

JOSÉ EMILIO CAMPOS MAGNO

MARCADORES ULTRA-SONOGRÁFICOS HEPÁTICOS EM
PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C,
PRÉ-DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO HEMOPA,
BELÉM-PARÁ

23
n

Belém
2003

JOSÉ EMILIO CAMPOS MAGNO

MARCADORES ULTRA-SONOGRÁFICOS HEPÁTICOS EM
PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C, PRÉ-
DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO HEMOPA, BELÉM-PARÁ.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Núcleo de Medicina Tropical
BIBLIOTECA

Belém

2003

616.3623
M198m
D19

JOSÉ EMILIO CAMPOS MAGNO

MARCADORES ULTRA-SONOGRÁFICOS HEPÁTICOS EM
PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C, PRÉ-
DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO HEMOPA, BELÉM-PARÁ.

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado em Medicina Tropical do
Núcleo de Medicina Tropical da
Universidade Federal do Pará (UFPA),
como requisito para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Tropical.

Orientadora:

Profa. Dra. Maria Rita de Cássia Costa
Monteiro

Belém

2003

616.3623
M198 m
Dis

JOSÉ EMILIO CAMPOS MAGNO

MARCADORES ULTRA-SONOGRÁFICOS HEPÁTICOS EM
PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C, PRÉ-
DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO HEMOPA, BELÉM-PARÁ.

Banca Examinadora:

- Prof. Dr. Eliel Nina de Azevedo (Titular)
- Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira (Titular)
- Profa. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa (Titular)
- Prof. Dr. Eduardo Costa (Suplente)

Data: 29/12/2003

Conceito: Excelente

Belém

2003

AGRADECIMENTOS

A Dra. Maria Rita de Cássia Costa Monteiro pela orientação permanente e essencial na realização dessa dissertação.

Ao Dr. José Luiz Fernandes Vieira e à estatística Sandra Souza Lima pelas orientações na área de estatística e pelos ensinamentos.

A Coordenação do Curso de Mestrado da Universidade Federal do Pará, em especial a Dra. Maria da Conceição Pinheiro, pelo incentivo e orientações para a realização desse trabalho.

A todos os professores, funcionários e alunos do Curso de Mestrado do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, cujos ensinamentos, dedicação e companheirismo contribuíram para o desenvolvimento do curso e para a realização desse trabalho.

A todos os profissionais do Hospital Universitário João de Barros Barreto e da Fundação Hemopa, especialmente as colegas Ana, Rúbia e Luiza.

Ao Dr. José Ângelo Barleta Crescente, infectologista do H.U., pelas sugestões e colaboração na triagem e pareamento dos pré-doadores.

As médicas do Grupo do Fígado do Hospital da Santa Casa – Ivanete Abraçado Amaral, Lizomar Móia, Esther Castelo Branco Mirandae Simone Conde, pelo apoio e disponibilização de parte da bibliografia.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A HEPATITE POR VÍRUS C	13
2.2 ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO FÍGADO	18
2.3 HISTÓRIA NATURAL DA INFECCÃO PELO VHC	22
2.4 DIAGNÓSTICO	24
2.5 ULTRA-SONOGRAFIA HEPÁTICA, PORTAL E ESPLÊNICA	26
3 JUSTIFICATIVA	36
4 OBJETIVOS	37
4.1 OBJETIVO GERAL	37
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
5 CASUÍSTICA E MÉTODO	38
5.1 CASUÍSTICA	38
5.1.1 Definição de caso	38
5.1.2 Área de estudo	38
5.1.3 População de Estudo:	38
5.2 MÉTODOS	39
5.2.1 Triagem Inicial do Hemocentro	40
5.2.2 Fluxo e Pareamento dos Participantes para o Exame Ultra-sonográfico	40
5.2.3 Equipamento de Exame Ultra-sonográfico	40
5.2.4 Exame Ultra-sonográfico	41
5.2.5 Sistematização das Informações Referentes ao Exame Ultra-sonográfico	43
5.2.6 Análise Estatística dos Dados	43
5.2.7 Aspectos Éticos	43

5.2.8	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	44
6	RESULTADOS	44
7	DISCUSSÃO	59
8	CONCLUSÕES	65
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
	ANEXOS	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição quanto ao sexo. _____	44
Tabela 2 - Distribuição quanto à faixa etária. _____	45
Tabela 3 - Parâmetros dimensionais do lobo direito do fígado - valores médios. _____	46
Tabela 4 - Percentual de alterações do eixo longitudinal do lobo hepático direito. _____	46
Tabela 5 - Parâmetros dimensionais do lobo esquerdo do fígado - valores médios. _____	47
Tabela 6 - Percentual de alterações do eixo longitudinal do lobo hepático esquerdo. _____	48
Tabela 7 - Parâmetros dimensionais do lobo caudado - valores médios. _____	48
Tabela 8 - Percentuais de alterações dos parâmetros dimensionais do lobo caudado. _____	49
Tabela 9 - Razão entre os eixos transversais dos lobos caudado e direito - valores médios. _____	49
Tabela 10 - Razão entre o índice tridimensional do LC e eixo T do LD - valores médios. _____	49
Tabela 11 - Parâmetro superfície hepática nos grupos central e controle. _____	50
Tabela 12 - Percentuais das alterações das superfícies hepáticas. _____	50
Tabela 13 - Parâmetro bordo hepático nos grupos central e controle. _____	51
Tabela 14 - Percentuais das alterações dos bordos hepáticos. _____	51
Tabela 15 - Parâmetro ecogenicidade hepática nos grupos central e controle. _____	52
Tabela 16 - Percentuais de alteração da ecogenicidade do parênquima hepático. _____	52
Tabela 17 - Percentuais de ocorrência de áreas magras em fígado gordo. _____	53
Tabela 18 - Parâmetro ecotextura hepática nos grupos central e controle. _____	54
Tabela 19 - Percentuais de alterações dos aspectos venosos intra-hepáticos. _____	54
Tabela 20 - Parâmetro ecotextura esplênica nos grupos central e controle. _____	55
Tabela 21 - Percentuais de alterações do eixo longitudinal do baço. _____	55
Tabela 22 - Percentuais de alterações do volume esplênico. _____	56
Tabela 23 - Percentuais de alterações do índice esplênico. _____	56
Tabela 25 - Classificação por escores - parâmetro superfície hepática. _____	57
Tabela 26 - Classificação por escores - parâmetro ecotextura hepática. _____	58
Tabela 27 - Classificação por escores. Parâmetro veias internas do fígado. _____	58
Tabela 28 - Classificação por escores - parâmetro índice esplênico. _____	59
Tabela 29 - Pontuação dos participantes dos grupos central e controle, segundo classificação por escores. _____	59

LISTA DE ABREVIATURAS

- AgHBs: antígeno de superfície do vírus da hepatite B.
- ALT: alaninoaminotransferase.
- Anti-HBc: anticorpo anti-core do vírus da hepatite B.
- Anti-VHC: anticorpo antivírus da hepatite C.
- AP: anteroposterior.
- AST: aspartatoaminotransferase.
- CHC: carcinoma hepatocelular.
- *ELISA*: ensaio imunoenzimático (*enzyme-linked immunosorbent assay*).
- HCA: hepatite crônica ativa.
- HIV: vírus da imunodeficiência humana.
- HVA: hepatite por vírus A.
- HVB: hepatite por vírus B.
- L: longitudinal.
- LC: lobo caudado.
- LD: lobo direito.
- LE: lobo esquerdo.
- *PCR*: reação em cadeia de polimerase (*polimerase chain reaction*).
- T: transversal.
- VHA: vírus da hepatite A.
- VHB: vírus da hepatite B.
- VHC: vírus da hepatite C.

RESUMO

Para avaliar a importância da ultra-sonografia como método de diagnóstico por imagem na detecção de alterações ecográficas hepático-portais na hepatite por vírus C realizou-se esta investigação cujos objetivos foram: descrever os achados de marcadores ecográficos de alteração morfológica do fígado e do sistema porta; determinar a frequência dessas alterações e investigar a presença de associação entre as alterações ultra-sonográficas hepáticas e portais e a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), em indivíduos portadores assintomáticos deste vírus, os quais foram selecionados entre pré-doadores de sangue da Fundação Hemopa, hemocentro de referência oficial no Estado do Pará, Brasil, no período de outubro a dezembro de 2003. O estudo foi realizado comparando-se os achados de um grupo com 30 participantes soropositivos para o VHC (grupo central) e de um grupo controle, composto de 38 participantes soronegativos. Ambos os grupos da pesquisa incluíram indivíduos assintomáticos, de ambos os sexos e com idade adequada para doação de sangue. A triagem para doação foi realizada no hemocentro, utilizando seus procedimentos de rotina. Procedeu-se pareamento dos participantes da pesquisa por sexo e idade. A amostra analisada evidenciou predomínio da faixa etária de 18 a 28 anos, correspondendo a 53% dos participantes do grupo central e 50% dos participantes do grupo controle. Hepatomegalia e hiperecogenicidade do parênquima, achados inespecíficos e encontrados comumente na esteatose hepática, foram mais frequentes no grupo central, porém sem diferença estatística significativa. Heterogenicidade textural, focos hipocogênicos, alterações de visibilidade dos ramos venosos intra-hepáticos e esplenomegalia foram outros parâmetros mais frequentes no grupo de infectados, também sem diferença estatística significativa. Os participantes do grupo central apresentaram alterações com diferença estatística significativa no parâmetro superfície hepática e na classificação por pontuação pelos escores de Lin, considerando-se os parâmetros superfície, parênquima, veias internas e índice esplênico. A totalização de pontos classificou os participantes nos padrões fino - 80% no grupo central e 100% no grupo controle -, heterogêneo - 13,3% no grupo central e 0% no grupo controle - e nodular - 6,7% no grupo central e 0% no grupo controle, demonstrando diferença estatística significativa. Não foram observados em participantes de ambos os grupos achados de nódulos, massas, ascite, aumento de calibre das veias porta e esplênica e circulação colateral, podendo-se aventar que o predomínio da faixa etária mais jovem na população de pré-doadores pode ter minimizado os achados dos marcadores ecográficos, haja vista a tendência evolutiva lenta e silenciosa da infecção pelo VHC, com expressão tardia das alterações morfológicas de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

In order to evaluate the importance of the ultra-sonography, as an image diagnosis method, in the detection of hepatic alterations in people who are asymptomatic carriers of the hepatitis C virus (HCV), this assay has studied people that are blood pre-donors of Fundação Hemopa, official reference hemocentre of Pará State, Brazil, between October and December of 2003, with the more important aims: to depict the hepatic markers of morphological alterations; to find the frequency of these alterations and to define the presence of association between these morphological alterations and the HCV infection. The assay has compared a central group - composed by 30 people HCV positive - and a control group - composed by 38 people HCV negative. Both of the research's groups were asymptomatic male and female with correct age to be blood donors. The donation selection has been done by the hemocentre, using their routine proceeding. The paper has proceeded using paired people by sex and age. The groups have shown young age as most of all, which is a normal hemocentre profile. Hepatomegaly, hyperechogenicity of the parenchyma have been the most found alteration in both research's groups, however without significant statistical difference. The increasing of the liver cell fatness is the way we can explain these alterations, reminding that the inflammation and the fibrotic components can increase this hyperechogenicity of the liver parenchyma. Heterogeneity, hypoechogenic focus, visibility alterations of some inside liver veins and splenomegaly have been some other topics without significant statistical difference between the central and control groups. Significant statistical difference were found in the liver surface marker and in the classification by pontuation, exactly as Lin's scores, about liver surfaces, parenchyma, inside veins and spleen index. The total points has classified people from central and control groups in thin standard - 80% in central group and 100% in control group -; heterogeneity - 13,3% in central group and 0% in control group -; and nodular - 6,7 % in central group and 0% in control group. There weren't found in both groups nodes, mass, ascitis, increasing of the portal and spleen veins and collateral circulation. The young age of blood donors people could have minimized the echographic markers found, because of the chronic evolution tendency, slow and silent, of the VHC infection, with lately expressions of chronic hepatitis's morphological alterations, cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) inclui-se no grupo das hepatites com um importante destaque – é dessas entidades a que tem maior potencial evolutivo de cronicidade, com aproximadamente 80% de chance de infecção prolongada (FARCI *et al.*, 2000). Este fato e outros como a alta prevalência da infecção e suas importantes complicações têm motivado muitos estudos nas últimas décadas.

Importante estudo concluído por Choo e seus colaboradores em 1989 realizou o seqüenciamento completo do genoma de um vírus ácido ribonucléico (ARN), responsável pela maioria dos quadros de hepatite pós-transfusional então ocorrentes. Esse estudo incluiu o novo VHC no abecedário das hepatites, retirando-o de sua existência implícita no grupo das hepatites não-A e não-B.

A identificação do antígeno Austrália por Blumberg *et al.* (1965), depois denominado antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs), e sua subsequente associação com a hepatite pós-transfusional (BLUMBERG *et al.*, 1969), representaram, antes dos trabalhos que descreveram o VHC, o marco inicial de inumeráveis estudos que buscavam a obtenção do conhecimento e o controle da transmissão parenteral desse grupo de hepatites.

Com a caracterização genética do VHC, um amplo campo de estudos se abriu, permitindo novas conquistas, onde se destacaram a identificação de diversos genótipos e subtipos do VHC e suas implicações epidemiológicas e clínicas (BRÉCHOT, 1994). Muitos aspectos dessa infecção viral apresentam variabilidade relacionada a essa diversidade genética. Observam-se como exemplos menor resposta terapêutica do genótipo 1b (SHEHEMELLO *et al.*, 1994; KAKUMO *et al.*, 1993) e ampla variabilidade regional de prevalência dos diferentes genótipos e subtipos (MCOMISH *et al.*, 1994; ZUCKERMAN, 1996). Outra implicação importante na epidemiologia da infecção são as dificuldades observadas ao desenvolvimento de vacinas eficazes para o controle da doença (CHAIRMAN,

1995; HOUGHTON, 1996).

Várias gerações de testes sorológicos e moleculares foram desenvolvidas objetivando o controle epidemiológico da hepatite por vírus C (HVC). Estes testes têm tido extensa aplicação em estudos epidemiológicos, na investigação de casos suspeitos e seus contactantes e no controle do uso de sangue e derivados hemoterápicos, por hemocentros e laboratórios especializados (GRECH *et al.*, 1992; LINO *et al.*, 1993; ZUCKERMAN, 1996).

Outras formas de transmissão são importantes na prevalência elevada da infecção em muitas regiões do mundo. A transmissão instrumental e esporádica tem tido suas particularidades de interesse epidemiológico investigadas com o objetivo de controle (ALTER, 1995), com alguns indicativos de resultados favoráveis com a promoção da prevenção da infecção por agulhas de tatuagem e drogas intravenosas e por instrumental médico-odontológico e cosmético (MADDLEY *et al.*, 1995).

Apesar dos grandes avanços, a HVC continua representando importante problema de saúde pública em todo o mundo, em grande parte devido à característica evolutiva com forte tendência ao curso lento e silencioso (FARCI, 1993). Os estágios avançados de hepatite crônica e cirrose podem manifestar-se até 30 anos ou mais após a aquisição viral (ZUCKERMAN, 1995), através de sintomas característicos de hepatite e cirrose, ou de complicações como carcinoma hepatocelular (CHC) (CARRILHO, 1995).

No contexto da detecção oportuna dos portadores assintomáticos, que representam a maioria entre os infectados pelo VHC, grande atenção tem sido dada aos estudos dos métodos de diagnóstico por imagem. A ultra-sonografia, entre estes, tem se consagrado como eficiente recurso auxiliar no diagnóstico das formas crônicas da HVC (ZWEIBEL, 1995). Os métodos ecográficos convencional e Doppler têm merecido grande número de estudos, principalmente em fases avançadas da hepatite crônica e cirrose (MERRIT, 1999), bem como no diagnóstico do CHC (ALMEIDA *et al.*, 1998). Muitos estudos apresentam correlação entre a ultra-

sonografia e a clínica e, também, com outros métodos como a endoscopia, a histopatologia (BARBARO *et al.*, 1999) e as análises bioquímicas (GRECH *et al.*, 1992). A ultra-sonografia destaca-se, ainda, por ser método não-invasivo, de baixo custo e ter, potencialmente, boa acessibilidade aos diversos segmentos populacionais (GRANT, 1992).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A HEPATITE POR VÍRUS C

A HVC é causada por um vírus pequeno (30 a 38 nm), composto por genoma de ARN de cadeia simples, com polaridade positiva e envelope lipídico (CHOO *et al.*, 1989). O genoma completo contém 9.400 nucleotídeos em uma única estrutura gênica ou fase de leitura aberta. Esta estrutura codifica uma grande proteína de 3.010 aminoácidos, a qual possui três regiões distintas, entre as quais a região não-codificante – região terminal 5' -, altamente estável, é escolhida para amplificação genômica pela reação em cadeia de polimerase (*reverse transcription polymerase chain reaction – RT-PCR*), sendo esta reação utilizada para detecção de ARN-VHC no soro e no tecido hepático (GRECH *et al.*, 1992; HOUGHTON *et al.*, 1991).

A clonagem das frações do genoma do VHC foi realizada com a utilização de técnicas de biologia molecular. A organização das frações observadas é semelhante à das espécies da família *Flaviviridae*, na qual o VHC foi classificado em gênero à parte – *Hepacivirus* -, com proximidade estrutural ao pestivírus (CHOO *et al.*, 1989). Como consequência desses conhecimentos, desenvolveu-se um marcador sorológico correspondente ao anticorpo anti-VHC, dando início aos estudos de soroprevalência, que apontaram para o VHC como principal agente das hepatites não-A e não-B, em todo o mundo (KUO *et al.*, 1989; ALBERTI *et al.*, 1991; MCLINDON *et al.*, 1994).

São observados diferentes genótipos com de predomínio variável em diferentes

partes do mundo (MCOMISH *et al.*, 1994). As infecções determinadas pelos diferentes genótipos poderiam expressar alguma diversidade quanto ao potencial evolutivo e resposta terapêutica (CHAIRMAN, 1995).

Uma classificação de consenso (classificação de SIMMONDS), baseada na análise seqüencial do genoma, é aceita na atualidade e inclui seis genótipos distintos e 76 subtipos (IWARSON *et al.*, 1995).

A replicação viral que se processa no tecido hepático não tem ainda, seus mecanismos totalmente esclarecidos (ZUCKERMAN, 1996). Estudos realizados em chimpanzés indicam que o vírus evolui de formas diversas, podendo ser eliminado em breve espaço de tempo, persistir indefinidamente ou se replicar intermitentemente, com períodos de latência variável (FARCI *et al.*, 2000). Estes achados compatibilizam-se com a evolução lenta e indolente da infecção crônica pelo VHC (FARCI & PURCELL, 1993; TONG *et al.*, 1995).

A prevalência global da infecção pelo VHC é estimada em aproximadamente 3% da população mundial, correspondendo entre 150 e 170 milhões de pessoas infectadas (FOCACCIA, 2002). Estudos em países desenvolvidos estimam que 20% das formas agudas de hepatites seriam causadas pelo VHC, o qual determinaria, também, 40% dos casos de cirrose, 60% dos casos de CHC e 30% dos transplantes hepáticos (EASL, 1999; ALTER, 1995).

A transmissão do VHC dá-se, classicamente, pela via parenteral, motivo pelo qual a afecção era inicialmente conhecida como hepatite pós-tranfusão não-A e não-B (ZUCKERMAN, 1996). As principais formas de transmissão parenteral incluem: transfusões de sangue e hemoderivados, contatos parenterais com produtos sangüíneos, acidentes com agulhas e uso de drogas injetáveis (HOUGHTON, 1996). Estima-se que em 50% das infecções crônicas pelo VHC não se conhece a via de transmissão (SHERLOCK, 1994). Alguns estudos analisam a forma esporádica de transmissão (HEINTGES & WANDS, 1997),

que pode ocorrer na comunidade através dos contatos domiciliares repetitivos, pela transmissão vertical (OHTO *et al.*, 1994) e pela via sexual (ALTER *et al.*, 1992; BLESTER *et al.*, 1993).

Estudos de prevalência de VHC, empregando-se testes *ELISA* e técnicas complementares para o diagnóstico, indicam significativa variação mundial de seus índices (MCOMISH *et al.*, 1994). Pesquisas realizadas em doadores de sangue têm mostrado variações entre 0,3 a 14,5% (ALBERTI *et al.*, 1991; GONÇALES *et al.*, 1998; HEINTGES & WANDS, 1997; MCLINDON *et al.*, 1994; SOARES *et al.*, 1993; VANDERBORGHT *et al.*, 1993). Podem ser citados como países ou regiões onde há baixa prevalência, os Estados Unidos, a Austrália e o oeste europeu. Por outro lado apresentam elevada prevalência, a África do Sul, a Hungria, a Espanha, o sul da Itália, a Arábia Saudita, a Índia, vários países da América do Sul e da Ásia como China, Malásia e Tailândia. (HOUGHTON, 1996; ALTER, 1995; HEINTGES & WANDS, 1997).

Outrora, grupos de risco como hemofílicos e nefropatas em diálise eram os segmentos populacionais que apresentavam os maiores índices de prevalência do VHC (HAYASHI *et al.*, 1991). Na atualidade, as subpopulações receptoras de transfusões de sangue e hemoderivados e órgãos transplantados tiveram redução muito importante nos índices de transmissão (FURUSYO *et al.*, 2000).

Os trabalhadores em saúde também apresentaram redução de risco de contaminação através dos conhecimentos epidemiológicos e maior proteção (FURUSYO *et al.*, 2000). A transmissão sexual e vertical poderá ser, ainda, mais beneficiada com medidas de prevenção e tratamento de portadores (FOCACCIA, 2002).

A transmissão esporádica através de contatos domiciliares e outras formas menos frequentes exige maior conhecimento dos mecanismos e importância da transmissão (ALTER, 1995). A contaminação através de acidentes com agulhas em trabalhadores de saúde

(KIYOSAWA, 1991), a transmissão vertical e a ocorrida em esposas de portadores (BLESTERS *et al.*, 1993) têm risco inferior a 10%. A mãe portadora oferece riscos maiores ao concepto quando sua concentração de cópias de ARN/ml é superior a 1.000.000, estimada pelo PCR quantitativo (OHTO *et al.*, 1994).

O quadro epidemiológico nacional e regional (FOCACCIA, 2002; SOARES, 1993; FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ, 1998) tem demonstrado semelhanças com outras regiões do mundo que apresentam média prevalência da infecção. Pesquisadores regionais têm apresentado dados que confirmam a importância da infecção por VHC como importante questão de saúde pública, bem como sua associação causal com o CHC (BENSABATH *et al.*, 1997; MIRANDA *et al.*, 1997; MIRAMDA *et al.*, 1998; SOARES *et al.*, 1993; AMARAL *et al.*, 1995). A HVC na Amazônia, como nas demais regiões do mundo, tem sido descrita como patologia de predominância urbana e de importância inferior à conferida a HVB em centros urbanos e regiões rurais (BENSABATH *et al.*, 1997). Não são conhecidos os genótipos e subtipos ocorrentes na Amazônia.

Estima-se que 80% dos indivíduos infectados pelo VHC evoluem como portadores crônicos, independentemente da apresentação inicial das manifestações da fase aguda ou ausência das mesmas (ZUCKERMAN, 1996). Estima-se que 20 a 30% daqueles que evoluem cronicamente manifestariam cirrose e destes, 15% evoluiriam com CHC (YANO *et al.*, 1991; HOOFNAGLE, 1997).

A associação entre a infecção pelo VHC e CHC tem sido referida em relatos e pesquisas em todo o mundo (CARRILHO, 1993; Colombo *et al.*, 1989; BRUIX *et al.*, 1989; KIYOSAWA *et al.*, 1990; CHANG *et al.*, 1994; MIRANDA *et al.*, 1997). Estudos de prevalência do VHC em pacientes com CHC têm demonstrado índices maiores no Japão, Itália, Espanha e França, e menores nos Estados Unidos, África do Sul, China e Hong Kong (BLUM, 1994; DE BAC *et al.*, 1994).

Kaneko *et al.* (1994) demonstraram a associação de VHC e CHC no Japão, em 73% dos casos de CHC, enquanto que a associação com AgHBs corresponde a 24% dos casos de CHC. Tsai *et al.*, (1996), em Taiwan, demonstraram prevalência de 34% de VHC e 77% de VHB em doentes com CHC.

O risco relativo de desenvolver CHC pode ser 7,9 vezes mais alto em pacientes anti-VHC positivos que em anti-VHC negativos (CHANG *et al.*, 1994). Fattovich *et al.* (1997) demonstraram, em um estudo de coorte, a ocorrência de 8% de CHC em cirróticos anti-VHC positivos, em cinco anos de observação, correspondendo a uma incidência anual de 1,4%. Tal incidência pode ter, segundo Di Bisceglie (1997), variação de 1 a 4%.

A concomitância de VHB e VHC pode agir de forma sinérgica na promoção do CHC, havendo referências de aumento de sua ocorrência (KEW *et al.*, 1997; HADZIYANNIS *et al.*, 1993).

Por outro lado a concomitância de VHB e VHC determina menor replicação do VHB, porém a doença hepática freqüentemente é mais severa que no acometimento isolado por VHC (MADDLEY *et al.* 1995). A co-infecção por HVC e HIV evolui mais na dependência do curso evolutivo do HIV que do VHC, ressaltando-se que nesses casos a resposta ao interferon tende ao insucesso (DORRUCCI *et al.*, 1995; MADDLEY *et al.*, 1995; FOCACCIA & SOUZA, 2002).

A associação de VHC e alcoolismo favorece tanto formas mais severas de esteatose, hepatite crônica e cirrose, quanto ao surgimento de CHC. Há possivelmente maior multiplicação viral e formação de anticorpos anti-membrana hepatocitária como fatores patogênicos envolvidos (TAKASE *et al.*, 1993; MADDLEY *et al.*, 1995).

Os mecanismos adaptativos do VHC permitem o escape à atuação do sistema imune do organismo infectado, através da hipervariabilidade genômica, que determinaria a formação de mutantes freqüentes, intimamente relacionadas ou quasispécies (MARTELL, 1992;

BRÉCHOT, 1994; CHAIRMAN, 1995). A resposta imune antienvolpe, mediada pelo sistema humoral, de vida curta, e a manutenção de anticorpos responsáveis por opsonização, tornam-se ineficazes em virtude da rápida variação antigênica, decorrente da variação dos genes (WEINER *et al.*, 1992). Estudos mais recentes, observando o potencial evolutivo da infecção, em seguimento após a fase aguda, sugerem que 80% dos homens adultos e 55% das mulheres jovens e crianças tendem a apresentar persistência viral (FARCI *et al.*, 2000; NIH, 2002).

2.2 ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO FÍGADO

Os estudos de patologia na hepatite são importantes para o diagnóstico e o acompanhamento clínico-evolutivo e terapêutico das infecções por VHC. Seus achados podem ser indicativos das fases aguda e crônica e baseiam-se em informações que traduzem inflamação, necrose, regeneração e fibrose (BIANCHI, 1983; DUARTE & OLIVEIRA, 2002).

Nas hepatites agudas, o aspecto macroscópico do fígado não é comumente observado, devido à natureza benigna da enfermidade. As descrições existentes são, geralmente, relatos de exames laparoscópicos indicados em condições eventualmente associadas à hepatite aguda. Edema, congestão e depressões são os achados mais comuns (BIANCHI, 1983). Nas formas de necrose maciça e submaciça, podem ser observados retração, enrugamento e amolecimento (JENKINS & WILLIAMS, 1980). Os aspectos da fase aguda, à microscopia, conforme descrições de Bianchi (1993), referem-se à degeneração, regeneração e necrose.

A alterações características da necrose maciça e submaciça, descritas por Jenkins & Williams (1980), raramente são observadas na HVC. Necrose em ponte também pode ocorrer e a recuperação, quando ocorre, é geralmente total, sem fibrose. Pode haver evolução para a cronicidade. A ponte de necrose que se forma entre o espaço porta e a veia centrolobular é

mais grave que as pontes entre os espaços portas, em virtude das anastomoses portossistêmicas que são formadas. A lesão em ponte ou a intensidade das lesões nas formas prolongadas podem correlacionar-se com a evolução fulminante ou crônica (DUARTE & OLIVEIRA, 2002).

A tendência a cronicidade pode ser observada na fase aguda, com alguns achados típicos da evolução crônica, como componentes periportais de necrose: necrose em sacabocados, infiltrado portal e periportal intenso, predominância linfocitária e componente plasmocitário, folículos linfóides portais, lesões ductais e ausência de macrófagos com pigmentos biliares (BIANCHI, 1983; KOBAYASHI *et al.*, 1993). Os achados mais proeminentes na HVC, em relação às outras hepatites virais são: infiltrado linfocitário predominando sobre o componente degenerativo-regenerativo, reação de células de Kupfer, lesão ductal e esteatose precoce (KOBAYASHI *et al.*, 1993).

A hepatite crônica é a inflamação hepática que não é resolvida em um período de seis meses, conforme definição da Associação Internacional das Doenças do Fígado (LEEVY *et al.*, 1994A; LEEVY *et al.*, 1994B) e sua caracterização é estabelecida com bases anatomopatológicas. A terminologia persistente e ativa não é considerada elucidativa por alguns autores e grupos internacionais (SCHEUER, 1991; BOTTS & LUDWIG, 1995), por não contemplar o potencial evolutivo da afecção. Desta forma não mereceriam rótulos de estado de atividade da hepatite crônica (BOTTS & LUDWIG, 1995).

Os relatos histopatológicos se referem, atualmente, a descrições detalhadas da atividade – pelo componente necro-inflamatório - e estágio – por alterações estruturais de regeneração e fibrose (BOTTS & LUDWIG, 1995). A definição etiológica da hepatite pode, eventualmente, ser complementada com o método imuno-histoquímico (ALVES & GAYOTTO, 1993; UCHIDA *et al.*, 1994).

Para fins de estudos clínicos, porém, as denominações persistente e ativa ainda são

freqüentes (BIANCHI, 1983; DE GROOTE *et al.*, 1968; BOTTS & LUDWIG, 1995) e seu conhecimento é atual. As características da hepatite crônica persistente são: infiltrado portal mononuclear, necrose focal, corpos acidófilos ocasionais, proliferação das células de Kupffer e ausência de histiócitos fagocitando hemossiderina ou ceróide (vistos na hepatite aguda prolongada). A hepatite crônica ativa caracteriza-se por lesão da placa limitante, necrose confluyente, colapso do arcabouço reticulínico, proliferação ductal, hepatócitos com corpos de Councilman, tumefação e necrose, formação de septos, espaços portais aumentados com edema e proliferação do colágeno. O grau de atividade é subclassificado em leve, moderada e grave. Os graus leve e moderado podem evoluir, incomumente, para a cura e eliminação viral. Não há associação entre o grau de alteração histológica e a expressão clínica, bioquímica e laboratorial, o que reforça o papel fundamental da anatomopatologia nas hepatites crônicas (POPPER & SHAFFNER, 1971).

A observação macroscópica do fígado cirrótico pode revelar, segundo descrições de Bianchi (1983), um órgão com tamanho variável, na dependência do estágio evolutivo e dos componentes inflamatório e esteatótico. As dimensões hepáticas podem encontrar-se aumentadas, normais ou diminuídas. Pode haver aumento global de volume ou apenas nos lobos esquerdo ou caudado. A retração ou redução volumétrica do fígado se expressa, inicialmente, no lobo direito e por último no lobo caudado. As superfícies hepáticas são irregulares e nodulares. A superfície de corte apresenta nodulações de tamanhos variados e aspecto amarelado, o que originou, da língua grega, a expressão cirrose. A forma pós-hepatite ou macronodular não é patognomônica de etiologia viral. Acredita-se que todas as hepatopatias cirrogênicas evoluam, em estágio avançado, para o aspecto macronodular (BIANCHI, 1983; BOTTS & LUDWIG, 1995).

Os estudos de patologia microscopia, como descreve Carrilho (1993), evidenciam a subversão da arquitetura lobular com substituição por aspecto nodular, com nódulos

regenerativos circundados por tecido conjuntivo fibroso. Há atividade do infiltrado mononuclear nos espaços portas e nos septos e o predomínio de hepatite crônica ativa (HCA) ou cirrose é a base da descrição conclusiva, em laudos histopatológicos, das expressões “hepatite crônica ativa com cirrose” e “cirrose com componente de hepatite crônica ativa” (POPPER & SHAFFNER, 1971).

As alterações vasculares que se desenvolvem com a evolução crônica do processo necro-inflamatório e regenerativo-fibrótico desempenham papel importante na fisiopatogenia das manifestações das formas crônicas, especialmente as manifestações de hipertensão porta. São encontrados capilarização da rede sinusóide, anastomoses porto-sistêmicas intra- e extra-hepáticas e pressão extrínseca do tecido de regeneração nodular. Conseqüentemente, há hipertensão portal e desvio portossistêmico do efluente mesentérico (KAGE *et al.*, 1997; DUARTE & OLIVEIRA, 2002).

O CHC, freqüentemente associado a HVC, pode apresentar-se com aspecto macroscópico nodular, maciço ou difuso (CARRILHO, 1993; CRAWFORD, 1996; KEW, 1996). O CHC nodular, mais comum – ocorrente em 75% dos casos -, está geralmente associado à cirrose e se apresenta como vários nódulos irregulares e confluentes. Os tipos maciços, encontrados em jovens sem cirrose, apresentam-se como massa única e grande. O tipo infiltrativo difuso, mais raro, é observado como pequenos nódulos, difusamente distribuídos, com aspecto de cirrose.

A invasibilidade da veia porta pode ser encontrada em até 90% dos casos de tumores com mais de 5 cm de diâmetro (CARR *et al.*, 1997). A classificação histológica descreve os tipos trabecular, pseudoglandular, compacto e esquirroso. Este último tipo de apresentação ocorre após infarto tumoral, quimioterapia ou radioterapia, podendo ser confundido com a variedade fibrolamelar (OKUDA *et al.*, 1993). Os pequenos CHC, geralmente são tumores bem diferenciados. Encontram-se, também, tumores moderadamente diferenciados e

indiferenciados (classificação de EDMONSON e STEINER) (GONÇALVES *et al.* 1997; Kew, 1996). Métodos imuno-histoquímicos de identificação de marcadores tumorais (CARRILHO *et al.*, 1995; CARR *et al.*, 1997) podem ser utilizados para diferenciar os tumores primários dos metastáticos, mais freqüentes que o CHC.

2.3 HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VHC

O estado de portador assintomático é a forma mais comum de apresentação da infecção pelo VHC (BELLENTANI *et al.*, 1999; FARCI *et al.* 2000; MCLINDON *et al.* 1994). Na ausência de sintomas, o portador do VHC pode apresentar provas bioquímicas e exame histopatológico do fígado normais ou, ainda na ausência de sintomas, pode se associar a graus variáveis, geralmente pouco elevados e com alguma flutuação, dos valores das aminotransferases (FARCI *et al.*, 2000; ZUCKERMAN, 1996). O exame histopatológico pode demonstrar, nestes casos, tecido hepático normal ou diversos graus de alterações inflamatórias, inclusive componente fibrótico ou cirrose francamente instalada (FOCACCIA & SILVA, 2002).

Os quadros clínicos agudos são infreqüentes e com características oligossintomáticas, diferentemente do que ocorre com a hepatite por vírus A (HVA) e com a hepatite por vírus B (HVB) (FARCI & PURCELL, 1993). Estima-se que 15% dos infectados pelo VHC manifestem alguns sintomas após um período de incubação de, em média, 50 dias (TONG *et al.*, 1995). Os sintomas prodrômicos persistem por 3 a 10 dias e caracterizam a fase pré-ictérica. As queixas dessa fase incluem: adinamia, anorexia, náuseas, aversão a determinados alimentos e fumo, dor ou desconforto no epigástrio ou no hipocôndrio direito, febre baixa e colúria (FOCACCIA, 2002).

O surgimento da icterícia se acompanha de abrandamento ou desaparecimento das queixas da fase anterior e caracteriza a fase de estado. Nesta fase, a colúria se intensifica e

pode surgir acolia (FOCACCIA, 2002). Manifestações alérgicas, por ação de imunocomplexos, podem estar associadas aos sintomas prodrômicos e ao quadro ictérico - glomerulonefrite, púrpura anafilactóide, febre alta, artrite e vasculite (FOCACCIA, 1991; CACOUB *et al.*, 2000).

Formas agudas graves são muito raras na HVC (LIANG *et al.*, 1993) e ocorrem em pacientes imunossuprimidos, linfomatosos, em terapia antineoplásica e após a retirada de altas doses de corticosteróides e imunossupressores, sugerindo mecanismo imunopatogênico para a agressão hepática (VENTO *et al.*, 1996): A necrose hepática maciça - quando menos de 12% dos hepatócitos sobrevivem - geralmente é acompanhada de óbito. A necrose submaciça pode ter recuperação total da arquitetura lobular hepática e do quadro clínico. As manifestações clínicas das formas graves incluem os sintomas prodrômicos e da fase de estado da forma aguda, com intensidade maior, evoluindo com retração do fígado e sinais de insuficiência hepática: encefalopatia, coagulopatia e hipertensão porta aguda. O quadro é agravado por complicações cardiocirculatórias, pulmonares e insuficiência renal (FOCACCIA *et al.*, 2002).

As formas evolutivas agudas prolongadas são comuns na HVC. Hepatite aguda prolongada, com todas as características de forma aguda, incluindo testes bioquímicos e histopatológicos, ocorre quando essas alterações persistem após seis meses. O mesmo quadro, quando persiste por mais de 12 meses é designado de hepatite crônica lobular, embora com características de fase aguda (HOOFNAGLE, 1997).

A evolução é geralmente benigna, tendendo à cura, porém casos com progressão para formas crônicas de baixa e alta atividade inflamatória já foram referidos (SILVA & CARRILHO, 2002). Por esses motivos alguns autores apregoam a faixa limítrofe de 12 meses para separar as formas clínicas aguda e crônica, porém, o último encontro internacional de patologistas confirmou o limiar de seis meses, previamente estabelecido (LEEVY *et al.*, 1994). Portanto, o estudo histopatológico é indispensável para a devida caracterização da

atividade e estágio, bem como da etiologia (estudos imuno-histoquímicos) (UCHIDA *et al.*, 1994). A hiperbilirrubinemia indireta, pós-hepatite, pode estar associada a defeito de captação ou conjugação (doença de Gilbert) ou, menos provavelmente, a distúrbio hemolítico discreto (FOCACCIA, 1991). Em quaisquer dessas eventualidades o quadro é benigno e passageiro.

A cirrose hepática pode se manifestar com suas complicações características nas fases avançadas da doença e os sintomas podem ser os primeiros a ser observados como hemorragia digestiva aguda por ruptura de varizes esôfago-gástricas, perda de massa muscular, ascite, edema e encefalopatia hepática (ZUCKERMAN, 1996). Por outro lado, aumento do volume abdominal, dor e emagrecimento podem revelar um CHC em indivíduos sem diagnóstico anterior de hepatopatia crônica cirrótica (SHERLOCK & DOOLEY, 1993).

2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção por VHC deve ser baseado nos aspectos clínicos, epidemiológicos, morfológicos, bioquímicos, sorológicos e de biologia molecular, bem como no diagnóstico complementar por imagem (FOCACCIA & SOUZA, 2002).

Podem ser observadas alterações laboratoriais em todos os estágios evolutivos da HVC (FARCI *et al.*, 2000; ZUCKERMAN, 1996). Algumas dessas alterações são particulares a determinados estágios. Os achados mais freqüentes são: elevações de alaninoaminotransferase (ALT) e aspartatoaminotransferase (AST), hiperbilirrubinemia, elevação de fosfatase alcalina, hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia e redução do tempo e atividade da protrombina (ALTER *et al.*, 1992; DAVIS, 1996; FOCACCIA & SILVA, 2002).

Várias técnicas imunoenzimáticas (*ELISA* - 1, 2 e 3 / *enzima-linked immunosorbent assay*) foram criadas e utilizam antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos (c22-3; c33c; c100-3) (GRECH *et al.*, 1992). Devido à sensibilidade elevada, gerando alguns resultados falso-positivos, estes resultados devem ser complementados com outra técnica, tipo ensaio

dot-blot (BROWN, 1995; GRANATO, 2002). Os casos indeterminados por esta técnica devem ser submetidos ao *PCR-ARN (reverse transcription – PCR)* (Kuo *et al.*, 1989).

A biologia molecular trouxe importantes avanços nos estudos da HVC (HOUGHTON *et al.*, 1991; HOUGHTON, 1996). A determinação qualitativa do ARN-VHC é importante na diferenciação entre infecção pregressa e atual, nos diagnósticos precoces da infecção aguda, em imunossuprimidos, na transmissão materno-fetal e na avaliação da resposta terapêutica. Esta técnica realiza a detecção do ARN através da transcrição reversa, gerando ADN complementar (*c-DNA*), seguido de sua amplificação por *PCR*. A avaliação quantitativa do ARN-VHC ou determinação da carga viral através dos testes de *PCR* quantitativo e ADN ramificado (*b-DNA*) estão sendo avaliadas na resposta aos atuais esquemas terapêuticos (KATO *et al.*, 1993; LINO *et al.*, 1993).

A genotipagem do VHC tem sido aplicada em pesquisas de ponta, de interesse epidemiológico, na produção de vacinas (SIMMONDS *et al.*, 1993) e na indicação da duração e modalidades de tratamento (FOCACCIA & OLIVEIRA, 2002).

As alterações estruturais do fígado e do sistema porta podem ter expressão em métodos de diagnóstico por imagem como a endoscopia digestiva alta, a ultra-sonografia - modalidades convencional e Doppler -, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear (FOCACCIA & SOUZA, 2002; KUDO *et al.*, 2001). A endoscopia digestiva alta é importante em demonstrar a presença de varizes esôfago-gástricas. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética são exames de alta resolução, reservados para uso em condições mais complexas de diagnóstico, por suas particularidades de custo e acessibilidade. As modalidades ultra-sonográficas aplicam-se no estudo de importantes particularidades morfológicas do fígado, do sistema porta e do baço (GRANT, 1992; MARKS *et al.*, 1979).

2.5 ULTRA-SONOGRAFIA HEPÁTICA, PORTAL E ESPLÊNICA

A ultra-sonografia, como método de diagnóstico por imagem, tem aplicações em um amplo espectro de especialidades médicas, da gineco-obstetrícia à neurologia, destacando-se, no campo da medicina-interna, no estudo das patologias hepatobiliares e gênito-urinárias. O método é amplamente utilizado no diagnóstico das patologias que acometem o fígado, as vias biliares, a vesícula biliar e o aparelho gênito-urinário e das doenças que afetam o baço, as adrenais, o retroperitônio e a cavidade abdominal (GRANT, 1992; MITTELSTARDT, 1992).

Os conhecimentos em tecnologia acumulados nas três últimas décadas propiciaram a praticidade de um método não-invasivo, facilmente disponível e de baixo custo (ZWEIBEL, 1995).

A imagem ultra-sonográfica é obtida, segundo Merrit *et al.*, 1999, pela dispersão da energia sonora e com o controle de um grande número de variáveis que, de forma abrangente, incluem a produção do feixe sonoro, sua propagação nos tecidos, a reflexão do som em forma de eco, sua captação e conversão em impulso elétrico e o subsequente arranjo espacial das informações que configuram na tela do monitor imagens bidimensionais, seccionais e em tempo real. A imagem obtida se expressa, no ultra-som convencional, em preto, branco e ampla escala de tons de cinza, com ótimas resoluções axial e lateral. O desenvolvimento da tecnologia propiciou a construção de equipamentos muito práticos, alguns de fácil transporte, permitindo o uso em situações de dificuldade de locomoção do examinado.

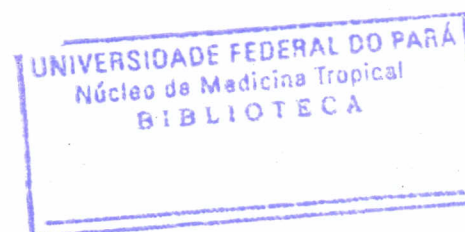
Utilizam-se no diagnóstico ecográfico, segundo Kremkau, 1992, três modalidades do método: o modo M – monodimensional – expressa a amplitude de movimento de estruturas anatômicas como paredes de vasos e estruturas do coração. O modo B (*brightness*) – bidimensional – mostra a imagem em tempo real, em escala de cinza. O modo Doppler, colorido e espectral, acrescenta cor à imagem em tempo real nos sítios de modificação da frequência e comprimento de onda do feixe sonoro, produzida por elementos em movimento

como as colunas sangüíneas dos vasos, definindo, dessa forma, direção e intensidade semiquantitativa de fluxo. O Doppler espectral (pulsado ou dúplex) apresenta-se como traçado fluxométrico, importante recurso quantitativo de velocidade e fluxo (MERRIT, 1992).

O fígado é o maior órgão abdominal, porém sua localização subdiafragmática torna o exame ecográfico freqüentemente difícil (WITHERS & WILSON, 1999). O órgão tem aspecto parenquimatoso sólido e encontra-se suspenso no teto diafragmático através das veias hepáticas e dos ligamentos triangulares (expansões lateral e medial do ligamento coronário), falciforme e redondo. Estende-se da direita, por sobre o rim direito, até à esquerda da linha média, onde freqüentemente mantém contato com o baço. Subdivide-se em dois lobos – direito e esquerdo –, cada um com quatro segmentos – I a IV à esquerda e V à VIII à direita, segundo a classificação anatômica de Couinaud (1957), a qual é de grande interesse cirúrgico para delimitação de lobectomias e segmentectomias. A praticidade da anatomia segmentar deste autor mereceu tradução à anatomia sonográfica nos estudos de Lafortune *et al.* (1991).

O fluxo sangüíneo hepático aferente é duplo, conforme descrições de Couinaud (1957), com pequena porção de sangue arterial provido pela artéria hepática comum, ramo do tronco celiaco, e uma maior parte de sangue provinda do sistema venoso porta-hepático. A veia porta hepática origina-se da junção das veias esplênica e mesentérica superior. A drenagem venosa do fígado realiza-se pelas veias hepáticas ou supra-hepáticas principais, em número de três – lateral ou direita, intermédia e medial ou esquerda – e drenam diretamente à veia cava inferior. As veias supra-hepáticas são importantes marcadores anatômicos e ecográficos de divisão lobar e segmentar, haja vista suas disposições interlobar (lobos direito e esquerdo) e intersegmentares. A veia supra-hepática direita divide os segmentos V, VI, VII e VIII. A veia intermédia dispõe-se entre os dois lobos e seus segmentos limítrofes – IV-V e VIII-IV. A veia hepática esquerda é divisora dos segmentos laterais (II e III) e medial (IV) do lobo esquerdo.

Os ramos do sistema venoso portal, segundo Couinaud (1957) e Lafortune *et al.*



(1991), distribuem-se para o interior de cada segmento hepático. O segmento do lobo caudado (SI) apresenta como particularidade anatômica sua múltipla drenagem venosa que se efetua diretamente à veia cava inferior através de pequenas veias e que determina independência funcional ao segmento, na eventualidade da presença de trombose venosa supra-hepática.

Ainda como marcadores anatômicos ecográficos, destacam-se os ligamentos redondo e falciforme - que separam os segmentos II e III do segmento IV - e o leito ou impressão vesicular que, prolongando-se através da linha imaginária até a impressão da veia cava inferior, representa divisor importante entre os lobos hepáticos direito e esquerdo. Observa-se no hilo hepático a divisão da veia porta em seus ramos direito e esquerdo, os quais acompanham-se dos ramos arteriais e dos ductos biliares direito e esquerdo, algumas vezes identificados ao ultra-som. Após a divisão venosa portal se observam como referências ecográficas à direita e à esquerda, duas conformações em "H" deitado, compostas pelo ramo lobar e pelos quatro ramos segmentares à direita e por três ramos segmentares (II, III e IV) à esquerda, acrescidos, neste lobo, do segmento proximal e do segmento flexionado, ascendente, do ramo esquerdo portal (GRANT, 1992).

O estudo ecográfico do fígado é realizado em tempo real, com sondas setoriais ou convexas e frequências de onda entre 2,5 e 5 MHz, conforme a espessura dos planos, a intensidade dos artefatos de parede e a ecogenicidade do parênquima (GRANT, 1992). As secções são feitas através dos espaços subcostal, subxifóide e intercostais, com grande diversidade de cortes possíveis, permitindo-se todo tipo de angulação ou obliquidade para o exame completo do parênquima do órgão. Manobras respiratórias e o posicionamento do paciente em decúbitos supino ou laterais e em ortostatismo são importantes para a completa exposição do fígado ao exame. A recomendação de jejum prolongado de pelo menos seis horas é importante para a minimização da interferência de gases gastrointestinais e para a obtenção de repleção veicular satisfatória (GRANT, 1992).

As dimensões do fígado, segundo Gosink & Leymaster (1981), encontram com grande frequência dificuldades de metodologia na definição precisa da fronteira entre o normal e o alterado, em virtude da variabilidade morfológica do órgão, do biótipo e da altura diafragmática. A percepção do bordo hepático anterior pouco abaixo do rebordo costal não é achado definitivo de hepatomegalia. Em geral, se aceita como parâmetro de maior praticidade o maior diâmetro em um plano parassagital, cuja secção passe pela linha médio-clavicular e que, na normalidade, não ultrapasse 16 cm. Niederau *et al.* (1984) preconizaram a mensuração de dois eixos hepáticos no lobo direito – o longitudinal e o anteroposterior -, quando se avalia pacientes brevilineos e longilineos.

As características morfológicas analisáveis ao ultra-som, nas descrições de Marks *et al.* (1979), incluem diversos aspectos do órgão: as superfícies hepáticas são tipicamente lisas e com contornos suaves, apresentando seus bordos anteriores finos; a ecotextura parenquimatosa é tipicamente homogênea, com ecogenicidade mediana, maior que a do baço e da região cortical renal; a atenuação do feixe sonoro é tipicamente baixa, permitindo adequada visibilização dos ramos venosos portais e hepáticos, de médio calibre, em toda a extensão do campo ecográfico no monitor.

A ecografia é muito útil na avaliação das hepatopatias em geral. Com grande frequência observa-se aumento de ecogenicidade parenquimatosa, indicativa, geralmente, de maior conteúdo gorduroso no hepatócito (ARAÚJO *et al.* 1998; DIETRICH *et al.*, 1999). A hepatomegalia pode estar presente, nestes casos, associada ao arredondamento dos bordos (MARKS *et al.*, 1979).

Harbin *et al.* (1980) e Urdaneta *et al.* (1991) demonstraram a importância do aumento do lobo caudado (segmento I) na vigência da cirrose, correlacionando-o com a diminuição do diâmetro transversal do lobo direito.

A hepatomegalia é muito pouco observada nas hepatites agudas. Otegbayo *et al.*

(2001) descrevem como alterações mais frequentes na fase aguda, o espessamento das paredes vesiculares (6,7%) e diminuição de ecogenicidade do parênquima, associada a ecos finos (2,2%). A ultra-sonografia possui, segundo esses autores, importância maior em diferenciar inflamação aguda das alterações estruturais determinantes de obstrução biliar.

As alterações texturais difusas, de diversas intensidades, com ou sem definição de nódulos, e a irregularidade nos contornos das superfícies hepáticas são alterações muito encontradas nas hepatopatias crônicas, possivelmente com algum componente fibrótico (ZWEIBEL, 1995; DIETRICH *et al.*, 1999). Dietrich *et al.* (1999), em um estudo sobre o padrão ecográfico do parênquima hepático correlacionado ao estágio evolutivo da HVC, descrevem a hiperecogenicidade parenquimatosa como achado mais frequente nos casos de hepatopatia crônica – 38% -, comparativamente à população normal - 9%. Nas hepatites crônicas virais a hiperecogenicidade pode ser determinada pela degeneração gordurosa e pelo componente fibrótico, sugerindo-se a participação deste último elemento pelo espessamento e hiperecogenicidade periportal, heterogenicidade e padrão pontilhado difuso (GRANT, 1992).

Na cirrose hepática, há tendência à retração do órgão após a fase inicial da doença, quando a hepatomegalia ainda pode estar presente (GRANT, 1992). Com a intensificação do componente fibrótico, encontram-se alguma distorção, borramento, estreitamento e redução de visibilidade dos contornos dos ramos venosos portais e supra-hepáticos (YAMANAKA, 1991). A circulação colateral pode ser observada neste estágio (FURUSYO *et al.*, 2000).

Di Leio *et al.* (1989) preconizaram o estudo das irregularidades das superfícies hepáticas com avaliação por sonda linear, apropriada para estudo de estruturas superficiais.

Pequenos nódulos, frequentemente encontrados em estágios iniciais do processo fibrótico-regenerativo, têm aspecto ecográfico hipoeecogênico em seu centro e ecogênico em sua periferia, denotando, respectivamente, regeneração e fibrose (SANDFORD *et al.*, 1985; HIRATA *et al.*, 2001; CATURELLI *et al.*, 2003). Os nódulos maiores, menos comuns, têm

aspecto mais heterogêneo e irregular ao ultra-som bem como a histopatologia (FREEMAN *et al.*, 1990; MELLO *et al.*, 1998), sendo por isso chamados de nódulos de regeneração irregular. Tais nódulos, devido às características peculiares a histopatologia, são considerados pré-neoplásicos, merecendo seguimento clínico rigoroso (SHIBATA *et al.*, 1998; MATSUI *et al.*, 1989).

Caturelli *et al.* (2003), pesquisando ao ultra-som o aspecto hepático grosseiramente nodular, evidenciou maior ocorrência do CHC com a presença de cirrose por VHC, VHB e álcool. Esse padrão ecográfico foi encontrado, na casuística dos autores, mais frequentemente associado ao vírus da hepatite delta, sem associação com CHC.

Furusyo *et al.* (2000), com o objetivo de avaliar o grau de dano hepático em pacientes nefropatas em hemodiálise, portadores do VHC, descreveram achados ecográficos significativos (padrões fino, heterogêneo e nodular), correlacionáveis com aumento de um marcador de fibrinogênese (ácido hialurônico) e com diminuição de plaquetas no sangue. Os autores empregaram na pesquisa a sistematização em escores preconizada por Lin *et al.* (1993), a qual define pontos por cada aspecto analisado: superfície hepática (1 = lisa, 2 = irregular, 3 = lobulada); parênquima (1 = homogêneo, 2 = heterogêneo, 3 = nodular); vasos hepáticos (1 = trajeto liso, 2 = trajeto borrado, 3 = trajeto irregular e estreitado); índice dimensional esplênico, calculado como produto dos eixos diagonal e oblíquo (1 = <20, 2 = ≥20). Escores de quatro e cinco pontos são considerados padrão heterogêneo fino, escores de seis e sete pontos correspondem a padrão heterogêneo grosseiro e escores de oito a 11 pontos a padrão heterogêneo nodular.

Em outro estudo, Mello *et al.* (1998) correlacionaram os aspectos ecográficos aos estágios clínicos de cirrose de Child-Pugh (anexo I), utilizando a classificação em fases ecográficas, descrita inicialmente por Weil (1990) e, em nosso meio, por Vezozzo *et al.* (1993). São observados nas referidas fases: I - hepatomegalia (com ou sem esplenomegalia);

II - hiperecogenicidade, com maior atenuação do feixe sonoro; IIIa - ecos puntiformes, conferindo maior heterogenicidade e irregularidades discretas de contorno; IIIb - irregularidades mais evidentes de contorno; IV - retração maior do órgão, nodularidade e heterogenicidade textural mais grosseira, irregularidade e lobulação de contornos e ascite. Os achados da pesquisa demonstraram nítida proporcionalidade entre gravidade dos estádios clínicos e fases ecográficas. Ainda, nesse extensivo estudo, os autores encontram sinais de hipertensão portal em todos os estágios clínicos - principalmente aumento do calibre da veia porta - e alguns casos de nódulos de regeneração, merecendo diagnóstico diferencial com CHC.

Alguns pesquisadores correlacionaram escores histopatológicos de hepatite crônica e cirrose com escores ecográficos (FREEMAN *et al.*, 1990; HIRATA *et al.*, 2001). Hung *et al.* (2003) observaram correlação mais precisa na HVB que na HVC em seus diferentes graus de fibrose, com resultados mais expressivos de especificidade, valor preditivo positivo e acurácia. Esses autores imputam a menor sensibilidade da ecografia na HVC à tendência a formação de nódulos menores, referida nos estudos histopatológicos de Kage *et al.* (1997).

Alguns autores referem baixa utilidade do ultra-som em hepatite crônica por VHC. Kutcher *et al.* (1998), comparando padrões ecográficos (adiposo, fibroadiposo, fibrótico e inflamatório) com padrões histológicos (adiposo, fibrótico e inflamatório), não demonstraram correlação precisa entre esses padrões. Kudo *et al.* (2000), por outro lado, descrevem pouca especificidade do ultra-som em diferenciar estágios de hepatite crônica e cirrose, tendo em vista que ambas apresentam irregularidade de superfície e heterogenicidade textural do parênquima hepático.

As massas observadas em fígado difusamente heterogêneo têm aspecto ecotextural variado e podem corresponder ao carcinoma hepatocelular (FURUSYO *et al.*, 2000), associado à cirrose de diversas causas, em particular as hepatites virais. As neoplasias

malignas primárias são o hepatocarcinoma, associado à cirrose, e o raro hepatoblastoma da criança. As metástases são os tumores mais comuns no fígado e originam-se principalmente no pulmão, mama e tubo digestivo (côlon, estômago e pâncreas). Acometem o fígado sem cirrose e apresentam o aspecto predominante de múltiplas lesões arredondadas, em alvo ou olho de boi (GRANT, 1992). Nesses casos, é necessário o diagnóstico diferencial com o CHC.

O espessamento das paredes da vesícula biliar pode ser encontrado em patologia vesicular inflamatória e não-inflamatória. O edema congestivo da parede é achado comum e pode estar associado à insuficiência cardíaca, renal ou hepática e à síndrome nefrótica hepática. O espessamento das paredes vesiculares também pode se associar às inflamações de órgãos próximos como hepatite, pancreatite e peritonite (GRANT, 1992). Esse espessamento é o achado ecográfico mais encontrado na fase aguda das hepatites virais (OTEGBAYO *et al.*, 2001).

Alguns estudos enfatizam a importância da avaliação de linfonodomegalias peri-hepáticas, como indicativo da atividade da hepatite viral, bem como sua regressão com o tratamento antiviral (DIETRICH & ZEUZEM, 1999; SORESI *et al.*, 1999).

O baço é um órgão intra-abdominal facilmente acessível ao exame ecográfico e de grande interesse no estudo das patologias hepático-portais (MITTELSTAEDT, 1992). O órgão apresenta funções de defesa importantes, integrantes do sistema retículo-endotelial (fagocítico-monocitário) e imune (formação da imunidade humoral). Participa também do metabolismo pigmentar (fração heme da hemoglobina) (MITTELSTAEDT, 1992).

Sua localização subdiafragmática, à esquerda, permite boa definição ecográfica (WITHERS & WILSON, 1999). O baço apresenta forma típica e duas extremidades, das quais o polo inferior ou ponta do baço corresponde à anterior. A extremidade posterior relaciona-se com a concavidade diafragmática.

As dimensões esplênicas são avaliadas em secções coronal e transversa. O diâmetro máximo do órgão, o qual corresponde ao seu comprimento ou altura, não deve ultrapassar 11 cm e seu volume, 300 cm³ (GRANT, 1992). Outra modalidade de mensuração esplênica refere-se ao cálculo do índice esplênico, resultado do produto dos eixos diagonal e oblíquo, em uma visão intercostal que obtenha a secção máxima do órgão (MITTELSTAEDT, 1992). A ecoarquitetura do parênquima esplênico revela-se homogênea e com baixa ecogenicidade, pouco inferior a do fígado (MITTELSTAEDT, 1992).

Os vasos esplênicos são observados, normalmente, apenas no hilo e posteriormente ao corpo pancreático. Pequeno baço acessório, tipicamente disposto sob o hilo esplênico, geralmente está associado a esplenomegalia (GRANT, 1992).

A alteração esplênica mais comum é a esplenomegalia, associada à hipertensão portal, infecções com hiperestímulo retículo-endotelial, hemólise prolongada e infiltrações neoplásicas difusas ou nodulares, hematológicas ou não (WITHERS & WILSON, 1999). A esplenomegalia associada à hipertensão porta pode ocorrer de forma leve a acentuada e acompanhar outras manifestações do regime hipertensivo (HUNG *et al.*, 2003), como aumento de calibre das veias porta e esplênica, colateralização periportal e hilar esplênica, transformação cavernomatosa da veia porta e ascite (MARKS *et al.*, 1979).

A avaliação do sistema venoso portal pela ecografia Doppler evidencia várias particularidades das doenças hepáticas difusas e avançadas (MERRIT, 1992) e tem sido, com a implementação recente dos recursos ecográficos, campo de inúmeras pesquisas e trabalhos publicados.

A Doppler-fluxometria, segundo Grant (1992) e Withers & Wilson (1999), pode revelar a presença de lentidão ou inversão do fluxo, a colateralização venosa e trombose da veia porta. Pode haver hiperfluxo arterial e alteração do espectro de fluxo nas veias supra-hepáticas (MERRIT, 1992). Hipervascularidade pode estar presente nas massas de CHC e

pequenas anastomoses podem ser reveladas entre as circulações porta e hepática.

Fernandes *et al.* (1991) procederam as aferições não-invasivas do fluxo pela veia porta, com o Doppler-dúplex, e observaram velocidade de fluxo diminuída em hepatopatas cirróticos. Suarez-Moran *et al.* (1993) analisaram hepatopatias crônicas com hipertensão porta e encontraram significativa associação entre os achados ecográficos e Doppler-fluxométricos com a presença de varizes à endoscopia digestiva.

A avaliação da resposta ao propranolol pela ecografia Doppler e angiografia em cirróticos com hipertensão porta foi avaliada por Castaño *et al.* (1998). Os autores observaram diminuição de resposta no regime hipertensivo portal. Gorka *et al.* (1998), estudando a pulsatilidade de fase cardíaca do fluxo portal ao Doppler em cirróticos avançados com ecocardiogramas normais, sugeriram a origem do fenômeno em anastomoses vasculares arterioportais e na restrição extrínseca ao fluxo venoso do sistema supra-hepático.

Kawasaki *et al.* (1999), estudando o método Doppler colorido com avaliação de velocidade de fluxo com domínio de tempo, sugeriram a importância da quantificação do volume de fluxo venoso portal em hepatopatias. Macias *et al.* (1999), avaliando a utilidade prognóstica dos sinais de hipertensão porta ao Doppler em cirróticos com estágio A de Child-Pugh, descreveram o aumento de calibre da veia porta (1,3 cm ou mais) e a esplenomegalia como alterações mais significativas.

As alterações hemodinâmicas portais avaliadas pelo Doppler e aquelas de volume hepático pela ressonância nuclear magnética foram correlacionadas com os achados histopatológicos, confirmando resultados de outras pesquisas que valorizaram as alterações portais hipertensivas em fase cirrótica da HVC (BARBARO *et al.*, 2000).

Piscaglia *et al.* (2001), estudando hepatites crônicas virais, demonstraram a importância do aumento do índice de resistividade da artéria hepática. Sereno *et al.* (2001) estudaram pacientes com infecção crônica por VHC, avaliando-os com Doppler-fluxometria,

após injeções de glucagon, e relataram a diminuição do reforço de fluxo portal na presença de cirrose.

A ecografia Doppler em hepatologia pode ter aplicações diversificadas, além das avaliações sobre o sistema portal. Bardi *et al.* (2002), pesquisando pacientes cirróticos avançados definiu que o índice de resistividade intra-renal, em artérias lobulares ou segmentares, tem seus valores aumentados e correlacionados com o risco de ocorrência da síndrome hepato-renal.

Com interesse central na realização do presente estudo, deve-se detalhar a importância da ultra-sonografia no diagnóstico das afecções parenquimatosas difusas (NEEDLEMAN *et al.*, 1986) e, em especial, na HVC. Define-se atualmente o método como de baixa sensibilidade para detecção de alterações da fase aguda (HURTZ *et al.*, 1980; OTEGBAYO, 2001) e das fases iniciais do acometimento hepático na infecção crônica pelo VHC (Sandford *et al.*, 1985). É compreensível a ausência de achados ecográficos de alterações hepáticas quando há histopatologia com pouca ou nenhuma alteração, porém a ausência de qualquer achado ao ultra-som também é freqüentemente descrita na presença de alterações histopatológicas de hepatite crônica persistente e ativa e, eventualmente, de componente cirrótico (KUTCHER *et al.*, 1998), indicando baixa sensibilidade e/ou dependência do método, tanto do equipamento quanto da habilidade do examinador. A evolução tecnológica e o acúmulo de conhecimentos podem criar alguma expectativa quanto ao aumento de sensibilidade da ultra-sonografia para detectar alterações em fases mais precoces do acometimento crônico (YAMANAKA, 1992). A presente lacuna de sensibilidade tem se traduzido por uma significativa ausência de estudos baseados na ultra-sonografia em portadores assintomáticos, considerável maioria das infecções crônicas pelo VHC.

3 JUSTIFICATIVA

O estudo dos achados ultra-sonográficos hepáticos, esplênicos e portais em portadores assintomáticos do VHC se faz necessário pela prevalência dessa afecção em nosso meio, considerada de média frequência, o que se constitui em importante problema de saúde pública, haja vista a gravidade de suas manifestações e suas complicações. As formas crônicas da infecção pelo VHC, principalmente em suas fases iniciais, têm seu diagnóstico dificultado, em virtude da evolução lenta e silenciosa, merecendo, por esse motivo, esforços na definição de métodos diagnósticos que apresentem elevada sensibilidade e favorável relação custo-benefício. A ultra-sonografia é considerada um recurso de diagnóstico auxiliar, de baixo custo, não-invasivo e com boa acessibilidade aos serviços públicos de assistência à saúde, razão pela qual a definição de seu papel na avaliação de portadores do VHC justifica o presente estudo.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Estudar a ocorrência dos achados ultra-sonográficos hepáticos e portais em indivíduos pré-doadores de sangue da Fundação Hemopa, portadores assintomáticos do VHC, residentes em Belém-Pará, no período de outubro a dezembro de 2.003.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os achados de marcadores ecográficos de alteração morfológica do fígado e do sistema porta.

- Determinar a frequência das alterações morfológicas hepáticas e portais baseadas nos achados de marcadores ultra-sonográficos.
- Investigar a associação entre as alterações ultra-sonográficas hepáticas e portais e a infecção pelo VHC.

5 CASUÍSTICA E MÉTODO

5.1 CASUÍSTICA

5.1.1 Definição de caso

Foram definidos para composição do grupo central da pesquisa indivíduos que apresentavam a condição de portador assintomático do VHC. Participaram do presente estudo pré-doadores voluntários de sangue do hemocentro denominado Fundação Hemopa – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará -, órgão de referência oficial em hemoterapia no Estado do Pará, sediado na cidade de Belém, capital do estado.

5.1.2 Área de estudo

Os indivíduos incluídos na presente pesquisa foram pré-doadores de sangue que acessaram voluntariamente o hemocentro, procedentes, indiferentemente, de qualquer localidade, não havendo, portanto, critério de inclusão ou exclusão relacionado à procedência dos participantes, embora todos fossem residentes nos municípios da área metropolitana de Belém.

5.1.3 População de Estudo:

Foram incluídos na pesquisa um total de 68 participantes, os quais compuseram dois grupos de estudo: um grupo central, com 30 indivíduos soropositivos para o VHC, e um

grupo controle, com 38 indivíduos soronegativos.

Os indivíduos pré-doadores foram aceitos como participantes do estudo, conforme critérios de inclusão ou exclusão:

Critérios de inclusão:

- Preencher os pré-requisitos de aptidão à doação de sangue da Fundação Hemopa, os quais deverão ser considerados atuais, independentemente da condição de primeira doação ou não. Tais pré-requisitos incluem: estar bem de saúde, idade entre 18 e 65 anos, não ter apresentado hepatite após os 10 anos, não ter realizado cirurgia nos últimos dois meses, não ser portador de doença transmissível, não ter ingerido bebida alcoólica nas últimas quatro horas, não ter ingerido alimento gorduroso antes do exame (o estado de jejum não é exigido);
- Ter realizado os testes sorológicos de triagem para doação em um período de até quatro meses anteriores a sua introdução nesta pesquisa;
- Estar assintomático, ou seja, não apresentar sintomas ou sinais de doenças;
- Apresentar testes sorológicos positivos para o VHC (grupo central);
- Apresentar teste anti-VHC negativo para o VHC (grupo controle).

Critérios de exclusão:

- Apresentar co-infecção: VHC com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), da hepatite B (VHB) e o HTLV I/II.

5.2 MÉTODOS

A pesquisa caracteriza-se como transversal e observacional, onde os participantes

foram avaliados uma vez pela ultra-sonografia, para exame do fígado, baço e sistema venoso porta. A coleta das informações de exame foi realizada nos meses de outubro a dezembro de 2.003, no Serviço de Ultra-sonografia do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

5.2.1 Triagem Inicial do Hemocentro

Todos os participantes do presente estudo, por serem pré-doadores, foram submetidos a rotina inicial de triagem realizada pela Fundação Hemopa, a qual está dentro dos padrões recomendados pela Resolução RDC nº: 343, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (MS-Anvisa, 2002). Assim, cada pré-doador respondeu inicialmente a um questionário padronizado (anexo II), para análise de aptidão à coleta de sangue, acompanhada de amostras de sangue que foram utilizadas para a realização de exames de diagnóstico e exclusão de doenças infecciosas de transmissão parenteral. Foram realizados em todos os pré-doadores, exames diagnósticos de hepatites virais (HVB, HVC), sífilis, doença de Chagas, HIV e HTLV.

5.2.2 Fluxo e Pareamento dos Participantes para o Exame Ultra-sonográfico

O fluxo de encaminhamento dos participantes seguiu o ritmo de um indivíduo soropositivo para um ou dois indivíduos soronegativos. Foi realizado pareamento por sexo e idade. Os encaminhamentos foram realizados pelo Serviço de Triagem da Fundação Hemopa, através de guia de encaminhamento produzido para este fim (anexo III).

5.2.3 Equipamento de Exame Ultra-sonográfico

Utilizou-se um equipamento ultra-sonográfico da marca ATL, modelo 1.500 HDI, equipado com transdutor de 3,5 MHz, adequados para a realização de exames ao modo B e Doppler colorido e espectral.

5.2.4 Exame Ultra-sonográfico

Todos os participantes dos dois grupos (central e controle) foram examinados pelo autor da pesquisa, ultra-sonografista habilitado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e membro do Grupo do Fígado da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

O exame ecográfico foi sistematizado, permitindo um estudo detalhado e completo. Utilizou-se a sistematização por escores dos diversos aspectos hepáticos, esplênicos e portais, preconizada por Lin *et al.* (1993), acrescidos de mensurações dos órgãos e sistema porta. Tal metodologia incluiu:

- Jejum de pelo menos seis horas;
- Exames em posição supina e decúbitos laterais e semilaterais;
- Estudos com abordagens subxifóides, subcostais e intercostais;
- Cortes nos planos coronais, sagital, parassagitais, axiais e todas as obliquidades possíveis para o completo estudo do parênquima dos órgãos e sistema porta;
- Exames do fígado com análise de dimensões dos lobos direito, esquerdo e caudado. Foram medidos os diâmetros longitudinais (de comprimento) dos lobos direito - na linha hemiclavicular -, esquerdo - na linha corporal média - e caudado - em seu maior eixo. Os diâmetros longitudinais dos lobos hepáticos correspondem aos seus maiores eixos nos planos parassagitais. Foram aferidos, também, os eixos transversais, correspondentes à largura, e os eixos anteroposteriores, correspondentes a espessura dos lobos. Os cálculos do volume dos lobos foram procedidos pela equação $VL = DL \times DT \times DAP \times 0,52$. Foram calculadas razões entre eixos e volumes dos diversos lobos;
- Avaliação dos contornos das superfícies hepáticas convexa e côncava (superior e inferior). Foram classificadas em lisas e irregulares - em graus leve, moderado e acentuado;

- Avaliação da ecotextura hepática quanto a homogeneidade ou heterogeneidade. Foram classificadas em fina, moderada ou grosseira - com aspectos de pequenos ou grandes nódulos;
- Avaliação da ecogenicidade hepática. Foram consideradas normal – semelhante ou pouco maior que a do córtex renal e a do baço; aumentada – brilhante, em graus leve, moderado e acentuado, produzindo maior atenuação sonora e diminuída – inferior à do baço e córtex renal;
- Avaliação dos bordos hepáticos: finos, arredondados ou redondos;
- Exames do baço, com avaliações dimensionais, aferindo-se os diâmetros longitudinal, transversal e anteroposterior, correspondendo, respectivamente, ao comprimento, largura e espessura do órgão. Determinou-se o volume esplênico aplicando a equação: $VE = DL \times DT \times DAP \times 0,52$. O cálculo do índice esplênico resultou do produto dos eixos longitudinal e anteroposterior;
- Avaliação da ecotextura esplênica, que pode ser homogênea ou heterogênea, com lesões focais;
- Avaliação dos calibres das veias porta e esplênica. Determinou-se o diâmetro transversal dos vasos em cortes sobre os eixos maiores dos mesmos;
- Mensuração da circunferência da veia porta. Realizou-se através de um corte transversal sobre o vaso, utilizando-se recurso de cálculo existente no ecógrafo;
- Identificação de vascularidade venosa colateral. A presença de vasos colaterais foi avaliada em suas localizações peripancreáticas (veias gastroduodenais), no hilo esplênico (veias esplenorrenais), no ligamento redondo (recanalização da veia umbilical), no leito vesicular e nas adjacências da transição esôfago-gástrica (veias esôfago-gástricas). Investigou-se, também, a transformação cavernomatosa da veia porta;

- Avaliação vascular ao eco-Doppler colorido e espectral. Foram avaliadas lentificação ou inversão de fluxo nas veias porta e seus ramos e veia esplênica; velocidades venosas portal e esplênica; trombose de veia porta e anastomoses porto-hepáticas intra-hepáticas. Foi calculado também o índice portal, através da relação circunferência/velocidade venosa portal.

5.2.5 Sistematização das Informações Referentes ao Exame Ultra-sonográfico

As informações representadas pelos achados dos exames ecográficos foram anotadas no roteiro de exame (anexo IV), elaborado para o registro de todos os aspectos da avaliação hepática, esplênica e portal, as quais compuseram um banco de dados.

5.2.6 Análise Estatística dos Dados

A análise estatística foi realizada pelo teste exato de Fisher e pelo teste t de Student, para análise de associação linear, através do programa BioEstat® 2.0. Utilizou-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$) e seus resultados foram representados em gráficos e tabelas executados pelo programa Excel®.

5.2.7 Aspectos Éticos

O presente projeto de pesquisa foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará, bem como pelos comitês de ética em pesquisa da Fundação Hemopa e do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Todos os participantes da pesquisa foram informados, de maneira clara, sobre a ausência de riscos na realização do exame ultra-sonográfico. Cada participante recebeu cópia dos resultados de seu exame ultra-sonográfico e, na eventualidade de algum achado patológico, receberam encaminhamento para tratamento especializado.

5.2.8 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os participantes da pesquisa foram informados dos diversos aspectos referentes a mesma e sobre os exames de sangue e sonográfico (anexo V). Os concordantes com a participação forneceram, expressamente, autorização para a realização do exame e declararam ciência de seus aspectos mais importantes:

- Os dados gerais da pesquisa;
- A importância do exame para o diagnóstico;
- O encaminhamento para tratamento, quando necessário;
- o sigilo dos dados pessoais;
- A voluntariedade da participação;
- A liberdade em participar ou retirar-se da pesquisa a qualquer momento;
- A responsabilidade do pesquisador sobre eventuais danos;

6 RESULTADOS

De acordo com a proposição da pesquisa, foram avaliados pelo exame ultrasonográfico dois grupos de participantes: um grupo central, composto de 30 indivíduos soropositivos para o VHC e um grupo controle, composto de 38 indivíduos soronegativos. Todos os participantes foram examinados no HUIBB, pelo pesquisador, no período de outubro a dezembro de 2003.

Os participantes da pesquisa distribuíram-se, quanto aos sexos masculino e feminino, com 63,3% e 36,7% no grupo central e 60,5% e 39,5% no grupo controle, valores demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição quanto ao sexo.

Sexo	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Masculino	19	63,3	23	60,5
Feminino	11	36,7	15	39,5
Total	30	100	38	100

Quanto à faixa etária, os participantes dos grupos central e controle foram assim distribuídos: 53,3 e 50% na faixa 18 – 28 anos; 30 e 36,8% na faixa 28 – 38 anos e 16,7 e 13,2% na faixa 38 – 48 anos. Esses valores são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição quanto à faixa etária.

Faixa etária	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Faixa I: 18 – 28 anos	16	53,3	19	50
Faixa II: 28 – 38 anos	9	30	14	36,8
Faixa III: 38 – 48 anos	5	16,7	5	13,2
Total	30	100	38	100

A sistematização do exame ecográfico permitiu a avaliação dos parâmetros hepáticos relacionados às dimensões, superfícies, bordos, ecogenicidade, ecotextura e visibilidade dos ramos venosos portais e supra-hepáticos. Outros parâmetros esplênicos e portais incluíram: dimensões e ecotextura do baço, calibres, colateralidade e fluxo no sistema venoso portal.

Os parâmetros dimensionais do fígado observados foram: eixos longitudinal (L), transversal (T) e anteroposterior (AP) dos lobos direito (LD), esquerdo (LE) e caudado (LC); índices L x AP e tridimensional (L x T x AP) de cada lobo; razão entre os eixos T do LC e do

LD; razão entre o índice tridimensional do LC e o eixo T do LD.

No LD o eixo L teve mensurações variando entre 12,4 e 18,7 cm (média: 15,54 cm) no grupo central e entre 12,7 e 17 cm (média: 15,02 cm) no grupo controle. O eixo T variou entre 5,0 e 8,4 cm (média: 6,82 cm) no grupo central e entre 5,2 e 7,9 cm (média: 6,44 cm) no grupo controle. O eixo AP apresentou medidas entre 5,4 e 8,1 cm (média: 6,52 cm) no grupo central e 5,1 e 6,6 cm (média: 5,46 cm) no grupo controle. O índice L x AP variou entre 67 e 151,5 (média: 97,64) no grupo central e entre 64,8 e 110,5 (média: 93,72) no grupo controle. O índice tridimensional (L x T x AP) no lobo direito variou entre 520 e 1334 (média: 700,98) no grupo central e entre 518 e 995 (média: 618,84) no grupo controle. Os valores dimensionais médios do lobo direito são observados na tabela 3. Encontraram-se cinco participantes com eixo longitudinal aumentado no grupo central e dois participantes no grupo controle.

Tabela 3 – Parâmetros dimensionais do lobo direito do fígado – valores médios.

Parâmetro dimensional	Grupo central	Grupo controle
Eixo L	15,54 cm	15,02 cm
Eixo T	6,82cm	6,44 cm
Eixo AP	6,52 cm	5,46 cm
Índice L x AP	97,64	93,72
Índice L x T x AP	700,98	618,84

As alterações encontradas nos valores do eixo L são apresentadas na tabela 4. Utilizando-se o teste t de Student, não se define diferença estatística significativa – p: 0.085, considerando-se o nível de significância de 5% ($p < 0.05$).

Tabela 4 – Percentual de alterações do eixo longitudinal do lobo hepático direito.

Parâmetro dimensional	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Eixo L normal: ≤ 16	25	83,3	36	94,7
Eixo L > 16 cm	05	16,7	02	5,3
Total	30	100	38	100

As mensurações no LE apresentaram os resultados a seguir descritos. O eixo L variou entre 8,7 e 14 cm (média: 10,34 cm) no grupo central e entre 8,8 e 12,2 cm (média: 9,95 cm) no grupo controle. O eixo T teve variação entre 4,6 e 7,2 cm (média: 5,54 cm) no grupo central e entre 4,5 e 6,5 cm (média: 5,50 cm) no grupo controle. O eixo AP apresentou variação entre 4,2 e 6,7 cm (média: 5,46 cm) no grupo central e 4,4 e 5,8 cm (média: 5,1 cm) no grupo controle. O índice L x AP no LE variou de 36,5 a 93,8 (média: 57,22) no grupo central e 38,7 e 70,8 (média: 54,7) no grupo controle. O índice tridimensional variou entre 168 e 652 (média: 325) no grupo central e 178 e 460 (média: 309) no grupo controle. Os parâmetros dimensionais do LE têm seus valores médios demonstrados na tabela 5.

Tabela 5 - Parâmetros dimensionais do lobo esquerdo do fígado – valores médios.

Parâmetro dimensional	Grupo central	Grupo controle
Eixo L	10,34 cm	9,95 cm
Eixo T	5,54 cm	5,50 cm
Eixo AP	5,46 cm	5,10 cm
Índice L x AP	57,20	54,76
Índice L x T x AP	325	309

Os valores percentuais de alteração do eixo L do LE são apresentados na tabela 6, não

se observando diferença estatística significativa (teste de Student - p: 0.184).

Tabela 6 – Percentual de alterações do eixo longitudinal do lobo hepático esquerdo.

Parâmetro dimensional	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Eixo L \leq 11 cm	25	83,3	35	92,1
Eixo L $>$ 11 cm	05	16,7	03	7,9
Total	30	100	38	100

No LC as mensurações obtiveram os seguintes resultados: o eixo L variou entre 3,2 e 7,2 cm (média: 5,24 cm) no grupo central e 3 e 7,0 cm (média: 5,04 cm) no grupo controle. O eixo T apresentou valores entre 1,2 e 3,6 cm (média: 2,52cm) e 1,2 e 3,4 cm (média: 2,52 cm) respectivamente nos grupos central e controle. O eixo AP variou entre 0,8 e 2,5 cm (média: 1,82 cm) e 0,9 e 2,4 cm (média: 1,76 cm) nos grupos central e controle. O índice L x AP variou entre 2,6 e 18 (média: 10,26) e entre 2,7 e 16,8 (média: 9,82) nos grupos central e controle, respectivamente. O índice tridimensional do LC variou entre 3,1 e 65 (média: 27,84) no grupo central e entre 3 e 57 (média: 26,84) no grupo controle. Os parâmetros dimensionais do LC têm seus valores médios apresentados na tabela 7.

Tabela 7 – Parâmetros dimensionais do lobo caudado – valores médios.

Parâmetro dimensional	Grupo central	Grupo controle
Eixo L	5,24 cm	5,04 cm
Eixo T	2,52 cm	2,52 cm
Eixo AP	1,82 cm	1,76 cm
Índice L x AP	10,26	9,82
Índice L x T x AP	27,84	26,84

Três participantes do grupo central (10%) e dois do grupo controle (5,3%) obtiveram índices L x AP ($p: 0.34$) e tridimensional ($p: 0.34$) aumentados e são demonstrados na tabela 8, não se observando no teste t de Student diferença estatística significativa.

Tabela 8 - Percentuais de alterações dos parâmetros dimensionais do lobo caudado.

Parâmetro dimensional	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Índice L x AP > 12	03	10	02	5,3
Índice LxTxAP > 50	03	10	02	5,3

A razão entre os eixos T dos lobos caudado e direito evidenciou em todos os participantes (100%) de ambos os grupos, valores normais (≤ 0.65): entre 0,25 e 0,45 (média: 0,35) no grupo central e entre 0,25 e 0,32 (média: 0,28) no grupo controle. Seus resultados são apresentados na tabela 9.

Tabela 9 – Razão entre os eixos transversais dos lobos caudado e direito – valores médios.

	Grupo central	Grupo controle
Razão T (LC)/T (LD)	0,35	0,28

A razão entre o índice tridimensional do LC e o eixo T do LD apresentou valores normais (≤ 6) em todos os participantes: entre 0,7 e 4 (média: 2,3) no grupo central e entre 0,7 e 3,1 (média: 1,9) no grupo controle. Seus valores são demonstrados na tabela 10.

Tabela 10 – Razão entre o índice tridimensional do LC e eixo T do LD – valores médios.

	Grupo central	Grupo controle
Razão LxTxAP (LC)/T (LD)	2,3	1,9

A avaliação das superfícies hepáticas forneceu os seguintes resultados: superfícies lisas em 26 indivíduos (86,7%) no grupo central e 38 (100%) no grupo controle; as superfícies hepáticas foram observadas com irregularidade discreta em quatro participantes (13,3%) do grupo central e nenhum indivíduo (0%) do grupo controle; não se observaram participantes com superfícies nodulares em ambos os grupos. Os percentuais das alterações de superfícies são observados na tabela 11.

Tabela 11 – Parâmetro superfície hepática nos grupos central e controle.

Superfície hepática	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Lisa	26	86,7	38	100
Irregular	4	13,3	0	0
Nodular	0	0	0	0
Total	30	100	38	100

A tabela 12 apresenta os percentuais de alterações do parâmetro superfície hepática, observando-se diferença estatística significativa ($p: 0.031$) para o teste de Fisher.

Tabela 12 - Percentuais das alterações das superfícies hepáticas.

Superfícies hepáticas	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Lisas	26	96,6	38	100
Irregulares	4	3,3	0	0
Total	30	100	38	100

Os bordos hepáticos foram observados com aspecto fino em 25 (83,3%) integrantes do grupo central e em 33 (86,8%) do grupo controle. O aspecto foi arredondado em pelo

menos um dos lobos em cinco (16,7%) indivíduos do grupo central e seis (13,2%) no grupo controle. Não se visibilizaram bordos hepáticos redondos ou rombos em nenhum participante de ambos os grupos. A distribuição da morfologia dos bordos hepáticos nos grupos do estudo são apresentados na tabela 13.

Tabela 13 – Parâmetro bordo hepático: distribuição nos grupos central e controle.

Bordos hepáticos	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Finos (normais)	25	83,3	33	86,8
Arredondados	5	16,7	5	13,2
Redondos (rombos)	0	0	0	0
Total	30	100	38	100

Os percentuais das alterações morfológicas dos bordos hepáticos encontram-se registrados na tabela 14. Não se observa diferença estatística significativa ($p: 0,74$) no teste de Fisher.

Tabela 14 - Percentuais das alterações dos bordos hepáticos.

Bordos hepáticos	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Finos (normais)	25	83,3	33	86,8
Arredondados	5	16,7	6	13,2
Total	30	100	38	100

A ecogenicidade do parênquima hepático demonstrou-se normal, pouco superior à do córtice renal, em 19 (63,3%) participantes do grupo central e 30 (78,9%) do grupo controle. Apresentavam ecogenicidade pouco aumentada, sete (23,3%) indivíduos do grupo central e

cinco (13,1%) do grupo controle. Encontrou-se moderado aumento de ecogenicidade em quatro (13,3%) participantes do grupo central e três (7,9%) do grupo controle. Não se observaram indivíduos com ecogenicidade hepática muito aumentada nos grupos central e controle. A distribuição do parâmetro ecogenicidade do parênquima hepático nos grupos central e controle são demonstradas na tabela 15.

Tabela 15 – Parâmetro ecogenicidade hepática nos grupos central e controle.

Ecogenicidade do parênquima hepático	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Normal	19	63,3	30	78,9
Pouco aumentada	7	23,3	5	13,1
Moderadamente aumentada	4	13,3	3	7,9
Muito aumentada	0	0	0	0
Total	30	100	38	100

A tabela 16 apresenta os percentuais das alterações morfológicas de ecogenicidade. Não se observa no teste de Fisher diferença estatística significativa (p: 0.36).

Tabela 16 - Percentuais de alteração da ecogenicidade do parênquima hepático.

Ecogenicidade do parênquima hepático	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Normal	19	63,3	30	78,9
Pouco aumentada	7	23,3	5	13,1
Moderadamente aumentada	4	13,3	3	7,6
Total	30	100	38	100

Foram observados focos hipocogênicos em fígados de 10 indivíduos com ecogenicidade hepática difusamente aumentada. Esses focos encontravam-se em situação perivesicular, hilar (periportal) e adjacentes ao ligamento falciforme. Esses focos não apresentavam desenho nodular, sendo irregulares na forma e não distorciam os elementos anatômicos adjacentes, sugerindo, portanto, áreas magras em parênquima gordo. Os achados distribuíram-se em sete participantes do grupo central (23,3%), cinco dos quais com pequeno aumento de ecogenicidade e dois com moderado aumento, e em três participantes do grupo controle (7,9%), dos quais dois com pequeno aumento e um com moderado aumento de ecogenicidade. Os percentuais dessa alteração morfológica encontram-se referidos na tabela 17. O teste de Fisher não evidencia diferença estatística significativa ($p: 0.09$).

Tabela 17 - Percentuais de ocorrência de áreas magras em fígado gordo.

	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Focos magros	7	23,3	3	7,9

A heterogenicidade textural, outro parâmetro morfológico do fígado, foi observada em quatro participantes (13,3%) do grupo central, definida como discreto pontilhado ecogênico difusamente distribuído, associado a pequeno aumento de ecogenicidade periportal e a hiperecogenicidade parenquimatosa difusa (leve em dois casos e moderada em dois casos). Este padrão não foi observado em participantes do grupo controle (0%). Não se definiram heterogenicidade grosseira ou nodularidade nos integrantes dos grupos central (0%) e controle (0%). A distribuição dos achados ecotexturais nos grupos central e controle são apresentados na tabela 18. O teste de Fisher não evidencia diferença estatística significativa ($p: 0.16$).

Tabela 18 – Parâmetro ecotextura hepática nos grupos central e controle.

Ecotextura hepática	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Homogenicidade	26	86,6	38	100
Heterogenicidade	4	13,3	0	0
Padrão nodular	0	0	0	0
Total	30	100	38	100

A visibilidade dos ramos venosos supra-hepáticos e portais mostrou-se diminuída em três indivíduos (10%) do grupo central e em dois (5,3%) do grupo controle, todos com moderada acentuação da ecogenicidade parenquimatosa. Observou-se discreta distorção de trajeto em dois (6,7%) indivíduos do grupo central, ambos apresentando irregularidade discreta de superfícies e heterogenicidade textural discreta. Não se observou tal marcador ecográfico em participantes do grupo controle (0%). A tabela 19 apresenta os dados percentuais dessas alterações morfológicas, não se observando diferença estatística significativa ($p: 1.0$) no teste de Fisher.

Tabela 19 - Percentuais de alterações dos aspectos venosos intra-hepáticos.

Parâmetro contornos e visibilidade venosos	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Aspecto venoso normal	25	83,3	36	94,7
Borramento ou diminuição de visibilidade	3	10	2	5,3
Irregularidade	2	6,7	0	0
Total	30	100	38	100

O baço apresentou aspecto homogêneo em todos os indivíduos de ambos os grupos da pesquisa – central: 30 (100%) e controle: 38 (100%) –, não se observando lesões texturais focais. Os aspectos ecotexturais nos grupos central e controle são observados na tabela 20.

Tabela 20 – Parâmetro ecotextura esplênica nos grupos central e controle.

Parâmetro ecotextura	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Homogenicidade	30	100	38	100
Total	30	100	38	100

As dimensões referentes ao eixo longitudinal do baço encontram-se na tabela 21, não se observando no teste de Fisher diferença estatística significativa (p: 0.65).

Tabela 21 - Percentuais de alterações do eixo longitudinal do baço.

Eixo longitudinal do baço	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Normal: ≤ 11 cm	27	90	36	94,7
Aumentado: > 11 cm	3	10	2	5,3
Total	30	100	38	100

Os valores referentes ao volume do baço são apresentados na tabela 22. Não se

observa no teste de Fisher diferença estatística significativa (p: 0.23).

Tabela 22 - Percentuais de alterações do volume esplênico.

Volume esplênico	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Normal: $\leq 300 \text{ cm}^3$	25	83,3	36	94,7
Aumentado: $> 300 \text{ cm}^3$	5	16,7	2	5,3
Total	30	100	38	100

Os valores referentes ao índice esplênico são demonstrados na tabela 23. O teste de Fisher não evidencia diferença estatística significativa (p: 0.17).

Tabela 23 - Percentuais de alterações do índice esplênico.

Índice esplênico	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Normal: ≤ 20	24	80	35	92,1
Aumentado: > 20	6	20	3	7,9
Total	30	100	38	100

Os parâmetros ecográficos do sistema venoso portal demonstraram valores normais de calibre das veias porta e esplênica, de até 1,3 e 0,9 cm, respectivamente, em todos os indivíduos dos grupos central (100%) e controle (100%). Os valores dos calibres venosos portais e esplênicos são demonstrados na tabela 24.

Tabela 24 – Parâmetro calibre venoso das veias porta e esplênica.

Parâmetro calibre venoso	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Veia porta: até 1,3 cm	30	100	38	100
Veia esplênica: até 0,9 cm	30	100	38	100

Avaliando-se ao modo B e ao Doppler colorido, não se observaram alterações sugestivas de trombose portal ou colateralidade nos participantes de ambos os grupos. Igualmente, o fluxo venoso esplênico e portal ao modo Doppler espectral foi considerado normal, hepatopetal, e com velocidades normais – entre 18 e 25 cm/s.

Os participantes dos dois grupos da pesquisa foram classificados segundo pontuação baseada nos trabalho de Lin *et al.* (1993), utilizando-se os escores dos parâmetros: superfície, parênquima, veias internas e índice esplênico. A classificação por escores no parâmetro superfície hepática é apresentada na tabela 25.

Tabela 25 - Classificação por escores - parâmetro superfície hepática.

Superfície hepática	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Lisa = 1 ponto	26	86,7	38	100
Irregular = 2 pontos	4	13,3	0	0
Nodular = 3 pontos	0	0	0	0
Total	30	100	38	100

A classificação por escores no parâmetro ecotextura hepática é apresentada na tabela 26.

Tabela 26 - Classificação por escores - parâmetro ecotextura hepática.

Parâmetro ecotextura hepática	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Homogênea = 1 ponto	26	86,7	38	100
Heterogênea = 2 pontos	4	13,3	0	0
Nodular = 3 pontos	0	0	0	0
Total	30	100	38	100

A classificação por escores no parâmetro veias internas do fígado é apresentada na tabela 27.

Tabela 27 - Classificação por escores. Parâmetro veias internas do fígado.

Veias internas do fígado	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
Lisas = 1 ponto	25	83,3	36	94,7
Borradas = 2 pontos	3	10	2	5,3
Estreitadas = 3 pontos	2	6,7	0	0
Total	30	100	38	100

A classificação por escores no parâmetro índice esplênico é apresentada na tabela 28.

Tabela 28 - Classificação por escores - parâmetro índice esplênico.

Índice esplênico	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
<20 = 1 ponto	24	80	35	92,1
≥20 = 2 pontos	6	20	3	7,9
Total	30	100	38	100

A pontuação dos participantes dos grupos central e controle, segundo a classificação por escores de Lin é demonstrada na tabela 29, observando-se-se diferença estatística significativa no teste de Fisher (p: 0.015).

Tabela 29 – Pontuação dos participantes dos grupos central e controle, segundo classificação por escores.

Pontuação	Grupo central		Grupo controle	
	n	%	n	%
4 e 5 pontos - padrão fino	24	80	38	100
6 e 7 pontos - padrão heterogêneo	4	13,3	0	0
8 a 11 pontos - padrão nodular	2	6,7	0	0

7. DISCUSSÃO

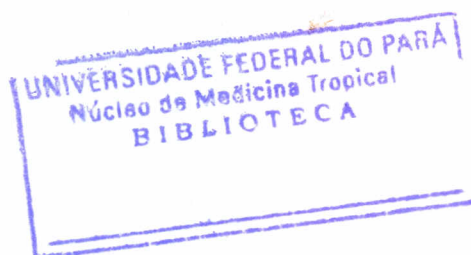
A dificuldade no diagnóstico das infecções crônicas pelo VHC continua sendo um dos principais determinantes da permanência da HVC como importante problema de saúde em todo o mundo. A condição de portador assintomático, parcela predominante na população de infectados pelo VHC, não tem demonstrado expressividade diagnóstica categórica em

exames complementares bioquímicos e imagenológicos de rotina. A ultra-sonografia tem sido utilizada amplamente no diagnóstico de muitas doenças, principalmente no âmbito das patologias abdominais. O acometimento difuso do fígado pode ter expressão neste método em uma parcela dos infectados, motivo pelo qual a presente pesquisa objetivou avaliar a utilidade do ultra-som em detectar os marcadores hepáticos de cronicidade na HVC.

Na casuística apresentada pela presente pesquisa, observou-se pequeno predomínio de doadores do sexo masculino, condição rotineira em banco de sangue, relacionada a fatores como maior acessibilidade ao limiar de peso (pré-requisito dos hemocentros) e as profissões ou ocupações sob estímulo para doação – militares, bombeiros, atletas, etc. A maior participação de homens, presente nos grupos central e controle, não influenciou os resultados da pesquisa de marcadores ecográficos, segundo os conhecimentos epidemiológicos que indicam maior tendência à evolução para as formas crônicas no sexo masculino, contra uma permanência menor do vírus em mulheres jovens e crianças (Bellentani *et al*, 1999).

A distribuição etária da amostra da pesquisa evidenciou predomínio dos indivíduos pré-doadores mais jovens, o que provavelmente repercutiu negativamente na expressividade dos marcadores ecográficos de acometimento difuso e crônico, haja vista o curso lento da evolução da infecção pelo VHC.

Diversas pesquisas relatam que o fator idade determina progressiva alteração dos parâmetros estudados (Hung *et al.*, 2003; Hirata *et al.*, 2001). Este predomínio de doadores jovens é habitual em hemocentros, obviamente pela voluntariedade e consciência de saúde ou sensação de bem-estar, peculiares aos jovens. Por outro lado, os mais idosos, em parcelas crescentes, vão se auto-excluindo como doadores voluntários por experimentarem doenças infecciosas, degenerativas ou crônicas (hipertensão, diabete, artrose) e declínio do vigor físico e voluntariedade. Outro determinante da predominância de jovens terá sido, certamente, o incentivo exercido sobre aquelas profissões ou ocupações chamadas à doação, citadas



anteriormente.

No estudo da morfologia hepática, as dimensões do órgão apresentavam-se normais na maioria dos participantes examinados em ambos os grupos. Foi observado aumento dimensional do fígado, em todos os seus lobos, associado, em todos os casos, a aumento da ecogenicidade parenquimatosa. Achados semelhantes foram citados por Zweibel (1995) e Dietrich *et al.* (1999), os quais correlacionaram tais alterações à esteatose ou degeneração gordurosa do fígado.

A hepatomegalia foi observada em 20% dos indivíduos do grupo central e em 7,9% do grupo controle (seis e três indivíduos, respectivamente), segundo os índices L x AP e tridimensional, obtidos nos lobos direito e esquerdo. O teste t de Student, aplicado a esses índices e ao eixo L do LD não demonstrou diferença com significância estatística entre os participantes dos dois grupos (central e controle). As mensurações do lobo caudado reportaram hepatomegalia (índices L x AP e tridimensional) em 10 e 5,3% dos participantes, respectivamente nos grupos central e controle, porém sem significância estatística.

As razões entre os eixos T dos lobos caudado e direito e entre o índice tridimensional do LC e o eixo T do LD, preconizadas por Harbin *et al.* (1980) e Urdaneta *et al.* (2001), respectivamente, encontravam-se normais nos indivíduos de ambos os grupos, sugerindo proporções mantidas entre os lobos e ausência da associação de aumento do lobo caudado e retração do lobo esquerdo, observada em acometimento crônico com componente fibrótico avançado.

A hiperecogenicidade do parênquima foi observada em 36,7% dos participantes do grupo central (11 indivíduos) e 21,1% do grupo controle (oito indivíduos). Essa alteração teve maior ocorrência no grupo central que no grupo controle, sem significância estatística pela análise do teste de Fisher ($p: 0,36$).

Além da associação de hiperecogenicidade parenquimatosa e hepatomegalia em seis

participantes do grupo central e em três do controle, observou-se a presença de imagens focais hipoeecogênicas, sugestivas de áreas magras em fígado gordo, em sete participantes do grupo central e três do controle. Esses valores correspondem, no grupo central, a 23,3% do total de portadores do VHC e a 63,6% destes com hiperecogenicidade do parênquima hepático. No grupo controle, esses valores correspondem a 7,9% do total da amostra e 37,5% dos participantes soronegativos, com hiperecogenicidade hepática. O teste de Fisher não demonstrou diferença com significância estatística ($p: 0,09$). Dietrich *et al.* (1999) descreveram achados semelhantes, com maior ocorrência do padrão ecográfico sugestivo de esteatose em portadores do VHC com hepatite crônica e de focos magros nesses portadores com padrão esteatótico.

O arredondamento dos bordos hepáticos anteriores, comumente chamado de bordos rombóides, foi observado em 16,7% dos integrantes do grupo central (cinco indivíduos) e em 13,2% dos participantes do grupo controle (seis indivíduos), não se observando diferença estatística significativa ($p: 0,74$) no teste de Fisher. Novamente este aspecto ecográfico esteve associado, em todos os casos de bordo rombóide, a hiperecogenicidade portal e à hepatomegalia, podendo fazer parte do quadro ecográfico de esteatose inespecífica e/ou degeneração gordurosa associada à hepatite. Estes aspectos são concordantes com relatos de diversos pesquisadores (Araújo, *et al.*, 1978; Mark, *et al.*, 1979; Grant, 1992).

A heterogenicidade textural foi observada em 13,3% dos indivíduos do grupo central (quatro participantes) e em nenhum indivíduo do grupo controle. Os casos observados na presente pesquisa também se encontravam associados à hiperecogenicidade difusa do parênquima, marcador ecográfico freqüentemente correlacionado a esteatose, embora a hiperecogenicidade em pontilhado e periportal tenha sido correlacionada ao componente fibrótico da hepatite crônica por alguns autores (Freeman *et al.*, 1990; Zweibel *et al.*, 1995; Furusyo *et al.* 2000; Hirata *et al.* 2001). Não se observaram heterogenicidade grosseira e

padrão nodular na presente pesquisa.

Diminuição da visibilidade das veias supra-hepáticas e dos ramos portais segmentares foi observada em cinco participantes com moderada hiperecogenicidade do parênquima, dos quais três (10%) pertenciam ao grupo central e dois (5,3%) pertenciam ao grupo controle. Este achado pode ocorrer, segundo relatos de alguns autores (Grant, 1992; Dietrich, *et al.* 1999), em associação com esteatose ou fibrose hepática.

Por outro lado, a distorção dos contornos dos vasos (Kage *et al.*, 1997; Kudo *et al.* 2000; Hung *et al.*, 2003), associada a diminuição de sua visibilidade, irregularidade das superfícies do fígado e heterogenicidade textural, pode ocorrer na presença de estágios fibróticos com alguma distorção da arquitetura lobular. Na presente pesquisa, foram observados em dois participantes do grupo central (6,7%), discreta irregularidade de contornos venosos, associados a heterogenicidade textural fina e discreta irregularidade de superfícies, além de hiperecogenicidade parenquimatosa leve em um participante (3,3%) ou moderada em um (3,3%).

Os aspectos dimensionais do baço, no presente estudo, demonstraram esplenomegalia em 10, 16,7 e 20% dos participantes do grupo central, respectivamente nos parâmetros eixo L, volume e índice esplênico, correspondendo a três, cinco e seis indivíduos. Do mesmo modo a esplenomegalia estava presente em 5,3, 5,3 e 7,9% dos indivíduos do grupo controle, correspondendo a dois, dois e três participantes soronegativos para o VHC e sem mecanismo conhecido para o aumento do órgão.

Observa-se, com as mensurações do baço, que o índice esplênico foi superior aos outros dois métodos na detecção de esplenomegalia (eixo L e volume), correspondendo aos achados de Lin *et al.* (1993) e Hung *et al.* (2003). Diferença estatística significativa entre soropositivos (grupo central) e soronegativos (grupo controle) não foi observada nas mensurações dos parâmetros eixo L, volume e índice esplênico (p : 0,65, 0,23 e 0,17,

respectivamente). A esplenomegalia observada no presente estudo não se associou a outros achados de hipertensão portal em nenhum dos participantes examinados.

Não foram observados nos participantes de ambos os grupos, lesões nodulares ou massas no fígado, no baço e demais órgãos e espaços abdominais, bem como ascite, trombose de veia porta, circulação colateral e linfonodomegalias. Litíase vesicular foi observada como achado de exame em dois (6,7%) participantes do grupo central e quatro (7,9%) do grupo controle.

Observou-se na amostra apresentada, que 80% dos participantes do grupo central (24 indivíduos) foram classificados como padrão fino, segundo a sistematização por escores de Lin *et al.* (1993), os quais incluíram os portadores do VHC sem alterações e aqueles com uma alteração isolada, caracterizados por borramento ou diminuição de visibilidade das veias internas do fígado. Esta alteração encontrava-se associada a hiperecogenicidade do parênquima hepático, provável componente esteatótico. Observou-se também aumento isolado e inespecífico do índice esplênico.

Os portadores do VHC classificados no padrão heterogêneo (13,3% - quatro participantes) apresentaram duas ou três alterações associadas – borramento ou irregularidade dos contornos venosos, irregularidade de contorno, heterogenicidade textural e aumento do índice esplênico. Um indivíduo (3,3%) apresentou borramento de contorno venoso e índice esplênico aumentado (seis pontos); outro indivíduo (3,3%) apresentou parênquima heterogêneo e índice esplênico aumentado (seis pontos); e dois participantes (6,7%) apresentaram índice esplênico aumentado, irregularidade de superfície e heterogenicidade textural (sete pontos).

Foram classificados no padrão nodular dois indivíduos do grupo central (6,7%), ambos apresentando irregularidade de superfícies, heterogenicidade textural do parênquima, índice esplênico aumentado e veias internas do fígado com discreto esteitamento (nove

pontos). Embora não apresentassem nodularidade do parênquima ao exame ecográfico, esses participantes foram classificados no padrão nodular, segundo a totalização dos pontos, devendo-se considerar que a ecografia pode não detectar nódulos pequenos, característicos da infecção crônica por VHC em seus estágios transicionais para cirrose e com algum componente fibrótico (Hung *et al.*, 2003; Kage *et al.*, 1997; Kudo *et al.*, 2001; Lefkowitz *et al.*, 1993). O teste de Fisher demonstrou significância estatística ($p: 0,015$) na classificação por escores dos padrões normal (fino) e alterado (heterogêneo e nodular) nos grupos central e controle.

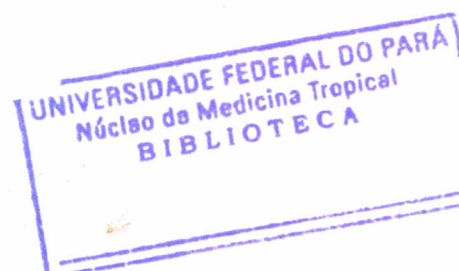
Cinco participantes do grupo controle apresentaram alteração de um parâmetro, isoladamente, na classificação por escores supracitada, alcançando cinco pontos e mantidos no padrão fino. Dois desses indivíduos demonstravam diminuição de visibilidade dos ramos venosos intra-hepáticos associada a hiperecogenicidade do parênquima hepático e três apresentavam índice esplênico aumentado. No primeiro parâmetro a esteatose pode estar envolvida na origem da alteração, observando-se obesidade presente nos dois indivíduos. Os indivíduos com esplenomegalia não apresentavam outros parâmetros alterados, nem referiam condições causais, possivelmente relacionadas à alteração.

8 CONCLUSÕES

1. A ultra-sonografia abdominal pode contribuir para o diagnóstico das formas crônicas de hepatite e cirrose, em uma parcela dos infectados pelo VHC com evolução de longa duração. Naqueles com manifestações clínicas de hepatite crônica, cirrose e suas complicações, o ultra-som desempenha papel diagnóstico evidente. Na avaliação dos portadores assintomáticos – interesse central da presente pesquisa -, o método tem tido sua aplicabilidade avaliada e

sistematizada em estudos mais recentes. Os resultados obtidos demonstraram achados ecográficos em 20% dos participantes do grupo central (seis indivíduos), os quais foram classificados nos padrões heterogêneo e nodular da sistematização de Lin *et al.* (1993) – quatro (13,3%) e dois casos (6,7%), respectivamente, demonstrando diferença estatística significativa.

2. A amostra incluída na pesquisa evidenciou predomínio das faixas etárias mais jovens, característica habitual em hemocentros, o que pode ter minimizado os achados de marcadores ultra-sonográficos de acometimento hepático crônico, haja vista que as alterações de hepatite crônica e cirrose podem exigir longo tempo – 20 a 30 anos - para suas manifestações.
3. Hepatomegalia e hiperecogenicidade parenquimatosa do fígado foram os marcadores ecográficos mais encontrados, em ambos os grupos da pesquisa, porém sem diferença estatisticamente significativa. O aumento do conteúdo gorduroso no hepatócito, em condições normais (obesidade não-mórbida) ou patológicas é, provavelmente, o responsável pela referida alteração. Os componentes inflamatório e fibrótico são outros fatores que podem contribuir para a hiperecogenicidade do parênquima hepático, mecanismos, porém, não avaliados na presente pesquisa.
4. Heterogenicidade textural, irregularidade de superfícies hepáticas, focos magros em fígado gordo, alterações de visibilidade de ramos venosos intra-hepáticos e esplenomegalia foram outros parâmetros mais encontrados no grupo central, porém sem diferença estatisticamente significativa.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTI, A.; CHEMELLO, L.; CAVALETTO, D. Antibody to hepatitis C virus and liver disease in volunteer bloody donors. **Annals of Internal Medicine**, v.254, n.655, p.1010-2, 1991.
- ALMEIDA, J.R.S.; NISHIMURA, N.F.; YAMANAKA, A.; SOARES, L.C. Características clínico-epidemiológicas e diagnósticas do carcinoma hepatocelular (CHC) em Campinas-SP, com ênfase na lesão pequena (small). **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v.17 (supl), p.93, 1998.
- ALTER, M.; MARGOLIS, H.S.; KRAWCZNSKY, K. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. **New England Journal of Medicine**, v.327, n.1899, p.905, 1992.
- ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C in the west. **Seminars in Liver Disease**. New York, v.15, n.1, p.5-14, 1995.
- ALVES, V.A.F.; GAYOTTO, L.C.C. Imuno-histoquímica das hepatites por vírus. In **Recentes Avanços em Hepatites**. Mendes, T.F. & Pittela, A.M., eds. Fundo Editorial BIK, p.19-30, 1993.
- AMARAL, I.S.A.; MIRANDA, E.C.B.M.; MAUÉS, L.J.M.P.; BARBOSA, M.S.B.; CONDE, S.R.S.; SOARES, M.C.P.; ARAÚJO, M.; PINEIRO, C.N.P. Avaliação etiológica em 172 casos de doença hepática crônica em um hospital geral, Belém, Pará. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**. São Paulo, v.14, n.4, p.174, 1995.
- ARAÚJO, L.M.B.; SANTIAGO, R.; OLIVEIRA, D.S.A.; NUNES, D.S. Esteatose hepática em mulheres obesas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.42, n.6, p.456-60, 1998.
- BARBARO, B.; MANFREDI, R.; BOMBARDIERI, G.; VECCHIO, F.M.; PALAZZONI, G.; MANCINI, A.P.; DALL'ARGINE, S.; MARANO, P. Correlation of MRI liver

- volume and Doppler sonographic portal hemodynamics with histologic findings in patients with chronic hepatitis C. **Journal of Clinical Ultrasound**, v.28, n.9, p.461-8, nov-dez 2000.
- BARDI-S., A.; SAPUNAR-PERIC, J.; OKSENBERG-REISBERG, D.; PONIACHIK-TELLER, J.; FERNÁNDEZ-A, M.; PAOLINELLI-GRUNERT, P.; OROZCO-S, R.; BIAGINI-ALARCON, L. Ecotomografía Doppler arterial intrarrenal en pacientes cirróticos con ascitis, con y sin síndrome hepatorenal. **Revista Médica del Chile**, v.130, n.2, p.173-80, fev 2002.
 - BELLENTANI, S.; POZZATO, G.; SACCOCCIO, G.; CROVATTO, M.; CROCÈ, LS. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. **Gastroenterology**, London, v.44, n.6, p.874-80, jun 1999.
 - BENSABHAT, G.; CARTÁGENES, P.R.B.; DIAS, L.B.; CRESCENTE, J.A.B.; MIRANDA, E.C.B.M. Hepatites por vírus. In: LEÃO, R.N.Q., coord. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico**. Belém: Cejup: UEPA: Instituto Evandro Chagas, 1997, p.313-43.
 - BIANCHI, L. Liver biopsy interpretation in hepatitis. Part II : Histopathology and classification of acute and chronic viral hepatitis. Differential diagnosis. **Pathological Researches Practices**, v.178, p.180-213, 1983.
 - BLESTERS, D.; MAUSER-BUNSCHOTEN, E.P.; REESINK, H.W. Sexual transmission of hepatitis C virus. **The Lancet**, v.342, p.210-1, 1993.
 - BLUM, H.E. Does hepatitis C virus cause hepatocellular carcinoma? **Hepatology**. St Louis, v.19, n.1, p.251-4, 1994.
 - BLUMBERG, B.S.; ALTER, H.J.; VINISH, S. A "new" antigen in leukemia sera. **Journal of the American Medical Association**, v.141, p.541-6, 1965.

- BLUMBERG, B.S.; SUTNICK, A.I. & LONDON, W.T. Australia antigen and hepatitis. **Journal of the American Medical Association**, v.207, p.1895-6, 1969.
- BOTTS, K.P.; LUDWIG, J. CHRONIC HEPATITIS. An update on terminology and reporting. **American Journal of Surgical and Pathology**, v.19, p.1409-17, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde-ANVISA. Regulamentação de procedimentos hemoterápicos. Resolução RDC nº: 343 de 13/12/2002. Diário Oficial da União, 17/01/2003.
- BRÉCHOT, C. Hepatitis C vírus genetic variability : clinical implications. **American Journal of Gastroenterology**, v.89, p.S41-S47, 1994.
- BROWN, J. Hepatitis C: the structure and biology of the virus and diagnosis tests. **Journal of Infectology**, v.30 p.95-101, 1995.
- CACOUB, P.; RENOUE, C.; ROSENTHAL, E. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. **Medicine**, v.79, p.47, 2000.
- CARR, B.I.; FLICKINGER, J.C.; LOTZE, M.T. Hepatobiliar cancers. In : DE VITA, VICENT, T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. **Cancer : Principles and Practice of Oncology**. 5ª ed. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1997. p.1087-1113.
- CARRILHO, F.J. Fígado. In : **Manual de Gastroenterologia**. PRADO, J. (ed). São Paulo, Roca, 1993, p.285-375.
- CARRILHO, J.F.; ALVES, V.A.F.; GAYOTO, L.C.C.; SILVA, L.C. Carcinoma hepatocelular. Aspectos etiopatogênicos, clínicos e diagnósticos. In SILVA, L.C. **Hepatites Agudas e Crônicas**. 2ª ed. São Paulo: Sarvier, 1995. p.299-309.
- CASTAÑO, G.; VIUDEZ, P. CARLEVARO, O.; OCAMPO, C.; ZANDALAZINI, H.; RICCITELLI, M.; SOOKIAN, S.; FRIDER, B. Evaluación de la respuesta a propranolol por cateterismo y ecografía doppler en pacientes con cirrosis. **Acta Gastroenterologica Latinoamericana**, n.28940, p.291-7, 1998.

- CATURELLI, E.; CASTELLANO, L.; FUSILLI, S. Coarse nodular US pattern in hepatic cirrhosis: Risk for hepatocellular carcinoma. **Radiology**, v.226, p.691-7, 2003.
- CHILD, C.; TURCOTTE, J. Surgery and portal hipertension. In : Child, C. Ed. **The Liver and Portal Hipertension**. Philadelphia: W.B. Sanders, 1964. p.50-1.
- CHAIRMAN, F.G. Genetic diversity of hepatitis C virus: implications for pathogenesis, treatment e prevention. **The Lancet**, v.345, p.562-66, 1995.
- CHOO, Q.L.; KOU, G.; WEINER, A.J. et al. Isolation of small c-DNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v.244, p.359-61, 1989.
- COELHO, H.S.M.; LEITE, N.; TAVARES, G.; ROTMAN, V.; MARTINS, S.; SALGUEIRO, E.; PANNAIN, V.; CANCELA, L. Carcinoma hepatocelular (CHC) relacionado ao vírus da hepatite C (HCV). **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**. São Paulo, v.16, n.5, p.203, 1997.
- CRAWFORD, J.M. Fígado e vias biliares In : COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L.; SHOEN, F.J. **Robbins Patologia Estrutural e Funcional**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.743-805.
- COUINAUD, C. **Le foie: etudes anatomiques et chirurgicales**. Paris: Mason, 1957.
- DAVIS, G.L. Chronic Hepatitis. In : KAPLOWITZ, N., editor. **Liver and Biliary Disease**, ed 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p.327-337.
- DAZZA, M.C.; MENESES, L.V.; GIRARD, P.M.; VILLAROEL, C.; BRÉCHOT, C.; LAROUZÉ, B. Hepatitis C virus antibody and hepatocelullar carcinoma. **The Lancet**, London, v.335, n.8699, p.1216, 1990.
- DE BAC, C.; STROFFOLINI, T.; GAETA, G.B.; TALIANI, G.; GIUSEPPE, G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma : a multicenter italian study. **Hepatology**, St Louis, v.20, n.5, p.1225-30, 1994.

- DE GROOTE, J.; DESMET, V.J.; GEDIGK, P. A classification of chronic hepatitis. **The Lancet**, v.2, p.626-8, 1968.
- DIAS, L.B.; MORAES, M.A.P. Hepatite de lábrea. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v.15. p.86-93, 1973.
- DIETRICH, C.F.; STRTYJEK-KAMISKAN, D.; TEUBER, G.; LEE, J.H.; CASPARY, W.F.; ZEUZEN, S. Perihepatic lymph nodes as a marker of antiviral response in patients with chronic hepatitis C infection. **American Journal of Roentgenology**, v.174, n.3, p.699-704, mar 2000.
- DIETRICH, C.F.; WEHRMANN, T.; ZEUZEN, S.; BRADEN, B.; CASPARY, W.F. LEMBCKE, B. Analysis of hepatic echo patterns in chronic hepatitis C. **Ultraschall Medical**, v.20. n.1, p.9-14, fev 1999.
- DIETRICH, C.F.; ZEUZEM, S. Sonographic detection of perihepatic lymph nodes: technique and clinical value. **Zeitung Gastroenterolog**, v.37, n.2, p.141-51, fev 1999.
- DILEIO, A.; CESTARI, C.; LOMAZZI, A. Diagnosis with sonographics study of the liver surface. **Radiology**, v.172, p.389, 1989.
- DORRUCCI, M.; PEZZOTTI, P.; PHILLIPS, A.N. Co-infection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to Aids. **Journal of Infectious Diseases**. v.172(6). p.1503-8, 1995.
- DUARTE, M.I.S.; OLIVEIRA, M.S. Hepatites Virais: Patologia. In : VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2^a ed. São Paulo: Atheneu, 2002. Volume 1. 348-52.
- EASL Internacional Consensus Conferenses on hepatitis C. Consensus Statement. **Journal of Hepatology**, Compenhagen, v.30, p.956-961, 1999.

- FARCI, P.; PURCELL, R.H. Natural history and experimental models in: Zuckerman, A.J.; Thomas, H.C. (Editors). **Viral hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management**. Churchill Livingstone. Edinburgh. p.241-67, 1993.
- FARCI, P.; SHIMODA, A.; COIANA, A.; DIAS, G.; MELPODER, J.C.; STRAZERA, A.; CHIEN, D.Y.; MUNOZ, S.J.; BALESTRIERI, A.; PURCEL, R.H.; ALTER, H.J. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the quasispecies. **Science**, v.288, p.339-44, 2000.
- FERNANDES-A, M.; CHESTA-R, J.; JIRON-V, M.I. Cirrosis hepatica e hipertension portal: medicion non invasiva del flujo sanguineo de la vena porta con doppler-duplex. **Revista Medica del Chile**, v.119, p.524-9, 1991.
- FOCACCIA, R. Hepatites Virais: Profilaxia. In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. v.1. p.401-6.
- FOCACCIA, R. Hepatite Virais: Quadro clínico das Formas Agudas. In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. v.1, p.289-91.
- FOCACCIA, R.; MARTINS, D.I.; MARAZATO, F. Hepatites Virais: Insuficiência Hepática Aguda Grave (Hepatite Fulminante). In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. v.1, P.291-97.
- FOCACCIA, R.; OLIVEIRA, U.B. Hepatites Virais: Atualização terapêutica da hepatite pelo vírus da hepatite C. In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. v.1, P.377-8.
- FOCACCIA, R.; SOUZA, F.V. Hepatites Virais: Hepatite C. In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. v.1, p.317-25.

- FREEMAN, M.P.; VICK, C.W.; TAYLOR, K.J.W. Regenerating nodules in cirrhosis: sonographic appearance with anatomic correlation. **American Journal of Radiology**, v.155, p.1227-31, 1990.
- FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ, PROGRAMA DE HEPATOPATIAS CRÔNICAS. **Relatório de Atividades. Exercício 1998**, Belém-Pará, p.12.
- FURUSYO, N.; HAYASHI, J.; KANAMOTO-TANAKA, Y.; ARIYAMA, I.; ETOH, Y.; SHIGEMATSU, M.; KASHIWAGI, S. Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus Viremia : a prospective 10-years study. **Digestive Diseases and Science**, v.45, n.11, p.2221-8, nov 2000.
- GONÇALVES, F.L.; STUCCHI, R.S.B.; PAPAORDANOU, P.M.O.; PAVAN, M.H.P.; GONCALES, N.S.; PINHO, R.R. Elevated alanine aminotransferase (ALT) in blood donors: an assessment of the main associated conditions and its relationship to the development of hepatitis C. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.40, n.4, p.219-24, 1998.
- GONÇALVES, C.S.; ZAGO-GOMES, M.P.; PEREIRA, F.E.L. Aspectos epidemiológicos de 190 casos de carcinoma hepatocelular diagnosticados em Vitória, ES. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v.6, n.5, p.165, 1997.
- GONÇALVES, e.g.; FERREIRA, M.S.; CARVALHO, A.M. Avaliação do método ultrasonográfico na avaliação da hipertensão portal : análise de 30 casos. **Revista da Imagem**, v.8, p.57-64, 1986.
- GORKA, W.; GORKA, T.S.; LEWALL D.B. Doppler ultrasound evaluation of advanced portal vein pulsatility in patients with normal echocardiograms. **European Journal of Ultrasound**, v.8, n.2, p.119-23, nov 1998.

- GOSINK, B.B.; LEYMASTER, C.E. Ultrasonic determination of hepatomegaly. **Journal of Clinical Ultrasound**, 1981;9:37-41.
- GRANATO, C.F.H. Hepatites Virais: Diagnóstico Laboratorial Específico in Veronesi R, Focaccia R. **Tratado de Infectologia**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002. Volume 1. 358-60.
- GRANT, E.G. Liver. In: Mittelstaedt, C.A. **General Ultrasound**. New York : Churchill Livingstone, 1992. p.172-248.
- GRECH , D.; LEE. W.; COREY, L. Use of aminotransferase, hepatitis C antibody and hepatitis C polymerase chain reaction RNA assays to establish the diagnosis of hepatitis C virus infection in a diagnostic virology laboratory. **Journal of Clinical Virology**, v.8. p.2145-9, 1992.
- HAYASHI, J.; NAKASHIMA, K.; KAJIYAMA. W.; NOGUCHI, A.; MOROFUJI, M.; MAEDA, Y.; KASHIWAGI, S. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodiálisis patients. **American Journal of Epidemiology**, v.134, p.651-7, 1991.
- HEINTGES, T.; WANDS, J. hepatitis C virus: Epidemiology and transmission. **Hepatology**, St Louis, v.26, n.3, p.521-6, 1997.
- HIRATA, M.; AKBAR, S.M.; HORIIKE, N.; ONJI, M. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. **Europeen Journal of Clinical Investigations**, v.31(6), p.528-35, jun 2001.
- HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. **Hepatology**, St Louis, v.26, n.3, p.15s-20s, 1997.
- HOUGHTON, M. Hepatitis C virus. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M. **Fields Virology**. 3rd ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publish, 1996, p.1035-55.

- HOUGHTON, M.; WEINER, A.; HAN, J.; KUO, G.; CHOO, Q-L. Molecular biology of hepatitis C virus : Implication for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology**, v.14, n.2, p.381-8, 1991.
- HUNG, C.H.; LU, S.N.; WANG, J.H.; LEE, C.M.; CHEN, T.M.; TUNG, H.D.; CHEN, C.H.; HUANG, W.S.; CHANGCHIEN, C.S. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnoses of hepatitis B and C virus-related cirrhosis. **Journal of Gastroenterology**, v.38, n.2, p.153-7, 2003.
- HURTZ, A.B.; RUBIN, C.S.; COOPER, H.S. Ultrasound findings in hepatitis. **Radiology**. v.136, p.71, 1980.
- IWARSON, S.; NORKRANS, G.; WEJSTAL, R. Hepatitis C : natural history od unique infection. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.20, n.5 p.1371-70, 1995.
- JENKINS, P.J.; WILLIAMS, R. Fulminant viral hepatitis. **Clinical of Gastoenterology**, v.9, n.1, p.170-89, 1980.
- KAGE, M.; SHIMAMATSU, K.; NAKASHIMA, E.; KOJIRO, M.; INOUE, O.; YANO, M. Long-term evolution of fibrosis from chronic hepatitis to liver cirrhosis in patients with hepatitis C : morphometric analysis of repeated biopsies. **Hepatology**, v.25, p.1028-31, 1997.
- KAKUMO, S.; YOSHITA, K.; TANAKA, A. A long-term carriage of hepatitis C virus with normal aminotransferase after interferon treatment in patientes with cronic hepatitis C. **Journal of Clinical Virology**. v.41. p.65-70, 1993.
- KATO, N.; YOSUKA, O.; HOSODA, K.; ITO, Y.; OTHO, M.; OMATA, M. Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction : increase of virus in advanced liver disease. **Hepatology**, St Louis, v.18, n.1, p.16-20, 1993.

- KAWASAKI, T.; ITANI, T.; MIMURA, J.; KOMORI, H. Portal venous volume; in vivo measurement by time-domain color-velocity imaging. **Ultrasound in Medicine and Biology**, London, v.25, n.6, p.915-21, jul 1999.
- KEW, M.C. Tumors of the liver. In : ZAKIN, D. & BOYERT, T.D. **Hepatology. A Textbook of Liver Disease**. 3^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996, p.1513-64.
- KIYOSAWA, K.; SODEYAMA, T.; TANKA, E. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. **Annals of Internal Medicine**, v.115, p.367-69, 1991.
- KOBAYASHI, K.; HASHIMOTO, E.; LUDWIG, J. Liver biopsy features of acute hepatitis C compared with A, B and non-A, non-B, non-C. **Liver**. v.13. p.69-73, 1993.
- KREMKAU, F.W.: Principles and instrumentation. In : Merrit, C.R.B. **Doppler Color Imaging**, New York : Churchill Livingstone, 1992, p.7-60.
- KRUGMAN, S.; GOCKE, D.J. Viral Hepatitis. **Series Major Problems in Internal Medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1972. v.15.
- KUDO, M.; YAMAMOTO, K.; OKABE, S.; FUKUNAGA, T.; KAWASAKI, T.; ITANI, T. The role and limitation of diagnostic imaging from the view of multicenter study. In : Asakura, k. & Nakasawa, S. Editors. Digestive apparatus. 2000. Proceedings of 86th meeting of the japans Society of gastroenterology. Tochio: Japanese Medical Center, 2001, p.106-9.
- KUO, G.; CHOO, Q.L.; ALTER, H.J.; GITNICK, G.L.; REDKER, A.G.; PURCEL, R.H.; MIYAMURA, T.; DIENSTAU, J.L.; ALTER, M.J.; STEVENS, C.E. An assay for circulating antibodies to a major ethiologic virus of human Non-A Non-B hepatitis. **Science**, Washington, v.244, n.4902, p.362-4, 1989.
- KUTCHER, R.; SMITH, G.S.; SEN, F.; GELMAN, S.F.; MITSUDO, S, THUNG, S.N.; REINUS, J.F. Comparison of sonograms and liver histology findings in patients with

- chronic hepatitis C virus infection. **Journal of Ultrasound in Medicine**, n.17, p.321-5, mai 1998.
- LAFORTUNE, M.; MADORE, F.; PATRIQUIN, H.; BRETON, G. Segmental anatomy of the liver: a sonographic approach to the Couinaud nomenclature. **Radiology**, v.181, p.443-8, 1991.
 - LEEVY, C.M.; POPPER, H. & SHERLOCK, S. (Criteria committee). Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature. Diagnostic criteria and prognosis. **Raven Press**, New York, 1994.
 - LEEVY, C.M.; SHERLOCK, S.; TYGSTRUO, N. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature. Diagnostic criteria and prognosis. **Raven Press**, New York, 18^A, 1994.
 - LEFKOWITZ, J.H.; SCHIFF, E.R.; DAVIS, G.L.; PERILLO, R.P.; LINDSAY, K.; BODENHEIMER, H.C. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. **Gastroenterology**, v.104, p.595-603, 1993.
 - LIANG, T.J.; JEFFERS, L.; REDDY, R.K. Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: the role of hepatitis C and E viruses. **Gastroenterology**, v.104, p.556-62, 1993.
 - LIN, D.Y.; SHEEN, I.S.; CHIU, C.T.; LIN, S.M.; KUO Y.C.; LIAW, Y.F. Ultrasonographic changes of early liver cirrhosis in chronic hepatitis B : a longitudinal study. **Journal of Clinical Ultrasound**, v.21, p.303-8, 1993.
 - LINO, S.; KOMATA, M.; KUMADA, H. Quantification of HCV RNA by branched-DNA probe assay. **Journal of Medical Pharmacologic Science**, v.2, p.727-34, 1993.
 - LOSOWSKY, M.S. The clinical course of viral hepatitis. **Clinical Gastroenterology**, v.9, p.3, 1980.

- MACIAS-RODRIGUES M.; REDÓN-UNCETA, P.; MARTINEZ-SIERRA, C. Prognostic usefulness of ultrasonographic signs of portal hipertension in patients with child-Pugh state A liver cirrhosis. **American Journal of Gastroenterology**, v.94, p.3595-600, 1999.
- MADDLEY, W.C.; SCHIFF, E.; GROUSE, L.D. HCV infection: epidemiology, diagnosis and treatment. **The University of Texas Southwestern at Dallas**, outubro 1995.
- MAIN, J. Hepatitis C: clinical aspects. **Journal of Infectiology**, v.30, p.1103-106, 1995.
- MARKS, W.M.; FILLY, R.A.; CALLEN, P.W. Ultrasonic anatomy of the liver: a review with news applications. **Journal of Clinical Ultrasound**, v.7, p.137-146, 1979.
- MATSUI, O.; KADOYA, M.; KAMEYAMA, T. Adenomatous hiperplastic nodules in the cirrhotic liver : diferentiation from hepatocellular carcinoma with MR imaging. **Radiology**, v.173, p.123-6, 1989.
- MCLINDON, J.P.; PAVER, W.K.; MCMAHON, R.F.T. An algorithm to predict hepatitis C virus related chronic liver disease in asymptomatic blood donors (abstract). **Journal of Hepatology**, v.21 (suppl. 1) n.S31, 1994.
- MCOMISH, F.; YAP, P.L.; DOW, B.C. Geographical distribution of hepatitis C genotypes in blood donors: a international colaborative study. **Journal of Clinical Microbiology**. v.32. p.884-92, 1994.
- MELLO, W.A.; COELHO H.S.M.; MOREIRA, D.M. Correlação dos aspectos ultrasonográficos com a classificação clínica de Child na cirrose hepática. **Radiologia Brasileira**, v.31, n.2, p.83-92, 1998.
- MERRIT, C.R.B. Abdomen. In : MERRIT, C.R.B. **Doppler Color Imaging**. New York : Churchill Livingstone, 1992, p.141-94.

- MERRIT, C.R.B. Física do Ultra-som. In : RUMACK, C.M.; WILSON, S.R.; CHARBONEAU, J.W. **Tratado de Ultra-sonografia Diagnóstica**. 2ª ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1999, v.1, p.3-29.
- MIRANDA, E.C.B.M.; BENSABATH, G.; SOARES, M.C.P.; AMARAL, I.S.A.; MÓIA, L.J.P.; CONDE, S.R.S.; BARBOSA, M.S.; ARAÚJO, M.; PINHEIRO, C.C.N. Pesquisa do ácido nucléico viral HBV-DNA, HCV-RNA por PCR em pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) na Amazônia oriental. **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v.17 (supl), p.95, mai 1998.
- MIRANDA, E.C.B.M.; BENSABATH, G.; SOARES, M.C.P.; AMARAL, I.S.A.; MÓIA, L.J.P.; CONDE, S.R.S.; BARBOSA, M.S.; DA CRUZ, E.R.M. Estudo clínico-epidemiológico em carcinoma hepatocelular na Amazônia oriental. **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v.16, n.5, p.165, set-out 1997.
- MITTELSTAEDT, C.A. Spleen. In: MITTELSTAEDT, C.A. **General Ultrasound**. New York : Churchill Livingstone, 1992. p.657-704.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Consensus Development Conference. Management of hepatitis C. 2002, **Hepatology**, v.36, n.5, p.1-252.
- NEEDLEMAN, L.; KRATZ, A.B.; RIFKIN, M.D.; COOPER, H.S.; PASTO, M.E.; GOLDBERG, B.B. Sonography of diffuse benign liver disease : accuracy of pattern recognition and grading. **American Journal of Radiology**. v.146, p.1011-5, 1986.
- NIEDERAU, C.; SONNENBERG, A. Liver size evaluated by ultrasound: ROC curves for hepatitis and alcoholism. **Radiology**, v.153, p.503, 1984.
- OHTO, H.; TERAZAWA, S.; SASAKI, N. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. **New England Journal of Medicine**, v.330, p.744-50, 1994.

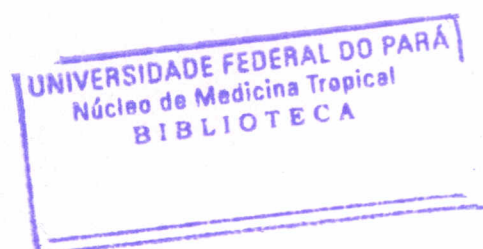
- OKUDA, K.; KOJIRO, M.; HIROAKI, O. Neoplasms of the liver. In : SCHIFT, L. & SCHIFT, E.R. **Diseases of the Liver**. 7^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993. p.1236-96.
- OTEBAYO, J.A.; OLA, S.O.; ANGULOYE, A.M. Hepatics ultrasonographics findings in nigerians with acute icteric hepatitis. **Nigerian Journal of Medicine**, v.10, n.3, p.130-1, 2001.
- PICAGLIA, F.; GAIANI, S.; CALDERONI, D.; DONATI, G.; CELLI, N.; GRAMANTIERI L.; CRESPI, C.; BOLONDI, L. Influence of liver fibrosis on hepatic artery Doppler resistance index in chronic hepatitis of viral origin. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v.36, n.6, p.647-52, jun 2001.
- PITELLA, A.M.; SETTE JUNIOR, H.; CHEINQUER, H.; FERRAZ M.L.G. Uniformização de política nacional para tratamento das hepatites crônicas virais B e C. in : I SIMPÓSIO NACIONAL DE ATUALIZAÇÃO EM HEPATITES. 1., 1995, São Paulo. **Anais**, São Paulo, 1995, p.3-11.
- POPPER, H.; SHAFFNER, F. The vocabulary of chronic hepatitis. **New England Journal of Medicine**, v.824, p.1554-6, 1971.
- SANDFORD, N.; WALSH, P.; MATIS, C. Is ultrasonography useful in assessment diffuse parenchymal liver disease? **Gastroenterology**, v.89, p.186-191, 1985.
- SCHEUER, P. Classification of chronic viral hepatitis. A need for reassessment. **Hepatology**, v.13, p.372-4, 1991.
- SERENO, S.; TOCCACELI, F.; RUSO, V.; IACOMI, F.; ZARDI, E.M.; LAGHI, V. Doppler sonography measurement of portal blood flow velocity after glucagon injection in patients with chronic HCV infection. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v.27, n.5, p.723-6, mai 2001.

- SHEMELO, L.; ALBERTI, A.; ROSE, K.; SIMMONDS, P. Hepatitis C serotype and response to interferon therapy. **New England Journal of Medicine**. v.330. p.193, 1994
- SHERLOCK, S.D. Hepatitis chronic C. **Disease of Month**, 3 march 1994.
- SHERLOCK, S. & DOOLEY, J.(eds.). **Diseases of the Liver and Biliary System**. 9th ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1993. p.260.)
- SHIBATA, M.; MORIZANE, T.; UCHIDA, T.; YAMAGAMI, T.; ONOZUKA, Y. NAKANO, M.; MITAMURA, K.; UENO, Y. Irregular regeneration of hepatocytes and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis and ccirrhosis with hepatitis-C-virus infections. **The Lancet**, v.351, n.9118, p.1773-7, jun 1998.
- SIMMONDS, P. Variability of hepatitis C virus. **Hepatology**. v.21. p.570-83, 1995.
- SIMMONDS, P.; ALBERTI, A.; ALTER, H.J. A proposed system for the nomeclature of hepatitis C genotypes. **Hepatology**. v.19. p.1321-4, 1994.
- SIMMONDS, P.; HOLMES, E.C.; CHA, T.A. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by philogenetics analysis of NS-5 region. **Journal of General Virology**, v.74, p.2391, 1993.
- SILVA, L.C.; CARRILHO, F.J. Hepatites Virais: Formas Evolutivas e Crônicas. In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 2^a ed. São Paulo: Atheneu, 2002. v.1, p.297-30.
- SILVA, L.C.; CARRILHO, F.J.; PIETRO, A. Hepatitis crónica en São Paulo, Brasil. Datos generales y formas clinicas. **Gastroenterology and Hepatology**, v.9, p.340-3, 1986.
- SOARES, M.C.P.; BENSABATH, G.; CARTAGENES, P.; COSTA,M.F.; COSTA, J.R.M.; PEREIRA, L.M.C.M. Prevalência de anticorpos para o vírus da hepatite C em doadores de sangue no Estado do Pará, in: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL. 29, Fortaleza, 1993. **Anais**. Fortaleza, 1993. p.156.

- SORESI, M.; CARROCCIO, A.; AGATE, V.; BOMFISSUTO, G.D.; MAGLIARISI, C.; FULCO, M.; MONTALTO, G. Evaluation by ultrasound of abdominal lymphadenopathy in chronic hepatitis C. **American Journal of Gastroenterology**, v.9492, p.497-501, fev 1999.
- SUÁREZ-MORÁN, E.; OCAMPO-LOPES, C.; GALO-FERNÁNDEZ, M.; LÓPEZ-ATZIN, F.X.; CHÁVEZ-RIOS, R.; LÓPEZ-MOCTEZUMA, S.; CARDOSO-BARRÓN, E. Correlación ultrasonográfica y endoscópica de hipertensión porta. **Revista Mexicana de Radiología**, v.47, n.3, p.103-5, jul-set 1993.
- TAKASE, S.; TSUTSUMI, M.; KAWAHARA, H. The alcohol-altered liver membrane antibody and hepatitis C infection in the progression of alcoholic liver disease. **Hepatology**. v.17. p.9-13, 1993.
- TOCHIO, H.; KUDO, M.; NISHIUMA, S.; OKABE, Y. Intrahepatic spontaneous retrograde portal flow in patients with cirrosis of the liver : reversal by food intake. **American Journal of Roentgenology**, New York, v.177, n.5, p.1109-12, nov 2002.
- TONG, M.J.; EL-FARRA, N.; REIKES, A.R.; CO, R.L. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.332, n.22, p.1463-6, 1995.
- UCHIDA, T.; SHIKATA, T.; TANAKA, E.; KIYOSAWA, A. Immunoperoxidase staining of hepatitis C virus in formalin-fixed, parafin-embedded needle liver biopsies. **Virchows Archives**. v.424. p.465-9, 1994.
- URDANETA, C.; RODRIGUES, M.; VEITIA, G.; PERMALETE, B.; MALAVER, M.; KHASSALE, M.; NARDULLI, G.; POLEO, J.R. Valor de la medición tridimensional del lóbulo caudado em el diagnostico de cirrosis por ultrasonido. **GEN Revista Sociedad Venezolana de Gastroenterologia**, v.45, n.3, p.167-9, 1991.

- VANDERBORGHT, B.O.; REIS, A.M.; ROUZRE, C.D. Prevalence of anti-hepatitis C Virus in the blood donor population of Rio de Janeiro. **Vox Sang** (Basel), v.65, p.125, 1993.
- VENTO, S.; CAINELLI, F.; MIRANDOLA, F. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. **The Lancet**, v.347, p.92-93, 1996.
- VENTO, S.; GAROFANO, T.; DI PERRI, G. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. **The Lancet**, v.337, p.1183-7, 1991.
- VEZOZO, D.C.P.; ROCHA, D.C.; CERRI, G.G. Fígado. In Cerri, G.G. & Rocha, D.C. Ed. **Ultra-sonografia Abdominal**. São Paulo: Sarvir, 1993. p.61-3.
- WEIL, F., ed. **Ultrasound Diagnosis of Digestive Diseases**. 3ª ed., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990, p.648.
- WEINER, A.J.; GEYSEN, H.M.; CHISTOPHERSON, G. Evidence for immune selection of hepatitis C virus putative envelope glycoprotein variants: potencial role in chronic HCV infections. **Proc National Academy of Science of USA**, v.89, p.3468-3472, 1992.
- WITHERS, C.E.; WILSON, S.R. O Fígado. In: Rumack, C.M.; Wilson S.R.; Charboneau, J.W. **Tratado de Ultra-sonografia Diagnóstica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. v.1, p.73-130.
- YAMADA, R.M.; ANTUNES, M.M.C.; CARDOSO, S.R.; SERVIDONI, M.F.C.P.; HESSEL, G. Trombose de veia porta em crianças: estudo clínico e laboratorial de 26 casos. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.36, n.1, p.49-53, jan-mar 1999.
- YAMANAKA, A. **Contribuição da ultra-sonografia no diagnóstico das doenças hepáticas difusas crônicas**. 1992, 108f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1991.

- YANO, M.; YATSUHASHI, H.; INOUE, O.; HOGA, M. Epidemiology of hepatitis C virus in Japan : role in chronic liver disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v.6, n.1, p.331-5, 1991.
- ZIGNEGO, A.L.; MACCHIA, D.; MONTI, M. Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus. **Journal of Hepatology**, v.15, p.382, 1992.
- ZUCKERMAN, A.J. Alpha bet of hepatitis viruses. **Lancet**. v.341. p.558-9, 1996.
- ZWEIBEL, W.J. Sonographic diagnosis of difuse liver disease. **Seminars in US CT MRI**, v.16, p.8-15. 1995.



CÃO DE CIRROSE POR LESÕES CLÍNICAS DE CHILO-PULMÃO

ANEXOS

ANEXO I

CLASSIFICAÇÃO DE CIRROSE POR ESTÁGIOS CLÍNICOS DE CHILD-PUGH

	1 ponto	2 pontos	3 pontos	Total
Ascite	ausente	leve / moderada	tensa	
Encefalopatia	ausente	graus I/II	graus III/IV	
Albumina	>3,5 g/dl	3,0 – 3,5 g/dl	<3,0 g/dl	
Bilirrubina	<2,0 g/dl	2,0 – 3,0 g/dl	>3,0 g/dl	
TP(s>controle) ou TAP	4 s ou TAP ≥ 70%	4 a 6 s ou TAP 40-70%	>6 s ou TAP < 40%	
Classificação				

Classificação:

Child A = 5 a 6 pontos

Child B = 7 a 9 pontos

Child C = 10 a 15 pontos

ANEXO II

QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM APLICADO NOS PRÉ-DOADORES NA FUNDAÇÃO HEMOPA

1. Já doou sangue?	2. Doou sangue nos últimos três meses?
3. Apresentou problemas na doação anterior?	4. Apresenta algum problema de saúde?
5. Esteve sob cuid. médicos nos últ. seis meses?	6. Usou medicação nos últ. 15 dias? Qual?
7. Está alimentado? Fez alim. mto gorda? Qdo?	8. Fez alguma cirurgia nos últ. 6 meses?
9. Algum procedim. dentário nos últ. 7 dias?	10. Dor de garganta? Pontos brancos na boca?
11. Algum tipo de alergia, lesão ou mancha?	12. Recebeu vacinação nos últ. 12 meses?
13. Teve repouso? Trabalhou esta noite?	14. Tem alguma tatuagem, pircing, acupunt.?
15. Já fez acupuntura?	16. Recebeu transfusão de sangue?
17. Apresentou emagrecimento recente?	18. Está com caroço no pescoço virilha axila?
19. Tem diarreia persistente?	20. Tem tosse persistente, falta de ar, febre?
21. Ingere beb. alcool c/ freq? Quanto? Quando?	22. Tem / teve desmaio / convulsão?
23. Está resfriado? Teve alg. d. infecciosa.?	24. Teve contato com alguém c/ hepatite?
25. É procedente de z. endêmica de malária?	26. Teve / tem d. sexualm. transmissível?
27. Teve / tem algum probl. cardiovascular?	28. Teve / tem algum probl. pulmonar?
29. Teve / tem algum probl. gastrointestinal?	30. Teve / tem algum probl. hematológico?
31. Teve / tem algum probl. reumatológico?	32. Teve / tem algum probl. sist. urinário?
33. Teve / tem algum probl. metabólico?	34. Teve / tem algum sangramento?
35. Teve algum comportamento de risco?	36. E /ou foi usuário de droga?
37. Está grávida ou esteve nos últ. 6 meses?	38. Está amamentando?
39. Teve algum aborto nos últ. 3 meses?	40. Está em período menstrual?
41. Faz reposição horm.? Usa contraceptivo?	42. É procedente de z. endêmica d. Chagas?
43. Teve dengue há menos de um mês?	44. Morou na Europa após 1980p/+6meses?
45. Foi vacinado p/ hepatite B?	46. Teve MH?
47. Fez endoscopia nos últ. 12 meses?	48. Sofreu algum traumatismo?
49. Teve contato c/ portador de v. HIV?	50. Teve problemas oftalmológicos?

ANEXO III

Encaminhamento para exame ultra-sonográfico.

ENCAMINHAMENTO

ULTRA-SONOGRAFIA ABDOMINAL

HOSPITAL U. J. BARROS BARRETO

RUA DOS MUNDURUCUS, ESQ. C/ BARÃO

DR. JOSÉ EMILIO C. MAGNO

ANEXO IV

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
 Serviço de Ultra-sonografia
 Protocolo US-HVC – Exame ecográfico hepático-portal
ROTEIRO DE EXAME

Fígado:

Dimensões: () normais () pouco aumentadas
 () moderadamente aumentadas () muito aumentadas.

LC: A: _____, L: _____, E: _____, Vol: _____.

LD: A: _____, L: _____, E: _____, LE: A: _____, L: _____, E: _____.

Superfícies: () lisas () discretamente irregulares () moderadamente irregulares
 () grosseiramente irregulares () lobuladas

Bordos: () finos () arredondados

Ecotextura: () homogênea () finamente heterogênea () grosseiramente heterogênea
 () nodular

Ecogenicidade: () mediana normal () pouco aumentada () moderadamente aumentada
 () muito aumentada () diminuída

Veia porta: cal: _____, circunf: _____, Veia esplênica: cal: _____

Baço:

Ecotextura: _____, DL: _____, DAP: _____,

DT: _____, ÍNDICE ESPL.: _____, vol: _____.

Doppler: Veloc. veia porta: _____, Veloc. veia esplênica: _____

Traçado veia hepática: _____, Art. Hepática: _____

Veias supra-hepáticas: _____

LC: lobo caudado, LD: lobo direito, LE: lobo esquerdo, L: largura, A: altura, E:
 espessura

ANEXO V

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: MARCADORES ULTRA-SONOGRÁFICOS HEPÁTICOS EM PORTADORES ASSINTOMÁTICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C, PRÉ-DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO HEMOPA, BELÉM-PARÁ.

Informações aos participantes:

1. A pesquisa tem como objetivo a avaliação da importância do exame ultra-sonográfico em detectar alterações em pessoas que não apresentam sintomas e são portadoras do vírus C da hepatite, comparando-se com pessoas que não portam o vírus e que também não têm sintomas.
2. Os resultados dos exames de sangue e ultra-som serão apresentados pelo pesquisador como dissertação, para a obtenção do grau de Mestre em Medicina das Doenças Tropicais. Os resultados poderão ser publicados em revistas médicas ou apresentados em jornadas ou congressos.
3. Os exames de sangue e ultra-som não apresentam qualquer risco à saúde do doador.
4. Qualquer doença eventualmente encontrada será revelada somente ao doador e o mesmo será devidamente encaminhado para apropriado tratamento.
5. Os dados referentes a cada doador não serão em nenhum momento expostos publicamente, assegurando-se total sigilo de seus resultados.
6. Qualquer dano comprovadamente provocado ao doador de sangue será devidamente amparado e/ou reparado.
7. O doador participante da pesquisa é livre para participar ou retirar-se da mesma em qualquer momento, não havendo para si qualquer custo ou represália.

José Emilio Campos Magno C.R.M.: 3.095

Tv. Apinagés, 645, ap: 701; fones: 272-7233/8809-1561

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Belém,...../...../.....

Assinatura do doador participante ou responsável

