



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Faculdade de Medicina

Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Hospital de Clínicas

Av. Pará, 1720 - Campus Umuarama 38400-902

Uberlândia MG



HAROLDO LUÍS OLIVA GOMES ROCHA

Avaliação da Ultrassonografia Hepática com Dopplerfluxometria em pacientes portadores de Hepatite C Crônica.

Uberlândia
MARÇO/2011

HAROLDO LUÍS OLIVA GOMES ROCHA

Avaliação da Ultrassonografia Hepática com Dopplerfluxometria em pacientes portadores de Hepatite C Crônica.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção de título de mestre em Ciências da Saúde

Orientadora: Prof. Dra. **Angélica Lemos Debs Diniz**

Uberlândia, MG

MARÇO/2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

R672a Rocha, Haroldo Luís Oliva Gomes, 1979-
2011 Avaliação da ultrassonografia hepática com dopplerfluxometria em pacientes portadores de Hepatite C crônica / Haroldo Luís Oliva Gomes Rocha. -- 2011.
49 f.

Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Hepatite C - Teses. 3. Ultrassonografia - Teses. I. Diniz, Angélica Lemos Debs. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

HAROLDO LUÍS OLIVA GOMES ROCHA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção de título de mestre em Ciências da Saúde

Avaliação da Ultrassonografia Hepática com Dopplerfluxometria em pacientes portadores de Hepatite C Crônica.

Uberlândia, 30 de Março de 2011

COMISSÃO EXAMINADORA

Presidente:	Prof. Dra. Angélica Lemos Debs Diniz	[UFU]
Titular:	Prof. Dr. Marcelo Simão Ferreira	[UFU]
Titular:	Prof. Dr. Túlio Augusto Alves Macedo	[UFU]
Titular:	Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela	[UFMG]

Dedico esta dissertação aos meus pais,
Haroldo e Leda, que sempre serviram de
exemplo de persistência e dedicação, e a
minha esposa Vanessa, pelo seu amor,
dedicação e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Angélica, por sua paciência e dedicação. Como uma mãe auxilia um filho, contribuiu muito para a execução desta dissertação.

Ao Dr. Nestor, por transmitir seus conhecimentos médicos como gastroenterologista e endoscopista. Pela oportunidade de conviver no mesmo ambiente de trabalho, permitindo um constante aprendizado com as suas experiências.

À Dra. Valéria, professora, colega de trabalho e de mestrado, pelo grande auxílio na realização desta dissertação.

Aos pacientes do Ambulatório Herbert de Souza e do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e aos pacientes do grupo controle, por permitirem a realização deste trabalho.

Aos funcionários do Ambulatório Municipal de Moléstias Infecto-contagiosas Herbert de Souza, médicos: Gustavo, Romes, Célio, José Humberto, Alisson, Fátima, Marcos, Silvia, Elizabeth, Melissa, Leandro e Sandra; Colaboradores: Patrícia, Alessandro, Eliana, Antônio, Júlio César, Daniela, Catarina, Sibely, Maria Lúcia, Elizabeth, Diones, Dilza, Gilian, Maíra, Elânia, Marco Aurélio, Nelsa, Maria Aparecida, Maria Helena, Jorceli, Daniel, Marivalda, Amair, Aldair, Ademir e em especial Cláudia Maria Bulgarelli Spirandeli, assistente social e coordenadora deste ambulatório.

Aos sempre professores e colegas de trabalho José Eduardo Guerra e Abadia Gilda Buso Matoso, pelos conselhos e apoio na rotina do dia-a-dia.

Aos colegas André Silva Alfredo e João Bosco Chadú Júnior pela paciência e cocompressão nos momentos de ausência.

À Dra. Eliana Chaves Salomão e ao Dr. Frederico Chaves Salomão pela paciência em analisar as biópsias de todos os pacientes.

Aos Funcionários do Centro de Diagnósticos Especializados, Laboratório de Diagnóstico de Patologia Ltda e do HC-UFU, em especial os setores de ultrassonografia, endoscopia e ambulatório central.

Às ex-residentes do Serviço de Gastroenterologia do HC-UFU Fabiana Simões Batista e Juliana Marques Drigo e atuais residentes Márcio Henrique Alves e Mirela Rebouças Fernandes de Lima.

Aos professores Miguel Tannus, Paulo Tannus Jorge, Rogério de Melo Costa Pinto e Nívea de Macedo Oliveira Morales pelo conhecimento transmitido na pós-graduação.

Aos professores Luiz Siqueira Filho, Carlos Aristides Fleury Guedes, Paulo Barbosa de Resende, Luiz Carlos Marques de Oliveira, Gerson Diniz Júnior que contribuíram para minha formação em gastroenterologia e endoscopia.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais Haroldo e Leda,
À minha esposa Vanessa.

***“Escolhe um trabalho de que gostes, e
não terás que trabalhar nem um dia na
tua vida.”***

Confúcio

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alanina aminotransferase

ANOVA - Análise de variância

AUROC – *Area under receiver operating characteristic*

Anti-LKM1 – Anticorpo anti-fígado e rim

AST – Aspartato aminotransferase

A0, A1, A2 e A3 – Grau de atividade inflamatória 0, 1, 2 e 3 respectivamente

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

E - Especificidade

FA – Fosfatase alcalina

FAN – Fator anti-núcleo

F0, F1, F2, F3 e F4 – Graus de fibrose 0, 1, 2, 3 e 4 respectivamente

GGT – Gama glutamil transferase

HE – Hematoxilina-eosina

HCC – Hepatite C crônica

HIV – Vírus HIV

IC – Intervalo de Confiança

IP – Índice de pulsatilidade

IR - Índice de resistividade

IVP – Índice Venoso Portal

OVF – Ondas de velocidade de fluxo

RHR – Razão hepatorenal

RNA-VHC – Ácido desoxirribonucleico do vírus da hepatite C

RNI – Razão Normalizada Internacional

ROC - *Receiver operating characteristic*

S - Sensibilidade

SD – Desvio padrão

SPSS 17 - Statistical Package for the Social Sciences versão 17

TAP – Tempo e atividade de protrombina

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USGD – Ultrassonografia com Doppler

VHC – Vírus da hepatite C

$V_{\text{máx}}$ - Velocidade máxima

$V_{\text{mín}}$ - Velocidade mínima

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Biometria hepática normal aferindo diâmetro longitudinal de 13,31cm e transversal de 8,84cm à esquerda e direita respectivamente..... 15
- Figura 2** – Medidas do calibre (Esquerda), área e circunferência (Direita) da veia porta..... 15
- Figura 3** – À esquerda, o registro da onda de velocidade de fluxo normal mostrando nítida pulsatilidade da veia porta (índice venoso portal de 0,36) e à direita pequena pulsatilidade observada em pacientes com hepatite C (índice venoso portal de 0,12)..... 16
- Figura 4** – À esquerda índice de pulsatilidade da artéria hepática normal (1,84) e à direita índice de resistividade da artéria hepática também normal (0,81)..... 17
- Figura 5** – Biometria esplênica com medidas normais de comprimento e largura, 10,5cm e 3,8cm respectivamente 17
- Figura 6** – Imagem ultrassonográfica coronal obtida do fígado. A figura mostra a área de interesse (caixa) de 1,2 cm x 1,2 cm localizada no parênquima hepático e o respectivo histograma..... 18
- Figura 7** - Imagens ultrassonográficas coronais obtidas para a comparação entre o fígado e o rim. Figura da esquerda de paciente normal e da direita de paciente portador de HCC. As figuras mostram as áreas de interesse (caixas) de 1,2 cm x 1,2 cm localizadas no parênquima hepático (à esquerda de cada figura) e córtex renal (à direita de cada figura) e os respectivos histogramas 18
- Figura 8** - Padrão de fluxo na veia hepática ao Doppler. À esquerda o padrão trifásico, no centro bifásico e à direita o padrão monofásico. Devido às alterações no diâmetro do vaso, de até 2 mm por ciclo cardíaco durante a sístole e diástole, e direções diferentes do fluxo não foi calculada a velocimetria nas veias hepáticas..... 19
- Figura 9** – Gráfico *Box-plot* do Índice Venoso Portal (IVP) de acordo com os graus de fibrose à histologia. Avaliação com teste de Kruskal-Wallis e análise pós *Hoc* com Teste de Student-Newman-Keuls com respectivos graus de significância mostrados nas barras. Os números junto aos pontos pretos correspondem aos *outliers* e os

números ao lado dos gráficos demonstram a mediana com o desvio padrão de cada grupo..... 27

Figura 10 – Gráfico da curva *receiver operating characteristic* (ROC) da sensibilidade plotada contra 1-especificidade do IVP para diagnóstico de fibrose hepática. Área sob a curva de 78,4% (IC 95%: 68,8-88%)..... 28

Figura 11 – Gráfico *Box-plot* do Índice Esplênico de acordo com os graus de fibrose à histologia. Avaliação com teste de ANOVA e análise pós *Hoc* com Teste de Tukey com respectivos graus de significância mostrados nas barras. Os números junto aos pontos pretos correspondem aos *outliers* e os números ao lado dos gráficos demonstram a mediana com o desvio padrão de cada grupo..... 29

Figura 12 - Gráfico *Box-plot* do Histograma Hepático de acordo com os graus de fibrose à histologia. Avaliação com teste de ANOVA e análise pós *Hoc* com Teste de Tukey com respectivos graus de significância mostrados nas barras. Os números ao lado dos gráficos demonstram a mediana com o desvio padrão de cada grupo..... 30

Figura 13 – Gráfico da curva *receiver operating characteristic* (ROC) da sensibilidade plotada contra 1-especificidade do Histograma Hepático para diagnóstico de fibrose hepática. Área sob a curva de 74,4% (IC 95%: 58,5-90,3%)..... 31

Figura 14 – Gráfico *Box-plot* do Razão Hepatorrenal de acordo com os graus de fibrose à histologia. Avaliação com teste de ANOVA e análise pós *Hoc* com Teste de Tukey com respectivos graus de significância mostrados nas barras. Os números junto aos pontos pretos correspondem aos *outliers* e os números ao lado dos gráficos demonstram a mediana com o desvio padrão de cada grupo..... 32

Figura 15 – Gráfico da curva *receiver operating characteristic* (ROC) da sensibilidade plotada contra 1-especificidade do Razão Hepatorrenal para diagnóstico de fibrose hepática. Área sob a curva de 62,4% (IC 95%: 46,4-78,5%)..... 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais dos grupos com VHC e controle expressas em média $\pm$ desvio padrão exceto para as variáveis categóricas, expressas, quando indicado, em frequências absoluta e percentual.....	22
Tabela 2 - Características histológicas do grupo de pacientes com VHC em frequências absoluta e percentual.....	23
Tabela 3 - Características ultrassonográficas dos grupos com VHC e controle expressas em média e desvio padrão.....	25
Tabela 4 - Distribuição do padrão de fluxo da veia hepática direita ao Doppler, nos grupos controle e com VHC à biópsia, expressas em frequências absoluta e percentual.....	26
Tabela 5 – distribuição dos pacientes em grupos controle, fibrose não significativa (F0 e F1) e fibrose significativa (F2, F3 e F4).....	26

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hepatite C é uma importante causa de hepatopatia crônica no mundo. A avaliação do grau de fibrose hepática na hepatite C crônica (HCC) é importante para o melhor manejo clínico. Entretanto, até o momento, a biópsia hepática é o único teste aceito para esta finalidade, apesar de suas contra-indicações e complicações. Novos métodos para avaliação não invasiva de fibrose hepática estão sendo pesquisados. Uma proposta é o ultrassom com Doppler, por ser um método não invasivo, amplamente disponível e de baixo custo.

OBJETIVOS: Comparar parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos com Doppler hepático entre pacientes portadores de HCC com um grupo controle sadio e correlacionar o índice venoso portal (IVP), índice esplênico, histograma hepático e razão hepatorenal (RHR) com graus de fibrose hepática.

MATERIAL E MÉTODOS: 50 pacientes portadores de HCC com biópsia hepática e 44 controles sadios foram submetidos a exames laboratoriais e ultrassonográfico com Doppler. Foram avaliados vários parâmetros ultrassonográficos, com destaque para velocidade máxima e mínima da veia porta, IVP, índices de pulsatilidade e resistividade da artéria hepática, índice esplênico, histograma hepático, RHR e padrões de velocidade de fluxo da veia hepática. Compararam-se as médias entre os grupos, bem como foram correlacionados os graus de fibrose com os parâmetros ultrassonográficos. Utilizou-se o programa SPSS 17 para a análise estatística.

RESULTADOS: os grupos foram pareados quanto ao sexo e idade. No grupo de pacientes biopsiados, 5 (10%) apresentaram grau de fibrose F0, 12 (24%) fibrose F1, 22 (44%) fibrose F2, 9 (18%) fibrose F3 e 2 (4%) fibrose F4. Todos os pacientes apresentavam algum grau de inflamação à biópsia e apenas 4 pacientes apresentaram esteatose moderada ou acentuada. Houve diferença significativa entre os grupos quando se comparou as enzimas hepáticas AST, ALT e GGT ($p < 0,001$), assim como as plaquetas ($p = 0,001$). Encontrou-se diferença significativa também nos parâmetros ultrassonográficos IVP ($p < 0,001$), índice esplênico ($p = 0,003$), histograma hepático ($p < 0,001$) e RHR ($p < 0,001$). O padrão trifásico da veia supra-hepática predominou em ambos os grupos. Os parâmetros ultrassonográficos foram correlacionados com os graus de fibrose e plotados na curva ROC. O IVP apresentou correlação inversa de $r = -0,448$ ($p < 0,001$), AUROC de 78,4% (IC 95%: 68,8-88%) e ponto de corte em 0,28 ($S = 73,5\%$ e $E = 71,1\%$); o índice esplênico demonstrou correlação de $r = 0,354$ ($p = 0,001$). A correlação do histograma hepático foi de $r = 0,416$ ($p < 0,001$), AUROC 74,4% (IC 95%: 58,5-90,3%), ponto de corte de 77,5 ($S = 60\%$ e $E = 74,4\%$); a RHR correlacionou-se com a fibrose com $r = 0,509$ ($p < 0,001$), AUROC de 62,4% (IC 95%: 46,4-78,5%) e ponto de corte de 1,22 ($S = 60\%$ e $E = 65,9\%$). Nenhum dos parâmetros foi significativo para diferenciação dos graus de fibrose hepática.

CONCLUSÕES: O número de plaquetas e as enzimas hepáticas AST, ALT e GGT diferiram significativamente entre os grupos de pacientes com HCC e controle, assim como os parâmetros ultrassonográficos IVP, índice esplênico, histograma hepático e RHR. Houve correlação moderada e significativa entre a fibrose e os dados ultrassonográficos apresentados anteriormente. Porém estes parâmetros não foram significantes em diferenciar os graus de fibrose no grupo de pacientes portadores de HCC.

UNITERMOS: veia porta, ultrassonografia, Doppler, hepatite C, fibrose, fígado.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hepatitis C is an important cause of chronic liver disease worldwide. The grading of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C (CHC) is important for better clinical management. However, until now, liver biopsy is the only test accepted for this purpose, despite their contraindications and complications. New methods for noninvasive assessment of hepatic fibrosis are under investigation. One proposal is the Doppler ultrasound, as a noninvasive, widely available and inexpensive.

OBJECTIVES: To compare laboratory parameters and liver Doppler ultrasound of patients with CHC with a healthy control group and to correlate the portal vein index (PVI), splenic index, liver histogram and hepatorenal ratio (HRR) with degrees of hepatic fibrosis.

MATERIAL AND METHODS: 50 patients with CHC with liver biopsy and 44 healthy controls underwent laboratory tests and Doppler ultrasound. We evaluated several ultrasound parameters, especially maximum and minimum speed of the portal vein, PVI, pulsatility index and resistance of the hepatic artery, splenic index, liver histogram, HRR and patterns of flow velocity of the hepatic vein. Compared the means between groups and were correlated with the degree of fibrosis with sonographic parameters. We used SPSS 17 for statistical analysis.

RESULTS: The groups were matched for sex and age. Of the patients who underwent biopsy, 5 (10%) had F0 fibrosis, 12 (24%) F1 fibrosis, 22 (44%) F2 fibrosis, 9 (18%) F3 fibrosis and 2 (4%) F4 fibrosis. All patients had some degree of inflammation on biopsy and only four patients had moderate or severe steatosis. There was significant difference between groups when comparing the liver enzymes AST, ALT and GGT ($p<0.001$), and platelets ($p=0.001$). There was significant difference in sonographic parameters of PVI ($p<0.001$), splenic index ($p=0.003$), liver histogram ($p<0.001$) and HRR ($p<0.001$). The triphasic pattern of supra-hepatic vein was predominant in both groups. The ultrasonographic parameters were correlated with the degree of fibrosis and plotted the ROC curve. The PVI revealed an inverse correlation of $r=-0.448$ ($p<0.001$), AUROC of 78.4% (95% CI: 68.8 to 88%) and cutoff of 0.28 (Sensitivity=73.5% and Specificity=71.1%), spleen index showed a correlation of $r=0.354$ ($p=0.001$). The correlation of liver histogram was $r=0.416$ ($p<0.001$), AUROC 74.4% (95% CI: 58.5 to 90.3%), a cutoff of 77.5 (Sensitivity=60% and Specificity=74.4%); The HRR was correlated with fibrosis with $r=0.509$ ($p<0.001$), AUROC of 62.4% (95% CI: 46.4 to 78.5%) and a cutoff of 1.22 (Sensitivity=60% and Specificity=65.9%). None of the parameters was significant for differentiating the degree of hepatic fibrosis.

CONCLUSIONS: The platelet count and liver enzymes AST, ALT and GGT were significantly different between groups of patients with CHC and control, as well as the sonographic parameters PVI, splenic index, liver histogram and HRR. There were significant and moderate correlation between fibrosis and ultrasonographic data presented previously. However these parameters were not significant in differentiating the degree of fibrosis in the group of patients with CHC.

KEY WORDS: portal vein, ultrasonography, Doppler, hepatitis C, fibrosis, liver.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Hepatite C.....	1
1.2. Biópsia hepática.....	2
1.3. Métodos não invasivos para a avaliação da fibrose hepática.....	3
1.3.1. Exames de imagem.....	4
1.3.1.1. Ultrassom.....	5
2. JUSTIFICATIVA.....	10
3. OBJETIVOS.....	11
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	12
4.1. Considerações éticas.....	12
4.2. Casuística e locais.....	12
4.3. Tipo de Estudo.....	12
4.4. Critérios de inclusão.....	13
4.5. Critérios de exclusão.....	13
4.6. Avaliação clínica.....	13
4.7. Exames laboratoriais.....	13
4.8. Avaliação ultrassonográfica.....	14
4.8.1. Fígado, artéria hepática e veia porta.....	14
4.8.2. Biometria do baço.....	17
4.8.3. Histogramas e razão hepatorenal.....	18
4.8.4. Doppler da veia hepática.....	19
4.9. Biópsia Hepática.....	19
4.10. Exame anatomopatológico.....	20
4.11. Análise estatística.....	20
5. RESULTADOS.....	22
5.1. Caracterização clínico-laboratorial dos grupos.....	22
5.2. Avaliação histológica.....	23
5.3. Avaliação ultrassonográfica.....	24
5.3.1. Índice venoso portal.....	26
5.3.2. Índice esplênico.....	28
5.3.3. Histograma hepático e razão hepatorenal.....	29
6. DISCUSSÃO.....	34

7. CONCLUSÕES.....	39
ANEXO A – Carta de aceitação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	40
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo Doente.....	41
ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo Sadio.....	42
REFERÊNCIAS.....	43

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hepatite C

Hepatite C é a inflamação no fígado causada pelo vírus da Hepatite C (VHC). A Hepatite C é um problema mundial de saúde. Estima-se que cerca de 3% da população mundial esteja infectada com o VHC e que 3 milhões de indivíduos se infectam a cada ano. Oitenta por cento dos casos se tornam portadores crônicos. Destes pacientes 10 a 20% desenvolverão cirrose e 1 a 5% carcinoma hepatocelular (GLOBAL SURVEILLANCE, 1999; THE GLOBAL ..., 2004).

Não se conhece ao certo a prevalência da infecção pelo VHC no Brasil, mas estima-se que esteja em torno de 1% da população geral, podendo variar de 0,28 a 2,61%, dependendo da região avaliada (ARAUJO et al., 2007).

O VHC foi identificado por Choo e colaboradores em 1989. É considerado um membro da família *Flaviviridae*, com um gênero específico *Hepacivirus*. O VHC se apresenta em forma esférica com 40 a 60nm de diâmetro e possui nucleocapsídeo envelopado e um genoma RNA de fita linear com polaridade positiva (CHOO et al., 1989).

Existem 10 genótipos do VHC (SIMMONDS et al., 2005). No Brasil, há predomínio do genótipo 1, correspondendo em média 70% dos infectados, seguido pelos genótipos 2 e 3 com 25% e 5% dos pacientes com VHC respectivamente. Observa-se uma diferença no perfil da região sul, onde o genótipo 3 tem uma prevalência paralela ao genótipo 1 (CAMPIOTTO et al., 2005; CAVALHEIRO; BARONE; TENGAN, 2002).

A identificação dos genótipos é clinicamente importante. Os protocolos de tratamento preconizam a necessidade da informação do genótipo para delinear a duração e o tempo de medicação a ser utilizada. Os genótipos 1 e 4 são considerados mais resistentes do que os genótipos 2 e 3 à terapia padrão com interferon associado à ribavirina (ARAUJO et al., 2007).

A fibrose é a principal complicação da hepatite C crônica (HCC) e estima-se que 20% dos pacientes evoluem para cirrose num período que pode variar de 10, 20, (EASL, 1999) ou 30 anos (POYNARD et al, 1997). A progressão da fibrose eleva

a morbidade e mortalidade na HCC (PAWLOTSKY, 2004) podendo evoluir para óbito em decorrência das complicações da cirrose ou hepatocarcinoma. (EASL, 1999).

O diagnóstico é baseado em achados clínicos, laboratoriais, incluindo bioquímicos e sorológicos, além de achados anátomo-patológicos.

A sorologia é a mais empregada. Utilizam-se duas categorias de testes sorológicos para pacientes infectados com o VHC. Testes indiretos, que detectam anticorpos contra o VHC e testes diretos, que detectam, quantificam ou caracterizam componentes da partícula viral, como a pesquisa do RNA do VHC (ARAUJO et al., 2007).

Pacientes portadores de VHC devem ser avaliados quanto à gravidade da doença crônica. A avaliação inicial consiste em aferições da ALT em intervalos regulares e também quanto à gravidade da doença hepática e a possibilidade do seu tratamento (NATIONAL ..., 1997; HOOFNAGLE, DI BISCEGLIE, 1997; LINDSAY, 1997).

Em todos os pacientes deve-se obter inicialmente uma quantificação da carga viral (PCR quantitativo), a genotipagem do VHC e um fragmento hepático por biópsia para avaliação da atividade necroinflamatória e da fibrose (ARAUJO et al., 2007).

A terapia antiviral é recomendada a pacientes com VHC que tem maior risco de progressão para fibrose (NATIONAL..., 1997). Incluem anti-HCV com enzimas persistentemente aumentadas, RNA-VHC detectável e uma biópsia que indica grau de fibrose significativa ($\geq F2$) ou atividade inflamatória importante e sem comorbidades sérias (ARAUJO et al., 2007).

O tratamento preconizado atualmente para hepatite C crônica consiste no uso de interferon peguilado associado à ribavirina. Este tratamento apresenta custo elevado além de potenciais efeitos adversos, sendo os mais importantes neutropenia, trombocitopenia, alterações tireoideanas e anemia hemolítica. Para a indicação do tratamento, na maior parte dos casos, é necessário avaliar o grau de fibrose e de inflamação hepática. A biópsia hepática é o método de escolha para tal avaliação (STRADER et al., 2004; MYERS, 2008).

1.2. Biópsia hepática

Paul Ehrlich realizou a primeira biópsia hepática em 1883. No entanto este procedimento foi mais amplamente utilizado após Menghini relatar a técnica “biópsia hepática por agulha em um segundo” em 1958. Desde sua descrição original, 125 anos atrás, as limitações da biópsia hepática já são descritas (WONG; KOFF; 2000). Avalia-se cerca de 1/50.000 do parênquima hepático com uma biópsia adequada (GUIDO; RUGGE M., 2004). Alguns estudos mostram que uma biópsia única pode não diagnosticar cirrose em 10 a 30% dos casos e classificar erroneamente, em pelo menos 1 estágio, 20 a 30% dos casos. Além disso, existem algumas contra-indicações e algumas complicações (3,1:1000). Morte após realização de biópsia hepática é relatada em algumas séries em 1 a 3:10.000 procedimentos, sendo maior em pacientes cirróticos e em lesões neoplásicas (MYERS, 2008; WONG; KOFF, 2000; SEARLE et al., 2008).

A biópsia hepática pode ser extremamente útil na avaliação do paciente portador de hepatite C crônica. O grau de fibrose encontrado na biópsia hepática é o melhor preditor isolado da evolução da doença. Além disso, o resultado da biópsia é importante para indicar ou não o tratamento (DIENSTAG, 2002; GEB et al., 2002).

Após avaliar os riscos, benefícios e custos do tratamento do VHC e da realização da biópsia hepática, pacientes infectados com VHC genótipos 2 e 3 apresentam alta taxa de resposta e alguns advogam tratar todos estes pacientes, independente do grau de fibrose, não necessitando de biópsia. Já os pacientes portadores de VHC genótipo 1, que apresentam pior resposta ao tratamento, devem ser submetidos rotineiramente a biópsia hepática previamente ao uso de interferon e ribavirina (STRADER et al., 2004; WONG; KOFF, 2000).

Tendo em vista a importância de se avaliar a fibrose hepática em pacientes com hepatites, somado aos vários inconvenientes e limitações da biópsia, surgiu a necessidade de se desenvolver métodos não invasivos de avaliação da fibrose hepática (MYERS, 2008).

1.3. Métodos não invasivos para a avaliação da fibrose hepática

Neste contexto, surgiram vários métodos não invasivos de avaliação da fibrose hepática baseados em exames laboratoriais e de imagem, porém ainda nenhum com ótimas características. Pode-se citar entre os métodos baseados em

exames o Fibro Test, APRI (WAI et al., 2003), ELF score, FibroSpectII, Hepascore, FibroMeter, Fib-4 (MYERS, 2008).

Exames de imagem também tem sido utilizados como métodos não invasivos de avaliação do fígado.

1.3.1. Exames de imagem

Tecnologias de imagem como a ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética podem fornecer informações úteis sobre as alterações morfológicas do fígado doente (ZHENG et al., 2003).

A elastografia (FibroScan[®]) é um novo método, que apresenta bons resultados no diagnóstico da cirrose. É considerado um procedimento rápido e fácil, não-invasivo, para diagnosticar cirrose e tem sido colocado como uma alternativa à biópsia hepática nos pacientes com contra-indicação formal (COCO et al., 2007).

O FibroScan[®] mede a dureza do fígado em um volume de 1cm de diâmetro por 5cm de comprimento, o que é 10 vezes maior do que uma biópsia padrão (ZIOL et al., 2005).

Uma metanálise realizada para avaliar a elastografia envolvendo nove estudos, encontrou uma sensibilidade de 87% (IC 84-90%) com especificidade de 91% (IC 89-92%) para identificação de paciente com fibrose grau IV. Sete trabalhos relatam sensibilidade de 70% (IC 67-73%) e especificidade de 84% (IC 80-88%) para pacientes com fibrose II-IV. Conclui que a elastografia é clinicamente útil para detectar cirrose (TALWALKAR, 2007).

Em outra metanálise publicada mais recentemente, Friedrich-Rust e colaboradores compararam a elastografia com a biópsia, avaliando um total de 15 estudos. A área sob a curva ROC para o diagnóstico de fibrose, fibrose avançada e cirrose foi de 0,84, 0,89 e 0,94 respectivamente. Concluem que a elastografia pode ser realizada com excelente acurácia para o diagnóstico de cirrose. Já para o diagnóstico de fibrose avançada, a acurácia da elastografia depende da patologia de base (Friedrich-Rust, et al., 2008). No entanto a elastografia ainda está disponível em pequena escala (COCO et al., 2007).

Nos últimos anos, alguns trabalhos vêm mostrando grande utilidade na identificação e estratificação não invasiva da fibrose hepática com o uso do

ultrassom com Doppler (USGD) associado a contraste de microbolhas em pacientes portadores de hepatite C (SEARLE et al, 2008; RIDOLFI et al., 2007; LIM et al. 2005b). No entanto, este recurso ainda apresenta alto custo e está disponível apenas em grandes centros.

O ultrassom sem uso de contraste é amplamente disponível em todo o mundo, não invasivo, de baixo custo, e por isso, freqüentemente é o primeiro exame de imagem a ser realizado na investigação hepática em casos de pacientes portadores de hepatite C.

1.3.1.1. Ultrassom

Grande número de parâmetros baseados no ultrassom com Doppler têm sido desenvolvidos, avaliando alterações hemodinâmicas e texturais do fígado nas hepatopatias (COLLI et al., 1994; ILIOPOULOS et al., 2007; LIM et al., 2005a; VIZZUTTI et al., 2007; OSADA et al., 2007).

Alterações hemodinâmicas sistêmicas e intra-hepáticas são características precoces do fígado cirrótico. A circulação sistêmica se torna hiperdinâmica, com aumento no débito cardíaco e diminuição na resistência vascular que aumenta o fluxo para o circuito esplâncnico. Em contraste, a resistência vascular intra-hepática aumenta, reduzindo o fluxo sangüíneo portal e a perfusão do fígado. Esta alteração leva a um aumento compensatório do fluxo arterial. “*Shunts*” intra-hepáticos podem se desenvolver entre ramificações da veia porta, veias e artéria hepática. Alterações no leito vascular do fígado estão presentes na fase pré-cirrótica da fibrogênese hepática. Alterações precoces no fluxo portal são causadas pela distorção dos ramos portais, pela capilarização dos sinusóides, exceto na cirrose macronodular, e pela atividade contrátil das células estreladas ativadas, localizadas no espaço de Disse. Colaterais porto-sistêmicas podem aumentar a resistência ao fluxo portal, e a sua formação precede as manifestações clínicas da hipertensão portal (RIDOLFI et al., 2007).

Dimensões hepáticas

Assim como o estudo hemodinâmico hepático, a análise da sua morfologia também tem importância para o diagnóstico da gravidade e do prognóstico das doenças do fígado (MARTINEZ-NOGUERA et al., 2002; ARDA et al., 1997; GORKA et al., 1997; LI et al., 1999; OHTA et al., 1995).

Área, calibre, circunferência, velocidades da veia porta e IVP

Dentre os parâmetros de fluxo da veia porta, destacam-se a velocidade máxima da veia porta ($V_{\text{máx}}$), velocidade mínima da veia porta ($V_{\text{mín}}$), volume de fluxo sanguíneo portal, índice venoso portal (IVP). O IVP caracteriza-se como parâmetro que avalia a pulsatilidade venosa portal e tem como grande vantagem a não dependência da angulação obtida na amostra Doppler, o que torna este um parâmetro mais reprodutível. Há poucos trabalhos na literatura que estudaram o IVP como parâmetro na avaliação da fibrose em pacientes com hepatite C (WAHSBERG; NEEDLEMAN; WILSON, 1995 e BARAKAT, 2002).

Schneider e colaboradores (2005) avaliaram 119 pacientes portadores de infecção crônica pelo VHC com biópsia hepática e USGD. Observaram que ondulações no fluxo da veia porta podem predizer cirrose hepática com boa acurácia.

Índice de Pulsatilidade (IP) e Índice de Resistividade (IR) da artéria hepática

A alteração na microcirculação hepática, afetando secundariamente os grandes vasos hepáticos, é uma característica do desarranjo arquitetural que ocorre nos pacientes com doenças hepáticas crônicas. (PISCAGLIA et al., 1997). Estudos experimentais em animais encontraram uma mistura de sangue portal e arterial no terço proximal dos sinusóides. Em consequência, tanto veias quanto artérias são teoricamente influenciados por alterações da resistência dos sinusóides, em graus distintos (WATANABE et al., 1994).

Estudos já publicados sobre avaliação dopplerfluxométrica da artéria hepática em pacientes hepatopatas com fibrose hepática são controversos (O'DONOHUE et

al, 2004; BERNATIK et al., 2002; LIU et al., 2006; PISCAGLIA et al., 1997; WALSH et al., 1998).

Veia hepática

As veias hepáticas são estruturas de paredes finas que drenam para o interior da veia cava, penetrando profundamente no parênquima hepático. O fluxo nas veias hepáticas é anterógrado, mas em pacientes saudáveis ele é fásico, refletindo as variações da pressão venosa central, secundárias ao ciclo cardíaco. A curva da veia hepática normal obtida por meio do estudo Doppler é multifásica: duas grandes ondas anterógradas: diastólica e sistólica, e uma pequena onda retrógrada, correspondendo à sístole atrial (BURNS, 1988; ABU-YOUSELF, 1991).

Doenças do parênquima hepático podem prejudicar a complacência das veias hepáticas, diminuindo e achatando as oscilações fásicas. Mudanças nas formas das ondas das veias hepáticas (menor oscilação sem fase reversa ou onda completamente achatada) são vistas em pelo menos 50% de pacientes cirróticos (BOLONDI et al., 1991). Estas alterações podem estar relacionadas com a gravidade da doença (COLLI et al., 1994).

Colli et al. (1994) detectou ondas de fluxo anormal nas veias hepáticas em 75% de pacientes com HCC e cirrose, e em 22% de pacientes também com HCC, porém sem cirrose. No entanto, não evidenciou correlação entre inflamação, degeneração intralobular e necrose com as ondas de fluxo anormais. Sugerem que a avaliação ultrassonográfica com Doppler das veias hepáticas pode ser útil no estudo das doenças hepáticas associadas à fibrose e que em pacientes com doenças hepáticas compensadas, o achatamento das ondas de fluxo das veias hepáticas podem prever a presença de cirrose.

Baço e Índice Esplênico

O aumento do baço é reconhecido como um sinal secundário de hipertensão portal na cirrose hepática (COLLI et al., 2003; HONDA et al., 1990). No entanto, não há claras evidências que o baço aumenta de forma linear com a elevação da pressão na veia porta (O'DONOHUE et al., 2004).

Em estudo com 210 pacientes cirróticos, não se encontrou correlação entre o tamanho do baço e o aumento na pressão portal (WESTABY et al., 1978). Watanabe et al. (2000) avaliou o tamanho do baço por meio da tomografia e observou baços com maior dimensão em pacientes com cirrose descompensada que em pacientes com cirrose compensada.

O índice esplênico expressa o volumedo baço e é calculado através do produto dos diâmetros longitudinal e transverso (ISHIBASHI et al., 1991).

Histogramas e razão heptorrenal (RHR)

A análise da eco-textura do parênquima hepático tem sido motivo de várias publicações com métodos variados (BLECK et al., 1994; GARRA et al, 1984; KIMITSUKI et al., 1993; MAEDA, UTSU; KIHAI, 1998).

O histograma é uma forma de quantificar o número de “pixels” na imagem ultrassonográfica decorrente da reflexão da onda sonora em um determinado tecido. O histograma quantifica a amplitude com desvio padrão dos “pixels” em uma determinada área selecionada (OSAWA; MORI, 1996; ANDRADE et al., 2006; WEBB et al., 2009; MANCINI et al., 2009; BORGES, 2010), sendo considerado um método fácil e objetivo na avaliação da textura de órgãos (MAEDA et al, 1998; YAO et al. 2001; VEHAMAS et al. 2004).

Visando solucionar a subjetividade da ultrassonografia, Lee et al. (2006) avaliaram o histograma hepático com o seu desvio padrão em pacientes com hepatopatia crônica e esteatose hepática, comparando-os com um grupo controle sadio. Observaram diferença entre o desvio padrão do histograma hepático de pacientes portadores de hepatopatia crônica com o grupo controle e com esteatose. Verificaram também que a média do histograma hepático em pacientes com esteatose se diferenciava dos grupos controle e com doença hepática crônica.

Não foram encontrados na literatura estudos avaliando a utilidade do razão heptorrenal na gradação de fibrose hepática de pacientes com VHC. Este índice calcula a relação entre o histograma hepático e o histograma renal, sendo o paciente o seu próprio controle.

Existem estudos utilizando a RHR na gradação da esteatose hepática, com resultados promissores (WEBB et al., 2009; KIM et al., 2005; MANCINI et al., 2009; OSAWA; MORI, 1996 e BORGES et al, 2010).

2. JUSTIFICATIVA

A hepatite C é uma importante causa de hepatopatia crônica no mundo, sendo a principal etiologia de cirrose e transplante hepático (VERNA; BROWN, 2006).

A avaliação do grau de fibrose hepática na hepatite C é importante para o diagnóstico e também para o manejo clínico. Até o momento, a biópsia hepática é o único teste aceito, apesar de suas contra-indicações e efeitos adversos (STRADER; WRIGHT; THOMAS, 2004; LIM et al., 2005a; FOSTER et al., 1997; ISHAK et al, 1995).

Novos métodos bioquímicos e ultrassonográficos para avaliação não invasiva de fibrose hepática estão sendo pesquisados (MYERS, 2008). Dentre estes métodos, o USGD tem sido motivo de várias publicações, mostrando resultados controversos.

Sendo assim, é de grande importância comparar parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos com os achados histológicos de pacientes com VHC em busca de variáveis confiáveis e reprodutíveis, tanto para identificar como estratificar de forma não invasiva a fibrose hepática.

3. OBJETIVOS

1- Comparar exames laboratoriais e parâmetros ultrassonográficos incluindo Doppler hepático de pacientes portadores de hepatite C crônica com um grupo controle sadio.

2- Correlacionar dados ultrassonográficos hepáticos com Doppler, listados a seguir, com graus de fibrose hepática previamente determinados pelo estudo anatomopatológico. Empregar estes parâmetros na diferenciação entre os graus de fibrose de pacientes portadores de hepatite C crônica:

- a) Índice venoso portal;
- b) Índice esplênico;
- c) Histograma hepático;
- d) Razão hepatorrenal.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Considerações éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia sob número 005/09 (Anexo A).

Todos os voluntários receberam esclarecimento sobre os procedimentos, e uma vez sanadas as suas dúvidas, concordaram em participar deste estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexos B e C).

4.2. Casuística e locais

No período de abril de 2009 a outubro de 2010, 64 pacientes portadores de hepatite C foram submetidos à biópsia hepática por um único examinador. No entanto, 14 foram excluídos por apresentarem co-infecção VHC/HIV.

Os pacientes foram provenientes do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e do Ambulatório Municipal de Moléstias Infecto-contagiosas Herbert de Souza. Os dados ultrassonográficos foram obtidos no Centro de Diagnósticos Especializados Ltda. e a avaliação histopatológica no Laboratório de Diagnóstico de Patologia Ltda., todos localizados na cidade de Uberlândia.

Foram incluídos, neste estudo, outros 44 voluntários sadios (controles). Este grupo foi constituído por sujeitos sem história de hepatopatia crônica, nenhuma ou mínima ingestão alcoólica, os quais foram submetidos à mesma avaliação do grupo doente, exceto biópsia hepática, por motivos éticos.

Todos os voluntários do grupo doente seguiram os critérios de inclusão e exclusão específicos para o estudo, descritos a seguir. Os voluntários do grupo controle seguiram os mesmos critérios de inclusão exceto a presença de hepatite C.

4.3. Tipo de Estudo

Estudo observacional e prospectivo sobre métodos diagnósticos.

4.4. Critérios de inclusão

- a) Presença de sorologia e PCR para hepatite C;
- b) Idade de 18-70 anos, ambos os sexos;
- c) Consentimento por escrito após esclarecimento verbal informado.

4.5. Critérios de exclusão

- a) Ingestão de álcool >140g/semana para homens e >70g/semana para mulheres (FARRELL, 2005);
- b) Uso de medicações conhecidamente hepatotóxicas como, por exemplo, tetraciclina, amiodarona, alfametildopa, tamoxifeno;
- c) Medicações que levem a alterações hemodinâmicas passíveis de causarem modificações nos dados dopplerfluxométricos hepáticos;
- d) Outras hepatites virais crônicas que não hepatite C;
- e) Presença de doenças que possam acometer o parênquima hepático como hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa 1-antitripsina, hepatite autoimune;
- f) Outras hepatopatias crônicas, hipertensão portal, cirrose, ascite e insuficiência hepática;
- g) Qualquer distúrbio de coagulação sanguínea; TAP>70% e plaquetas > 100.000
- h) Cardiopatias, isquemia aguda coronariana;
- i) Nefropatias, alterações na ecogenicidade renal, rim direito ectópico ou ausente;
- j) Lesões hepáticas focais;
- k) Gravidez e lactação.

4.6. Avaliação clínica

Os dados demográficos e informações clínicas pertinentes como comorbidades e uso de medicamentos foram obtidas após a assinatura do TCLE no mesmo dia do exame ultrassonográfico.

4.7. Exames laboratoriais

Foram avaliados os exames laboratoriais que fazem parte da investigação rotineira de pacientes portadores de HCC: Hematócrito, hemoglobina, plaquetas, TAP, RNI, albumina, bilirrubina total, alanina aminotransferase (ALT); aspartato aminotransferase (AST); gama glutamil transferase (GGT); fosfatase alcalina (FA), função renal, sorologias para vírus B C e HIV, PCR qualitativo, quantitativo e genotipagem para o vírus C.

As dosagens de ALT, AST, FA e GGT foram realizadas em laboratórios que utilizaram diferentes valores de referência em sua análise. Para o diagnóstico de alterações nos valores dos exames laboratoriais, foi considerada a relação entre o valor encontrado e o limite superior do normal.

Os voluntários sadios também foram submetidos a exames laboratoriais a fim de excluir outras causas de hepatopatia como índice de saturação de transferrina, ferritina, cobre sérico, ceruloplasmina, FAN, anticorpo anti-músculo liso, anti-LKM1, anticorpo anti-mitocôndria.

4.8. Avaliação ultrassonográfica

Todos os 94 voluntários foram submetidos a exame ultrassonográfico em modo B (*brightness mode*) e com Dopplerfluxometria, utilizando-se transdutor convexo multifrequencial de 2 a 5 MHz (*Voluson 730 PRO V, General Electric, Milwaukee, USA*). Os sujeitos da pesquisa foram examinados em jejum, pela manhã, entre 8h e 10h, em decúbito dorsal, com os braços estendidos ao lado da cabeça. Todos os segmentos do fígado, baço e rins foram examinados. O ganho do aparelho foi mantido na mesma posição (zero), sem ativar o modo harmônica, com curva de compensação equilibrada na posição central de ajuste, para evitar vieses na aquisição de imagem. O valor de *Dynamic Range* adotado foi de 150 dB.

Os parâmetros ultrassonográficos foram obtidos com intervalo máximo de uma semana da realização da biópsia e tanto o ultrassonografista, quanto o patologista não tiveram acesso aos resultados dos respectivos exames.

4.8.1. Fígado, artéria hepática e veia porta

O comprimento do lobo direito e esquerdo do fígado foi avaliado com o transdutor posicionado longitudinalmente nas linhas axilar anterior e hemiclavicular, respectivamente. A seguir, obteve-se em centímetros a distância linear entre a borda do fígado adjacente a linha diafragmática até a borda caudal do mesmo (Figura 1).

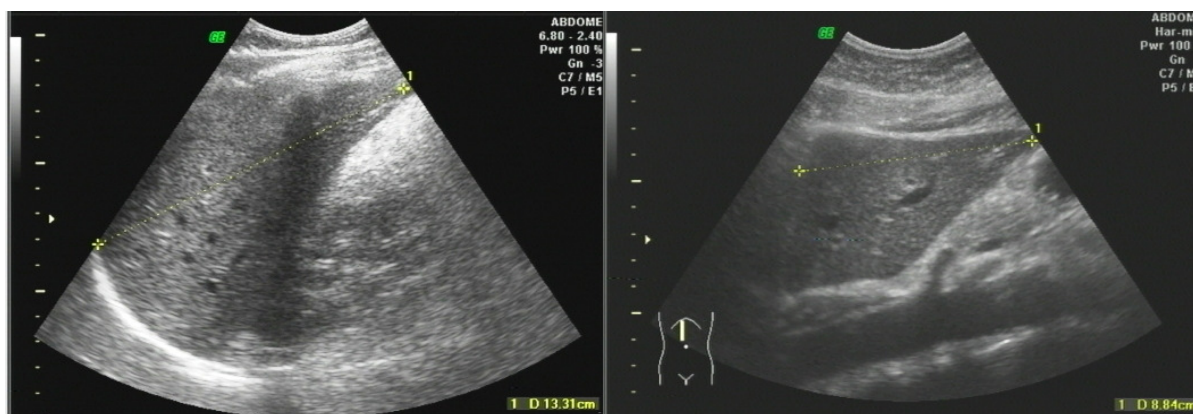


Figura 1 – Biometria hepática normal aferindo lobo direito de 13,31cm e lobo esquerdo de 8,84cm.

Para a avaliação da veia porta o transdutor foi posicionado obliquamente junto do hipocôndrio direito, com identificação da veia porta longitudinalmente e transversalmente próximo a hilo hepático. A medida do calibre foi tomada com o calíper posicionado na luz do vaso no eixo longitudinal. Já a área e a circunferência da veia porta foram calculadas em centímetros e centímetros quadrados, respectivamente, após o delineamento manual da luz interna da veia porta no corte transversal (Figura 2).

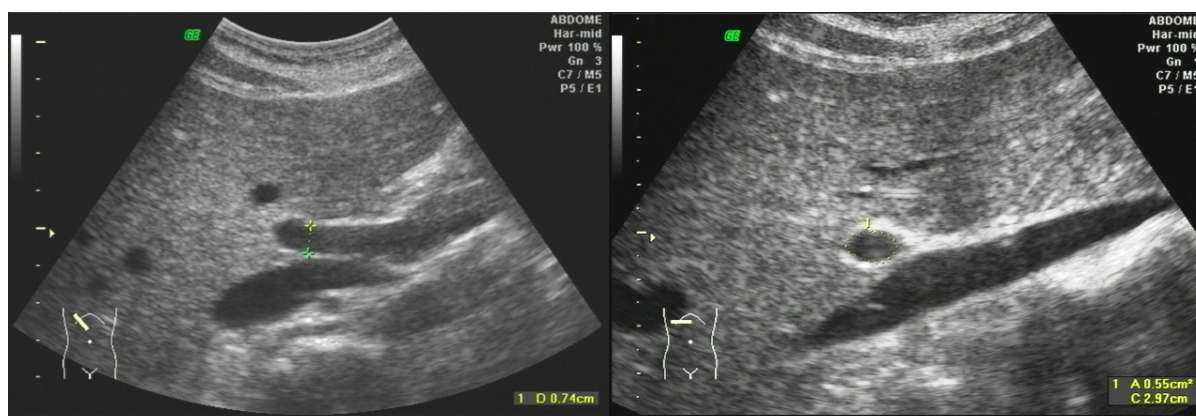


Figura 2 – Medidas do calibre (Esquerda), área e circunferência (Direita) da veia porta.

As medidas do Doppler da veia porta foram realizadas durante apnéia, no início da inspiração, para evitar modificações causadas por inspiração profunda, e uma análise espectral da onda de velocidade do fluxo venoso portal foi gravada por pelo menos 5 segundos de pausa inspiratória (SCATARIGE et al., 1984; KARABULUT et al., 2004). O ponto de medição da veia de porta foi na porção extra-hepática, proximal à bifurcação (Figura 3). A janela Doppler foi ajustada em 6-10 mm, de acordo com o diâmetro do vaso, e a onda de velocidade de fluxo da veia porta foi registrada por aproximadamente 6 segundos em ângulo inferior a 60°. A $V_{Máx}$ e a $V_{Mín}$ foram registradas para cada voluntário e documentadas em foto. O IVP foi obtido em todos os pacientes por meio da subtração $V_{Mín}$ da $V_{Máx}$ e divisão do resultado pela $V_{Máx}$ $[IVP(V_{Máx} - V_{Mín})/V_{Máx}]$.

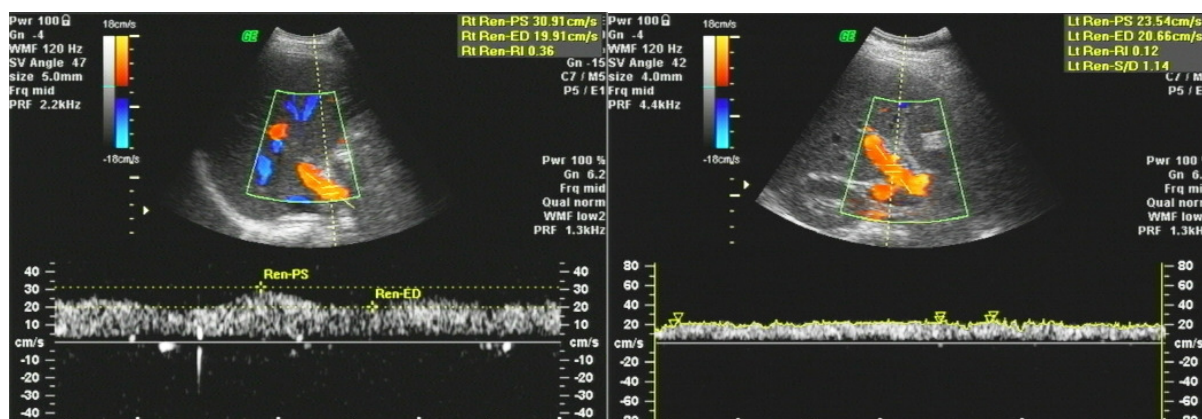


Figura 3 – À esquerda, o registro da onda de velocidade de fluxo normal mostrando nítida pulsatilidade da veia porta (índice venoso portal de 0,36) e à direita pequena pulsatilidade observada em pacientes com hepatite C (índice venoso portal de 0,12).

Com o transdutor posicionado ainda obliquamente no hipocôndrio direito, obteve-se o sinal color Doppler da artéria hepática logo acima da imagem da veia porta. Após identificação da artéria hepática foi acionado o modo pulsado do Doppler com posicionamento da amostra volume no interior da artéria e registro de pelo menos três ondas de velocidade de fluxo (OVF). Foram calculados os índices de resistividade e pulsatilidade da artéria hepática na sua porção intra-hepática logo que o vaso penetrava no fígado (Figura 4).

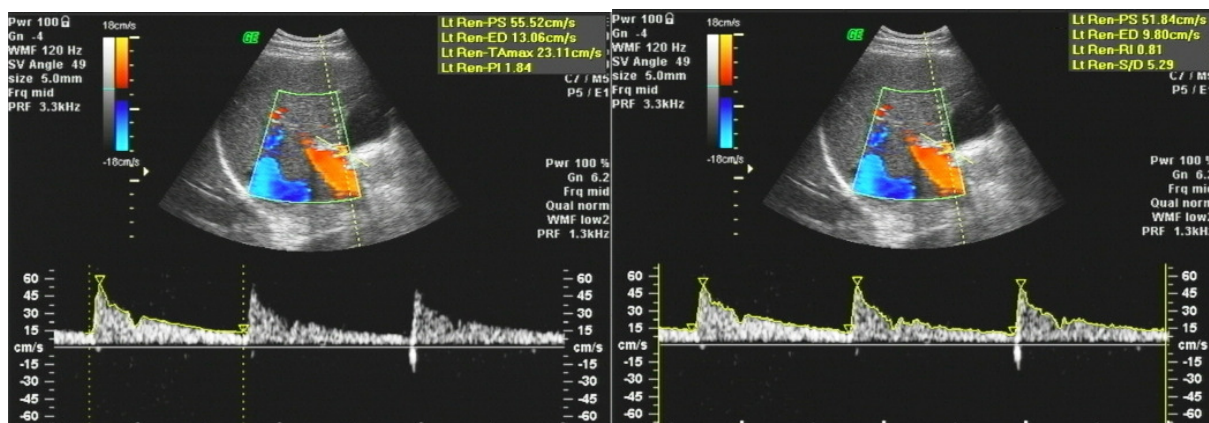


Figura 4 – À esquerda índice de pulsatilidade da artéria hepática normal (1,84) e à direita índice de resistividade da artéria hepática também normal (0,81).

4.8.2. Biometria do baço

O baço também foi submetido a estudo biométrico ultrassonográfico com posicionamento do transdutor na linha axilar anterior esquerda. As medidas do eixo longitudinal e da largura do baço foram realizadas em centímetros, com posicionamento do calíper linearmente entre a borda adjacente ao diafragma até sua porção mais caudal e a segunda medida com os calíperes perpendiculares a primeira medida, fazendo a tomada de todo eixo látero-lateral (Figura 5). O índice esplênico foi calculado com a multiplicação entre as duas medidas citadas acima [Eixo longitudinal x Largura].

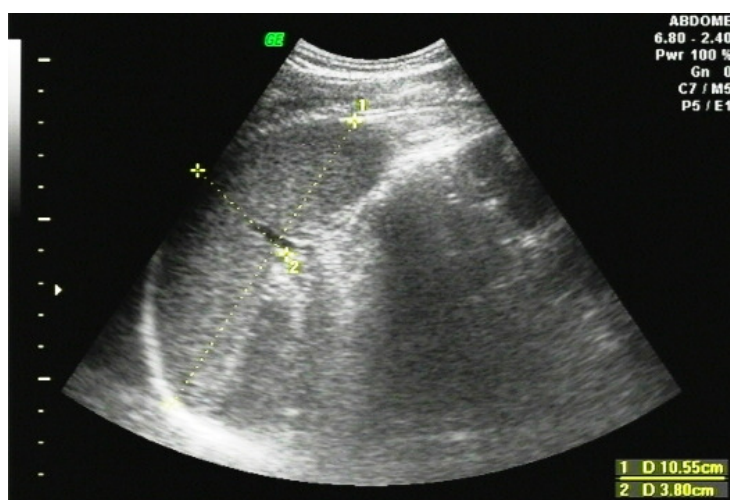


Figura 5 – Biometria esplênica com medidas normais de comprimento e largura, 10,5cm e 3,8cm respectivamente.

4.8.3. Histogramas e razão hepatorenal

Para obtenção de medida numérica da intensidade dos ecos, foram utilizados os histogramas. Para adquirí-los o *probe* foi colocado em posição coronal subcostal direita em cada voluntário até que imagens estáveis do parênquima hepático e renal pudessem ser obtidas. Áreas de interesse de aproximadamente 1,2 x 1,2 cm foram selecionadas de forma a conter somente parênquima hepático (Figura 6) e renal sem nenhum vaso visível, seio renal ou medula. As áreas de interesse hepática e renal foram selecionadas no mesmo plano e mesma profundidade para evitar efeitos de distorção de imagem. A RHR foi obtida da divisão da amplitude de “pixels” da área de interesse hepática pela renal (Figura 7).

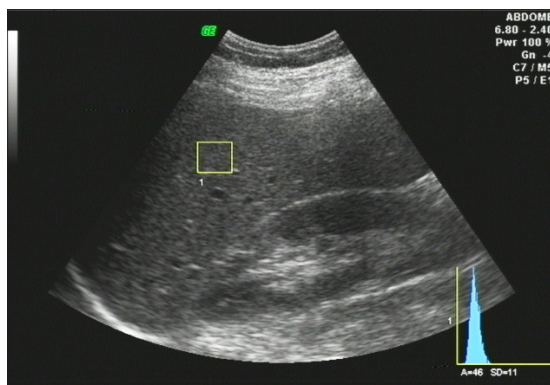


Figura 6 – Imagem ultrassonográfica coronal obtida do fígado. A figura mostra a área de interesse (caixa) de 1,2 cm x 1,2 cm localizada no parênquima hepático e o respectivo histograma.

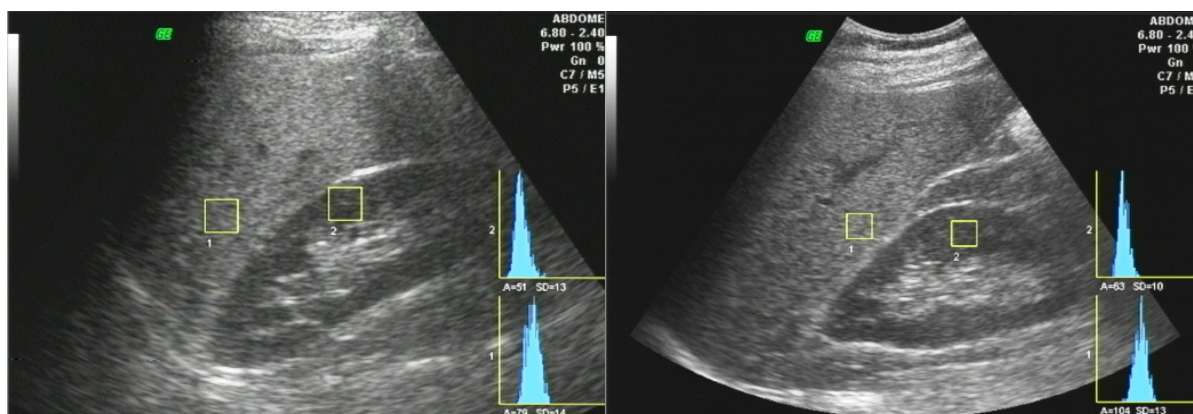


Figura 7 - Imagens ultrassonográficas coronais obtidas para a comparação entre o fígado e o rim. Figura da esquerda de paciente normal e da direita de paciente portador de HCC. As figuras mostram as áreas de interesse (caixas) de 1,2 cm x 1,2 cm localizadas no parênquima hepático (à esquerda de cada figura) e córtex renal (à direita de cada figura) e os respectivos histogramas.

4.8.4. Doppler da veia hepática

O modo Doppler colorido foi acionado sobre as veias hepáticas, para identificá-las e avaliar o padrão de pulsatilidade e direcionamento do fluxo. Padronizou-se a avaliação da veia hepática direita através do 10º ou 11º espaço intercostal direito durante leve inspiração, a uma distância de 2,0cm distal à confluência das veias hepáticas para evitar artefatos no padrão da onda. A análise foi gravada por pelo menos 4 ciclos cardíacos (cerca de 6 segundos). A angulação do transdutor foi menor que 60º. O padrão da onda foi classificado em 3 grupos: regular trifásico com fluxo reverso curto, bifásico sem fluxo reverso mas com flutuação de mais de 10% da amplitude fásica média e monofásico ou plano com oscilação da onda menor que 10% da amplitude média (Figura 8).

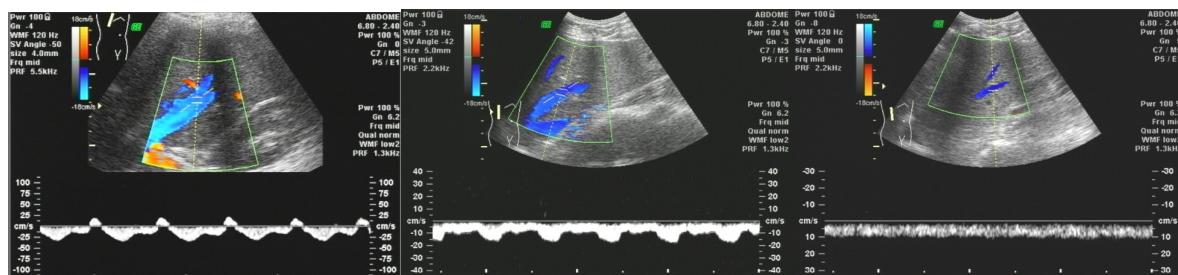


Figura 8 - Padrão de fluxo na veia hepática ao Doppler. À esquerda o padrão trifásico, no centro bifásico e à direita o padrão monofásico. Devido às alterações no diâmetro do vaso, de até 2mm por ciclo cardíaco durante a sístole e diástole, e direções diferentes do fluxo não foi calculada a velocimetria nas veias hepáticas.

4.9. Biópsia Hepática

A avaliação histológica, por motivos éticos, foi realizada apenas no grupo de pacientes portadores de hepatite C. Todos os 50 pacientes do grupo estudo foram submetidos à biópsia hepática.

Optamos por realizar a biópsia pela via mais segura, a transtorácica e a subcostal (em casos de hepatomegalia), guiada por ultra-sonografia. A biópsia foi realizada com Agulha Biópsia hepática Moles 16 G x 15 cm Manual Tipo TruCut, também guiada. Após o procedimento, o paciente foi observado clinicamente, sendo aferidos pulso e pressão arterial de 15 em 15 minutos nas primeiras 2 horas e de 30

em 30 minutos nas 4 horas seguintes. Ao final da observação (no mínimo 4 horas), os pacientes foram submetidos a novo exame ultrassonográfico a fim de detectar líquido livre na cavidade abdominal.

4.10. Exame anatomopatológico

Foram consideradas representativas as biópsias que contiverem pelo menos cinco tratos portais, sendo considerada ideal quando contivesse 10 ou mais tratos portais.

As amostras foram processadas de maneira rotineira aos serviços de anatomia patológica, ou seja, foram fixadas em formol a 10%, desidratadas em soluções de concentrações crescentes de etanol (70% a absoluto), clareadas em xilol e infiltradas/emblocadas em parafina histológica. O corte foi feito com o micrótomo e a coloração dos cortes em lâminas foram Hematoxilina-Eosina (HE) tricrômico de Masson, e Perls.

As lâminas foram examinadas por um único patologista experiente, sem conhecimento dos informes clínico-laboratoriais e nem dos dados ultrassonográficos. Para avaliação histológica, foram utilizadas as classificações da Sociedade Brasileira de Patologia (GAYOTTO et al., 2000) e METAVIR (BEDOSSA; POYNARD, 1996; THE FRENCH ..., 1994).

4.11. Análise estatística

Utilizou-se a estatística descritiva para a caracterização da amostra. As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas por frequência absoluta (n) e relativa (%).

A distribuição dos dados foi analisada por meio do teste de normalidade de Lilliefors. Para as variáveis que seguiram a distribuição normal, as comparações entre médias de duas amostras foram feitas utilizando-se Teste de t de Student. Para as variáveis que não seguiram a distribuição normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Utilizou-se a análise de variância (ANOVA) para a comparação de três ou mais grupos e o teste de Tukey para a comparação das médias. Para as variáveis

que não atenderam as pressuposições da ANOVA, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e o Teste de Student-Newman-Keuls para as comparações entre as amostras.

As análises de correlação foram realizadas utilizando o coeficiente de Spearman.

Foi realizada ainda a *receiver operating characteristic* (ROC) para os parâmetros que obtiveram maior grau de significância após os testes supracitados.

Para a obtenção do ponto de corte foi utilizado o teste de Youden.

Todos os testes foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

A análise estatística foi realizada com o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS para Windows, versão 17.0; Chicago; IL).

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização clínico-laboratorial dos grupos

As características clínico-laboratoriais dos grupos estão listadas na tabela 1.

Os grupos foram pareados quanto ao sexo e idade. O grupo de pacientes com hepatite C apresentou idade entre 24 e 64 anos, com média de $45,32 \pm 11,14$ anos. Não houve diferença da média de idade do grupo controle, que foi de $41,99 \pm 11,09$ anos ($p=0,06$). O grupo estudo constitui-se de 29 homens (58%) enquanto o grupo controle de 18 voluntários (40,9%) do mesmo sexo ($p=0,098$).

Não foram encontradas diferenças significantes entre a albumina e bilirrubina dos grupos estudo e controle. No entanto, os níveis de AST, ALT e GGT foi maior no grupo de pacientes com HCC, todas com $p<0,001$ (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais dos grupos com VHC e controle expressas em média $\pm$ desvio padrão exceto para as variáveis categóricas, expressas, quando indicado, em frequências absoluta e percentual.

	VHC (n=50)	Controle (n=44)	p
Idade (anos)	$45,32 \pm 11,14$	$41,98 \pm 11,09$	0,06
Sexo masculino (%)	29 (58%)	18 (40,90%)	0,098
Plaquetas /1.000	$212.170 \pm 56,921$	251.054 ± 45.230	0,001
Albumina (g/dL)	$4,43 \pm 0,37$	$4,62 \pm 0,41$	0,57
Bilirrubina Total (mg/dL)	$0,77 \pm 0,41$	$0,81 \pm 0,4$	0,65
AST*	$1,32 \pm 0,78$	$0,4 \pm 0,1$	$<0,001$
ALT*	$1,9 \pm 1,32$	$0,45 \pm 0,21$	$<0,001$
GGT*	$2,39 \pm 1,92$	$0,48 \pm 0,3$	$<0,001$
FA*	$0,69 \pm 0,19$	$0,57 \pm 0,19$	0,07

*Valores das enzimas hepáticas em relação ao limite superior da normalidade.

Sete pacientes (14%) portadores de hepatite C também apresentavam marcadores sorológicos de infecção prévia pelo vírus da hepatite B, também com marcador de cura presente.

A maior parte dos pacientes (74%) são portadores do VHC genótipo 1. A média da carga viral foi de $2.742.812 \pm 4.001.501$ cópias e $6,09 \pm 0,59$ log.

5.2. Avaliação histológica

No grupo de pacientes biopsiados, 5 (10%) apresentaram grau de fibrose F0, 12 (24%) fibrose F1, 22(44%) fibrose F2, 9 (18%) fibrose F3 e 2 (4%) fibrose F4 (Tabela 2).

Todos os pacientes submetidos a biópsia apresentaram algum grau de inflamação ao exame anátomo-patológico: Trinta e um (62%) apresentaram atividade A1, 16 (32%) atividade A2 e 3 (6%) atividade A3 (Tabela 2).

Tabela 2 - Características histológicas do grupo de pacientes com VHC em frequências absoluta e percentual.

		Pacientes VHC	
		N	%
Graus de fibrose	F0	5	10,00%
	F1	12	24,00%
	F2	22	44,00%
	F3	9	18,00%
	F4	2	4,00%
Graus de Inflamação	A0	0	0,00%
	A1	31	62,00%
	A2	16	32,00%
	A3	3	6,00%

Como outros achados histológicos, foram encontrados 47 pacientes (94%) com degeneração hidrópica, 22 (44%) com balonização e 6 (12%) com

hemossiderose. Em apenas 12 pacientes (24%), havia algum grau de esteatose à biópsia, sendo que 8 deles apresentaram esteatose grau I e em somente 4 havia esteatose moderada ou acentuada.

5.3. Avaliação ultrassonográfica

Todos os parâmetros ultrassonográficos analisados encontram-se listados na tabela 3.

Não houve diferença significativa das médias dos lobos hepáticos direito ($p=0,579$) e esquerdo ($p=0,975$) do fígado entre o grupo estudo e controle.

Todos os parâmetros da veia porta analisados como calibre, área, circunferência, velocidade máxima e mínima não diferiram entre o grupo estudo e o grupo controle, exceto o índice venoso portal, que foi maior no grupo controle ($p<0,001$).

O IR e IP da artéria hepática também não foram úteis em diferenciar o grupo de pacientes com VHC dos pacientes saudáveis, com identificação de $p=0,216$, $p=0,489$, respectivamente.

Já as dimensões esplênicas, assim como o índice esplênico foram significativamente maiores nos pacientes com HCC.

A avaliação do histograma hepático e da RHR também apresentaram diferença significativa entre os grupos.

Em ambos os grupos, predominou o fluxo trifásico, 41 (93,18%) no grupo controle e 35 (70%) no grupo com hepatite C (Tabela 4). No entanto, o número de pacientes com fluxo monofásico e bifásico no grupo estudo foi maior. A diferença da frequência do padrão anormal de onda de velocidade de fluxo na veia hepática entre os grupos controle e com hepatite C foi significativa ($p<0,005$) de acordo com o teste de Mann-Whitney. A correlação entre o grau de fibrose e o padrão de OVF da veia hepática foi baixa ($r=-0,270$, $p=0,008$). A tabela 4 demonstra a distribuição dos padrões de OVF de acordo com o grau de fibrose à histologia.

Dentre os parâmetros ultrassonográficos analisados, destacaram-se o IVP, índice esplênico, histograma hepático e a razão hepatorrenal. Estas variáveis foram avaliadas e novamente comparadas, agora dividindo o grupo de pacientes com HCC em fibrose não significativa (F0 e F1) e fibrose significativa (F2, F3 e F4). Esta divisão segue os protocolos de tratamento atualmente preconizados, que indicam

tratamento apenas para pacientes com fibrose significativa (ARAUJO et al., 2007). As médias com os respectivos desvios padrão além dos graus de significância estão listados na tabela 5.

Tabela 3 - Características ultrassonográficas dos grupos com VHC e controle expressas em média e desvio padrão.

	Controle		VHC		P
	Média	Desv. Pad.	Média	Desv. Pad.	
Comp. Fígado (cm)	14,87	1,39	15,07	1,97	0,579
Larg, Fígado (cm)	9,27	1,67	9,28	1,74	0,975
Calibre da veia porta (cm)	8,56	1,61	9,2	1,7	0,051
Área da veia porta (cm ²)	0,65	0,29	0,66	0,25	0,873
Circ. veia porta (cm)	3,00	0,67	3,05	0,64	0,746
Vel. Max. veia porta (cm/s)	24,88	6,31	23,37	5,38	0,214
Vel. Min. veia porta (cm/s)	16,5	4,26	17,77	3,75	0,128
Índice venoso portal	0,33	0,07	0,23	0,09	<0,001
IR artéria hepática %	0,72	0,08	0,7	0,08	0,216
IP artéria hepática	1,47	0,46	1,42	0,44	0,489
Baço comprimento (cm)	9,2	1,41	10,28	1,56	0,001
Baço lagura (cm)	4,2	0,68	4,78	0,94	0,001
Índice esplênico	39,65	11,46	50,29	16,38	0,003
Histograma Hepático	62,81	10,68	77,5	14,56	<0,001
SD Hepático	14,7	2,28	15,45	2,5	0,136
Razão Hepatorrenal	1,07	0,14	1,27	0,21	<0,001

Tabela 4 - Distribuição do padrão de fluxo da veia hepática direita ao Doppler, nos grupos controle e com VHC à biópsia, expressas em frequências absoluta e percentual.

		Monofásico		Bifásico		Trifásico		Total
		n	%	n	%	n	%	n
Controle		1	2,27%	2	4,55%	41	93,18%	44
VHC	F0	1	20,00%	1	20,00%	3	60,00%	5
	F1	2	16,67%	1	8,33%	9	75,00%	12
	F2	1	4,55%	4	18,18%	17	77,27%	22
	F3	1	11,11%	3	33,33%	5	55,56%	9
	F4	0	0,00%	1	50,00%	1	50,00%	2

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes em grupos controle, fibrose não significativa (F0 e F1) e fibrose significativa (F2, F3 e F4).

	Controle (n=44)	F0 e F1 (n=17)	F2, F3 e F4 (n=33)	p1	p2	p3
IVP	0,33 ± 0,07	0,21 ± 0,11	0,23 ± 0,08	0,001	<0,001	0,715
Índice Esplênico	39,65 ± 11,46	44,61 ± 13,01	53,31 ± 17,35	0,449	<0,001	0,106
Histograma Hepático	62,82 ± 10,68	78,67 ± 15,51	76,97 ± 14,32	<0,001	<0,001	0,907
Razão Hepatorrenal	1,07 ± 0,14	1,20 ± 0,14	1,31 ± 0,23	0,055	<0,001	0,154

p1 - p entre controle e Fibrose não significativa (F0 e F1)

p2 - p entre controle e Fibrose significativa (F2, F3 e F4)

p3 - p entre Fibrose não significativa (F0 e F1) e Fibrose significativa (F2, F3 e F4)

Utilizado teste Kruskal-Wallis para IVP e ANOVA para os demais parâmetros

5.3.1. Índice venoso portal

A onda de velocidade de fluxo da veia porta mostrou-se mais pulsátil no grupo controle do que no grupo de pacientes com hepatite C. Os valores da média do IVP foram $0,33 \pm 0,07$ no grupo controle e $0,23 \pm 0,09$ nos pacientes com hepatite C ($p < 0,001$) (Tabela 1).

A correlação entre o IVP e o grau de fibrose foi moderada e inversa ($r=-0,448$, $p<0,001$).

As médias de IVP do grupo controle foram significativamente maiores em relação às médias dos grupos de pacientes com VHC, subdivididos em fibrose não significativa (F0 e F1) e fibrose significativa (F2, F3 e F4), com $p=0,001$ e $p<0,001$, respectivamente (Figura 9). Porém quando comparados os valores de IVP entre os dois grupos de pacientes, sem fibrose significativa (F0 e F1) e fibrose significativa (F2, F3, F4), ambos com HCC, não foram encontradas diferenças significantes ($p=0,715$).

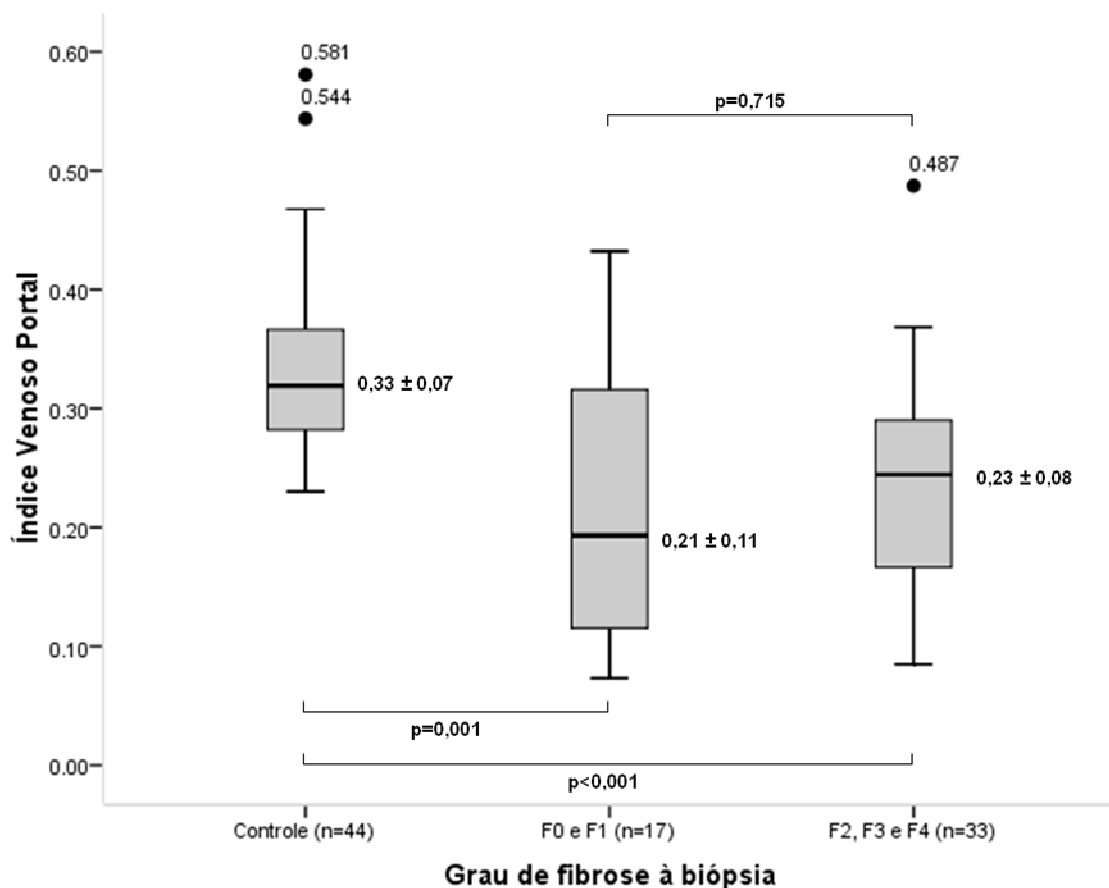


Figura 9 – Gráfico *Box-plot* do Índice Venoso Portal (IVP) de acordo com os graus de fibrose à histologia. Avaliação com teste de Kruskal-Wallis e análise pós *Hoc* com Teste de Student-Newman-Keuls com respectivos graus de significância mostrados nas barras. Os números junto aos pontos pretos correspondem aos *outliers* e os números ao lado dos gráficos demonstram a mediana com o desvio padrão de cada grupo.

Com o objetivo de definir parâmetro de corte do IVP para diagnóstico de fibrose hepática em pacientes com hepatite C empregou-se a curva ROC (*receiver operating characteristic*). A área sob a curva foi de 78,4% (IC 95%: 68,8-88%) Calculou-se o ponto de corte ideal do IVP em 0,28, com sensibilidade igual a 73,5% e especificidade de 71,1% (Figura 10).

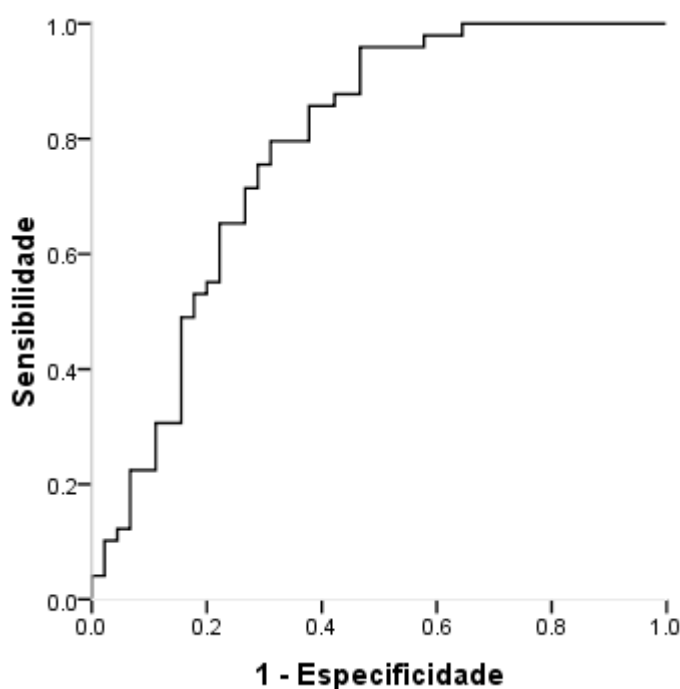


Figura 10 – Gráfico da curva *receiver operating characteristic* (ROC) da sensibilidade plotada contra 1-especificidade do IVP para diagnóstico de fibrose hepática. Área sob a curva de 78,4% (IC 95%: 68,8-88%).

5.3.2. Índice esplênico

Houve correlação moderada entre o índice esplênico e o grau de fibrose hepática ($r=0,354$, $p=0,001$).

As médias do grupo controle ($39,65 \pm 11,46$) foram significativamente menores que as do grupo de pacientes com VHC ($50,29 \pm 16,38$) com $p=0,003$.

Ao comparar o grupo controle com os pacientes com VHC divididos em fibrose não significativa (F0 e F1) e fibrose significativa (F2, F3 e F4), foi observada diferença entre as médias apenas do grupo controle e do grupo com fibrose significativa (Figura 11).

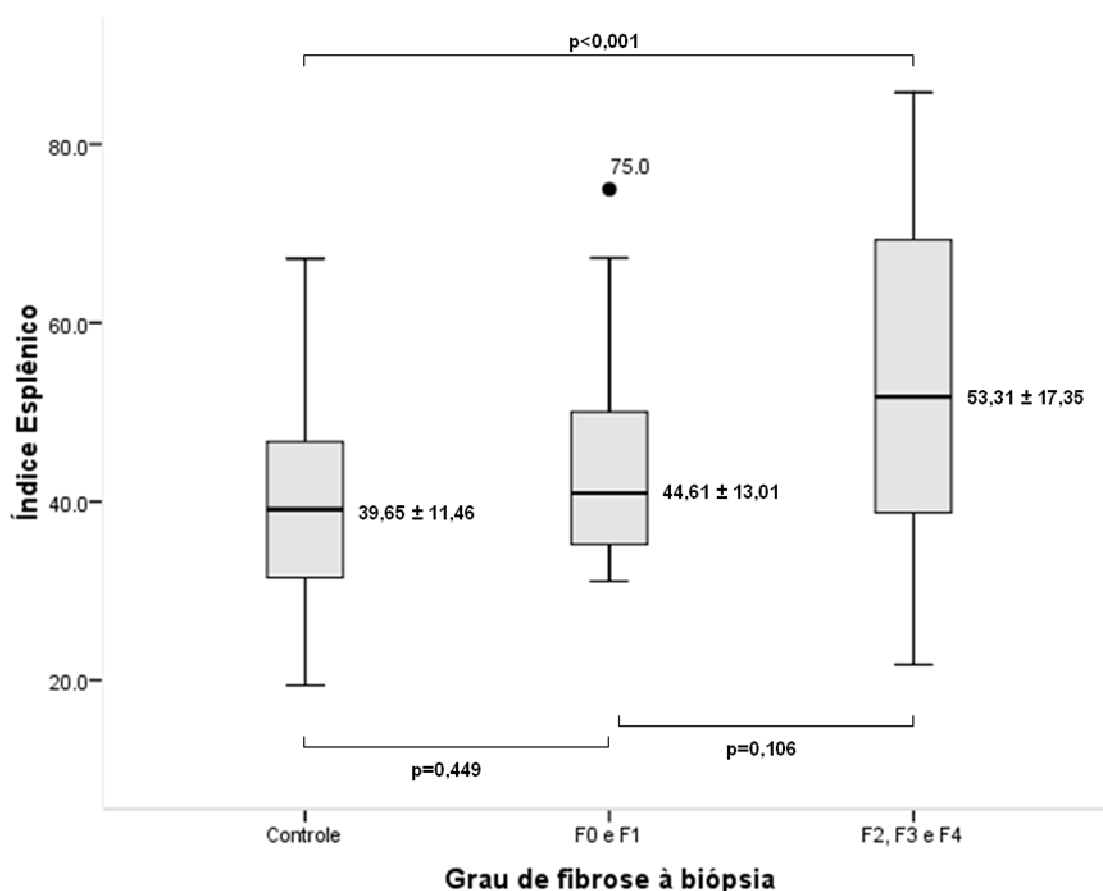


Figura 11 – Gráfico *Box-plot* do Índice Esplênico de acordo com os graus de fibrose à histologia. Avaliação com teste de ANOVA e análise pós *Hoc* com Teste de Tukey com respectivos graus de significância mostrados nas barras. Os números junto aos pontos pretos correspondem aos *outliers* e os números ao lado dos gráficos demonstram a mediana com o desvio padrão de cada grupo.

5.3.3. Histograma hepático e razão hepatorenal

O histograma hepático apresentou correlação moderada e positiva com o grau de fibrose hepática ($r=0,416$, $p<0,001$).

O grupo controle apresentou média do histograma hepático significativamente menor que os dois grupos de pacientes com HCC. No entanto, não se observou diferença entre os grupos de pacientes com HCC (Figura 12).

A análise do emprego do histograma hepático para o diagnóstico de fibrose foi feita utilizando-se a curva ROC (*receiver operating characteristic*). A área sob a curva foi de 74,4% (IC 95%: 58,5-90,3%) (Figura 13).

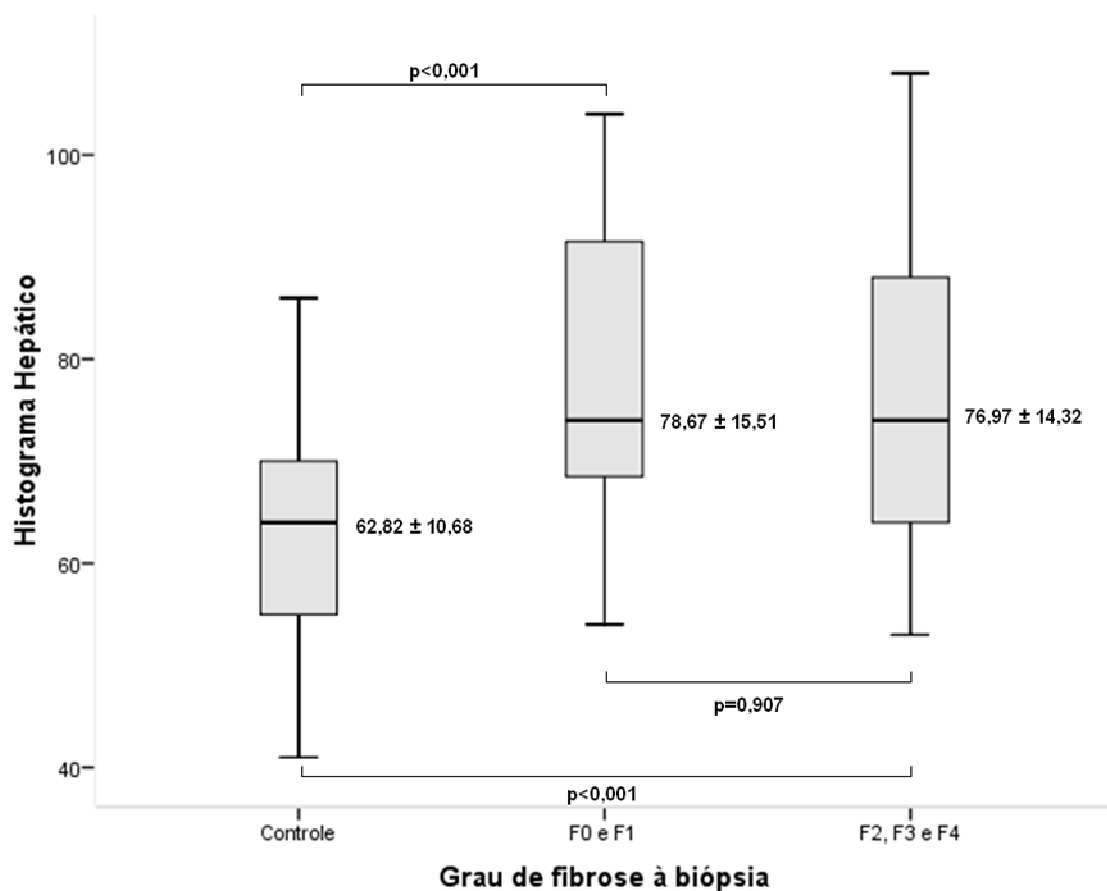


Figura 12 - Gráfico *Box-plot* do Histograma Hepático de acordo com os graus de fibrose à histologia. Avaliação com teste de ANOVA e análise pós *Hoc* com Teste de Tukey com respectivos graus de significância mostrados nas barras. Os números ao lado dos gráficos demonstram a mediana com o desvio padrão de cada grupo.

Calculou-se o ponto de corte do histograma hepático em 77,5, obtendo-se sensibilidade de 60% e especificidade de 64,6%.

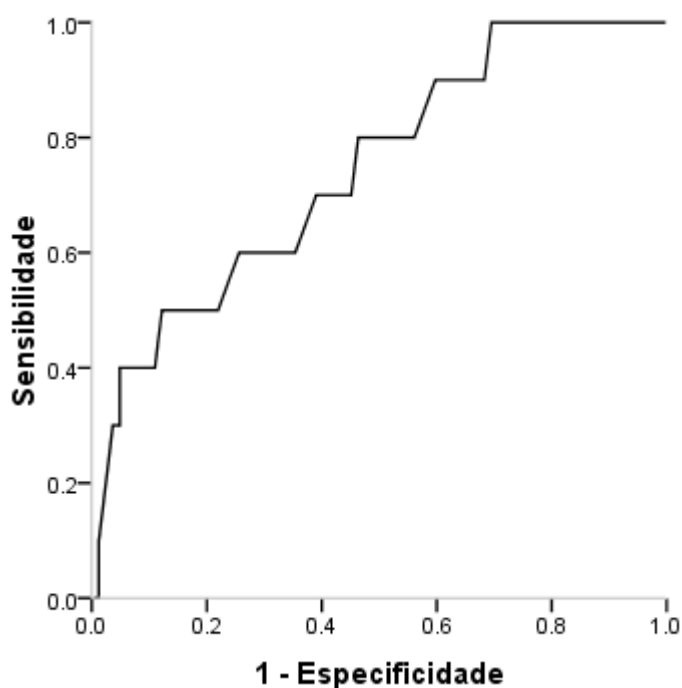


Figura 13 – Gráfico da curva *receiver operating characteristic* (ROC) da sensibilidade plotada contra 1-especificidade do Histograma Hepático para diagnóstico de fibrose hepática. Área sob a curva de 74,4% (IC 95%: 58,5-90,3%).

A ecogenicidade do parênquima hepático, na área de interesse selecionada, dividida pela renal, correlacionou-se positivamente com o grau de fibrose à biópsia. À medida que a ecogenicidade hepática aumentou em relação à cortical renal, notou-se um aumento no RHR proporcional ao aumento da fibrose à biópsia hepática. Observou-se moderada correlação direta e significativa entre a RHR e o grau de fibrose à biópsia ($r=0,509$, $p<0,001$).

O RHR se diferenciou apenas entre o grupo controle e o grupo com fibrose significativa, conforme mostrado na figura 14.

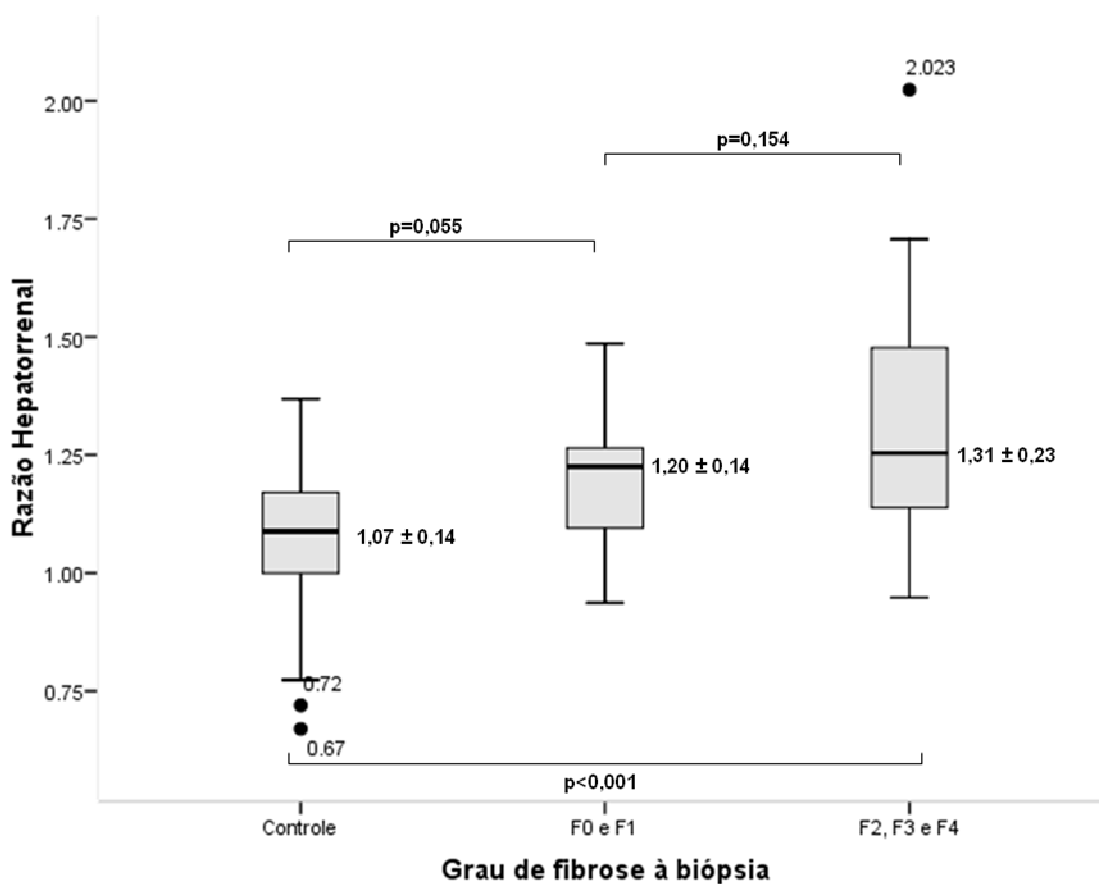


Figura 14 – Gráfico *Box-plot* do Razão Hepatorrenal de acordo com os graus de fibrose à histologia. Avaliação com teste de ANOVA e análise pós *Hoc* com Teste de Tukey com respectivos graus de significância mostrados nas barras. Os números junto aos pontos pretos correspondem aos *outliers* e os números ao lado dos gráficos demonstram a mediana com o desvio padrão de cada grupo.

A análise do emprego do RHR para o diagnóstico de fibrose foi feita utilizando-se a curva ROC (*receiver operating characteristic*). A área sob a curva foi de 62,4% (IC 95%: 46,4-78,5%) (Figura 15).

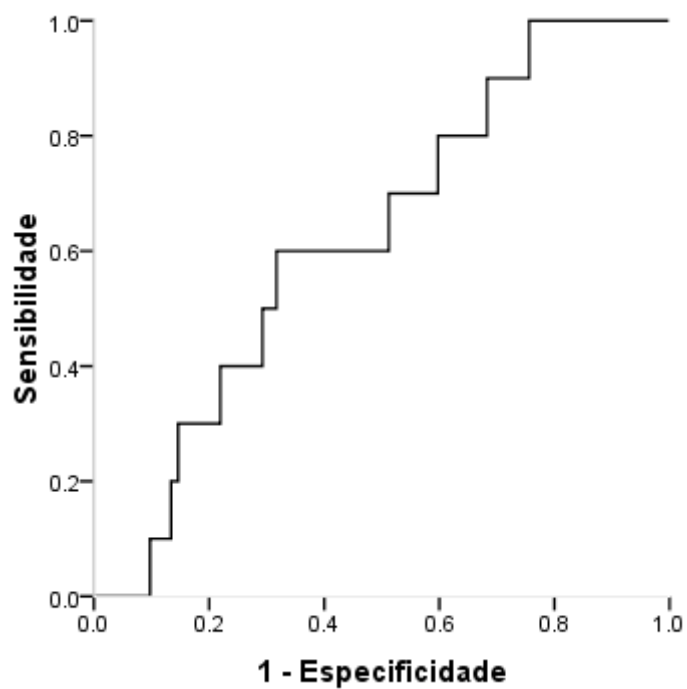


Figura 15 – Gráfico da curva *receiver operating characteristic* (ROC) da sensibilidade plotada contra 1-especificidade do Razão Hepatorrenal para diagnóstico de fibrose hepática. Área sob a curva de 62,4% (IC 95%: 46,4-78,5%).

Calculou-se o ponto de corte da RHR em 1,22, obtendo-se sensibilidade de 60% e especificidade de 65,9%.

6. DISCUSSÃO

A infecção pelo VHC é um grande problema mundial, afetando cerca de 170 milhões de pessoas no mundo (LAUER; WALKER, 2001).

Existem inúmeras alterações hemodinâmicas presentes em fígados com cirrose já instalada. O que se discute é o quanto a fibrose e a esteatose podem modificar os padrões vasculares venoso e arterial hepático, antes da instalação da cirrose, e qual seria o método não invasivo ideal para esse diagnóstico e gradação dos níveis de fibrose.

O presente estudo compara parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos de capacidade de testes laboratoriais em prever a fibrose hepática. Porém não há consenso sobre o método ideal para esta finalidade (WAI et al., 2003; MYERS, 2008).

Encontramos em nosso estudo diferenças significantes no nível de plaquetas e nas relações das enzimas hepáticas ALT, AST e GGT com os respectivos valores superiores da normalidade, quando se comparou pacientes portadores de HCC e controles sadios.

Apenas dois (4%) pacientes apresentaram grau de fibrose F4 no presente trabalho. Tal fato é explicado pelo rigoroso critério utilizado na realização da biópsia, onde qualquer distúrbio de coagulação contra-indicou a realização do procedimento. Assim, a avaliação com Doppler de pacientes com fibrose em grau avançado foi prejudicada. No entanto, estes pacientes na maior parte das vezes, com exames de imagem e laboratoriais, são classificados como cirróticos, e entram em protocolo especial de tratamento, não necessitando de biópsia para o início da medicação (ARAUJO et al., 2007).

Zheng et al. (2003) Avaliaram 44 parâmetros ultrassonográficos em pacientes portadores de hepatite viral crônica com fibrose. Dentre estes parâmetros, foram avaliados os diâmetros oblíquo e ântero-posterior do lobo direito, diâmetros longitudinal e ântero-posterior dos lobos esquerdo e caudado. Apenas o diâmetro longitudinal do fígado obteve correlação significativa com a fibrose e a inflamação. No atual estudo não se observou diferença significativa entre os grupos de pacientes sadios e portadores de HCC nos quesitos largura e comprimento do fígado.

O'Donohue et al. (2004) não observaram diferenças significantes no diâmetro da veia porta entre pacientes cirróticos e controles normais, assim como outros trabalhos já publicados em hepatite C (DIETRICH et al., 1998) e doenças hepáticas de outras etiologias (CHAWLA et al., 1998). Nosso trabalho concorda com a literatura, pois não foi encontrada diferença significativa nos diâmetro, calibre e área da veia porta entre o grupo controle e o grupo com HCC.

Foram avaliados também o IP e o IR da artéria hepática, os quais não diferiram entre os grupos controle e com HCC. Já os dados da literatura são controversos em relação à avaliação dopplerfluxométrica da artéria hepática. O IR da artéria hepática não foi útil em diferenciar pacientes normais do grupo controle (O'DONOHUE et al, 2004) e nem em quantificar o grau de fibrose hepática (BERNATIK et al., 2002; LIU et al., 2006) em estudos publicados anteriormente. No entanto, um estudo mais antigo encontrou aumento do IR da artéria hepática em pacientes com doenças hepáticas crônicas (PISCAGLIA et al., 1997). Walsh et al., (1998) encontraram fluxo arterial aumentado em pacientes com HCC quando comparados com controle, porém sem relação com gravidade da fibrose à histologia.

Doenças hepáticas crônicas progredindo para cirrose causam alterações hemodinâmicas na circulação hepática, incluindo as veias hepáticas. Lim et al. (2005a) classificaram pacientes por meio da biópsia hepática em hepatite leve, moderada e grave. Posteriormente realizaram Doppler das veias hepáticas e obtiveram maior número de fluxos monofásico e bifásico em pacientes com hepatite moderada e acentuada. No entanto, concluem que tal parâmetro não é forte o suficiente para identificar pacientes pré-cirróticos. Vários estudos também encontraram maior quantidade de fluxos monofásico e bifásico em pacientes portadores de fibrose hepática (BERNATIK et al., 2002; COLLI et al., 1994; SCHNEIDER et al., 2005; O'DONOHUE et al., 2004).

Em trabalho publicado recentemente, Borges et al. (2011) também encontrou padrões anormais na onda de velocidade de fluxo da veia hepática com maior frequência em pacientes portadores de esteatose que em pacientes normais. No entanto, não conseguiu diferenciar todos os graus de esteatose utilizando este parâmetro.

Hemodinamicamente, a diminuição da pulsatilidade da veia hepática pode ser atribuída, ao menos em parte, pela diminuição da transmissão das variações da

pressão atrial através das veias hepáticas como resultado da fibrose hepática (BOLONDI et al., 1991).

Em nosso estudo, também foi encontrada uma maior porcentagem de fluxos monofásico e bifásico em pacientes portadores de HCC. Pode-se inferir que o fluxo anormal esteja relacionado com a fibrose hepática, no entanto não há especificidade para diferenciar os grupos normal e doente.

Existe um número reduzido de estudos disponíveis na literatura com cálculo do IVP para gradação da fibrose hepática (BARAKAT, 2002; BALCI, 2008). Foram descritos por Galix et al. (1997), Barakat et al. (2002) e Balci et al. (2008), valores de referência do IVP em pacientes normais de $0,39 \pm 0,10$, $0,48 \pm 0,31$ e $0,32 \pm 0,06$, respectivamente. No presente estudo, a média do IVP no grupo de pacientes normais foi de $0,33 \pm 0,07$, o que está de acordo com dois dos autores citados acima.

O emprego isolado das velocidades da veia porta não foi suficiente para a discriminação entre pacientes sadios e portadores de fibrose de acordo com a literatura. Lim et al. (2005a) compararam a $V_{m\acute{a}x}$ da veia porta entre pacientes portadores de hepatite leve, moderada e cirróticos, sem obter diferença significativa. O mesmo ocorreu no estudo de Bernatik et al. (2002), que comparou a $V_{m\acute{a}x}$ entre pacientes com fibrose graus I a IV, sem obter resultados significantes. Tais dados concordam com o presente estudo, onde não foi encontrada diferença significativa nas $V_{m\acute{a}x}$ e $V_{m\acute{i}n}$ entre os grupos de pacientes normais e portadores de HCC.

Alterações no IVP foram inicialmente descritas em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Posteriormente verificou-se que pacientes com hepatopatia crônica também apresentavam mudanças no padrão de fluxo da veia porta (BARAKAT, 2002).

Como apresentado no atual estudo, a onda de velocidade de fluxo na veia porta é menos pulsátil nos pacientes portadores de HCC quando comparada aos controles sadios, após quantificação por meio do IVP e definição de diferenças significantes entre os dois grupos. Em trabalho publicado anteriormente, também foi observado esta mesma diferença entre a pulsatilidade da OVF da veia porta de pacientes com hepatopatia crônica e controles normais (BARAKAT, 2002).

No entanto, em nosso estudo não encontramos diferença significativa no IVP entre os grupos de pacientes com fibrose não significativa e significativa. Barakat em 2002 classificou os pacientes com hepatopatia crônica (Vírus B, C, esquistossomose

e mista) de acordo com os critérios clínicos de Child-Pugh, sem utilizar biópsia, e não observou diferença entre os valores de IVP independente da gravidade.

Após a confecção da curva ROC, obtivemos ponto de corte de 0,28 para o IVP, com boa sensibilidade e especificidade. Dados publicados na literatura sugerem como intervalo de normalidade IVP entre 0,20 e 0,50 (Barakat, 2002).

Dentre vários parâmetros ultrassonográficos analisados por Lim, et al. (2005a), apenas o comprimento do baço foi significativo para diferenciar pacientes com hepatite leve dos pacientes com hepatite moderada e acentuada, porém com sobreposição entre os grupos. Conclui que este índice não é útil na identificação de pacientes pré-cirróticos. Outro estudo (ZHENG et al., 2003) também encontrou correlação significativa entre os diâmetros longitudinal e transversal do baço com fibrose e inflamação do fígado. O'Donohue et al. (2004) encontrou uma menor média do tamanho do baço em pacientes normais quando comparados com hepatopatas cirróticos e também não cirróticos.

Nosso estudo avaliou a largura, o comprimento e o índice esplênico, todos significativamente menores nos pacientes do grupo controle. No entanto, não se encontrou diferença no índice esplênico entre os graus de fibrose não significativa (F0 e F1) e significativa (F2, F3 e F4) de pacientes portadores de HCC, concordando com o trabalho de Lim et al. (2005a).

A avaliação da ecotextura hepática tem sido criticada por ser operador dependente e segundo alguns autores a impressão visual pode ser insuficiente para a determinação precisa da ecogenecidade hepática (LEE et al. 2006). O histograma hepático é uma forma objetiva de avaliar o parênquima hepático, pois quantifica numericamente a quantidade de pixels em uma área pré-definida pelo examinador (VEHMAS et al., 2004; MAEDA et al., 1998; YAO et al., 2001).

Doenças hepáticas difusas geralmente aumentam a ecogenecidade hepática (LEE et al. 2006). Em estudo conduzido por Toyoda et al (2009), foram avaliadas imagens ultrassonográficas do fígado de 148 pacientes portadores de HCC. Por meio de um programa, obtiveram histogramas hepáticos e correlacionaram-os com o grau de fibrose obtido através de biópsia hepática, com detecção de diferenças significantes entre os graus de fibrose.

No presente estudo, observou-se diferença significativa entre os valores do histograma hepático e da RHR do grupo controle e pacientes portadores de HCC. No entanto, a diferenciação entre os graus de fibrose não foi possível.

Um ponto frágil inerente à ultrassonografia é que alguns fatores podem interferir na ecogenicidade e atenuação do feixe acústico quando realizamos a avaliação da textura do fígado e rim. O tecido adiposo subcutâneo é um fator que pode causar a atenuação do feixe sonoro quando muito espesso, causando alteração da ecogenicidade e brilho do fígado e rim (KODAIARA, 2010). A RHR tem como característica a comparação entre as texturas do fígado e rim num mesmo paciente, minimizando assim um possível viés de obtenção de pixels nos dois órgãos. Além disso, obtivemos as amostras do histograma hepático e renal em uma mesma zona focal, o que melhora ainda mais a qualidade da imagem.

Borges (2010) encontrou diferença significativa entre pacientes do grupo controle e pacientes com infiltração gordurosa no fígado utilizando a razão hepatorenal. Encontrou ainda correlação positiva e significativa ($r=0,80$) entre o grau de esteatose à biópsia (leve, moderado ou acentuado) e a RHR. Em outro estudo, foi possível a diferenciação entre os graus de esteatose utilizando a RHR (WEBB et al., 2009).

Não foram encontrados estudos na literatura utilizando a RHR para avaliação do grau de fibrose em pacientes portadores de HCC. A RHR no presente estudo foi útil em diferenciar pacientes do grupo controle daqueles com fibrose significativa (F2, F3 e F4). No entanto, não houve diferença entre as médias da RHR de pacientes do grupo controle e pacientes com HCC sem fibrose ou com fibrose mínima (F0 e F1).

Métodos não invasivos de avaliação de fibrose hepática como os laboratoriais e os de imagem vem sendo estudados, porém ainda sem força o suficiente para substituir a biópsia hepática. Uma proposta de estudo futuro é a criação de índices que integrem dados laboratoriais e de imagem, como a ultrassonografia com Doppler, para a determinação de escores de fibrose.

7. CONCLUSÕES

1- O número de plaquetas e as enzimas hepáticas AST, ALT e GGT diferiram significativamente entre os grupos de pacientes com HCC e controle. Os parâmetros ultrassonográficos que apresentaram diferença significativa entre os grupos foram IVP, comprimento e largura do baço e o índice esplênico, histograma hepático e razão hepatorrenal.

2- Houve correlação moderada e significativa entre a fibrose e os seguintes dados ultrassonográficos: índice venoso portal, índice esplênico, histograma hepático e razão hepatorrenal. Porém estes parâmetros não foram significantes na diferenciação dos graus de fibrose no grupo de pacientes portadores de hepatite C crônica.

ANEXO A – Carta de aceitação do Comitê de Ética em Pesquisa.



Universidade Federal de Uberlândia

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -

CEP 38400-089 - FONE/FAX (34) 3239-4531/4-173; e-mail: cep@proppa.ufu.br

www.comissoes.proppa.ufu.br

ANÁLISE FINAL Nº. 054/09 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO
CEPI/UFU 005/09

Projeto Pesquisa: Dopplerfluxometria Hepática em pacientes portadores de Hepatite C Crônica:
Correlações antomopatológicas e clínico-laboratoriais.

Pesquisador Responsável: Angélica Lemos Debs Diniz

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela
aprovação do projeto de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos,
nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEPI/UFU lembra que:

a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da
pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de
pesquisa.

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e
documentação pertinente ao projeto.

c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento
a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data para entrega do relatório parcial: Dezembro de 2009.

Data para entrega de relatório final: Dezembro de 2010.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO DE PESQUISA APROVADO.

OBS: O CEPI/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA
IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 17 de março de 2009.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEPI/UFU

Orientações ao pesquisador

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.a), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou mudanças ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, Item III.2.c). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme normas.

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo Doente.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você é convidado para participar da pesquisa **“Dopplerfluxometria Hepática em pacientes portadores de Hepatite C Crônica: Correlações anatomopatológicas e clínico-laboratoriais”**, sob responsabilidade dos pesquisadores Angélica Lemos Debs Diniz e Haroldo Luís Oliva Gomes Rocha.

Esta pesquisa tem o objetivo de entender o grau da sua doença hepática de forma mais exata por meio de exames laboratoriais e ultra-sonográficos e estabelecer relações entre as suas queixas e os resultados dos exames de sangue.

Na sua participação você fará um exame de ultra-som do abdome (da barriga), e após anestesia local na pele em um ponto sobre o fígado será coletado um ou dois fragmentos do fígado por meio de uma agulha própria. Depois você ficará em observação por um período de 4 horas para acompanharmos se houver algum efeito adverso.

Os efeitos adversos podem ser dor leve no local e/ou no ombro ou sangramento no local da biópsia. Os benefícios serão melhor conhecimento e classificação da sua doença hepática, para acompanhamento mais adequado.

A biópsia hepática percutânea tem um risco de morte de 0,01% se for realizada também em pacientes com câncer, insuficiência hepática e com distúrbios de coagulação do sangue. Obedecendo aos critérios desta pesquisa, os pacientes / voluntários todos são avaliados previamente as biópsias e aqueles com câncer, insuficiência hepática ou distúrbios de coagulação não participarão da pesquisa e não realizarão a biópsia. Portanto, o grupo de pesquisa apresenta baixíssimo risco para complicações.

Os resultados da pesquisa poderão ser publicados em revista científica e ainda assim a sua identidade será sempre preservada. Em nenhum momento você será identificado.

Você não terá nenhum ônus ou ganho financeiro por participar desta pesquisa.

Você é livre para participar e para desistir a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o (a) senhor (a), no seu acompanhamento e/ou tratamento neste serviço.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o (a) senhor (a).

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com:

Haroldo Luís Oliva Gomes Rocha – Av. Pará, 1720 – Hospital de Clínicas – Uberlândia – MG – CEP 38405-382 - fone: (34) 3218-2164 ou (34) 3218-2311.

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia – Av. João Naves de Ávila, nº 2160 – Bloco J – Campus Santa Mônica – Uberlândia – MG – CEP 38400-089 – FONE/FAX (34) 3239-4531

De acordo,

Uberlândia, ____ de _____ de 200__.

Assinatura do Pesquisador: _____

Eu, _____ aceito participar da pesquisa acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do Paciente: _____

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Grupo Sadio.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você é convidado para participar da pesquisa **“Dopplerfluxometria Hepática em pacientes portadores de Hepatite C Crônica: Correlações anatomopatológicas e clínico-laboratoriais”**, sob responsabilidade dos pesquisadores Angélica Lemos Debs Diniz e Haroldo Luís Oliva Gomes Rocha.

Esta pesquisa tem o objetivo de entender o grau da doença em pacientes portadores de Hepatite C de forma mais exata por meio de exames laboratoriais e ultra-sonográficos e estabelecer relações entre as suas queixas e os resultados dos exames de sangue.

Na sua participação como voluntário sadio, você fará um exame de ultra-som do abdome (da barriga). Serão realizados ainda exames de sangue através de material colhido por punção venosa periférica. Ambos os procedimentos não oferecem nenhum risco a sua saúde.

Os resultados da pesquisa poderão ser publicados em revista científica e ainda assim a sua identidade será sempre preservada. Em nenhum momento você será identificado.

Você não terá nenhum ônus ou ganho financeiro por participar desta pesquisa.

Você é livre para participar e para desistir a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o (a) senhor (a), no seu acompanhamento e/ou tratamento neste serviço.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o (a) senhor (a).

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com:

Haroldo Luís Oliva Gomes Rocha – Av. Pará, 1720 – Hospital de Clínicas – Uberlândia – MG – CEP 38405-382 - fone: (34) 3218-2164 ou (34) 3218-2311.

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia – Av. João Naves de Ávila, nº 2160 – Bloco J – Campus Santa Mônica – Uberlândia – MG – CEP 38400-089 – FONE/FAX (34) 3239-4531

De acordo,

Uberlândia, ____ de _____ de 200__.

Assinatura do Pesquisador: _____

Eu, _____
aceito participar da pesquisa acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do Paciente: _____

REFERÊNCIAS

- ABU-YOUSEF M. M. Duplex Doppler sonography of the hepatic vein in tricuspid regurgitation. **AJR. American journal of roentgenology**, Leesburg, v. 156, n. 1, p. 79-83, Jan. 1991.
- ANDRADE, L. J. O. et al. Quantificação da ecogenicidade hepática para a classificação ultra-sonográfica da doença hepática gordurosa não alcoólica. **GED: Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**. São Paulo, v. 6, n. 25, p. 159-164, 2006.
- ARAUJO; E. S. et al. Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases on the management and treatment of hepatitis C. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 11, suppl. 1, p. 446-50, Oct. 2007.
- ARDA K. et al. Hepatic vein Doppler wave form changes in early stage (Child-Pugh A) chronic parenchymal liver disease. **Journal of clinical ultrasound : JCU**, New York, v. 25, n. 1, p. 15-19, Jan. 1997.
- BALCI A. et al. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. **Journal of clinical ultrasound : JCU**, New York, v. 36, n. 3, p.134-40, Mar-Apr. 2008.
- BARAKAT M. Portal vein pulsatility and spectral width changes in patients with portal hypertension: relation to the severity of liver disease. **The British journal of radiology**, London, v. 75, n. 893, p. 417-421, May 2002.
- BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, Baltimore, v. 24, n. 2, p. 289-293, Aug. 1996.
- BERNATIK, T. et al. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? **European journal of gastroenterology & hepatology**, London, v. 14, n. 4, p. 383-7, Apr. 2002.
- BLECK, J. S. et al. Tissue characterization using intelligent adaptive filter in the diagnosis of diffuse and focal liver disease. **Ultrasound in Medicine & Biology**, New York, v. 20, n. 6, p. 521-528, Jun. 1994.
- BOLONDI, L. et al. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. **Radiology**, Easton, v. 178, n. 2, p. 513-6, Feb. 1991.
- BORGES V. F. A. et al. Dopplerfluxometria da veia hepática em pacientes com esteatose hepática não alcoólica. **Radiologia Brasileira**, São Paulo v. 44, n. 1, p. 000-000, Jan-Fev. 2011. Epub.
- _____. **Correlação entre ultrassonografia com Doppler e biópsia na gradação da esteatose hepática não alcoólica**. 2010. 54f. Dissertação (Mestrado em

Ciências da Saúde) Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. 2010.

BURNS, P. N. Hemodynamics. In: TAYLOR K.J.W.; BURNS P.N.; WELLS P.N.T. eds. **Clinical applications of Doppler ultrasound**. New York, Raven. p. 46-75, 1988.

CAMPIOTTO S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 1, p. 41-49, Jan. 2005.

CAVALHEIRO, N. P.; BARONE, A. A.; TENGAN, F. M.; HCV Serotypes in Brazilian patients. **International journal of infectious diseases**, Hamilton, v. 6, n. 3, p. 228-32, Sep. 2002.

CHAWLA, Y. et al. Portal hemodynamics by duplex Doppler sonography in different grades of cirrhosis. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 43, n. 2, p. 354–357, Feb. 1998.

CHOO, Q. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, Washington, p. 359-362, Apr. 1989.

COCO, B. et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. **Journal of viral hepatitis**, Oxford; Boston, v. 14, n. 5, p. 36, May 2007.

COLLI, A. et al. Abnormalities of Doppler waveform of the hepatic veins in patients with chronic liver disease: correlation with histologic findings. **AJR. American journal of roentgenology**, Leesburg, v. 162, n. 4, p. 833-7, Apr. 1994.

_____. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. **Radiology**, Easton, v. 227, n. 1, p. 89–94, Apr. 2003.

DIENSTAG, J. L. The role of liver biopsy in hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 36, n. 5(suppl 1), p. S152-S160, Nov. 2002.

DIETRICH, C. F. et al. Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. **AJR. American journal of roentgenology**, Leesburg, v. 171, n. 2, p. 437–43, Aug. 1998.

EASL. International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris 26-28, February 1999. Consensus Statement. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 30, n. 5, p. 956-61, May 1999.

FARREL, G. C. et al. **Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders**. Malden MA. Blackwell Publishing, 2005.

FOSTER, G. R. et al. Management of chronic hepatitis C: clinical audit of biopsy based management algorithm. **BMJ**, London, v. 315, n. 7106, p. 453-8, Aug. 1997.

GALLIX, B. P. et al. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. **AJR. American journal of roentgenology**, Leesburg, v. 169, n. 1, p. 141-4, Jul. 1997.

GARRA, B. S. et al. Ultrasound attenuation measurements of the liver in vivo using a commercial sector scanner. **Ultrasonic Imaging**, New York, v. 6, n. 4 p. 396–407, Oct. 1984.

GAYOTTO, L. C. C. et al. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas - projeto do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia aprovado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia. **GED: Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v. 19, p. 137-140, 2000.

GEBO, K. A. et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review. **Hepatology**, Baltimore, v. 6, n. 5, suppl 1, p. S161-S172, Nov. 2002.

Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. **Journal of viral hepatitis**, Oxford; Boston, v. 6, n. 1, p. 35-47, Jan. 1999.

GORKA, W. et al. Qualitative hepatic venous Doppler sonography versus portal flowmetry in predicting the severity of esophageal varices in hepatitis C cirrhosis. **AJR. American journal of roentgenology**, Leesburg, v. 169, n. 2, p. 511-515, Aug. 1997.

GUIDO, M.; RUGGE, M.; Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. **Seminars in Liver Disease**, New York, n. 25, v. 1, p. 89-97, Feb. 2004.

HONDA, H. et al. Chronic liver disease: value of volumetry of liver and spleen with computed tomography. **Radiation medicine**, Tokyo, v. 8, n. 6, p. 222–226, Nov-Dec. 1990.

HOOFNAGLE, J. H.; DI BISCEGLIE A. M. Drug therapy: The treatment of chronic viral hepatitis [Review Article]. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 336, n. 5, p. 347–56, Jan. 30, 1997.

ILIOPOULOS, P. et al. Gray and color Doppler ultrasonography in differentiation between chronic viral hepatitis and compensated early stage cirrhosis. **Journal of gastrointestinal and liver diseases**, v. 16, n. 3, p. 279-86, Sep. 2007.

Ishibashi H. et al. Sonographic assessment and grading of spleen size. **Journal of Clinical Ultrasound:JCU**, v.19, n. 1, p. 21-5, Jan. 1991.

ISHAK, K. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal of hepatology**, Amsterdam, v. 22, n. 6, p. 696-9, Jun. 1995.

KARABULUT, N. et al. Doppler waveform of the hepatic veins in an obese population. **European radiology**, Berlim, v. 14, n. 12, p. 2268-2272; 2004.

KIM, S. H. et al. Appropriateness of a donor liver with respect to macrosteatosis: application of artificial neural networks to US images-initial experience. **Radiology**, Easton, v. 234, n. 3, p. 793-803; Mar. 2005.

KIMITSUKI, H. et al. Effect of perfusion and blood content on ultrasonic backscattering of liver tissue. **Ultrasound in Medicine & Biology**, New York, v. 19, n.1, p. 39–43, 1993.

KODAIRA, S. K. Princípios Físicos de Ultrassonografia. In CERRI, G. G. (2 Ed.). **Ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia**. Rio de Janeiro: Revinter. p. 1-24, 2010.

LAUER, G. M.; WALKER, B. D. Hepatitis C virus infection. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 345, n. 1, p. 41–52, Jul. 5, 2001.

LEE, C. H. et al. Usefulness of standard deviation on the histogram of ultrasound as a quantitative value for hepatic parenchymal echo texture; preliminary study. **Ultrasound in Medicine & Biology**, New York, v. 32, n. 12, p. 1817-26, Dec. 2006.

LI, X. H. et al. Color Doppler evaluation for the hemodynamics of portal hypertension in liver cirrhosis. **Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**, v. 7, p. 453-454, 1999.

LIM, A. K. et al. Can Doppler sonography grade the severity of hepatitis C-related liver disease? **AJR. American journal of roentgenology**, Leesburg, v. 184, n. 6, p. 1848-53, Jul. 2005a.

_____. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C. **Gut**, London, v. 54, n. 1, p. 128-33, Jan. 2005b.

LINDSAY, K. L. Therapy of hepatitis C: overview. **Hepatology**, Baltimore, v. 26, n. 3, suppl. 1, p. 71S–77S, Sep. 1997.

LIU, C. H. et al. Noninvasive tests for the prediction of significant hepatic fibrosis in hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferases. **Liver International**, Oxford, v. 26, n. 9, p. 1087-94, Nov. 2006.

MAEDA, K.; UTSU, M.; KIHAI, P. E. Quantification of sonographic echogenicity with grey-level histogram width; a clinical tissue characterization. **Ultrasound in Medicine & Biology**, New York, v. 24, n.2, p. 225–234, Feb. 1998.

MANCINI, M. et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with magnetic resonance spectroscopy. In **Metabolism: clinical and experimental**, Baltimore, v. 58, n. 12, p. 1724-1730, 2009.

MARTINEZ-NOGUERA, A. et al. Doppler in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. **Seminars in ultrasound, CT, and MR**, Orlando, v. 23, n. 1, p. 19-36, Feb. 2002.

MYERS, R. P. Noninvasive markers of liver fibrosis: playing the probabilities. **Liver International**, Oxford, v. 10, n. 28, p. 1328-1331, 2008.

NATIONAL Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 26, n. 3, Suppl. 1, p p. 2S–10S, Sep. 1997.

O'DONOHUE, J. et al. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. **European journal of gastroenterology & hepatology**, London, v. 16, n. 2, p. 147-55, Feb. 2004.

OHTA, M. et al. Prognostic significance of hepatic vein waveform by Doppler ultrasonography in cirrhotic patients with portal hypertension. **The American journal of gastroenterology**, Leesburg, v. 90, n. 10, p. 1853-1857, Oct. 1995.

OSADA, Y. et al. Wedged hepatic venous pressure does not reflect portal pressure in patients with cirrhosis and hepatic veno-venous communications. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 53, n. 1, p. 7-13, Jan. 2008.

OSAWA, H.; MORI, Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. **Journal of Clinical Ultrasound**, New York, v. 24, n. 1, p. 25-29, Jan. 1996.

PAWLOTSKY, J. M. Pathophysiology of hepatitis C infection and related liver disease. **Trends in microbiology**, Cambridge, v. 12, n. 2, p. 96-102, Feb. 2004.

PISCAGLIA, F. et al. Intra- and extrahepatic arterial resistances in chronic hepatitis and liver cirrhosis. **Ultrasound in Medicine & Biology**, New York, v. 23, n. 5, p. 675-82, 1997.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. **Lancet**, London, v. 349, n. 9055, p. 825-32, Mar. 22, 1997.

RIDOLFI, F. et al. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate the severity of chronic hepatitis C. **Digestive and liver disease**, Roma, v. 39, n. 10, p. 929-35, Oct. 2007.

SCATARIGE, J. C. et al. Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and computed tomographic correlation. **Journal of ultrasound in medicine**, New York, v. 3, n. 1, p. 9-14, Jan. 1984.

SCHNEIDER, A. R. et al. Noninvasive assessment of liver steatosis, fibrosis and inflammation in chronic hepatitis C virus infection. **Liver International**, Oxford, v. 25, n. 6, p. 1150-5, Dec. 2005.

SEARLE, J. et al. Non-invasive prediction of the degree of liver fibrosis in patients with hepatitis C using an ultrasound contrast agent. A pilot study. **Journal of medical imaging and radiation oncology**, Carlton, v. 52, n. 2, p. 130-3, Apr. 2008.

SIMMONDS, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, Baltimore, v. 42, n. 4, p. 962-973, Oct. 2005.

STRADER, D. B. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 39, n. 4, p.1147-71, Apr. 2004. No abstract available. Erratum in: **Hepatology**, Baltimore, v. 40, n. 1, p. 269, 2004.

TALWALKAR, J. A. et al. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, n 10, v. 5, p. 1214, 2007.

THE FRENCH METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 20, n. 1, p. 15-20, Jul. 1994.

THE GLOBAL Burden Of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. **Journal of clinical pharmacology**, Stamford, v. 44, n. 1, p. 20-9, Jan. 2004.

TOYODA, H. et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. **AJR. American journal of roentgenology**, Leesburg, v. 193, n. 4, p. 1037-43, Oct. 2009.

VEHMAS, T. et al. Liver echogenicity: Measurement or visual grading? **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 28, n. 5, p. 289 –293, Jul. 2004.

VERNA, E. C.; BROWN, R.S. Hepatitis C virus and liver transplantation. **Clinics in liver disease**, Philadelphia, v. 10, n. 4, p. 919-40, Nov. 2006.

VIZZUTTI, F. et al. Performance of Doppler ultrasound in the prediction of severe portal hypertension in hepatitis C virus-related chronic liver disease. **Liver International**, Oxford, v. 27, n. 10, p. 1379-88, 2007.

WAI, C. T. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 38, p. 518-526, 2003.

WAHSBERG, R. H.; NEEDLEMAN, L.; WILSON, D. J. Portal vein pulsatility in normal and cirrhotic adults without cardiac disease. **Journal of clinical ultrasound : JCU**, New York, v. 23, n. 1, p. 13-15, Jan. 1995.

WALSH, K. M. et al. Hepatic blood flow changes in chronic hepatitis C measured by duplex Doppler color sonography: relationship to histological features. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 43, n. 12, p. 2584-90, Dec. 1998.

WATANABE, Y. et al. Presinusoidal and proximal intrasinusoidal confluence of hepatic artery and portal vein in rat liver: Functional evidence by orthograde and

retrograde bivascular perfusion. **Hepatology**, Baltimore, v. 19, n. 5, p. 1198-1207, May 1994.

WATANABE, S. et al. Assessment of the presence and severity of esophagogastric varices by splenic index in patients with liver cirrhosis. **Journal of computer assisted tomography**, New York, v. 24, n. 5, p. 788–94, Sep-Oct. 2000.

WEBB, M. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. **AJR. American journal of roentgenology**, Leesburg, v. 192; n. 4; p. 909-14; Apr. 2009.

WESTABY, S. et al. Spleen size and portal hypertension in cirrhosis. **Digestion**, Basel, v. 17, n. 1, p. 63–8, 1978.

WONG, J. B.; KOFF, R. S. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 133, n. 9, p. 665-75, Nov. 7, 2000.

YAO, W. et al. Ultrasonographic texture analysis of parenchymatous organs by the four-neighborhood-pixels algorithm. **Journal of ultrasound in medicine**, New York, v. 20, n.5, p. 465– 471, May 2001.

ZHENG, R. Q. et al. Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: an ultrasonographic study. **World journal of gastroenterology: WJG**, Beijing, v. 9, n. 11, p. 2484-9, Nov. 2003.

ZIOL, M. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v. 1, n. 41, p. 48, 2005.