EAOP	13	10	+	
28	JCOS	10	-		-
29	LHSdeA	24	06	+	
30	RBdosS	17	47	+	
31	GdosS	22	11	+	
32	DBdosS	12	13	+	
33	DBdosS	13	35	+	
34	DSS	11	-		-
35	MLSST	18	06	+	
36	MdosS	22	-		-
37	RBdosS	23	-		-
38	TABR	15	-		-
39	SdosSB	17	52	+	
40	JAdosS	19	-		-
41	WdosS	12	86	+	
42	PNdosS	27	-		-
43	EBdosS	22	-		-
44	FSS	19	-		
45	EEdosS	32	01	+	
46	LMdosS	14	02		
47	LSS	19	01	+	

Total: 26

ANEXO 5 – RESULTADOS DOS PF DO GRUPO 2 (Continuação)

Lote N.º 03

Nº	NOME DE PACIENTE	Idade	Quantidade de ovos	RESULTADO SHISTOSSOMA	
				<i>Positivo/ Negativo</i>	
48	MAdosS	29	03		
49	BMdosSS	9	11	+	
50	ÁFdosS	10	-		-
51	EdosSG	19	01		-
52	GdosSG	13	-		-
53	TdoESS	14	9	+	
54	GdoESS	13	3	+	
55	VdosSG	18	-		-
56	HSM	18	33	+	
57	EdosSG	15	-		-
58	LRdaSS	12	4	+	
59	WSM	12	12	+	
60	ISM	15	-		-
61	EdosS	17	01	+	
62	CHSM	21	06	+	
63	APdeJS	10	40	+	
64	DSM	24	-		-
65	CMDdaS	25	-		-
66	GSM	27	-		-
67	ISM	20	03	+	
68	ÂMdeS	26	-		-
69	ACSS	27	-		-
70	PGdaSA	12	-		-
71	MdosS	11	14	+	
72	AdosS	10	48	+	
73	MdeFdosS	10	39	+	

Total: 24

ANEXO 5 – RESULTADOS DOS PF DO GRUPO 2 (Continuação)

Lote N.º 04

Nº	NOME DE PACIENTE	Idade	Quantidade de ovos	RESULTADO SHISTOSSOMA	
				<i>Positivo/</i>	<i>Negativo</i>
74	JMdosS	21	10	+	
75	WSC	13	-		-
76	ESS	21	08	+	
77	JSS	14	12	+	
78	JSB	10	01	+	
79	LdosS	14	04	+	
80	SdeO	23	-		-
81	GMC	27	-		-
82	MdaSS	11	-		-
83	MdaSS	10	60	+	
84	JCSdeM	11	94	+	
85	CGdeJ	11	45	+	
86	CLSG	14	13	+	
87	CVSG	15	13	+	
88	MJBS	12	02	+	
89	CASdeM	13	51	+	
90	DBS	14	27	+	
91	JDO	11	-		-
92	JDO	10	-		-
93	CAdeM	10	66	+	
94	EMdaC	29	-		-
95	MEdosS	10	-		-
96	GDV	22	-		-
97	FVdosS	15	02		-

Total: 24

ANEXO 5 – RESULTADOS DOS PF DO GRUPO 2 (Continuação)

Lote N.º 05

Nº	NOME DE PACIENTE	Idade	Quantidade de ovos	RESULTADO SHISTOSSOMA	
				<i>Positivo/ Negativo</i>	
98	ABS	32	01		-
99	RdeCdaS	29	01	+	
100	ISdosS	18	24	+	
101	TdosSA	15	-		-
102	EMP	17	02	+	
103	WCG	20	-		-
104	ISdosS	14	92	+	
105	MMdeA	21	15	+	
106	MMSD	18	-		-
107	MMdaS	18	10	+	
108	CMOdosS	22	-		-
109	TDdaSS	15	-		-
110	MRA	20	-		-
111	MQBdaS	22	-		-
112	INMS	10	01	+	
113	GMS	15	-		-
114	DPN	14	04		-
115	JdosSS	18	-		-
116	MJS	28	-		-
117	EJdosS	10	45	+	
118	MMdaS	25	-		-
119	SmdeA	23	-		-

Total: 22

ANEXO 5 – RESULTADOS DOS PF DO GRUPO 2 (Continuação)

Lote N.º 06

Nº	NOME DE PACIENTE	Idade	Quantidade de ovos	RESULTADO SHISTOSSOMA	
				<i>Positivo/ Negativo</i>	
120	DBdosS	11	12	+	
121	ESS	23	01	+	
122	ELdeO	30	-		-
123	JdoSS	22	-		-
124	CdaSS	13	05		-
125	MBdosS	16	-		-
126	AVD	16	99	+	
127	JMC	11	13	+	
128	GdosS	11	-		-
129	RC	15	31	+	
130	AdeOS	26	-		-
131	SPdosS	27	12	+	
132	MdaSV	19	01	+	
133	JC	17	-		-
134	NdosS	14	-		-
135	AdosS	15	04		-
136	VSS	28	-		-
137	JRMdaS	25			-
138	WdeS	22	31	+	
139	AVdosSN	17	-		-
140	ALFN	26	-		-
141	AdosS	20	12	+	
142	CdeJS	15	16		-
143	JdosS	17	14		-
144	VRdeO	24	-		-
145	MMA	28	-		-
146	JCdosS	17	25	+	
147	AMdosSS	29	01	+	
148	CHdosSS	16	-	+	
149	CHSS	16	162	+	
150	MPS	18	05		-
151	HSG	21	67		-
152	WD	23	-		-
153	CdeAR	23	01	+	
154	CdeAR	13	-		-
155	SdeAR	15	-		
156	MBdeM				

Total: 36

ANEXO 6 – NÍVEIS DE GLICOSE E INSULINA, ÍNDICES INSULINOGENÉTICOS

Grupo 1* - Moradores de zona não-endêmica para esquistossomose mansônica (Controle)

nº	sexo	g0	g2h	insulina	HOMA-IR	QUICKI	HOMABcell
1	M	72	93	-	-	-	-
2	M	99	139	3,8	0,92	0,39	38,01
3	M	81	105	3,5	0,69	0,41	70,03
4	M	85	114	10	2,08	0,34	163,7
5	M	73	60	5	0,89	0,39	180,13
6	F	85	93	4,4	0,92	0,39	72,03
7	F	81	115	3,6	0,71	0,41	72,03
8	F	93	152	6,4	1,46	0,36	76,82
9	F	84	116	5,8	1,19	0,37	99,47
10	F	88	127	8,8	1,9	0,35	126,76
11	F	77	98	5,8	1,09	0,38	149,22
12	F	78	121	9,2	1,76	0,35	220,91
13	F	75	106	9,2	1,69	0,35	276,17
14	F	72	111	7	1,23	0,37	280,22

Grupo 3* - Indivíduos com hipertensão portal esquistossomótica (HPE)

nº	sexo	g0	g2h	insulina	HOMA-IR	QUICKI	HOMABcell
1	M	93	147	9,8	2,23	0,34	117,64
2	M	72	143	5,4	0,95	0,39	216,17
3	M	77	99	8,2	1,55	0,36	210,97
4	M	74	108	11	1,99	0,34	360,24
5	M	72	182	21	3,7	0,31	840,67
6	M	78	134	9,2	1,76	0,35	220,91
7	F	105	218	9	2,31	0,34	77,16
8	F	86	108	29	6,11	0,29	454,08
9	F	102	120	19	4,75	0,3	175,43
10	F	82	123	19	3,82	0,31	360,16
11	F	122	119	9	2,69	0,33	54,93
12	F	90	176	13	2,87	0,33	173,39

Grupo 4* - Indivíduos submetidos a DERD, em virtude de HPE

nº	sexo	g0	g2h	insulina	HOMA-IR	QUICKI	HOMABcell
1	M	72	118	-	-	-	-
2	M	79	58	-	-	-	-
3	M	92	141	-	-	-	-
4	M	77	44	11	2,07	0,34	283,01
5	M	80	90	9	1,76	0,35	190,68
6	M	73	97	8	1,43	0,36	288,21
7	M	86	143	-	-	-	-
8	M	78	161	-	-	-	-
9	F	68	104	-	-	-	-
10	F	77	81	15	2,83	0,33	385,93
11	F	97	63	9	2,14	0,34	95,32

*Faixa etária: superior a 30 anos

**ANEXO 6 – NÍVEIS DE GLICOSE E INSULINA, ÍNDICES INSULINOGENÉTICOS
(Continuação)**

Grupo 2 - Moradores de zona endêmica para esquistossomose mansônica

nº	sexo	g0	g2h	insulina	HOMA-IR	QUICKI	HOMABcell
1	M	73	92	0,59	0,11	2,62	20,07
2	M	98	97	-	-	-	-
3	M	100	109	-	-	-	-
4	M	80	95	-	-	-	-
5	M	78	132	4,35	0,84	0,78	100,23
6	M	100	115	5,42	1,35	0,67	51,62
7	M	98	114	12,3	3	0,55	123,74
8	M	90	112	6,84	1,53	0,65	88,83
9	M	95	139	0,6	0,14	1,98	6,59
10	M	85	91	13	2,75	0,56	206,35
11	M	82	68	4,81	0,98	0,74	88,1
12	M	77	100	6,25	1,2	0,7	153,94
13	M	77	93	6,47	1,24	0,69	159,36
14	M	89	94	2,67	0,59	0,89	35,98
15	M	98	101	6,08	1,48	0,66	61,17
16	M	89	103	3,31	0,73	0,82	44,61
17	M	95	84	5,14	1,22	0,7	56,48
18	M	78	83	2,72	0,53	0,93	62,67
19	M	113	99	3,76	1,06	0,73	26,59
20	M	87	73	3,82	0,83	0,79	55,69
21	M	89	107	9,38	2,08	0,6	126,42
22	M	103	125	9,28	2,38	0,58	81,83
23	M	99	71	5,5	1,36	0,67	53,82
24	M	108	119	12,3	3,31	0,53	96,55
25	M	84	161	1,37	0,29	1,24	22,76
26	M	109	265	-	-	-	-
27	M	95	117	2,66	0,63	0,87	29,23
28	M	75	73	5,94	1,11	0,72	169,71
29	M	78	92	10,1	1,96	0,61	232,72
30	M	91	103	-	-	-	-
31	M	70	103	-	-	-	-
32	M	90	121	4,35	0,97	0,75	56,49
33	M	81	107	2,81	0,57	0,9	54,25
34	M	92	127	-	-	-	-
35	M	103	129	5,73	1,47	0,66	50,53
36	M	93	93	-	-	-	-
37	M	92	94	-	-	-	-
38	M	122	93	-	-	-	-
39	M	78	127	-	-	-	-
40	M	86	91	-	-	-	-
41	M	97	84	-	-	-	-
42	M	94	129	-	-	-	-
43	M	94	94	8,94	2,09	0,6	101,36
44	M	78	91	-	-	-	-
45	M	85	136	-	-	-	-
46	M	86	103	-	-	-	-
47	M	94	115	-	-	-	-
48	M	100	89	4,84	1,2	0,7	46,1
49	M	111	138	10,5	2,9	0,55	77,32
50	M	81	111	-	-	-	-

**ANEXO 6 – NÍVEIS DE GLICOSE E INSULINA, ÍNDICES INSULINOGENÉTICOS
(Continuação)**

Grupo 2 - Moradores de zona endêmica para esquistossomose mansônica

n°	sexo	g0	g2h	insulina	HOMA-IR	QUICKI	HOMABcell
51	M	98	92	-	-	-	-
52	M	83	110	-	-	-	-
53	M	110	126	7,07	1,94	0,61	53,16
54	M	103	131	-	-	-	-
55	M	87	106	-	-	-	-
56	M	90	65	-	-	-	-
57	M	87	102	-	-	-	-
58	M	75	101	6,11	1,14	0,71	174,57
59	M	97	98	-	-	-	-
60	M	118	130	-	-	-	-
61	M	77	135	6,49	1,24	0,69	159,85
62	M	127	123	4,41	1,39	0,67	24,42
63	M	91	115	-	-	-	-
64	M	86	209	-	-	-	-
65	M	105	148	9,88	2,58	0,57	83,03
66	M	83	315	-	-	-	-
67	M	85	165	3,79	0,8	0,8	60,16
68	M	82	164	5,35	1,09	0,72	97,99
69	M	87	73	15,7	3,4	0,53	228,86
70	M	95	106	9,92	2,35	0,58	109,01
71	F	122	120	-	-	-	-
72	F	98	136	-	-	-	-
73	F	72	122	4,03	0,72	0,83	151,5
74	F	81	95	6,41	1,29	0,68	123,75
75	F	93	96	-	-	-	-
76	F	78	132	16,8	3,26	0,54	387,1
77	F	94	114	18,3	4,28	0,5	207,48
78	F	113	107	12,3	3,46	0,53	86,99
79	F	94	104	-	-	-	-
80	F	85	112	1,71	0,36	1,1	27,14
81	F	84	135	10,2	2,13	0,59	169,44
82	F	83	98	5,05	1,04	0,73	87,98
83	F	87	90	10,1	2,19	0,59	147,23
84	F	83	127	-	-	-	-
85	F	86	90	6,63	1,42	0,66	100,76
86	F	82	107	6,35	1,3	0,68	116,3
87	F	76	78	-	-	-	-
88	F	84	125	-	-	-	-
89	F	89	109	1,86	0,41	1,03	25,07
90	F	94	130	-	-	-	-
91	F	84	118	13,6	2,84	0,55	225,91
92	F	77	73	4,74	0,91	0,76	116,75
93	F	82	79	4,76	0,97	0,75	87,18
94	F	87	108	4,1	0,89	0,77	59,77
95	F	91	102	-	-	-	-
96	F	95	94	-	-	-	-
97	F	99	137	2,49	0,61	0,88	24,36
98	F	98	89	17,9	4,37	0,5	180,08
99	F	80	116	-	-	-	-

**ANEXO 6 – NÍVEIS DE GLICOSE E INSULINA, ÍNDICES INSULINOGENÉTICOS
(Continuação)**

Grupo 2 - Moradores de zona endêmica para esquistossomose mansônica

nº	sexo	g0	g2h	insulina	HOMA-IR	QUICKI	HOMABcell
100	F	74	107	8,6	1,58	0,64	267,08
101	F	100	172	20,3	5,05	0,49	193,33
102	F	87	150	4,64	1	0,74	67,64
103	F	84	147	9,34	1,95	0,61	155,15
104	F	91	153	4,54	1,03	0,73	56,89
105	F	77	154	-	-	-	-
106	F	77	151	13,3	2,55	0,57	327,59
107	F	94	197	13,8	3,23	0,54	156,46
108	F	87	144	5,28	1,14	0,71	76,97
109	F	86	109	-	-	-	-
110	F	86	82	-	-	-	-
111	F	84	103	11,4	2,38	0,58	189,37
112	F	91	113	-	-	-	-
113	F	96	111	-	-	-	-
114	F	79	139	-	-	-	-
115	F	91	125	-	-	-	-
116	F	124	124	-	-	-	-
117	F	91	138	-	-	-	-
118	F	81	101	-	-	-	-
119	F	91	119	2,07	0,47	0,98	25,94
120	F	88	105	-	-	-	-
121	F	85	97	8,94	1,89	0,61	141,9
122	F	89	118	-	-	-	-
123	F	92	102	-	-	-	-
124	F	81	122	-	-	-	-
125	F	100	118	-	-	-	-
126	F	85	97	-	-	-	-
127	F	92	88	-	-	-	-
128	F	80	107	15,7	3,13	0,54	320,41
129	F	89	118	-	-	-	-
130	F	84	139	-	-	-	-
131	F	89	139	-	-	-	-
132	F	90	111	-	-	-	-
133	F	87	124	-	-	-	-
134	F	77	108	-	-	-	-
135	F	84	82	-	-	-	-
136	F	86	122	-	-	-	-
137	F	85	102	7,61	1,61	0,64	120,79
138	F	87	114	6,82	1,48	0,66	99,42
139	F	82	111	-	-	-	-
140	F	84	121	-	-	-	-
141	F	94	125	-	-	-	-
142	F	95	167	4,41	1,04	0,73	48,46
143	F	106	156	6,44	1,7	0,63	52,87
144	F	92	142	8,04	1,84	0,62	97,34
145	F	102	179	6,8	1,73	0,63	61,48
146	F	81	163	7,89	1,59	0,64	152,32
147	F	113	170	11,3	3,18	0,54	79,92
148	F	93	136	23,3	5,39	0,48	272,83

ANEXO 7 – MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E LABORATÓRIO DO GRUPO 2

n°	sexo	idade	imc	n° ovos	prot totais	alb	glob	GGT	TGO	TGP
1	M	10	16,12	0	7,5	4,8	2,7	38	33	28
2	M	17	22,04	0	7,5	5,1	2,4	-	12	9
3	M	10	19,39	0	5,9	4,6	1,3	-	29	13
4	M	51	20,31	0	7,8	5	2,8	16	33	41
5	M	30	20,28	0	7,2	4,1	3,1	-	16	13
6	M	19	24,05	0	8	5,2	2,8	21	24	13
7	M	15	22,64	0	6,8	3,33	3,1	-	20	8
8	M	18	19,41	0	7,2	3,6	3,6	-	12	9
9	M	13	18,42	0	7,1	5	2,1	26	22	14
10	M	27	31,14	0	7,3	4,4	2,9	4,6	24	31
11	M	21	18,94	0	7,3	4,4	2,9	388	73	86
12	M	18	20,05	0	7,8	5,3	2,5	19	22	13
13	M	15	16,3	0	7	5,1	1,9	18	22	10
14	M	19	20,06	0	8,2	5,1	3,1	20	38	19
15	M	46	21,45	0	7,3	4,7	2,6	49	26	21
16	M	23	20,76	0	7,8	5,1	2,7	16	21	12
17	M	25	25	0	7	4,6	2,4	-	55	34
18	M	22	20,83	0	6,1	4,7	1,4	-	27	24
19	M	14	17,33	0	6,2	3,33	2,5	-	23	7
20	M	23	20,62	0	7,2	3,5	3,33	-	21	11
21	M	15	23,31	0	7,5	4,1	3,4	-	18	10
22	M	28	29,41	0	7,1	4,8	2,3	-	20	20
23	M	23	25,26	0	6,6	5,3	1,3	-	25	23
24	M	13	23,42	0	7,3	4,9	2,4	19	24	21
25	M	40	21,16	0	7,5	5,4	2,1	58	25	24
26	M	23	24,84	0	7,6	5,1	2,5	50	26	32
27	M	11	16,71	0	6,4	4,3	2,1	4	23	16
28	M	22	20,52	0	8,3	4,5	3,8	43	54	34
29	M	16	22,15	99	7,7	3,9	3,8	-	20	13
30	M	15	17,12	4	5,8	3,6	2,2	-	22	13
31	M	20	23,88	12	6,9	4,8	2,1	-	22	16
32	M	13	15,81	51	6,6	4	2,6	16,4	32	22
33	M	10	13,77	66	6,8	4,7	2,1	31	44	35
34	M	21	17,92	6	6,6	5,2	1,4	20	21	21
35	M	16	17,58	162	7,2	4,7	2,5	-	54	60
36	M	23	21,55	1	6,4	4,9	1,5	-	18	15
37	M	11	18,02	45	8	5,1	2,9	40	25	12
38	M	15	23,71	16	7,2	4,6	2,6	-	15	8
39	M	11	16,07	12	7,4	3,33	3,33	-	44	25
40	M	14	20,45	4	6,8	4,2	2,6	-	22	9
41	M	23	20,76	1	7	3,5	3,5	-	17	9
42	M	32	22,07	1	7,9	5,1	2,8	28	27	20
43	M	10	18,55	45	7,5	4	3,5	-	19	15
44	M	17	19,37	2	7	3,33	3,3	-	34	26
45	M	15	16,15	2	6,5	3,33	2,8	-	17	10
46	M	22	19,13	11	9	5	4	97	77	88
47	M	13	13,7	9	7,9	5,5	2,4	22	14	8
48	M	21	21,37	67	7,3	5,1	2,2	-	29	34
49	M	14	18,58	92	7,2	3,6	3,6	-	12	9
50	M	18	20,5	24	6,6	3,33	2,9	-	24	13

**ANEXO 7 – MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E LABORATÓRIO DO GRUPO 2
(Continuação)**

nº	sexo	idade	imc	nº ovos	prot totais	alb	glob	GGT	TGO	TGP
51	M	17	18,07	25	7,2	5,1	2,1	-	31	21
52	M	21	24,16	10	7,7	5,3	2,4	45	27	32
53	M	16	15,65	14	7,6	4,4	3,2	-	50	50
54	M	14	24,19	4	7	4,1	2,9	2,7	23	14
55	M	14	17,48	2	7,6	4,7	2,9	20	32	16
56	M	24	24,54	6	7,6	5,1	2,5	44	32	28
57	M	18	23,88	10	7,2	4	3,2	-	32	38
58	M	19	20,52	1	7,2	3,33	3,5	-	26	20
59	M	15	19,57	31	7,1	4,1	3	-	28	18
60	M	14	18,47	3	7,4	5,3	2,1	17	25	14
61	M	18	18,13	33	7,4	5,2	2,2	37	13	13
62	M	12	12,49	86	8,1	4,9	3,2	19	33	19
63	M	22	23,66	31	7,9	4,5	2,4	-	33	24
64	M	9	16,61	11	7,1	5	2,1	25	48	37
65	M	13	15,65	35	8	4,6	3,4	17	29	18
66	M	19	18,83	1	7,4	4,9	2,5	29	13	18
67	M	12	15,91	4	7,7	5	2,7	21	26	18
68	M	12	14,57	12	7,3	4,9	2,4	18	31	17
69	M	14	20,57	13	7,4	4,9	2,5	83	54	44
70	M	15	20,45	4	9,2	4,4	4,8	124	84	87
71	F	26	35	0	6,9	5	1,9	-	11	10
72	F	26	32,39	0	6,7	3,33	3	-	20	20
73	F	10	16,67	0	7,5	4,8	2,7	24	24	11
74	F	22	20,66	0	6,9	4,1	2,8	-	21	17
75	F	13	17,36	0	6,6	4,8	1,8	-	35	47
76	F	15	20,07	0	7,9	5,3	2,6	15	19	11
77	F	25	22,32	0	7,2	4,7	2,5	63	19	15
78	F	11	17,36	0	7,5	4,8	2,7	22	18	9
79	F	49	22,52	0	7,7	5,1	2,6	34	22	17
80	F	20	24,56	0	6,1	4,7	1,4	6	22	21
81	F	15	20,54	0	7,5	4,9	2,6	35	13	12
82	F	22	20,56	0	8	4,8	3,2	64	23	16
83	F	22	26,14	0	7,7	5,1	2,6	24	24	43
84	F	11	15,45	0	7,3	4,1	3,2	-	32	25
85	F	10	17,16	0	6,4	4,3	2,1	3	19	9
86	F	22	20,9	0	5,2	2	2,8	11	21	18
87	F	10	16,32	0	8,2	4,9	3,3	75	51	64
88	F	18	21,79	0	7,3	3,33	3,6	-	20	18
89	F	10	18,81	0	8	5,6	2,4	22	24	2
90	F	25	34,05	0	6,3	3,6	2,7	-	15	8
91	F	22	31,6	0	6,9	3,33	3,2	-	10	6
92	F	27	18,81	0	7,6	5	2,6	13	19	11
93	F	20	23,83	0	7,6	4,1	3,5	-	16	8
94	F	23	22,03	0	7,3	4,5	2,8	76	23	12
95	F	15	16,87	0	7	5,4	1,6	-	19	11
96	F	23	36,23	0	7,6	4,2	3,4	4,3	14	5
97	F	15	14,22	0	7,6	4,9	2,7	17	28	16
98	F	15	22,31	0	7,7	3,9	3,8	-	15	12
99	F	24	25,1	0	6,8	4,6	2,2	-	15	24

**ANEXO 7 – MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E LABORATÓRIO DO GRUPO 2
(Continuação)**

n°	sexo	idade	imc	n° ovos	prot totais	alb	glob	GGT	TGO	TGP
100	F	20	24,77	0	7	4	3	-	11	7
101	F	27	27,7	0	7,2	4,9	2,3	54	26	28
102	F	24	21,16	0	8	5,2	2,8	29	19	9
103	F	26	28,13	0	7,7	5,3	2,4	45	27	32
104	F	24	21,68	0	7,7	5,3	2,4	18	23	24
105	F	16	17,8	0	6,7	5,1	1,6	19	18	14
106	F	16	22,21	0	6,9	4	2,9	-	18	16
107	F	28	23,81	0	7,3	5,2	2,1	-	16	13
108	F	12	14,18	0	8	5	3	21	26	14
109	F	26	16,53	8	7,8	4,7	3,1	40	35	32
110	F	32	20,07	1	6,8	4	2,8	-	21	15
111	F	13	14,79	361	8,3	4,8	3,5	23	35	19
112	F	29	29,73	1	7,1	5	2,1	-	17	12
113	F	15	24,77	13	7,5	4,4	3,1	4,2	26	23
114	F	13	17,44	5	6,6	3,6	3	-	16	7
115	F	14	15,21	27	6,7	4,1	2,6	17	36	29
116	F	12	15,52	13	8,4	4,9	3,5	46	26	19
117	F	37	30,02	6	7,7	5,1	2,6	33	20	14
118	F	21	20,08	8	7	.	2,1	8	19	15
119	F	20	22,03	42	7,7	4,5	3,2	17	27	31
120	F	17	21,64	1	7,8	4,9	2,9	23	23	24
121	F	17	20,03	2	7,3	5,2	2,1	13	20	13
122	F	13	17,63	10	8,4	4,8	3,6	39	27	20
123	F	10	15,14	1	6,5	3,33	2,8	-	20	12
124	F	20	21,15	3	8	5,3	2,7	25	17	16
125	F	14	20,44	12	7,4	4,7	2,7	5	22	15
126	F	10	14,48	1	6,7	4	2,7	3,1	30	17
127	F	11	17,6	13	7,3	3,33	3,6	-	58	31
128	F	21	20,31	5	7,5	5,1	2,4	19	22	13
129	F	21	32,87	15	7,5	3,9	3,6	-	22	18
130	F	29	21,3	3	7,2	4,9	2,3	19	38	37
131	F	10	15,04	39	8,3	5,1	3,2	18	24	6
132	F	12	13,49	2	7	4,7	2,3	4	25	8
133	F	20	22,97	1	8,2	4,7	3,5	42	20	10
134	F	18	24,35	6	7	3,9	3,1	12	15	5
135	F	18	17,58	5	7,1	5,3	1,8	-	22	7
136	F	11	16,19	14	8,1	4,9	3,2	22	23	13
137	F	17	20,28	47	8,5	5,4	3,1	40	18	15
138	F	17	19,96	52	8,7	4,7	4	21	29	25
139	F	27	17,53	12	6,6	4,1	2,5	-	17	20
140	F	16	19,72	8	7,8	5,1	2,7	23	23	11
141	F	34	21,4	1	7,6	5,2	2,4	20	17	12
142	F	10	16,4	40	7,7	4,9	2,8	19	19	11
143	F	32	25	18	7,7	4,9	2,8	27	19	10
144	F	17	19,16	366	7,3	4,4	2,8	24	30	21
145	F	11	14,54	94	6,8	4,8	2	57	26	23
146	F	11	13,57	8	9,3	5	4,3	44	41	21
147	F	29	32,47	1	6,7	3,33	3	-	23	29
148	F	10	13,85	48	7,1	4,6	2,5	24	22	16

ANEXO 8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA ONE WAY

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
g0 (mg/dL)	Between Groups	1869,108	3	623,036	5,187	,002
	Within Groups	21141,003	176	120,119		
	Total	23010,111	179			
g2h (mg/dL)	Between Groups	9976,315	3	3325,438	3,122	,027
	Within Groups	187483,079	176	1065,245		
	Total	197459,394	179			
ins_b(uU/mL)	Between Groups	468,958	3	156,319	7,851	,000
	Within Groups	1991,010	100	19,910		
	Total	2459,968	103			
homair	Between Groups	19,744	3	6,581	6,254	,001
	Within Groups	105,228	100	1,052		
	Total	124,972	103			
quicki	Between Groups	3,080	3	1,027	15,368	,000
	Within Groups	6,679	100	,067		
	Total	9,759	103			
homabcell	Between Groups	341581,414	3	113860,471	10,754	,000
	Within Groups	1058791,576	100	10587,916		
	Total	1400372,990	103			

**ANEXO 8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA ONE WAY
(Continuação)**

Multiple Comparisons

Bonferroni

Dependent Variable	(I) grupo	(J) grupo	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
g0 (mg/dL)	1	2	-8,532(*)	3,069	,036	-16,72	-,34
		3	-6,107	4,312	,950	-17,61	5,40
		4	1,734	4,416	1,000	-10,05	13,52
	2	1	8,532(*)	3,069	,036	,34	16,72
		3	2,425	3,294	1,000	-6,36	11,21
		4	10,266(*)	3,429	,019	1,12	19,42
	3	1	6,107	4,312	,950	-5,40	17,61
		2	-2,425	3,294	1,000	-11,21	6,36
		4	7,841	4,575	,530	-4,37	20,05
	4	1	-1,734	4,416	1,000	-13,52	10,05
		2	-10,266(*)	3,429	,019	-19,42	-1,12
		3	-7,841	4,575	,530	-20,05	4,37
g2h (mg/dL)	1	2	-7,300	9,140	1,000	-31,69	17,09
		3	-29,036	12,840	,150	-63,30	5,23
		4	10,714	13,150	1,000	-24,38	45,80
	2	1	7,300	9,140	1,000	-17,09	31,69
		3	-21,736	9,809	,168	-47,91	4,44
		4	18,014	10,212	,477	-9,24	45,26
	3	1	29,036	12,840	,150	-5,23	63,30
		2	21,736	9,809	,168	-4,44	47,91
		4	39,750(*)	13,624	,024	3,40	76,10
	4	1	-10,714	13,150	1,000	-45,80	24,38
		2	-18,014	10,212	,477	-45,26	9,24
		3	-39,750(*)	13,624	,024	-76,10	-3,40
ins_b(uU/mL)	1	2	-,96304	1,34186	1,000	-4,5750	2,6489
		3	-7,20385(*)	1,78626	,001	-12,0120	-2,3957
		4	-4,05385	2,34810	,524	-10,3744	2,2667
	2	1	,96304	1,34186	1,000	-2,6489	4,5750
		3	-6,24081(*)	1,38861	,000	-9,9786	-2,5030
		4	-3,09081	2,06181	,822	-8,6407	2,4591
	3	1	7,20385(*)	1,78626	,001	2,3957	12,0120
		2	6,24081(*)	1,38861	,000	2,5030	9,9786
		4	3,15000	2,37512	1,000	-3,2432	9,5432
	4	1	4,05385	2,34810	,524	-2,2667	10,3744
		2	3,09081	2,06181	,822	-2,4591	8,6407
		3	-3,15000	2,37512	1,000	-9,5432	3,2432

**ANEXO 8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA ONE WAY
(Continuação)**

Multiple Comparisons

Bonferroni

Dependent Variable	(I) grupo	(J) grupo	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
homair	1	2	-,38121	,30849	1,000	-1,2116	,4492
		3	-1,62087(*)	,41065	,001	-2,7262	-,5155
		4	-,77424	,53981	,928	-2,2273	,6788
	2	1	,38121	,30849	1,000	-,4492	1,2116
		3	-1,23966(*)	,31923	,001	-2,0990	-,3804
		4	-,39304	,47400	1,000	-1,6689	,8829
	3	1	1,62087(*)	,41065	,001	,5155	2,7262
		2	1,23966(*)	,31923	,001	,3804	2,0990
		4	,84662	,54603	,745	-,6231	2,3164
	4	1	,77424	,53981	,928	-,6788	2,2273
		2	,39304	,47400	1,000	-,8829	1,6689
		3	-,84662	,54603	,745	-2,3164	,6231
quicki	1	2	-,35813(*)	,07772	,000	-,5673	-,1489
		3	,04044	,10346	1,000	-,2381	,3189
		4	,02921	,13600	1,000	-,3369	,3953
	2	1	,35813(*)	,07772	,000	,1489	,5673
		3	,39857(*)	,08043	,000	,1821	,6151
		4	,38733(*)	,11942	,010	,0659	,7088
	3	1	-,04044	,10346	1,000	-,3189	,2381
		2	-,39857(*)	,08043	,000	-,6151	-,1821
		4	-,01124	,13757	1,000	-,3815	,3591
	4	1	-,02921	,13600	1,000	-,3953	,3369
		2	-,38733(*)	,11942	,010	-,7088	-,0659
		3	,01124	,13757	1,000	-,3591	,3815
homabcell	1	2	32,16245	30,94406	1,000	-51,1314	115,4563
		3	-131,38829(*)	41,19201	,011	-242,2671	-20,5095
		4	-108,20467	54,14830	,290	-253,9586	37,5493
	2	1	-32,16245	30,94406	1,000	-115,4563	51,1314
		3	-163,55074(*)	32,02197	,000	-249,7460	-77,3554
		4	-140,36712(*)	47,54643	,024	-268,3505	-12,3838
	3	1	131,38829(*)	41,19201	,011	20,5095	242,2671
		2	163,55074(*)	32,02197	,000	77,3554	249,7460
		4	23,18361	54,77143	1,000	-124,2477	170,6149
	4	1	108,20467	54,14830	,290	-37,5493	253,9586
		2	140,36712(*)	47,54643	,024	12,3838	268,3505
		3	-23,18361	54,77143	1,000	-170,6149	124,2477

* The mean difference is significant at the .05 level.