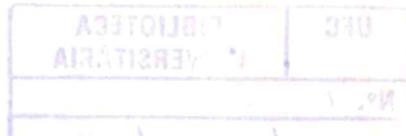


C624187  
R1289420  
03/05/00

# UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ



## Estudo Ultrassonográfico das Alterações Hepato-Biliares e Esplênicas em Pacientes Portadores do HIV Tratados com Retrovir®-AZT (Zidovudina).

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Farmacologia

SILVANA PINHEIRO DE OLIVEIRA

Orientador:

MANOEL ODORICO DE MORAES

FORTALEZA

1998

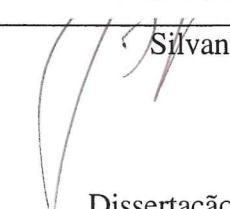
UFC	P <small>ÚBLICA</small> B <small>IBLIOTECA</small> I <small>UNIVERSITÁRIA</small>
Nº. R	1289420.
03	105 /2000

2000 MARCOS DANTAS  
2000 MARCOS DANTAS

**Universidade Federal do Ceará  
Departamento de Fisiologia e Farmacologia  
Curso de Pós-Graduação em Farmacologia**

Esta dissertação foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmacologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará

---



Silvana Pinheiro de Oliveira

Dissertação aprovada em: 14/05/1998

---



Prof. Dr. Euderson Kang Tourinho

---

---



Prof. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

---

---



Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes  
(Orientador)

*“Busque agir para o bem,  
enquanto você dispõe de tempo. É  
perigoso guardar uma cabeça cheia de  
sonhos, com as mãos desocupadas”.*

Chico Xavier

## DEDICAÇÃO

Ao Edson, meu grande amor e  
companheiro ímpar de todas as horas,  
meu maior incentivador e sempre  
amigo.

Aos meus tesouros:

Elisio,  
Sabrina,  
Erica e  
Enrico.

## HOMENAGEM

Ao meu pai, Elísio Pinheiro (*in memoriam*) pelo carinho e apoio durante toda minha formação.

## AGRADECIMENTOS

À Deus.

Ao meu orientador e amigo, Odorico de Moraes que do ensino fez uma arte e da ciência o viver. Sempre nos apoiando e incentivando desde o colegial, o meu muito obrigado

Ao Dr. Euderson Kang Tourinho com quem aprendi a valorizar o ser humano que existe em cada doente e cujas orientações norteiam a minha atividade e conduta profissional.

Professora Dra. Elisabete Moraes que sempre esteve presente as minhas solicitações e me orientou com competência e muito carinho.

Ao Dr. Erico Arruda, infectologista do Hospital São José, pela inestimável colaboração sem a qual não teria sido possível a realização desse trabalho.

À direção do Hostital São José, nas pessoas das Dras. Evangelina Pompeu Roberto e Airdes Vitoriano, aos funcionários do SAME, Irene, Flávio e Genivaldo, e do ultrassom, Terezinha, que sempre me receberam com muita presteza e solicitude.

Ao Dr. Jesus Irajaci, médico imaginologista do Hospital São José, que muito contribuiu para a aferição dos dados desse estudo.

Aos muitos amigos que ganhei nessa jornada e sempre estiveram presentes nas horas certas e incertas.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuiram com este trabalho e não foram aqui nominados.

# **Estudo Ultrassonográfico das Alterações Hepato-Biliares e Esplênicas em Pacientes Portadores do HIV Tratados com Retrovir®-AZT (Zidovudina).**

Dissertação de Mestrado - Silvana Pinheiro de Oliveira

Orientador: Manoel Odorico de Moraes

Curso de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - Ceará - 1998.

O presente trabalho avaliou, através da ultrassonografia, as alterações hepato-biliares e esplênicas de pacientes adultos com diagnóstico comprovado de SIDA, comparando um grupo de 51 indivíduos tratados com Retrovir®-AZT (Zidovudina) na dose de 500 mg/dia, durante 6 a 24 meses, com um outro grupo de 26 ainda não submetidos a qualquer tipo de terapêutica antiviral. A função hepática também foi avaliada através de provas laboratoriais de TGO, TGP, TAP e bilirrubina. Uma análise de regressão linear simples, realizada previamente, não constatou influência do tempo de tratamento, sexo e idade nos resultados obtidos. O grupo tratado apresentou o fígado (lobo direito) com tamanho médio de  $15,43 \pm 2,3$  que, quando comparado aos padrões de normalidade e ao grupo controle ( $11,04 \pm 1,2$ ) mostrou-se significativamente aumentado ( $p<0,05$ ). Nesse primeiro grupo, 88,24% dos pacientes tinham hepatomegalia, e ao ultrassom, a quase totalidade dos seus componentes (90,24%), apresentou ecotextura esteatótica. O estudo ultrassonográfico da vesícula e vias biliares desse mesmo grupo, evidenciou espessamento parietal vesicular com conteúdo ecogênico no seu interior, sugerindo colecistite alitiásica, em 16 pacientes do grupo tratado (31,37%). Desses, 13 (81,25%) apresentaram também alterações de dosagem da bilirrubina. Embora as alterações das vias biliares não tenham sido relevantes, todos esses pacientes apresentaram hepatomegalia associada. Por outro lado, ao contrário de outros dados da literatura que mostram a esplenomegalia como a principal alteração evidenciada pela ultrassonografia do aidético, apenas 11 pacientes (21,56%) do grupo tratado e 2 do grupo controle (8%) apresentaram alterações significantes no tamanho do baço. As demais provas de função hepática constataram que, de 45 pacientes do grupo tratado e que desenvolveram hepatomegalia, 38 apresentaram TGO e/ou TGP com valores acima dos padrões de normalidade, o que representa 84,44%. No que diz respeito a avaliação dos valores referentes ao TAP, constatou-se que 22 (48,8%) dos pacientes com hepatomegalia, do grupo tratado, apresentaram valores iguais ou inferiores a 80%. Esses resultados sugerem que o método ultrassonográfico pode ser um excelente meio diagnóstico para avaliação dos principais órgãos acometidos pela SIDA e pela toxicidade simultânea das drogas antivirais.

## SUMMARY

### **Ultrasound Study of Hepato-biliary and Splenic Abnormalities in HIV-infected Patients Treated by Retrovir-AZT (Zidovudine®).**

Silvana Pinheiro de Oliveira

Master of Science Dissertation

Supervisor Manoel Odorico de Moraes

Graduate Course in Pharmacology - Department of Physiology and Pharmacology

Federal University of Ceará - Brazil - 1998

The present study evaluated, by ultrasound examination, the alterations in the liver, biliary tract and spleen, comparing a group of 51 HIV-infected patients that were treated with Retrovir-AZT (Zidovudine®) in a dose of 500mg/day for about 6 to 24 months, with another control group of 26 HIV-infected patients still not submit to any anti-viral treatment. The liver function was also evaluated through the level of GPT (glutamic pyruvic trasaminase), GOT (glutamic oxalacetic trasaminase), PT (prothrombin time) and total bilirubin. Statistical analysis by linear regression, did not show any influence of the treatment time, sex or age on the results. The treated group with a liver (right Lobe) average size of  $15,43 \pm 2,3$ , showed an increased difference compared to the normal standard and to the control groups ( $11,04 + 1,2$ ) ( $p<0,05$ ). In this first group 88,24% of the patients had hepatomegaly and, in the ultrasound, almost all patients (90,24%) present esteatotic ecotexture. The ultrasound study of gallbladder and biliary ducts of the same group showed parietal thickness with ecogenic contents, suggestive of alithiasic colecystite, in 16 patients of the treat group (31,37%). Among them, 13(81,25%) presented also abnormalities in bilirubin dosage. Although the biliary ducts alterations had not been noteworthy, all these patients presented hepatomegaly associate. Recent data from the literature, showed splenomegaly as the most usual abnormality evidenciated by ultrasound examination in HIV-infected patients. At this work, only 11 subjects (21,56%) of the treated group and 2 of the control (8%) presented these findings. The other tests that evaluate the liver function showed among the 45 patients with hepatomegaly, 38 (84,4%) that presented GOT e GPT above of the normal values. In addition, the PT was similar or less than 80% in 22 patient (48,8%) of the treated group with hepatomegaly. These results suggest that the ultrasound examination may be an alternative method for evaluation of Zidovudine® toxicity on the spleen and liver.

## **ÍNDICE**

### **I. Introdução**

1. A síndrome da imunodeficiência adquirida	01
2. Fármacos antivirais	07
2.1. Inibidores da transcriptase reversa	08
2.2. Zidovudina (AZT-Retrovir®)	09
2.2.1. Química e atividade antiviral	09
2.2.2. Fórmula estrutural	10
2.2.3. Mecanismo de ação e resistência	10
2.2.4. Farmacocinética	11
2.2.5. Riscos e benefícios	12
2.3. Perspectivas	14
3. Ultrassonografia	16
3.1. Técnica de imagem	16
3.2. Equipamentos	17
3.3. Ultrassom no fígado	18
3.4. Ultrassom na vesícula e vias biliares	20
3.5. Ultrassom no baço	21
4. Achados patológicos na ultrassonografia hepatobiliar e esplênica	22
4.1. Fígado	22
4.1.1 Doenças difusas	22
4.1.2 Doenças de depósito	22
4.2. Vesícula biliar	24
4.3. Baço	28

### **II. Objetivos**

### **III. Paciente e métodos**

1. Pacientes	30
2. Drogas e tratamento	32
3. Equipamento e técnica	32
4. Metodologia de aquisição da imagem	35
5. Avaliação da função hepática	35
6. Análise estatística	37

### **IV. Resultados**

### **V. Discussão**

### **VI. Conclusões**

### **VII. Bibliografia**

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Mecanismo de ação das drogas antivirais.

Figura 2: Estrutura molecular do AZT.

Figura 3: Cortes transversal (C) e longitudinais (A e B) para mensuração hepática (A - linha hemi-clavicular, B - linha média, C - linha hepática média).

Figura 4: Mensuração esplênica (cortes longitudinal, anteroposterior e diagonal).

Figura 5: Corte transversal em supinação. O lado direito (D) do paciente à esquerda da imagem e o lado esquerdo (E) à direita da imagem.

Figura 6: Corte longitudinal. A cabeça (C) do paciente à esquerda da imagem e os pés (P) à direita.

Figura 7: Incidência por sexo dos pacientes estudados.

Figura 8: Incidência por faixa etária de pacientes portadores do vírus HIV e tratados com AZT na dose de 500mg/dia.

Figura 9: Análise de regressão linear simples mostrando a influência do sexo e idade sobre o tamanho do fígado em pacientes HIV+ nos grupos tratados e não tratados com AZT na dose de 500 mg/dia.

Figura 10: Tamanho do fígado dos pacientes HIV+ e tratados com AZT (500mg/dia).

Figura 11: Incidência de pacientes por tempo de tratamento com AZT.

Figura 12: Tamanhos médios dos fígados dos pacientes tratados com AZT comparados ao grupo controle.

Figura 13: Análise percentual do número de pacientes com hepatomegalia.

Figura 14: Número de pacientes com HIV+ tratados com AZT e portadores de hepatomegalia leve, moderada acentuada e grave.

Figura 15: Percentual de pacientes tratados com AZT que manifestaram alterações ecotexturais hepáticas.

Figura 16: Hepatomegalia com esteatose grau III em um paciente HIV+ tratado com AZT.

Figura 17: Hepatomegalia com esteatose grau II em um paciente HIV+ tratado com AZT.

Figura 18: Hepatomegalia com esteatose grau I em um paciente HIV+ tratado com AZT.

Figura 19: Corte longitudinal de um espessamento parietal vesicular de um paciente HIV+ tratado com AZT.

Figura 20: Corte transverso de um espessamento parietal vesicular de um paciente HIV+ tratado com AZT.

Figura 21: Vesícula biliar de aspecto normal ao ultrassom de um paciente HIV+.

Figura 22: Esplenomegalia de padrão homogêneo de um paciente HIV+ tratado com AZT.

Figura 23: Ultrassonografia de um baço normal.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Alterações ultrassonográficas do fígado, baço e vias biliares e estudo da função hepática de pacientes hospitalizados, de ambos os sexos, com idade variando entre 18 e 60 anos, portadores do vírus HIV e tratados com AZT na dose de 500mg/dia, por via oral e por tempo variando entre 6 e 24 meses.

Tabela 2: Alterações ultrassonográficas no fígado, baço e vias biliares e estudo da função hepática de pacientes hospitalizados, de ambos os sexos, com idade variando entre 30 e 60 anos, portadores do vírus HIV e não tratados com AZT.

# **Introdução**

## **1. A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA**

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foi inicialmente reconhecida em junho de 1981, quando o “Center for Disease Control and Prevention” (CDC), recebeu relatos de múltiplos casos de duas doenças raras, a pneumonia pelo protozoário *Pneumocystis carinii*, e o sarcoma de Kaposi atingindo homossexuais jovens previamente sadios, nas cidades de São Francisco e Los Angeles (COONEY, 1981). Todos os pacientes apresentavam padrões semelhantes de imunossupressão subjacente, sem nenhuma causa evidente.

Observações iniciais evidenciaram que os portadores de SIDA, manifestavam alterações específicas do componente celular do sistema imunológico, seguidas de infecções e outras patologias causadas por microorganismos oportunistas (CDC, 1995).

Os casos de SIDA em relação à especificidade da doença representam, na análise, a “ponta do iceberg”, uma vez que outros processos como linfoadenopatia generalizada inexplicada, candidíase oral, linfoma não-Hodgkin, trombocitopenia e infecções virais sem sinais ou sintomas, constituem parte do espectro da doença.

Evidências laboratoriais e epidemiológicas indicaram ser um retrovírus a causa da SIDA (Gallo, *et al.*, 1983; Barré, 1983; Sinoussi *et al.*, 1983). O HIV-1 foi isolado pela primeira vez em pacientes com SIDA em 1983 por Montagnier e colaboradores. Uma

variante deste vírus, o HIV-2, encontrada predominantemente na África Ocidental, foi posteriormente isolada por Brun-Vesinet e colaboradores em 1986.

Outros grupos de riscos foram identificados, além dos homossexuais, tais como, usuários de droga endovenosas, hemofílicos, heterossexuais promíscuos e crianças nascidas de mães portadoras do vírus.

Praticamente todas as infecções pelo HIV-1 podem ser atribuídas a uma das três modalidades de transmissão: sexual (quase que exclusivamente relação sexual genital ou anal), sanguínea (por meio de derivados do sangue contaminado, agulhas e/ou seringas compartilhadas) e materno-fetal.

Globalmente, aproximadamente 80% das infecções pelo HIV-1 podem ser explicadas por transmissões heterossexuais, variando amplamente entre regiões. Nos grandes centros populacionais, homossexuais masculino e usuários de drogas ilícitas que compartilham agulhas ou seringas são responsáveis pela maioria dos casos. O risco da transmissão materno-fetal em mães contaminadas pelo HIV é em torno de 25% nos centros desenvolvidos, podendo elevar-se em outras áreas. O risco decorrente da amamentação aumenta as taxas de transmissão entre 14 e 28% (WHO - GLOBAL PROGRAMME ON AIDS, 1995). Outras modalidades de contaminação são raras com poucos relatos em todo o mundo.

A distribuição etária dos portadores de SIDA tem permanecido relativamente constante. Cerca de 90% estão compreendidos entre 20 e 49 anos dos quais 47% estão entre 30 e 39 anos de idade. A distribuição racial/étnica desses portadores é a seguinte: 60% brancos, 25% negros e 14% hispânicos. Os asiáticos compreendem apenas 1% dos pacientes, embora os EUA, especialmente a cidade de New York e São Francisco, possuam uma numerosa população asiática (WHO - GLOBAL PROGRAMME ON AIDS, 1995).

O padrão de transmissão do HIV, varia de país para país. Na maioria dos países em desenvolvimento, a maior via de transmissão é por sexo heterossexual. Em contraste, no sul da Europa o uso de drogas injetáveis é o meio mais comum de transmissão e no norte da Europa, América do Norte e Austrália, a transmissão homossexual tem sido a principal via de infecção. Devendo-se contudo salientar que a transmissão homossexual do vírus tem diminuído nos últimos anos, provavelmente devido a campanhas bem-sucedidas de informações de saúde na última década. Concomitantemente, a proporção de mulheres infectadas tem aumentado, como resposta principalmente ao aumento da transmissão heterossexual, estabelecendo-se, assim, um novo perfil do ponto de vista epidemiológico, não havendo mais lugar para os julgamentos morais e puritanos. A doença deixa as minorias e se insere no contexto social: pobreza, desinformação e promiscuidade, devendo-se estabelecer hoje a denominação “comportamento de risco”, em vez de “grupo de risco”.

Estima-se que mais de 15 milhões de pessoas em todo mundo apresentem infecção pelo HIV ressaltando haver uma considerável sub-notificação. Durante os últimos quatro anos o numero dobrou. Os aumentos mais impressionantes no número de indivíduos infectados pelo HIV-1 ocorreram na África, região ao sul do Saara, e sudeste asiático. A Organização Mundial de Saúde (OMS), estimou que aproximadamente 30 a 40 milhões de adultos e crianças estarão infectados pelo HIV no ano 2.000, com cerca de 10 milhões de mortes (WHO - GLOBAL PROGRAMME ON AIDS, 1995).

A imunopatologia da doença vem sendo exaustivamente estudada desde os meados da década de 80. Presentemente sabe-se que, a partir do momento do contato do HIV-1 com a corrente sanguínea ele toma como alvo células selecionadas do sistema imunológico, principalmente, linfócitos CD4, provocando sua destruição. A resposta do sistema imunológico em defender o organismo é inversamente proporcional a relação linfócitos CD4/carga viral. A medida em que a quantidade de HIV torna-se crescente na corrente sanguínea, e a de CD4 decresce, o organismo torna-se mais suscetível ao desenvolvimento de infecções oportunistas, certos tipos de câncer e outras afecções. A presença inexplicada de tais afecções ou um número absoluto de células CD4 menor do que  $200 \times 10^6 / L$  caracteriza um diagnóstico de SIDA (PANTALEO *et al.*, 1993).

Pesquisas recentes sugerem ser dinâmico o processo de replicação viral e o ciclo de linfócitos CD4. A produção de vírions HIV-1 é da ordem  $10,3 \times 10^9$  por dia. Essa estimativa é considerada

conservadora e pode ser 100 a 1000 vezes maior. Apenas 1 a cada 1000 vírions é realmente infectante e capaz de infectar uma célula. Durante 10 anos de infecção, até  $3,76 \times 10^{13}$  partículas virais são produzidas. A meia vida dos vírions circulantes é de apenas 6 horas. Esse cálculo é baseado na depuração de vírus produzidos nas células CD4 ativas. Observa-se uma segunda taxa de queda, com meia-vida estimada de 13 a 17 dias, que resulta da produção a partir de outras compartimentos, como outras células mononucleares e CD4 infectados de forma latente (PANTALEO *et al.*, 1993).

A meia-vida das células CD4 infectas é de aproximadamente 1,5 dia. A média de produção mínima e destruição de células CD4 é em torno de 5% do total ou seja  $1,8 \times 10^9$  por dia. O aumento das células CD4 relacionado ao tratamento advém na sua grande expansão periférica das células de memória (HO *et al.*, 1995; WEI *et al.*, 1995).

A história natural da infecção pelo HIV-1 varia com o hospedeiro. Depois da infecção aguda aproximadamente 50% a 70% dos pacientes apresentam uma síndrome autolimitada semelhante a gripe (PANTALEO *et al.*, 1993). A partir daí os pacientes podem ser distribuídos em um dos três grupos de classificação: progressores rápidos, progressores típicos, e não progressores a longo prazo.

A medida que a doença avança, o número de células CD4 diminui, havendo prevalência do vírus circulante. O progressor

típico irá desenvolver quadro clínico de SIDA em aproximadamente 10 anos.

O desequilíbrio da relação CD4/HIV leva a um estado de imunodeficiência por deterioração gradual do sistema imunológico com depleção das células CD4, conferindo assim uma desorganização progressiva do sistema linfóide, com perda concomitante da habilidade das células dentríticas foliculares desses tecidos de capturarem antígenos HIV, contribuindo assim para o aumento da viremia. Como o sistema imunológico continua a se deteriorar, a habilidade de defesa contra infecções e tumores malignos decresce e passam a surgir infecções oportunistas incomuns em um sistema regular de defesa (HO *et al.*, 1995; WEI *et al.*, 1995).

O desenvolvimento de uma condição definidora de SIDA é um sinal evidente de mau prognóstico. Indivíduos infectados não morrem em decorrência de cargas virais elevadas; eles ficam doentes, necessitam de terapia intensiva e findam pelo acometimento de muitas infecções ou tipos de câncer associados com a SIDA.

Com a descoberta de novas drogas, a SIDA vem passando a ocupar o perfil evolutivo das doenças crônicas como a hipertensão arterial e o diabetes melitus, correspondendo a esperança de um arsenal terapêutico em evolução. Não apenas surgiram medicamentos novos, como também houve, concomitantemente, uma mudança na filosofia do tratamento. Atualmente, o objetivo é iniciá-lo tão cedo quanto possível, associando-se drogas novas às antigas.

Essas drogas foram desenvolvidas para combater o HIV buscando bloquear qualquer uma das etapas do ciclo de vida do vírus, interrompendo a infecção ou pelo menos diminuindo sua intensidade.

## 2. FÁRMACOS ANTIVIRAIS

O desenvolvimento de compostos úteis na profilaxia e tratamento de doenças virais tem sido uma difícil tarefa, pois, tal como outras terapêuticas antimicrobianas, a resistência viral aos fármacos quimioterápicos é um crescente problema clínico. Os fármacos que podem inibir ou causar a morte dos vírus provavelmente têm a probabilidade de lesar a célula que os abriga. Alguns vírus contêm enzimas que desencadeiam replicação viral no interior de uma célula hospedeira. Como os vírus não possuem uma maquinaria metabólica própria, eles usam o mecanismo da célula hospedeira. Os agentes antivirais eficazes devem inibir eventos de replicação específicos dos vírus ou inibir preferencialmente os ácidos nucléicos destinados ao vírus (em vez daqueles relacionados à célula hospedeira) ou à síntese protéica. Estudos diversos procuram descobrir drogas que inibam processos específicos como por exemplo, fixação, revestimentos, duplicação ou síntese macromolecular dirigida pelo vírus, uma vez que há uma crescente incidência de doenças virais, dentre elas a SIDA (**figura 1**).

Os fracassos clínicos da terapia antiviral podem estar vinculados a vírus sensíveis ao fármaco em pacientes altamente

imunocomprometidos ou à emergência de variante resistente ao fármaco.

## 2.1. INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Os nucleosídeos, que atuam inibindo a transcriptase reversa, uma enzima que permite a duplicação dos genes dos vírus, foram os primeiros agentes anti-retrovirais usados para tratar a infecção primária do HIV. Atualmente, são cinco os agentes licenciados nos EUA: Zidovudina (AZT-Retrovir®), Didanosina (ddI-Videx®) Zalcitabina (ddC-Hivid®), Estavudina (d4t-Zerit®) e Lamivudina (3TC-Epivir®). Os não nucleosídeos, ainda indisponíveis no mercado, são a Nevirapina (Viramune®) e Delavirdina (Rescriptor®) (GOODMAN & GILMAN, 1997).

Os inibidores da transcriptase reversa quando usados individualmente em monoterapia tem eficácia limitada (CONCORDE COORDINATING COMMITTEE, 1996).

O AZT em estudos comparativo com placebo, ddI e ddC está associado a melhores índices de sobrevida em pacientes com SIDA. Em pacientes com doença menos avançada (CD4 entre 200 a 500 x 10<sup>6</sup>/L), seu uso está associado com um retardamento na progressão da doença mas não com benefício na sobrevida (IOANNIDIS, *et al.*, 1995).

## Figura 1

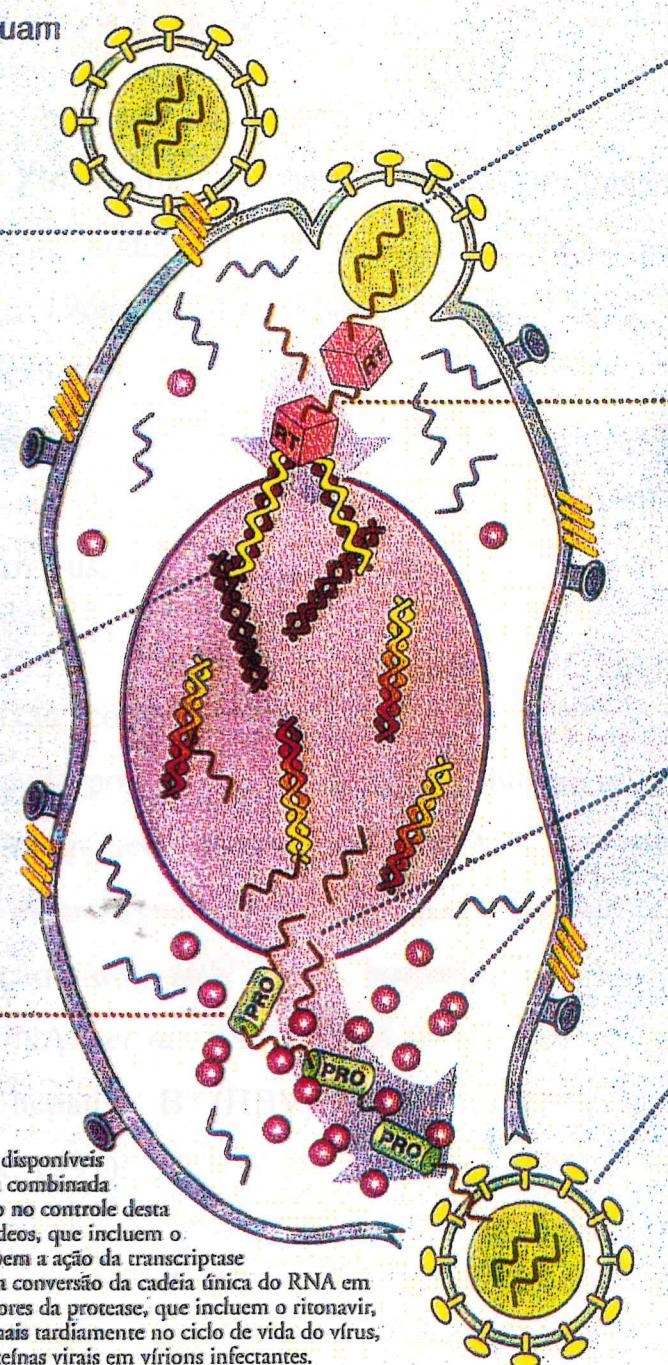
### Como as drogas atuam

1 O receptor CD4 na membrana celular se liga ao HIV. A proteína recentemente descoberta, fusina, outro componente da membrana celular do CD4, funde-se com o invólucro do vírus e facilita a passagem do mesmo para dentro da célula. Sem a fusina, o vírus não entra na célula.

3 O DNA viral é transportado para dentro do núcleo da célula CD4. Aqui, ele se insere no DNA das células hospedeiras.

#### INIBIDORES DA PROTEASE SÍTIO DE AÇÃO

Duas classes de agentes anti-retrovirais estão atualmente disponíveis para combater o HIV, e a terapia combinada pode significar um grande avanço no controle desta doença. Os análogos de nucleosídeos, que incluem o AZT, ddi, ddC, d4T e 3TC, inibem a ação da transcriptase reversa, a enzima responsável pela conversão da cadeia única do RNA em cadeia dupla de DNA. Os inibidores da protease, que incluem o ritonavir, indinavir e o saquínavir, atuam mais tarde no ciclo de vida do vírus, prevenindo a montagem das proteínas virais em vírions infectantes.



2 O RNA viral é liberado dentro da célula CD4, à medida que o vírus perde seu invólucro protéico. A transcriptase reversa (RT) catalisa a transcrição do RNA viral em DNA viral.

#### ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS SÍTIO DE AÇÃO

4 O DNA viral desencadeia a produção de proteínas virais, apropriando-se, para isso, da própria engrenagem celular.

5 A protease do HIV (PRO) monta as proteínas virais recém-fabricadas em vírions infectantes, que brotam da célula.

Figura 1: Mecanismo de ação de agentes anti-retrovirais análogos de nucleosídeos e inibidores da protease (reproduzido de PINKOVISH, 1997).

## **2.2. ZIDOVUDINA (AZT-RETROVIR®)**

### **2.2.1. QUÍMICA E ATIVIDADE ANTIVIRAL**

A Zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina) - AZT, foi primeiramente sintetizada como droga anticancerígena (HOR & WITZEAL, 1964) e posteriormente redescoberta como fármaco antiviral, atingindo seu ápice em 1985 quando MITSUYA e colaboradores descreveram sua capacidade *in vitro*, e os efeitos citopáticos no vírus da imunodeficiência humana HIV-1 e HIV-2 e outros retrovírus.

Baixas concentrações (<0,001 a 0,04mg/mL) inibem a infecção aguda por HIV-1 em linhagens humanas de células T em linfócitos sanguíneos periféricos. O AZT é menos ativo em monócitos-macrófagos humanos ou em células quiescentes, mas inibe a replicação do HIV em macrófagos cerebrais humanos (GELEZIUNAS *et al.*, 1993). O AZT também é inibitório para o vírus da hepatite B (HBV), e o vírus Epstein-Barr (EBV) (HAYDEN, 1997).

## 2.2.2. FÓRMULA ESTRUTURAL

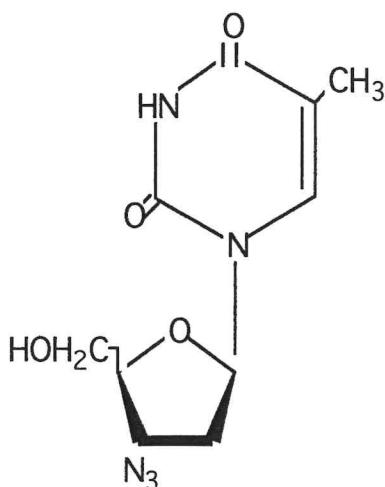


Figura 2: Fórmula estrutural da Zidovudina (AZT-RETROVIR®)

## 2.2.3. MECANISMO DE AÇÃO E RESISTÊNCIA

Após a difusão para as células hospedeiras o fármaco é inicialmente fosforilado pela timidina cinase celular (FURMAN *et al.*, 1986), de modo que estão presentes nas células altos níveis de monofosfato, porém, níveis muito menores de difosfatos e trifosfatos. O trifostato de zidovudina, que possui um tempo médio de eliminação intracelular de 3 a 4 horas e inibe competitivamente a transcriptase reversa em relação ao trifosfato de timidina (TTP). Como o grupamento 3'-azido impede a formação de ligações 5'-3'-fosfodiester, a incorporação da zidovudina gera a interrupção da cadeia de DNA (ST. CLAIR *et al.*, 1987). O monofosfato de zidovudina também é um inibidor competitivo da timidilato cinase celular e gera a redução dos níveis intracelulares de TTP. A seletividade antiviral da zidovudina deve-se à sua maior afinidade pela transcriptase reversa do HIV do que pelas DNA polimerases

humanas, apesar de baixas concentrações de zidovudina inibirem a DNA polimerase gama (ONO *et al.*, 1989).

A resistência à zidovudina associa-se a mutações puntiformes que conduzem a substituições de aminoácidos e múltiplos locais na transcriptase reversa, em especial dos códons 41, 67, 70, 215 e 219. As mutações que implicam resistência surgem seqüencialmente e são necessárias várias mutações para conferir alto nível de resistência.

#### **2.2.4. FARMACOCINÉTICA**

A zidovudina é rapidamente absorvida por via oral e a biodisponibilidade é de aproximadamente 60 a 70% (BLUM *et al.*, 1988; DUDLEY, 1995). A absorção é alterada (retardada) pela ingestão de alimentos, e varia amplamente nos pacientes infectados por HIV. Os picos plasmáticos são de 0,4 a 0,5 m $\mu$ /mL, naqueles que recebem 100 mg a cada 4 horas. As concentrações liquóricas são amplamente variáveis, mantendo a média de 53% das concentrações plasmáticas do adulto e 24% das crianças.

A  $t_{1/2}$  plasmática de eliminação é de aproximadamente de 0,9 a 1,5 hora. A zidovudina sofre metabolismo hepático de primeira passagem e é convertida 5'-O-glicuronídeo, que possui uma  $t_{1/2}$  de eliminação plasmática semelhante a zidovudina, mas isento de atividade anti-HIV. A 3'-amino-3'-desoxitimidina, outro metabólito, está presente em baixas concentrações no plasma podendo possivelmente contribuir para a mielotoxicidade (STAGG *et al.*,

1992). Após a sua administração oral, a recuperação da zidovudina e seu metabólito glicuronídico na urina é, em média, de 14 e 75% respectivamente. A depuração renal envolve tanto a filtração glomerular quanto a secreção tubular. Na cirrose hepática há aumento dos níveis plasmáticos.

#### **2.2.5. RISCOS E BENEFÍCIOS**

A zidovudina é, atualmente, o agente inicial de eleição para o tratamento da infecção por HIV, estando relacionado seu uso ao prolongamento da sobrevida, redução das infecções oportunistas, ganho ponderal, melhora nas condições funcionais, aumento nas contagens de CD4 e outras medidas imunológicas e uma redução do RNA plasmático do HIV e da antigenemia p24 (MCLEOD & HAMMER, 1992). O tratamento com zidovudina pode ser benéfico na doença neurológica associada ao HIV, na trombocitopenia, na psoríase e na pneumonia linfótica intestinal (VOLBERDING *et al.*, 1990).

O uso da zidovudina tem sido indicado para prevenir a transmissão perinatal reduzindo o risco de contaminação do feto em 67,5% quando comparado a grupo de mães infectadas não tratadas anos (VOLBERDING *et al.*, 1990).

Nos pacientes assintomáticos com contagens de CD4 inferiores a 500/mm<sup>3</sup>, a zidovudina diminui o risco de progressão da enfermidade que define SIDA ou do óbito por um período médio de

dois anos (VOLBERDING *et al.*, 1994). O benefício temporário restrito a monoterapia com AZT induziu o uso de crescentes combinações terapêuticas, chegando hoje a combinação ideal chamada de “coquetel”.

A freqüência e o grau de resistência ao AZT em pacientes HIV positivos, vem sendo relacionado ao estágio da infecção, com a contagem de CD4, e com a duração da terapia (RICHMAN, 1993). Um terço dos pacientes aidéticos desenvolvem resistência de alto grau após um ano de terapia. A resistência de alto grau é um indicador independente de progressão da doença ou óbito (D'AQUILA *et al.*, 1995). Pode ser observado lento retorno de sensibilidade ao AZT após a suspensão do fármaco.

O risco de toxicidade hematológica aumenta quando a contagem de CD4 está em baixos níveis, na doença mais avançada e na terapia prolongada (MCLEOD E HAMMER, 1992). Nas doses atualmente preconizadas (500 a 600 mg/dia), ocorrem anemia e granulocitopenia graves em cerca de 30 a 40% dos pacientes com SIDA (VOLBERDING *et al.*, 1990; FISCHL *et al.*, 1990). Em mais de 90% dos pacientes ocorre macrocitose, e este fato não é poís, indicativo de anemias significativas. Tais anemias podem ser tratadas mediante suporte transfusional ou com eritropoietina recombinante em pacientes com baixos níveis endógenos.

No início da terapia com o AZT, pode se observar efeitos colaterais como náuseas, vômitos, cefaléias intensas, insônia e mialgia (TOKARS *et al.*, 1993), que tendem a desaparecer no curso

do tratamento. Pode-se também observar pigmentação ungueal, miopatia, neurotoxidade, e com menos frequencia hepatite, ulceração esofageana ou edema macular. A hepatite associa-se a fraqueza, dor, aumento dos valores da CPK, alteração da morfologia mitocondrial (DALAKAS *et al.*, 1990) e, mais raramente, miocardiopatia. Acidose láctica grave e hepatomegalia com esteatose também tem sido observado (CHATTHA *et al.*, 1993).

Anemia e crescimento intra-uterino retardado (CIUR) foram relatado na prole de gestantes tratadas com AZT sem, contudo, observar-se aumento de defeitos congênitos (WHITE *et al.*, 1994). O AZT é mutagênico *in vitro* e promove tumores, sendo embriotóxicos em animais. Seu uso com segurança na gestação ainda não foi bem estabelecido.

### **2.3. PERSPECTIVAS**

Até bem pouco tempo, o AZT vinha sendo a droga ideal e usada em monoterapia com melhor resposta que as demais disponíveis no mercado. (FISCHL *et al.*, 1987; RICHMAN *et al.*, 1990; Larder, 1989).

Após a convenção de Vancouver em 1996 e o advento dos inibidores da protease, foi proposto o “esquema tríplice” afim de atacar o vírus nas suas duas fases distintas: mutações e resistências (LARDER, 1995; BOUCHER *et al.*, 1995; JOHNSON, 1994).

Os melhores resultados das pesquisas obtidas com pacientes que usavam o AZT e o 3TC inibidores da transcriptase associados a um inibidor da protease (PILLAY, *et al.* 1995; JOHNSON, 1994). Inibidores da protease, quando usados isoladamente podem provocar resistência ao vírus.

O “coquetel” de drogas diminui em 100 vezes o ritmo de reprodução do vírus e interfere no seu processo natural de mutação. Em 18 meses, o vírus desenvolve resistência ao AZT (ERICE, 1994; BOUCHER *et al.*, 1994) quando em monoterapia, tornando-se suscetível aos receptores da protease, pois, não consegue mutar nas duas direções simultaneamente (LARDER *et al.*, 1989 e 1995).

As grandes descobertas terapêuticas futuras provavelmente dependerão da identificação de novos alvos moleculares nos vírus. Uma das áreas de investigação de especial interesse é a terapia por inibição de genes como por exemplo, oligonucleotídis de sentido inverso e ribozimas. Caso seja comprovado este tipo de terapia ela não só inibirá a replicação ativa como também erradicará infecções virais latentes (STEIN & CHENG, 1993). Outras abordagens incluem agentes que moderem respostas imunopatológicas do hospedeiro, agentes que reforcem respostas imunológicas do hospedeiro ou imunoterapias específicas para o vírus como anticorpos monoclonais e vacinas terapêuticas, para suplementar a resposta do hospedeiro.

### **3. ULTRA-SONOGRAFIA**

#### **3.1. TÉCNICA DE IMAGEM**

A ultra-sonografia é uma das técnicas de imagem que mais se desenvolveu durante os últimos anos. A primeira teoria foi publicada por SPALLANZANI em 1794 sobre a orientação dos morcegos através do ultrassom (SPALLANZANI & LAZZAROL, 1794). Em 1798, JURINE repetiu esta experiência e provou a perfeita orientação dos morcegos cegos bem como sua desorientação após a obstrução mecânica dos ouvidos. Em 1880, a descoberta do efeito piezoelétrico por CURIE & CURIE estabeleceu a base física para a ultra-sonografia atual (ROCHA *et al.*, 1988). Estas observações não foram utilizadas por muitos anos até que os sistemas de sonar foram desenvolvidos para fins militares, recebendo grande atenção durante a Segunda Guerra Mundial. Em 1942 Dussik introduziu o exame ultra-sonográfico no campo da medicina e em 1954 e 1957 os primeiros trabalhos surgiram sobre a aplicação do Doppler (KALMUS, 1957). Posteriormente GORDON (1954) desenvolveu um mecanismo bidimensional que tornou possível a representação geométrica do órgão a ser examinado no monitor.

O advento da tecnologia com escala de cinza deu a ultra-sonografia novas perspectivas entre os métodos de diagnóstico por imagem. A estrutura interna dos órgãos, além de seus contornos, e uma variedade de estruturas vasculares e biliares puderam ser identificadas. A melhor resolução espacial, através do processamento do sinal de conversores digitais e transdutores focalizados, fez com

que componentes anatômicos cada vez menores fossem visibilizados e se tornassem importantes na avaliação de doenças abdominais.

### **3.2. EQUIPAMENTOS**

O feixe ultra-sonográfico é produzido pela estimulação elétrica de um ou mais cristais, baseado no trabalho realizado por CURIE & CURIE. Estes cristais são utilizados para emitir o pulso e para receber o eco refletido pelas diversas estruturas do corpo humano. O transdutor vibra somente 0,1% do tempo e recebe os ecos refletidos no tempo restante. Este é o chamado método pulso-eco. A onda mecânica é transformada em pulso elétrico pelo cristal (efeito piezoelétrico), enviada a um amplificador e demonstrada no monitor com intensidades proporcionais à sua energia. Existem diferentes métodos de representação: modo A (amplitude), modo B (brilho), modo M (movimento). O modo B é a representação da imagem ultra-sonográfica na qual os ecos são representados por pontos na tela com brilho proporcional à intensidade de reflexão. Os equipamentos do modo B, utilizados no diagnóstico de patologias abdominais, são de dois tipos básicos: estático e dinâmico.

Nos equipamentos dinâmicos ou em tempo real a formação da imagem é continua e automática. Geralmente são formadas cerca de 30 imagens por segundo, dando a noção de movimento na tela. Nos aparelhos mecânicos as imagens são formadas com a oscilação do cristal ou cristais ou de um espelho no interior do transdutor. Nos eletrônicos, os estímulos sucessivos dos vários cristais é o responsável pelas varreduras. Os mecânicos dão origem a campos

setoriais e os eletrônicos a campos setoriais convexos ou lineares. O transdutor é ligado ao aparelho por um cabo, dando grande flexibilidade ao mesmo na obtenção dos diversos planos. A direção do plano longitudinal, transversal ou obliqua, pode ser imediatamente modificada apenas com a rotação do transdutor. Este processo continuo de exame permite uma reconstrução mental tridimensional rápida das diversas estruturas (HUNTER *et al.*, 1983).

### **3.3. ULTRASSOM NO FÍGADO**

O fígado é a maior víscera do abdome, ocupando o hipocôndrio direito, estendendo-se ao epigástrico e as vezes até ao hipocôndrio esquerdo. Pesa de 1 a 1,5 kg e seu diâmetro transversal é de 20 a 22,5 cm. Ao nível do rim direito o seu diâmetro dorsoventral mede de 10 a 12,5 cm e em frente a coluna vertebral 7,5 cm (GRAY, 1948; MITTELSTAEDT, 1987). Em geral o tamanho do fígado diminui com a idade e aumenta em relação ao volume e superfície corporal. Os valores normais apresentam uma certa variação decorrente da forma e do tamanho dos órgãos.

Várias técnicas de medida foram desenvolvidas e uma das mais importantes é a medida em dois planos (GOSINK, *et al.*, 1981). Mede-se ao nível da linha média do fígado no corte transversal a distância do meio da coluna até a sua superfície externa. No corte longitudinal a medida é também efetuada ao nível da linha hepática média, tomando-se a distância entre a margem superior e a inferior. Esta técnica permite uma acuidade de 87% e os valores normais são

até 13 cm. Medidas acima de 15,5 cm indicam hepatomegalia em 75% dos casos.

NIEDERAU e colaboradores (1983) avaliaram o tamanho do fígado tomando quatro medidas em dois cortes longitudinais, um ao nível da linha hemiclavicular e outro na linha média do abdome, concluindo que, na maioria dos pacientes, apenas os diâmetros longitudinais são suficiente para a avaliação do fígado. Somente em pacientes gordos ou magros pode ser necessária a medida dos diâmetros ântero-posteriores. Nesta técnica são realizados cortes longitudinais na linha hemiclavicular e na linha média. Os diâmetros longitudinais são tomados da interface entre a porção superior do fígado e os pulmões até a borda inferior do órgão. Os diâmetros ântero-posteriores são efetuados no meio dos diâmetros longitudinais. Os valores normais nesta técnica são: diâmetro longitudinal, na linha hemiclavicular  $10,5 \pm 1,5$  cm, diâmetro longitudinal na linha media  $8,3 \pm 1,7$  cm, diâmetro ântero-posterior na linha hemiclavicular  $8,1 \pm 1,9$  cm e diâmetro ântero-posterior na linha media  $5,7 \pm 1,5$  cm.

O fígado é um órgão de padrão ecográfico homogêneo e moderadamente ecogênico com vasos no seu interior. Ocasionalmente, apresenta-se com a mesma ecogenicidade do pâncreas ou ligeiramente hipoeocoico em relação a este (PARULEKAR, 1977).

### **3.4. ULTRASSOM NA VESÍCULA E VIAS BILIARES**

A vesícula biliar é um saco músculo-membranoso piriforme, que se aloja na face visceral do fígado, à direita da via porta e se estende a distâncias variáveis da borda inferior do fígado, às vezes muito próximo da parede abdominal, mede de 7 a 10 cm de comprimento 3 cm de largura e sua capacidade média é de 35 mL. Apresenta-se dividida em três porções: fundo, corpo e colo. O fundo ou extremidade inferior é a porção mais larga. O corpo e o colo dirigem-se cranial e dorsalmente para a esquerda. Ela está fixa ao fígado por tecido conjuntivo e vasos. Pode-se observar algumas variações de sua localização intra-hepática ou ectópica (RAYMOND *et al.*, 1984)

O elemento ultra-sonográfico para a localização da vesícula biliar é a fissura interlobar, que é uma linha fortemente ecogênica que se estende do ramo portal direito até o colo da vesícula (CALLEN *et al.*, 1979; FRIED *et al.*, 1984). Esta linha ecogênica é visível em 70% dos pacientes e separa o lobo direito do esquerdo. Tem uma orientação em direção mais ao plano coronal que ao sagital. A sua visibilização depende fundamentalmente da forma do fígado e do tamanho do lobo esquerdo.

A bile produzida no fígado é excretada pelo ducto hepático comum, o qual é formada pela junção de dois ramos que saem do fígado juntamente com veia porta. No seu trajeto recebe o ducto cístico responsável pela excreção da bile armazenada na vesícula. Após a junção do hepático com o cístico, este recebe o nome de

colédoco. Como é impossível sob ponto de vista prático afirmar exatamente onde termina o canal hepático comum e inicia-se o colédoco, considera-se como regra geral chamar hepatocolédoco a porção do canal biliar extra-hepático. O ducto biliar é visibilizado como uma estrutura tubular, anecoica, anterior ao ramo direito da veia porta. Recomenda-se a medida neste local ao nível do hilo hepático (RAYMOND *et al.*, 1981; SAUERBREI *et al.*, 1980).

O ducto biliar comum em 98% dos pacientes não excede a 4 mm de diâmetro. Alguns autores consideram até 6 mm, (COOPERBERG *et al.*, 1980) o limite máximo. Em pacientes colecistectomizados, toleram-se limites superiores entre 8 a 10 mm.

### **3.5. ULTRASSOM NO BAÇO**

O baço é uma víscera intraperitoneal, responsável pelos mecanismos de defesa, localiza no espaço subfrênico esquerdo entre o 8º e 11º arcos costais. Os vasos são identificados apenas na região do hilo. Em condições normais nos cortes longitudinais não ultrapassa o terço superior do rim esquerdo. Sua ecogenicidade é inferior a do fígado com características sólida e homogênea. Varias técnicas foram desenvolvidas para a determinação do tamanho do baço, inclusive com cálculos para obtenção de um índice volumétrico (MITTELSTAEDT, 1987).

## **4. ACHADOS PATOLÓGICOS AO ULTRASSOM NO FÍGADO, VESÍCULA E VIAS BILIARES**

### **4.1. FÍGADO**

#### **4.1.1 DOENÇAS DIFUSAS**

A doença hepatocelular pode ser definida como um processo que afeta o hepatócito e interfere na função hepática. Tais doenças variam desde comprometimento gorduroso simplesmente, até hepatite ou cirrose, com manifestações sonográficas muitas vezes sutis e inespecíficas sobretudo pela alteração textural e de contornos.

#### **4.1.2 DOENÇAS DE DEPÓSITO**

Certas anormalidades metabólicas levam ao aumento da ecogenicidade do fígado com relativa atenuação sonora posterior e aspecto de fígado “brilhante”.

Em adulto, usualmente ocorre pela infiltração gordurosa difusa. Em crianças, várias doenças metabólicas produzem este efeito, como por exemplo, esteatose, hiperalimentação, terapia com esteróide, doença de depósito de glicogênio, intolerância a frutose.

A esteatose apresenta-se de forma focal ou difusa, sendo este ultimo tipo o mais freqüentemente encontrado. O comprometimento

difuso é bastante característico. Em razão da atenuação do feixe sonoro presente no parênquima. As camadas superficiais possuem aspecto ecorrefrigentes, enquanto as camadas profundas são mal caracterizadas pela atenuação.

A ultra-sonografia permite a análise prática de esteatose através da comparação entre os parênquimas hepáticos e renal: se a textura do fígado for acentuadamente hiperecogênico em relação à cortical renal num corte ao longo do maior eixo longitudinal do rim direito, o sinal é positivo para esteatose. A ultra-sonografia apresenta, em análise comparativa com a tomografia computadorizada, 85% de acuracidade, 100% de sensibilidade e 56% de especificidade, na detecção de infiltração gordurosa do fígado (GUERRINI *et al.*, 1988).

Define-se esteatose em três graus de análise: Grau I (leve), há leve aumento difuso de finos ecos no parênquima hepático, com visibilização normal do diafragma e de paredes dos vasos intra-hepáticos. Grau II - (moderado), quando há aumento difuso moderados de finos ecos com leve dificuldade na visibilização do diafragma e paredes vasculares. Grau III (grave), denota-se aumento significativo dos ecos finos com pobre visibilização do diafragma, paredes vasculares e de segmentos posteriores do lobo direito. O fígado freqüentemente apresenta-se aumentado de volume (ROCHA *et al.*, 1988).

A esteatose focal apresenta-se como área localizada de maior refrigênci, os limites são bem delimitados e as estruturas vasculares

atravessam a área sem desvio ou compressão. Não há sinais de boceladuras na superfície hepática, sendo que estes sinais permitem o diagnóstico diferencial de lesão tumoral (ROCHA *et al.*, 1988).

As hepatites agudas apresentam alterações significativas na textura hepática, porém inespecíficas. A hepatomegalia é o sinal mais freqüente, acompanhada ou não da esplenomegalia. O aumento de volume e a diminuição da ecogenicidade do pâncreas, com aspecto de pancreatite aguda, também já foram descritos. Vesícula biliar de paredes espessadas está presente em muitos casos. Maior ecogenicidade da parede dos vasos portais não é específica dessa doença (HURTZ *et al.*, 1980).

#### **4.2. VESÍCULA BILIAR**

A vesícula biliar é vista como imagem anecogênica sem ecos no seu interior. Situando-se na maioria dos pacientes na projeção da região central do rebordo inferior do lobo direito do fígado. Suas paredes são finas e lisas com espessura média variando de 1 a 4 mm.

O volume da vesícula biliar é muito variado (WEILL, 1982). Geralmente o comprimento não ultrapassa 7 cm e 3 cm no eixo ântero-posterior. Esta medida é o melhor parâmetro para avaliar aumento de volume. Acima de 4 cm, a vesícula apresenta-se em estado de tensão.

A bile espessa, também conhecida como bile ecogênica, lama biliar ou areia biliar, é representada por ecos de baixa amplitude, formando uma imagem ecogênica que se deposita na parede posterior, provocando nível líquido deslocando-se lentamente nas mudanças de decúbito, sem ocasionar sombra acústica. Estudos *in vitro* mostraram que a lama biliar se trata de grânulos de bilirubina de cálcio com pequena quantidade de cristais de colesterol (FILLY *et al.*, 1980).

A bile espessa é freqüentemente observada em pacientes com obstrução biliar extra-hepática, colecistite aguda, colecistite crônica, jejum prolongado, hiperálimentação, hospitalização demorada, *diabetes mellitus* e alguns tipos de anemia (CONRAD *et al.*, 1979). A presença da bile espessa é um indício de estase biliar e pode estar relacionada com colecistopatia aguda (OHARA *et al.*, 1990).

Outros ecos de baixa amplitude podem corresponder a microcálculos, pus ou muco anormal (CONRAD *et al.*, 1979). Os ecos correspondentes a pus não se depositam, ficam dispersos dentro da vesícula biliar (KANE, 1980). Este aspecto também pode ser observado na bile espessa, sem indício de material purulento, havendo assim uma “hepatização” da vesícula biliar”, (COOPERBERG *et al.*, 1987) devido a semelhança da ecogenicidade com a do parênquima hepático.

O espessamento da parede vesicular é um sinal inespecífico e não indica necessariamente doença vesicular (FISKE *et al.*, 1980). O espessamento da parede pode ser encontrado em um grande número

de doenças: colecistite aguda, colecistite crônica, contração vesicular após alimentação, ascite, hipoproteinemia, hepatite, esquistossomose mansônica, colecistose hiperplástica, carcinoma vesicular, abscesso perivesicular, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, leucemia, mieloma múltiplo, hipertensão venosa sistêmica, apendicite, varizes císticas, necrose de parede pós-embolização e SIDA.

A parede da vesícula biliar em pacientes em jejum usualmente mede menos de 3 mm de espessura. É habitual encontrar espessamento da parede na vesícula biliar contraída após a alimentação (FINBERG *et al.*, 1979; MARCHAL, 1979). O aspecto normal da parede vesicular apresenta três camadas distintas, sendo a mucosa hiperecogênica, a muscular hipoecogênica e a serosa hiperecogênica.

Na colecistite aguda o espessamento da parede da vesícula biliar pode ter aspecto lamelar, onde observamos bandas hipo e hiperecogênicas, irregulares e descontínuas. O espessamento da parede é sugestivo de colecistite aguda, mas não é um sinal patognomônico, estando presente em cerca de 45% dos casos. O grau de espessamento é variável e não tem correlação absoluta com a gravidade do processo inflamatório. Existem inúmeras causas de espessamento da parede da vesícula biliar e entre elas se encontra a colecistite aguda. Em 70% dos pacientes é igual ou superior a 5 mm, podendo chegar até a 20 mm. Geralmente o espessamento é difuso, e, se for localizado e irregular, outras entidades devem ser consideradas (RICE & SAUERBREL ,1980).

O espessamento da parede na hepatite viral aguda é secundário ao processo inflamatório adjacente ao fígado. A intensidade do processo de necrose das células hepáticas influencia no grau de espessamento (JUTTNER *et al.*, 1982). Tem-se observado espessamento da parede vesicular, às vezes, muito acentuado em pacientes portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose mânonica; este espessamento é devido a fibrose que envolve a vesícula biliar, dirigindo-se ao hilo hepático. Outras etiologias de espessamento da parede da vesícula biliar são adenomiomatose, carcinoma, abscesso perivesicular, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, leucemia, mieloma múltiplo e hipertensão venosa sistêmica, alcoólatras com hipoproteinemia (FISKE *et al.*, 1980).

O espessamento da parede da vesícula biliar é um dos achados mais freqüentes nos pacientes com SIDA, sendo também comum a dilatação das vias biliares intra e/ou extra hepáticas. A causa destas anormalidades é ainda desconhecida, embora em alguns desses pacientes foram encontrados microrganismos oportunista na vesícula biliar ou na bile, sendo os mais freqüentes o *Cryptosporidiun* e o *Cytomegalovirus*. A espessura média da parede vesicular nos pacientes estudados foi de 9,4 mm e a ecogenicidade, variável (MC CARTY *et al.*, 1989).

A colangite é uma infecção no trato biliar intra-hepático que raramente é vista na ausência de obstrução biliar parcial ou completa. É uma complicação freqüente em coledocolitíase, tumores de cabeça do pâncreas, papila ou da árvore biliar. A tríade clássica

se caracteriza por febre, icterícia e calafrios. A colangite é de difícil diagnóstico ao ultrassom. A dilatação das vias biliares intra-hepáticas com hiperecogenicidade de suas paredes pode sugerir tal diagnóstico.

A formação de microabscesso hepáticos adjacentes aos ductos biliares é achado freqüente e fortemente indicativo de colangite.

Estudos recentes demonstraram estes aspectos de colangite em pacientes aidéticos na vigência de infecção por *citomegalovirus* e *cryptosporidium* (MORITA, 1988).

#### **4.3. BAÇO**

O baço apresenta padrão ecográfico homogêneo, semelhante à ecogenicidade hepática (CERRI, 1985). Qualquer heterogeneidade deve ser considerada patológica, com exceção dos vasos na região hilar, de artefatos como as sombras tangenciais, com freqüência encontradas no pólo superior, e a gordura, envolvendo hilo aprofundado.

As dimensões esplênicas variam de acordo com a idade e estado nutricional dentre outros fatores. Mede aproximadamente 12,7 e 3cm nos seus maiores eixos longitudinal, anteroposterior e transverso respectivamente. Valores superiores a 15, 10 e 8cm nos seus maiores eixos devem corresponder a um baço aumentado de volume. Utiliza-se também o índice volumétrico, resultado da

multiplicação dos três maiores eixos, sendo o produto dividido por 27, com limite normal entre 8 e 34cm<sup>3</sup> em 95% dos casos.

Esplenomegalia homogênea é a apresentação mais comum do comprometimento esplênico. Há doenças que cursam preferencialmente com maiores ou menores esplenomegalias. A esplenite aguda, congestão esplênica aguda e as doenças infecciosas agudas causam esplenomegalias discretas.

Os abscessos esplênicos são relativamente raros, em consequência da atividade fagocitária do SRE. O padrão é variável, apresentando-se como lesões focais, complexas, hipo e hiperecoicas, únicas ou múltiplas. São mal delimitados, de contornos irregulares, forma variável e conteúdo espesso com ou sem reforço acústico posterior. A ultra-sonografia tem acuracidade de 96% em detectar abscessos e 99% de especificidade em excluir a sua presença (CERRI *et al.*, 1980). O agente infeccioso atinge o baço preferencialmente por via hematogênica ou por contato direto. Pacientes em estados imunológicos deprimidos e os que usam antimicóticos são propensos a desenvolver abscessos.

O presente trabalho objetivou a análise comparativa da ecotextura e tamanho do fígado, espessamento parietal da vesícula e vias biliares, e também, tamanho do baço, em pacientes adultos, de ambos os sexos, com idade variando entre 18 e 60 anos, portadores do HIV, submetidos ou não a terapêutica antiviral com AZT na dose de 500mg/dia, no intervalo de 6 a 24 meses.

# **Pacientes e Métodos**

## **1. PACIENTES**

Os pacientes avaliados no presente trabalho foram distribuídos em dois grupos. O grupo tratamento foi constituído por 16 pacientes ambulatoriais e 35 em regime de internamento hospitalar, enquanto que o grupo controle foi constituído por 25 pacientes portadores do vírus HIV ainda não tratados com AZT. Todos os pacientes foram estudados no Hospital São José de Doenças Infecciosas da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

Ficou previamente estabelecido que todos os pacientes, de ambos os grupos, deveriam estar situados em uma faixa etária entre 18 e 60 anos. Porém, no grupo tratamento, um único paciente extrapolou o limite pré-estabelecido, localizando-se na sétima década.

Os pacientes foram incluídos randomicamente no estudo, de acordo com o seu comparecimento ao ambulatório ou enfermaria, não se fazendo distinção de sexo, cor ou raça. Assim, pacientes de ambos os sexos foram selecionados, porém, não foi individualizada a sexualidade ou a via de contaminação.

Não se pode esquecer que o paciente aidético é um indivíduo multifatorial e de difícil segmento. Entretanto, tentou-se obter o máximo possível de informações que permitissem o seguimento dos critérios previamente estabelecidos, como a exclusão de pacientes etilistas, usuários de drogas ilícitas, hepatopatas com sorologia

positiva para hepatite B ou C, ou acometidos de processos infecciosos hepato-biliares na intecorrência da análise, ou aqueles que não cumprisse o esquema terapêutico proposto, para que os resultados obtidos fossem os mais fiéis possíveis, não comprometendo o objetivo do estudo.

Não foi possível preconizar exames específicos antes do estabelecimento da síndrome e, em apenas poucos pacientes do grupo tratamento, pôde-se obter dados laboratoriais e ecográficos antes do esquema terapêutico proposto, pois a maioria do diagnóstico de HIV+ do grupo em questão só foi comprovado após o desenvolvimento de um estado de imunodepressão e a situação para dar início a terapia era de caráter emergencial. O tempo de incubação do vírus foi também um fator de difícil determinação, uma vez que as fontes de contágio, algumas vezes, não puderam ser precisamente determinadas.

A avaliação complementar no diagnóstico de alteração hepática, com biopsia, foi limitada por achar-se o paciente agredido com uma técnica de investigação de pouca valia para o tratamento, e acharem-se carentes psiquicamente, não querendo submeter-se a exames agressivos. Ficando, desta forma, o ultrassom, método de imagem de alta sensibilidade e especificidade, eleito juntamente com as provas laboratoriais, TAP, TGO, TGP, fosfatase alcalina e bilirrubinas para avaliação e segmento da função hepato-biliar.

## **2. DROGA E TRATAMENTO**

O AZT, em monoterapia ou em terapia combinada, é de incontestável valor terapêutico, principalmente em pacientes que não toleram os efeitos gastrintestinais do ddI, que incluem diarréia, náusea e cólicas abdominais. É também indicado nos pacientes susceptíveis à pancreatite, alcoólatras, e portadores de neuropatia periférica, assim como, na prevenção da transmissão perinatal.

Os pacientes do grupo tratado foram submetidos a terapêutica antiviral exclusivamente com Retrovir®-AZT (Zidovudina) da Glaxo Wellcome S/A, na dose de 500mg/dia, por via oral, em períodos variando de 6 a 24 meses.

## **3. EQUIPAMENTO E TÉCNICA**

Foram utilizados nos exames de diagnóstico por imagem ecográfica aparelhos de ultrassom com alto poder de resolução, ALOKA-SSD-630 e GE-LOGIC-400. Em ambos foram utilizadas sondas convexas de 3,5 MHZ. A curva de ganho foi ajustada no padrão convencional.

Para a realização do exame de ecografia abdominal, todos os pacientes foram submetidos à jejum de 4 à 8 horas, colocados em decúbito dorsal, preferencialmente, e quando necessário, foram praticadas mudanças para decúbito lateral esquerdo e direito. Os braços ficaram estendidos acima da cabeça.

O gel para contato do transdutor obedeceu aos padrões técnicos e manteve-se o mesmo nos exames, evitando-se, assim, alterações na análise dos ecos proximais. A curva de ganho e o transdutor foram fatores técnicos relevantes para uma análise de padrão ideal, por isso, a distribuição dos ecos pela imagem foi realizada uniformemente e de acordo com FILLY e colaboradores (1983), que propõem para obtenção da textura homogênea do fígado, um balanceamento inicial do ganho proximal e distal da curva de ganho e, posteriormente, se necessário, a alteração do ganho total ou potência até o nível próximo do aparecimento de ecos internos no interior dos vasos hepáticos.

Enquanto ganhos elevados fazem surgir ecos no interior de massas císticas em ajustes muitos baixos, áreas sólidas podem aparecer anecóicas. Por isso, fez-se o ajuste de ganho tendo como referência a cavidade líquida da vesícula biliar ou da bexiga, e ajustou-se o nível do ganho mais alto que proporcionou visibilização do líquido-controle sem ecos no interior. Na escolha do transdutor apropriado levou-se em consideração a mais alta freqüência, ou seja, melhor resolução, o que possibilitou a penetração adequada. No estudo do abdome do adulto a freqüência utilizada foi de 3,5 MHZ. Em adultos muito magros utilizou-se 5 MHZ.

Foram efetuados cortes anatômicos seccionais transversais, longitudinais e oblíquos dentro de uma varredura completa dos órgãos analisados. A fase respiratória durante o exame do abdome superior é um outro fator importante que foi considerado para

adequada visualização das estruturas. Para o estudo de áreas cegas do fígado e baço, fez-se a mudança da fase respiratória para evitar à superposição dos arcos costais. Durante a inspiração profunda, grande parte do fígado pôde ser examinada por via sub-costal, e o lobo esquerdo foi utilizado como janela acústica para o pâncreas. Cortes sagitais sucessivos da linha média para a direita complementaram a visibilização das estruturas do quadrante superior direito e a identificação da estrutura hepática ecograficamente homogênea, com seus contornos e o conteúdo da vesícula biliar e outras alterações a nível hepatobiliar.

A medida do fígado foi realizada através da mensuração do eixo longitudinal na linha hemi-clavicular do lobo direito, sendo considerado normal tamanhos até 12 cm (**figura 3**). Foram considerados índices de hepatomegalia leve, valores entre 12 e 14 cm, moderada entre 15 e 16, acentuada entre 17 e 18, e grave acima de 18 cm.

A vesícula biliar foi medida no seu eixo ântero-posterior sendo considerado limites de normalidade valores em torno de 35 mm. Ressalte-se que com 40 mm, a vesícula biliar era considerada distendida. As paredes deveriam ser finas e regulares e acima de 3,0mm foram consideradas espessadas. Seus ecos internos deveriam ser anecóicos e homogêneos.

O hepatocôledoco variou em torno de 6 mm. Valores entre 8 e 10 mm em pacientes colecistectomizados foram considerados dentro da normalidade.

O baço foi estudado durante a inspiração profunda. A textura normal deveria expressar-se de forma homogênea. O seu tamanho normal não poderia ultrapassar o rebordo costal e nem o terço médio do rim ipsilateral, assim como, não devendo exceder 11 cm no eixo longitudinal (**figura 4**).

#### **4. MÉTODOLOGIA DE AQUISIÇÃO DA IMAGEM E POSICIONAMENTO DO PACIENTE**

Por convenção internacional, a orientação da imagem seguiu os padrões abaixo descritos, para facilitar sua interpretação.

Todos os cortes transversais foram feitos em supinação estando o lado direito do paciente posicionado à esquerda da imagem, como se o observador estivesse localizado aos pés do paciente olhando para cima (**figura 5**).

Nos cortes longitudinais a cabeça do paciente foi orientada para a esquerda da imagem e os pés para a direita, tanto em supinação quanto em pronação (**figura 6**).

#### **5. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA**

A estudo da função hepática foi também realizada através da trasaminase glutamato-oxalacetato (TGO), trasaminase glutamato-

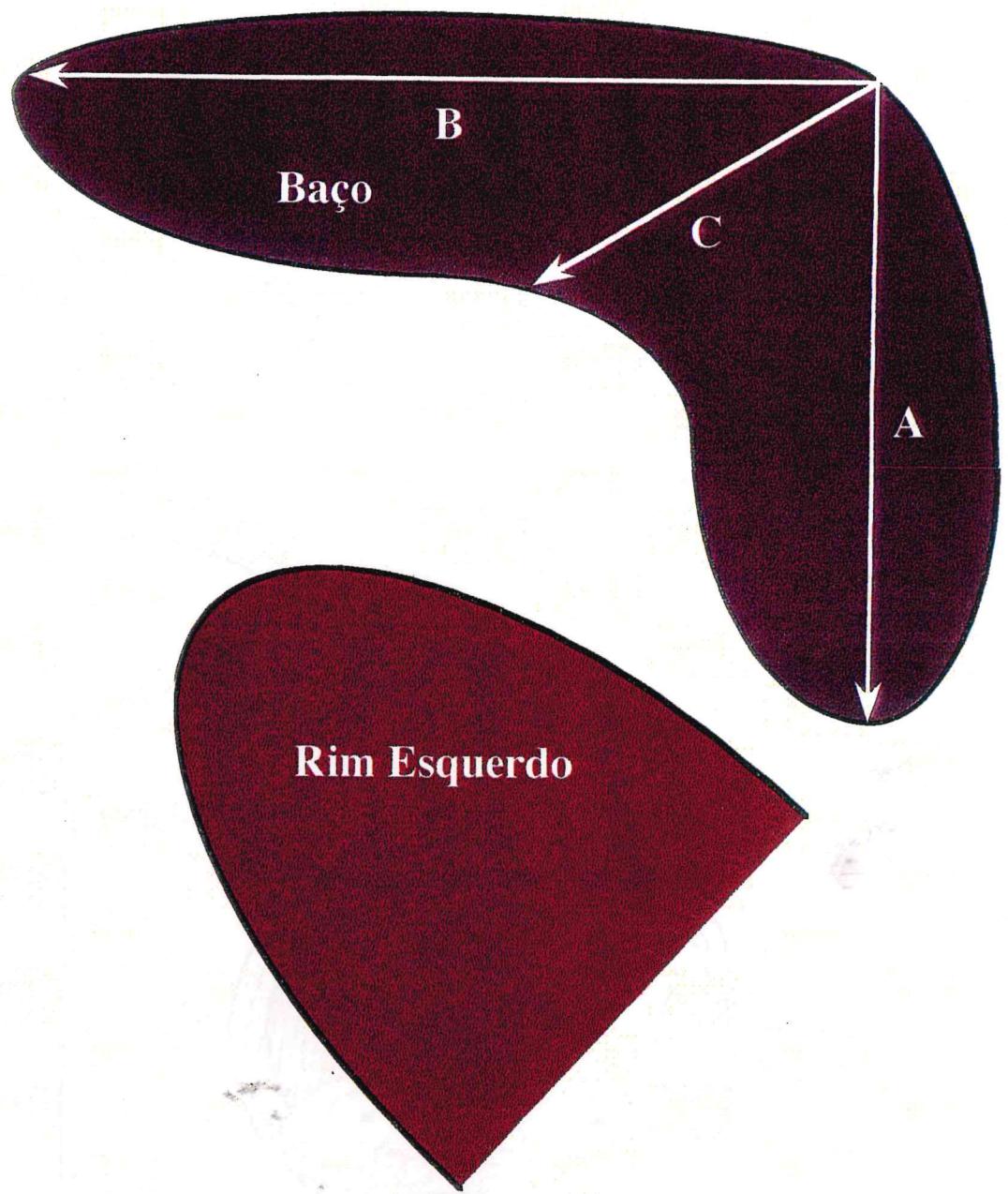


Figura 4: Mensuração esplênica (cortes longitudinal, anteroposterior e diagonal)

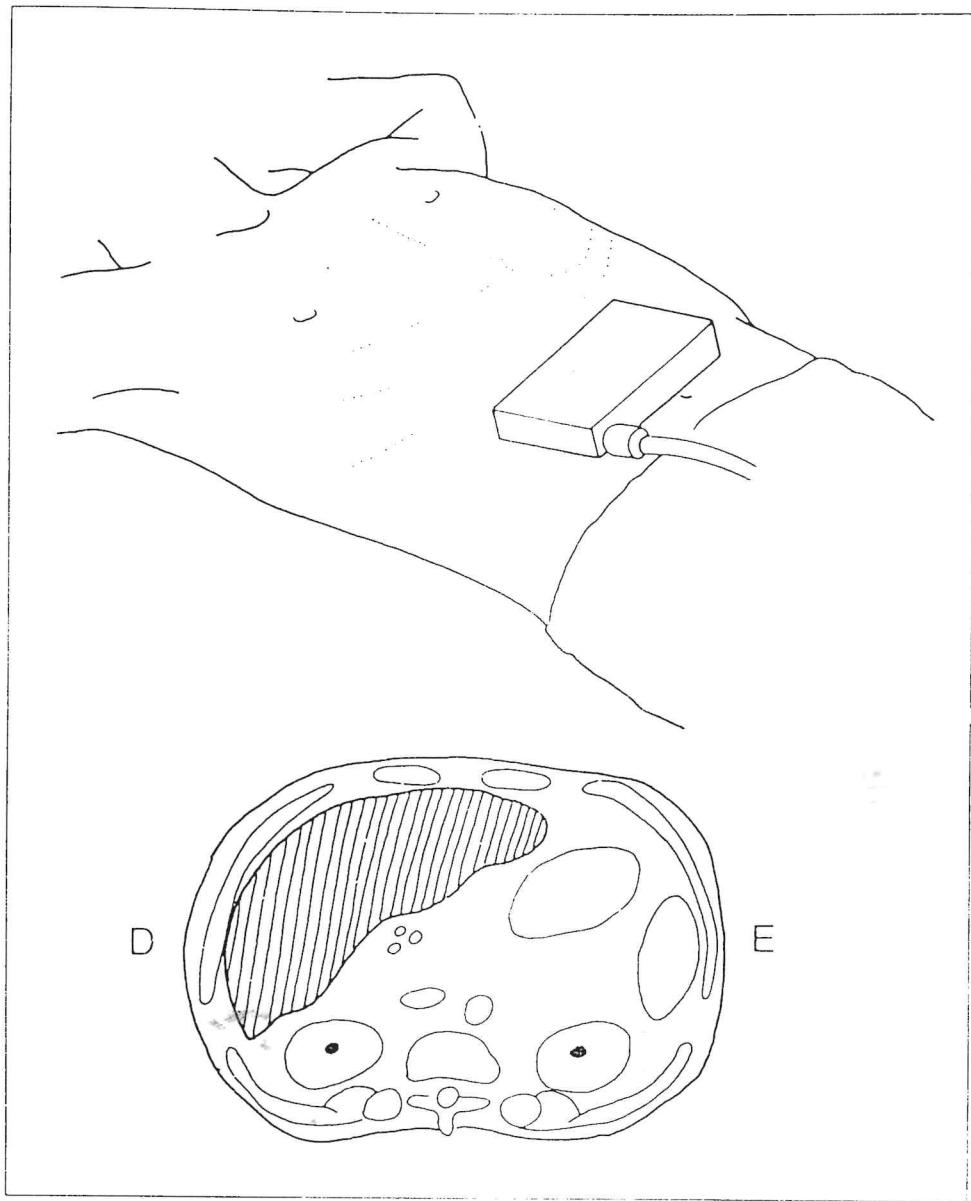


Figura 5: Corte transversal em supinação. O lado direito (D) do paciente à esquerda da imagem e o lado esquerdo (E) à direita da imagem.

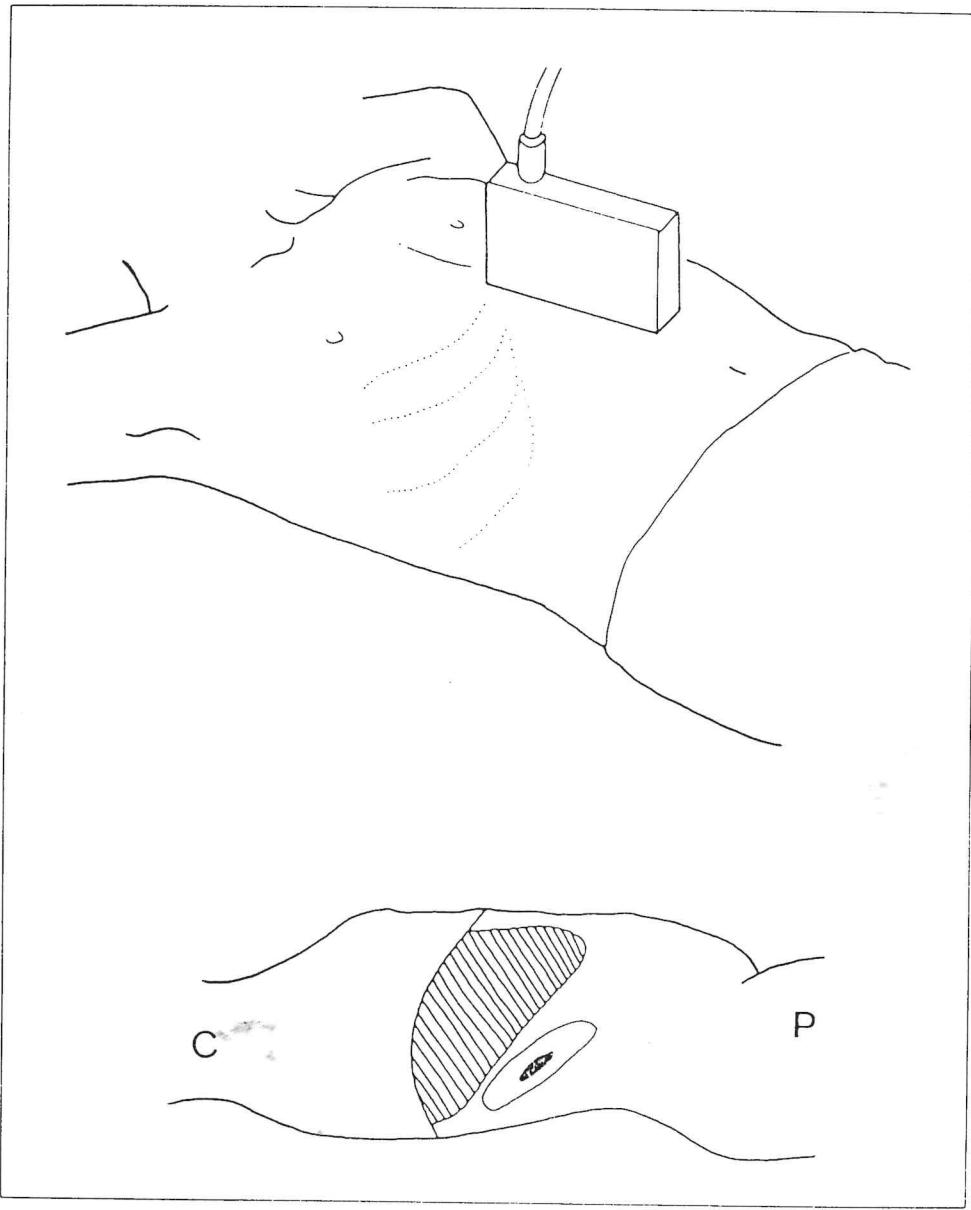


Figura 6: Corte longitudinal. A cabeça (C) do paciente à esqueda da imagem e os pés (P) à direita.

piruvato (TGP), fosfatase alcalina e tempo de atividade protombina (TAP). A complementação da avaliação do estado geral do paciente foi fornecida pelo resultado do hemograma completo e da bilirrubina total e frações.

Para as transaminases e fosfatase alcalina, foi utilizado o método cinético, e o cinético de ponto final, para a bilirrubina total e frações. O hemograma completo foi realizado pela contagem total dos elementos figurados do sangue no contador eletrônico e pela contagem diferencial em lâmina ao microscópio ótico comum. Para a tromboplastina utilizou-se o método de Quick.

Os valores referenciais estabelecidos foram os seguintes:

Hematócrito H: 40-54%, M: 36-47%

Hemoglobina H: 13.5 – 16, M: 11-14

Leucócitos no adulto: 4.000 a 10.000

Plaquetas: 150.000 a 400.000/mm<sup>3</sup>

TAP: 80 a 100%

Bilirrubina total: 0.2 a 1.0 mg/dl

Bilirrubina direta: até 0.2 mg/dl

Bilirrubina indireta: até 0.8 mg/dl

TGO: 10 a 42 UI/L

TGP : 10 a 40 UI/L

## **6. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão ou percentual. A significância estatística foi calculada pelo teste t de Student não pareado e análise de variância (teste de Mann-Whitney) utilizando o software Statview SE para computador Apple Macintosh. A análise de regressão linear simples foi utilizada para avaliar a dependência entre as variáveis.

# **Resultados**

O presente trabalho foi realizado com 76 pacientes, submetidos a avaliação ultra-sonográfica do fígado, vias biliares e baço, em ambulatórios e enfermarias do Hospital São José de Doenças Infecciosas da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Em todos esses pacientes o diagnóstico clínico de SIDA, foi comprovado através de sorologia positiva para os seguintes exames: anti-HIV, Western Blot e ELISA.

Os pacientes, escolhidos aleatoriamente, foram divididos em dois grupos. O grupo tratado com AZT na dose de 500mg/dia (**tabela 1**), constituído por 51 pacientes, dos quais 40 eram do sexo masculino (78,4%) e 11 do sexo feminino (21,6%). O outro, o grupo controle (**tabela 2**), foi constituído por 25 pacientes ainda não submetido a nenhum tipo de tratamento com drogas, com 20 do sexo masculino e 5 do sexo feminino, representando um percentual de 75 e 25% respectivamente. No total, tivemos 60 pacientes do sexo masculino (78,95%) e 16 do sexo feminino (21,05%) (**figura 7**).

A faixa etária dos pacientes estudados, em ambos os grupos, variou entre 18 e 60 anos, com idade média de  $35,9 \pm 8,05$  anos, sendo a faixa entre 31 e 40 anos a que apresentou maior incidência com um total de 28 pacientes (**figura 8**).

Como o principal objetivo desse trabalho foi mostrar a relação entre o aumento do tamanho do fígado e o uso de AZT em pacientes com SIDA, e como os grupos eram compostos de paciente

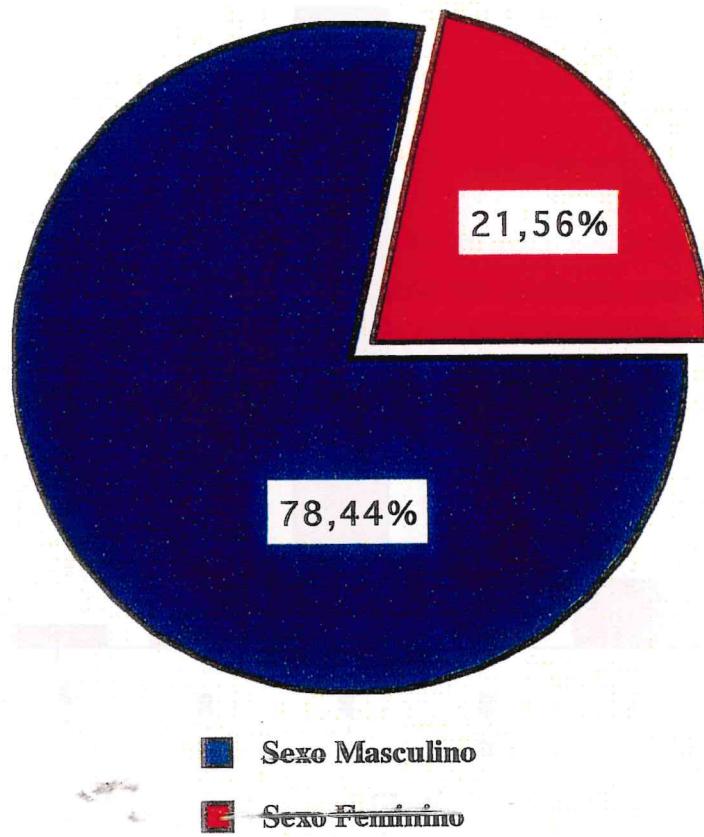


Figura 7: Incidência por sexo dos pacientes estudados.

Tabela 1: Alterações ultrassonográficas do fígado, baço e vias biliares e estudo da função hepática de pacientes hospitalizados, de ambos os sexos, com idade variando entre 18 e 60 anos, portadores do vírus HIV e tratados com AZT na dose de 500mg/dia por via oral e por tempo variando entre 6 e 24 meses. (cont.)

Caso	Idade (anos)	Sexo	Tratamento (meses)	TGO <sup>1</sup>	TGP <sup>2</sup>	TAP <sup>3</sup> (%)	Bilirrubina <sup>4</sup> Total	US Fígado <sup>5</sup> (cm)	US Fígado <sup>6</sup> (ecotextura)	US Baço <sup>7</sup> (cm)	US Vias Biliares <sup>8</sup> (espessamento)
29	37	M	11	33	40	73	2,8	15	2	Normal	+
30	37	F	12	85	72	26	11,6	20	2	Normal	Normal
31	38	M	12	96	89	97	3,7	15	2	Normal	Normal
32	39	M	6	27	29	97	2,5	15	2	Normal	Normal
33	40	M	18	24	23	100	0,8	13	0	Normal	Normal
34	40	M	18	99	149	44	3,4	18	3	Normal	Normal
35	40	M	24	102	123	90	2,6	18	2	Normal	Normal
36	40	F	6	27	29	95	0,7	11	0	Normal	Normal
37	40	F	14	41	49	96	0,9	15	0	Normal	Normal
38	40	F	12	83	86	92	1,6	17	2	Normal	Normal
39	40	M	6	45	33	72	1,8	13	0	Normal	Normal
40	40	M	6	67	62	92	0,4	15	3	Normal	Normal
41	41	M	10	57	41	89	2,6	17	3	Normal	Normal
42	42	M	6	47	51	95	1,7	19	3	Normal	Normal
43	42	M	16	189	452	100	4,1	19	4	Normal	Normal
44	43	M	8	64	46	85	1,8	17	3	Normal	Normal
45	46	M	6	48	52	52	2,0	16	3	Normal	+
46	47	M	6	135	70	80	2,8	15	2	Normal	+
47	48	M	21	33	40	80	0,5	14	1	Normal	+
48	53	M	11	32	36	97	0,7	14	1	Normal	+
49	54	M	14	69	124	90	2,4	16	1	Normal	+
50	57	M	24	45	26	80	14,0	15	2	Normal	Normal
51	71	M	8	47	52	92	1,6	16	3	Normal	Normal

1. Transaminase oxalacética (valores normais: 10 a 42 UI/L)

2. Transaminase pirúrica (valores normais: 10 a 40 UI)

3. Tempo de atividade da protrombina (valores normais: 100% = 13 s)

4. Bilirrubina total (valores normais: 0,2 a 1,0 mg/dl)

5. Tamanho do fígado mensurado pelo ultrassom (valores normais: até 12 cm)

6. Ecotextura do fígado analisada pelo ultrassom (normal: homogênea)

7. Tamanho do baço mensurado pelo ultrassom abaixo do rebordo costal esquerdo

8. Ultrassom das vias biliares (normal: sem espessamento)

Tabela 2: Alterações ultrassonográficas no fígado, baço e vias biliares e estudo da função hepática de pacientes hospitalizados, de ambos os sexos, com idade variando entre 30 e 60 anos, portadores do vírus HIV e não tratados com AZT.

Caso	Idade (anos)	Sexo	TGO <sup>1</sup>	TGP <sup>2</sup>	TAP <sup>3</sup> (%)	Biliobilina <sup>4</sup> Total	US Fígado <sup>5</sup> (cm)	US Fígado <sup>6</sup> (ecotextura)	US Baço <sup>7</sup> (cm)	US Vias Biliares <sup>8</sup> (espessamento)
1	60	M	32	41	95	1,0	12	0	Normal	+
2	41	M	12	14	100	0,3	10	0	Normal	Normal
3	33	M	66	46	97	0,5	12	0	Normal	Normal
4	41	M	60	40	90	0,6	15	1	Normal	2
5	59	M	66	71	58	0,7	10	0	Normal	Normal
6	35	F	32	41	80	0,4	11	0	Normal	Normal
7	30	M	109	84	98	0,4	12	0	Normal	Normal
8	45	F	15	15	96	0,5	10	0	Normal	Normal
9	28	M	41	26	97	0,7	10	0	Normal	Normal
10	27	M	13	16	52	0,3	12	0	Normal	Normal
11	57	M	18	37	90	1,0	11	1	Normal	+
12	27	M	19	32	100	0,4	11	0	Normal	Normal
13	43	M	24	23	91	0,4	12	0	Normal	Normal
14	45	M	20	23	89	0,8	13	1	Normal	+
15	28	M	11	10	92	0,8	10	0	Normal	Normal
16	30	M	43	42	100	0,3	10	0	Normal	Normal
17	29	F	41	26	90	0,7	10	0	Normal	Normal
18	30	M	26	15	86	0,5	10	0	Normal	Normal
19	39	F	24	20	100	0,3	12	0	Normal	Normal
20	28	M	49	64	90	0,5	11	1	Normal	Normal
21	22	M	24	14	100	0,8	12	0	Normal	Normal
22	26	M	13	12	98	0,4	10	0	Normal	Normal
23	39	F	18	12	96	0,3	11	0	Normal	Normal
24	54	M	32	41	94	0,5	10	0	Normal	Normal
25	39	M	28	18	90	0,6	10	0	Normal	Normal

1. Transaminase oxalacética (valores normais: 10 a 42 U/l)

2. Transaminase pirúvica (valores normais: 10 a 40 U)

3. Tempo de atividade da protrombina (valores normais: 100% = 13 s)

4. Biliobilina total (valores normais: 0,2 a 1,0 mg/dl)

5. Tamanho do fígado mensurado pelo ultrassom (valores normais: até 12 cm)

6. Ecotextura do fígado analisada pelo ultrassom (normal: homogênea)

7. Tamanho do baço mensurado pelo ultrassom abaixo do rebordo costal esquerdo

8. Ultrassom das vias biliares (normal: sem espessamento)

de sexos e idades diferentes, foi necessário, inicialmente, verificar se havia alguma influência desses parâmetros nas alterações hepáticas observadas.

A **figura 9**, uma análise de regressão linear, mostra que não existe influência da idade e sexo sobre o tamanho do fígado, para os 4 subgrupos de paciente portadores do vírus HIV, ou seja, tratados com AZT 500mg/dia do sexo masculino, tratados com AZT 500mg/dia do sexo feminino, controle do sexo masculino e controle do sexo feminino. Portanto, a comparação entre tratado e controle pode ser feita sem considerar as variáveis idade e sexo.

Os pacientes do grupo tratado incluídos nesse estudo, tinham tempo de tratamento variando de 6 a 24 meses, como mostra a **figura 9**. A análise de regressão linear, entretanto, mostrou que também não existe influência do tempo de tratamento e o tamanho do fígado, quando os pacientes encontram-se em tratamento com a dose de 500mg/dia de AZT, entre 6 e 24 meses.

Na **figura 10**, pode-se constatar que não houve diferença significativa nos tamanhos dos fígados dos pacientes com hepatomegalia quando distribuídos por tempo de tratamento (6-12, 13-18 e 19-24). Entretanto, a maior incidência de pacientes portadores de hepatomegalia ocorreu, principalmente, no sexto mês de tratamento (**figura 11**).

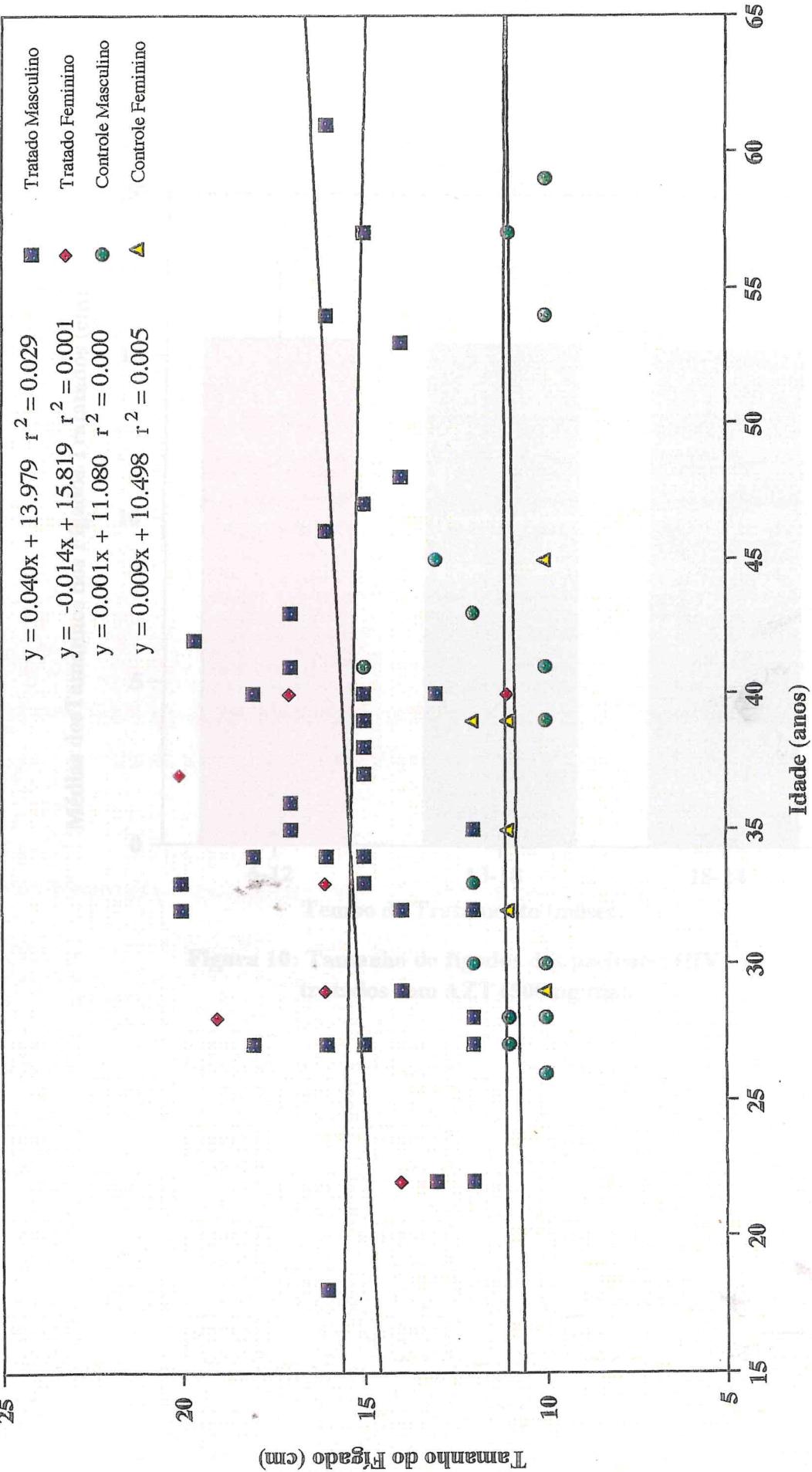
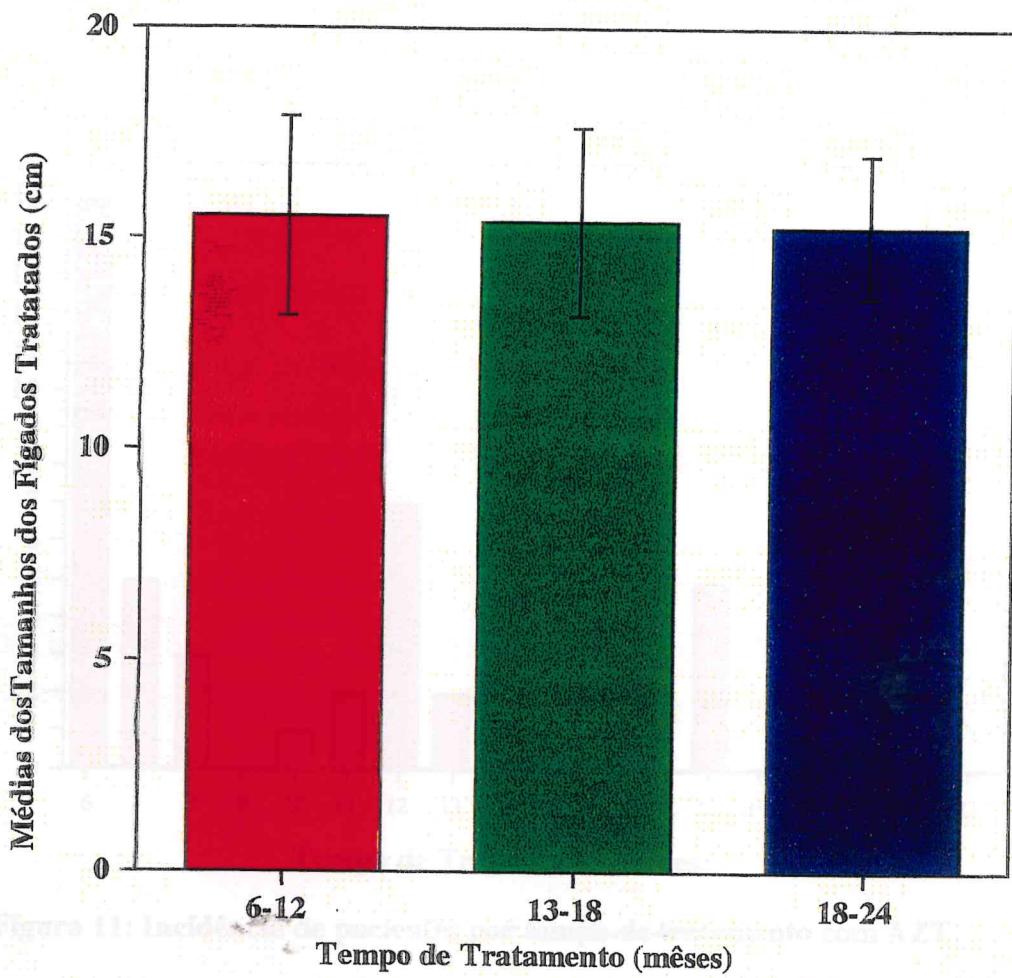


Figura 9: Análise de regressão linear simples mostrando a não influência do sexo e idade sobre o tamanho do fígado em pacientes HIV+ nos grupos tratados e não tratados com AZT na dose de 500 mg/dia.



**Figura 10:** Tamanho do fígados dos pacientes HIV+ e tratados com AZT (500mg/dia).

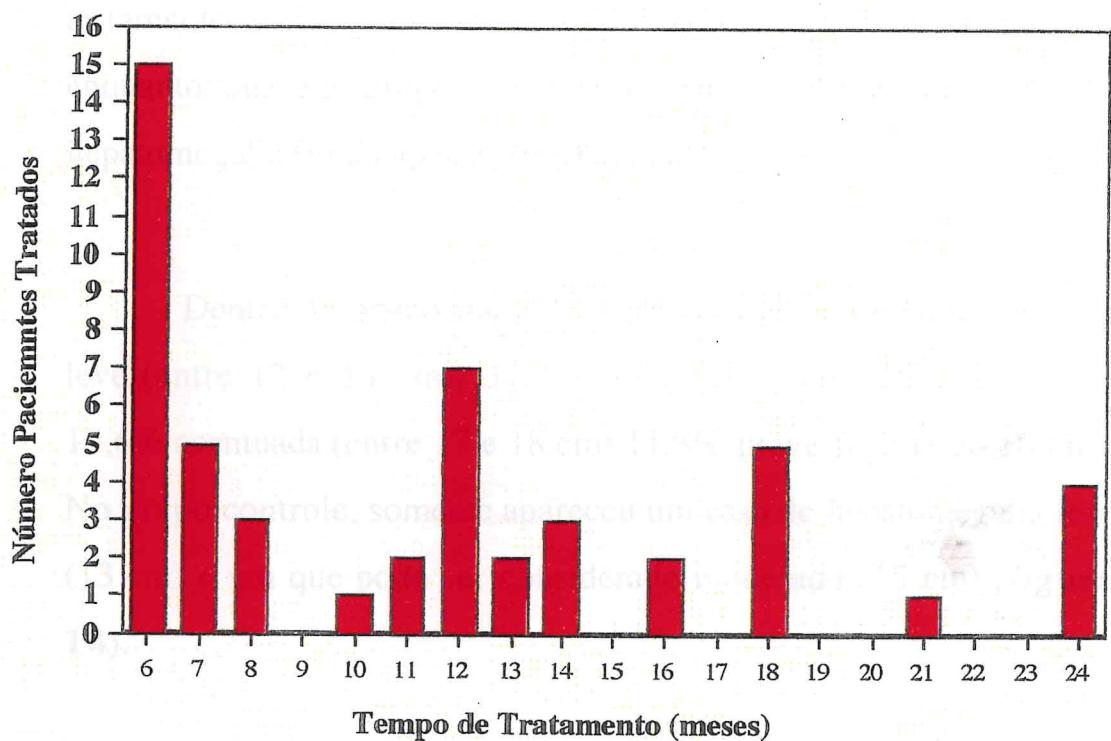


Figura 11: Incidência de pacientes por tempo de tratamento com AZT.

O grupo tratado apresentou, para os tamanhos dos fígados, uma média de  $15,43 \pm 2,3$  cm enquanto que no grupo controle o tamanho médio dos mesmos foi de  $11,04 \pm 1,2$  cm (**figura 12**). A comparação entre os tamanhos dos fígados dos dois grupos mostrou que existe uma diferença bastante significativa ( $p<0,05$ ). No grupo tratamento 88,24% do pacientes (45) apresentaram hepatomegalia, enquanto que no grupo controle o percentual de paciente com hepatomegalia foi de apenas 8% (**figura 13**).

Dentro do grupo tratado 31,3% apresentaram hepatomegalia leve (entre 12 e 14 cm), 37,2% moderada (entre 15 e 16 cm) e 19,6% acentuada (entre 17 e 18 cm) 11,8% grave (acima de 18 cm). No grupo controle, somente apareceu um caso de hepatomegalia leve (13 cm) e um que pode ser considerado moderado (15 cm) (**figura 14**).

Dos 45 pacientes do grupo tratado que desenvolveram hepatomegalia, 38 apresentaram TGO e/ou TGP com valores acima dos padrões de normalidade, o que representa 84,44% (**tabela 1**). Dentro do mesmo grupo, nos que apresentaram TGO e/ou TGP normais, constatou-se a existência de apenas 1 hepatomegalia leve e 6 moderadas (**tabela 1**). Esses valores demonstram a significativa correlação entre hepatomegalia e TGO e/ou TGP elevadas nos pacientes tratados com AZT.

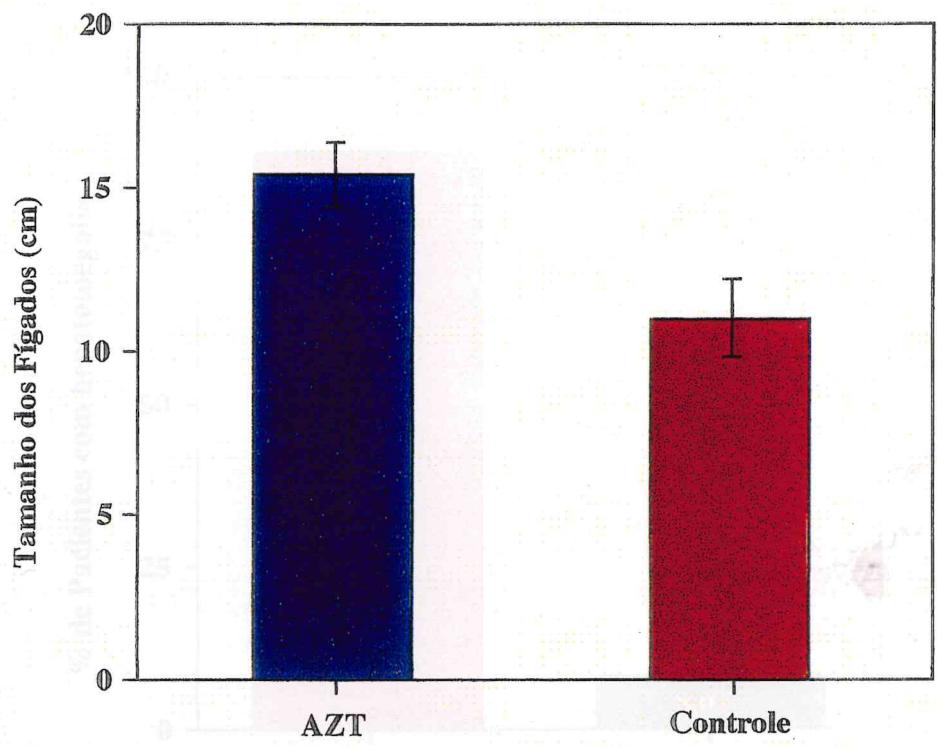


Figura 12: Tamanhos médios dos fígados dos pacientes tratados com AZT comparados ao grupo controle.

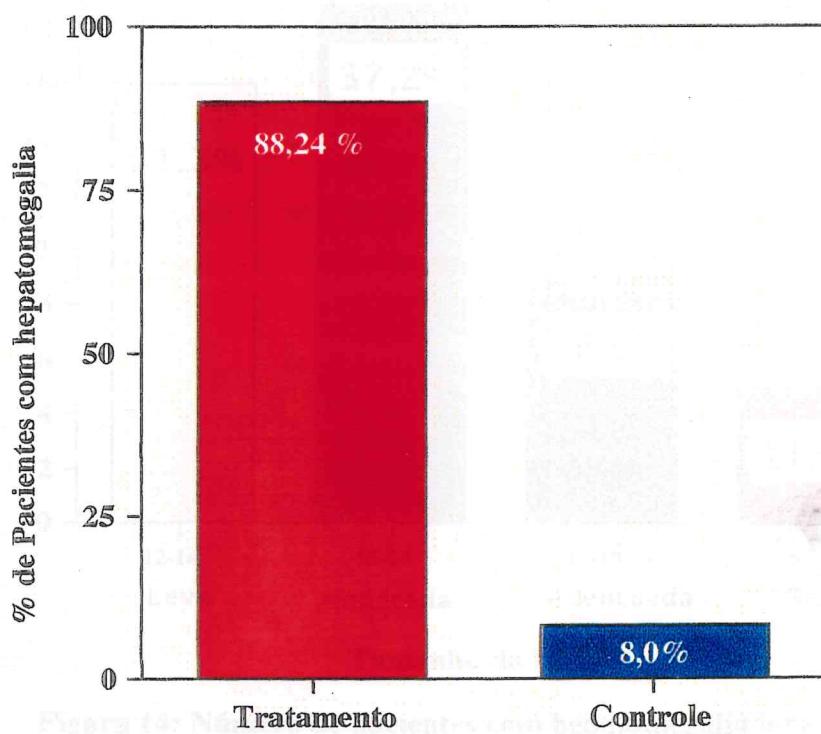
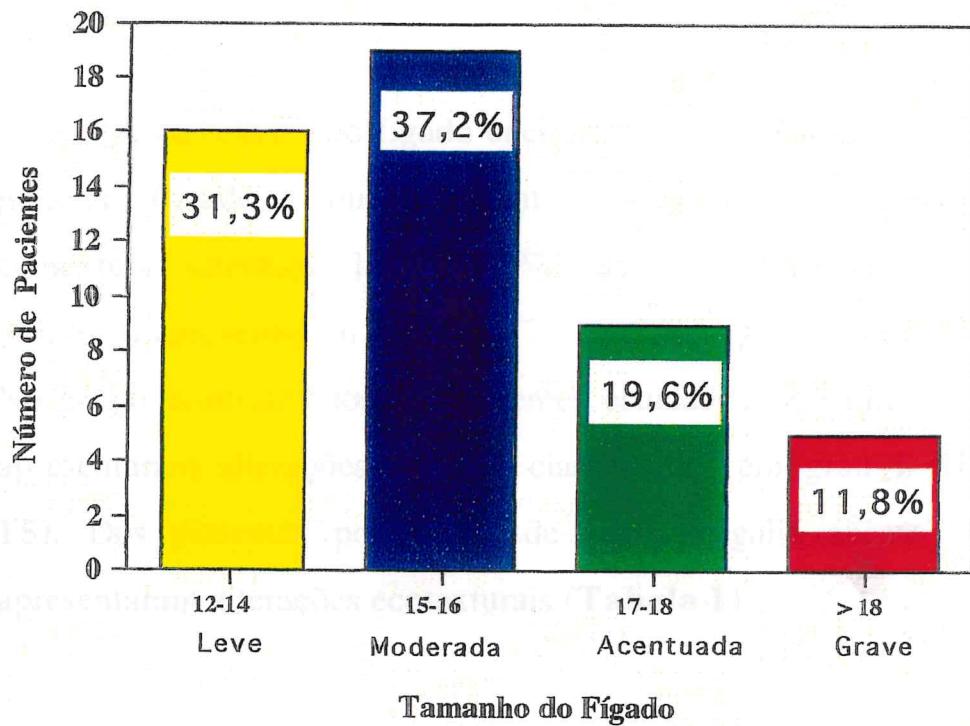


Figura 13: Análise percentual do número de pacientes com hepatomegalia.



**Figura 14:** Número de pacientes com hepatomegalia leve, moderada, acentuada e grave.

No grupo controle, onde apenas 2 pacientes apresentaram hepatomegalia, somente o paciente 4 apresentou discretas alterações de TGO e/ou TGP. Por outro lado, constatou-se alterações de TGO e/ou TGP em 5 outros pacientes do mesmo grupo e que não apresentaram hepatomegalia (**tabela 2**).

A ecotextura do fígado encontrou-se alterada em 41 dos 51 pacientes tratados o que representa 80,40% do total. Desses com ecotextura alterada, 16 (39,02%) apresentaram grau III, 18 (43,90%) apresentaram grau II e 7 (17,08%) apresentaram grau I. No grupo controle, dos 25 pacientes estudados, somente 4 (16%) apresentaram alterações e todos classificados em grau I (**figura 15**). Dos pacientes portadores de hepatomegalia apenas 4 não apresentaram alterações ecotexturais (**Tabela 1**).

No que diz respeito a avaliação dos valores referentes ao TAP, constatou-se que 22 (48,8%) dos pacientes com hepatomegalia, do grupo tratado, apresentaram valores iguais ou inferiores a 80%. Entretanto, 1 dos pacientes do mesmo grupo tratado e que não apresentou hepatomegalia apresentou o TAP inferior a 80% (**tabela 1**).

A **figura 16** é representativa da hepatomegalia (17cm) de um paciente portador do HIV e tratado com AZT 500mg/dia, com esteatose de grau III e padrão hiperecóide difuso.

**A figura 17** é representativa da hepatomegalia (16cm) de um paciente portador do HIV e tratado com AZT 500mg/dia, com esteatose de grau II e padrão hiperecóide difuso.

**A figura 18** é representativa da hepatomegalia (14cm) de um paciente portador do HIV e tratado com AZT 500mg/dia, com esteatose de grau I e padrão hiperecóide difuso.

O espessamento das vias biliares foi constatado em 16 pacientes do grupo tratado (31,37%). Desses, 13 (81,25%) apresentaram elevação dos níveis séricos de bilirrubina. Somente 3 dos pacientes do grupo controle (12%) apresentaram esse tipo de alteração (**tabelas 1 e 2**), dos quais, 1 apresentou valores normais para a bilirrubina e os 2 outros, valores limítrofes.

As **figura 19 e 20** são representativas do espessamento das paredes da vesícula biliar (7mm) de um paciente portador do HIV e tratado com AZT 500mg/dia. A **figura 21** é representativa da ultra-sonografia de uma vesícula biliar normal.

A esplenomegalia foi constatada em 11 (21,56%) dos pacientes do grupo tratado e em somente 2 (8%) do grupo controle. Todos esses pacientes do grupo tratado também apresentaram, simultaneamente, hepatomegalia.

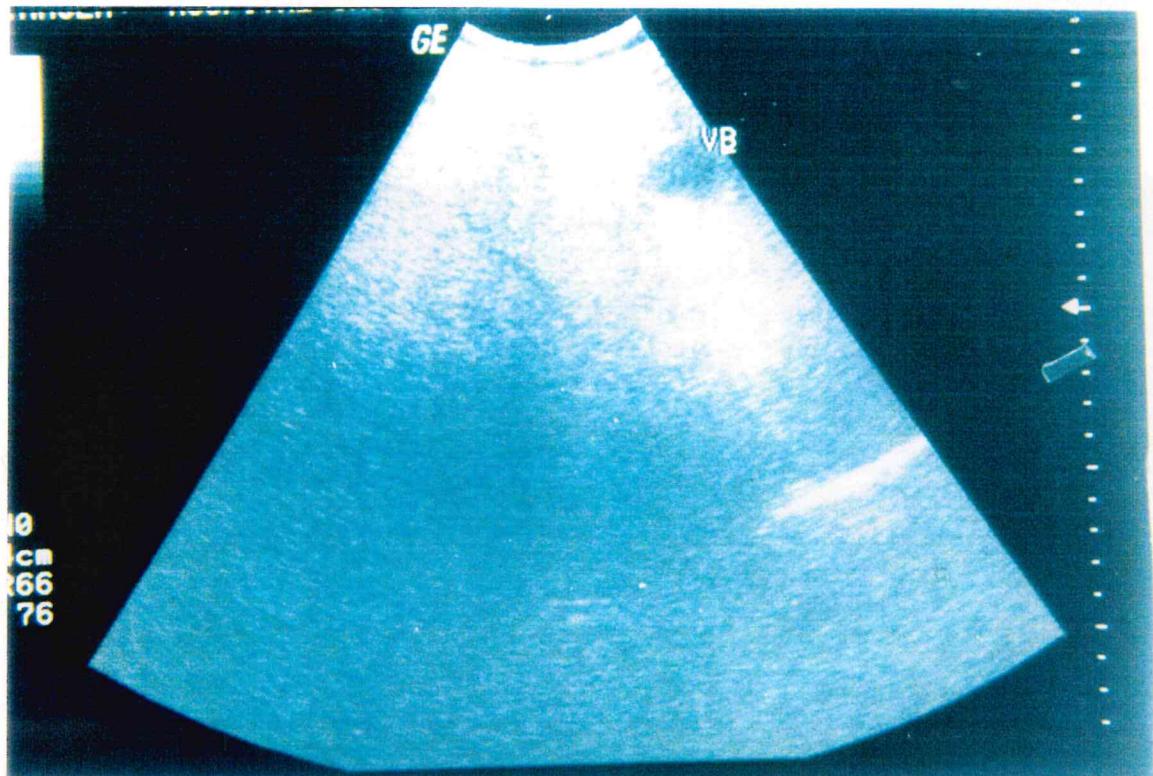


Figura 16: Hepatomegalia com esteatose grau III em um paciente HIV+ tratado com AZT.

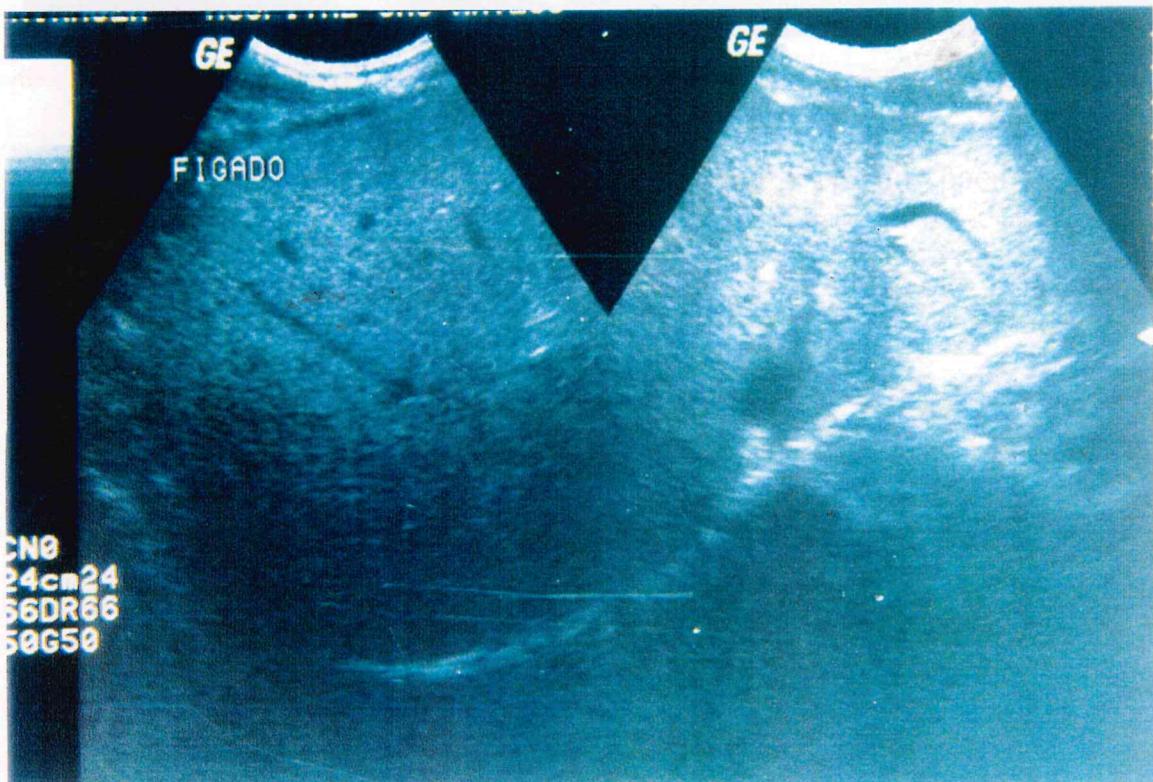


Figura 17: Hepatomegalia com esteatose grau II em um paciente HIV+ tratado com AZT.

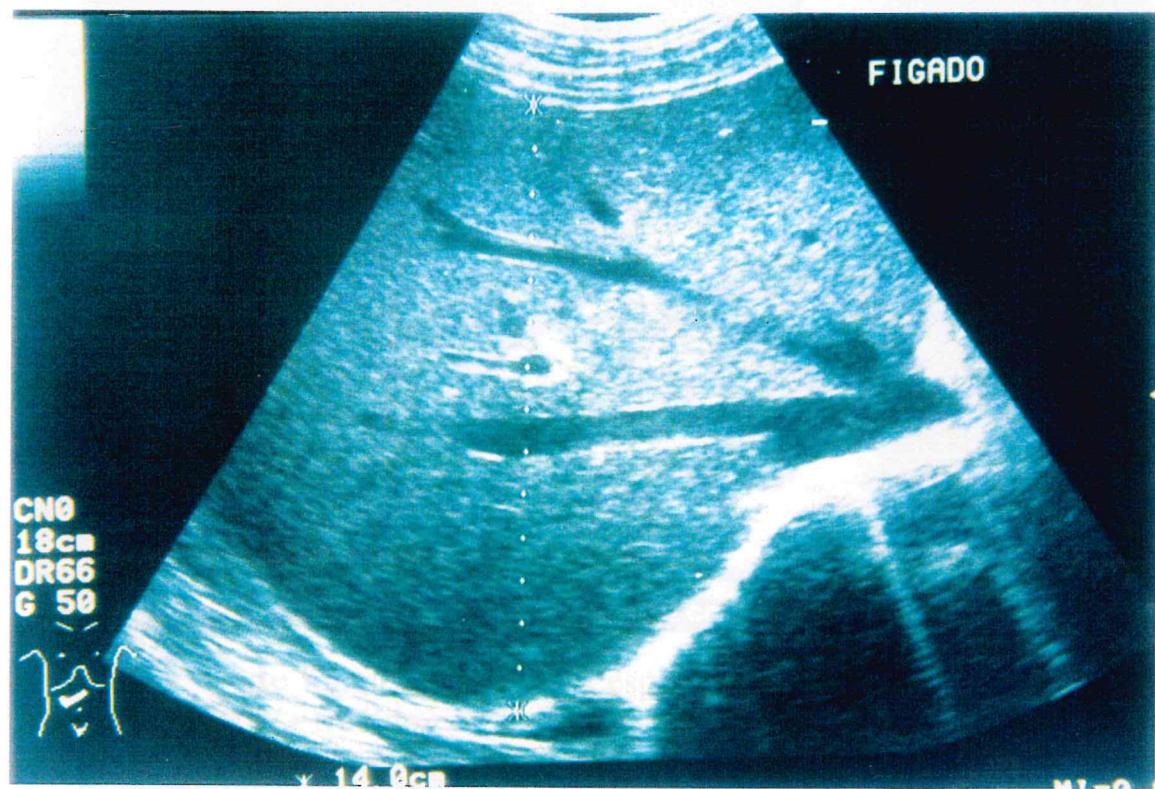


Figura 18: Hepatomegalia com esteatose grau I em um paciente HIV+ tratado com AZT.



Figura 19: Corte longitudinal de um espessamento parietal visicular de um paciente HIV+ tratado com AZT.

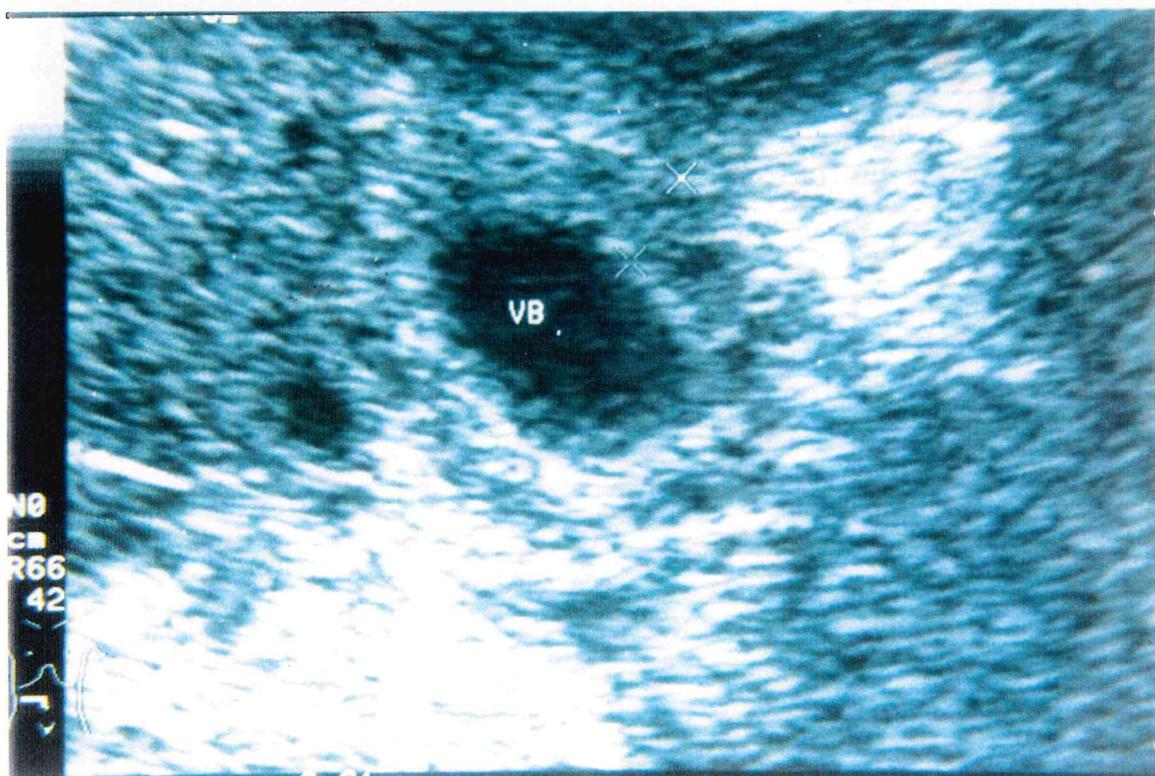


Figura 20: Corte transverso de um espessamento parietal visicular de um paciente HIV+ tratado com AZT.

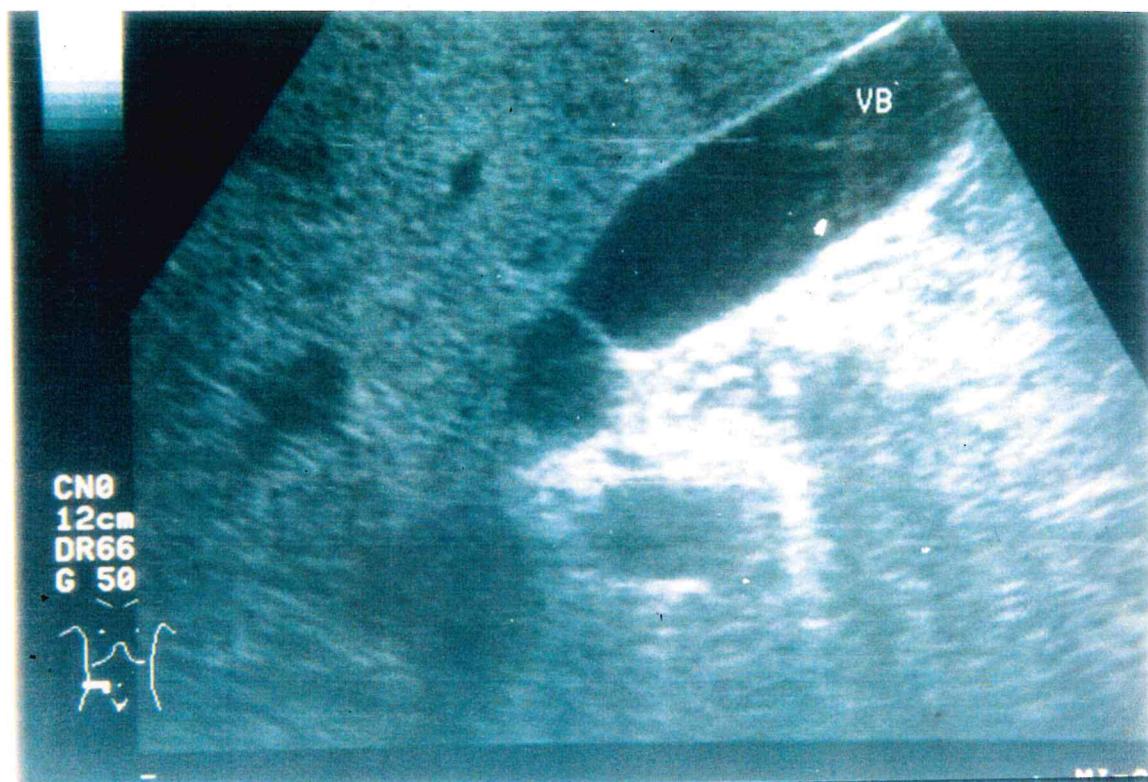


Figura 21: Vesícula biliar de aspecto normal ao ultrassom de um paciente HIV+.

A **figura 22** é representativa de esplenomegalia (4,6 cm) de padrão homogêneo, de um paciente portador do HIV e tratado com AZT 500mg/dia. A **figura 23** mostra a ultra-sonografia de um baço normal.

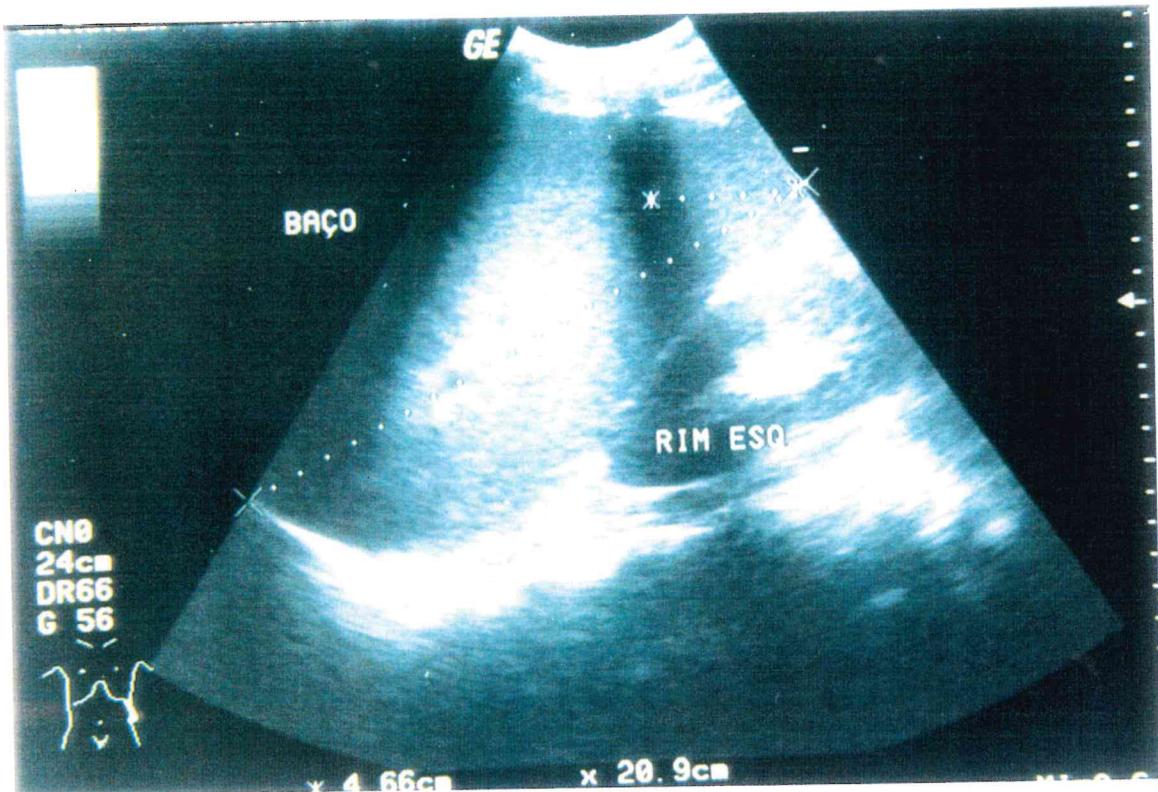


Figura 22: Esplenomegalia de padrão homogêneo de um paciente HIV+ tratado com AZT.

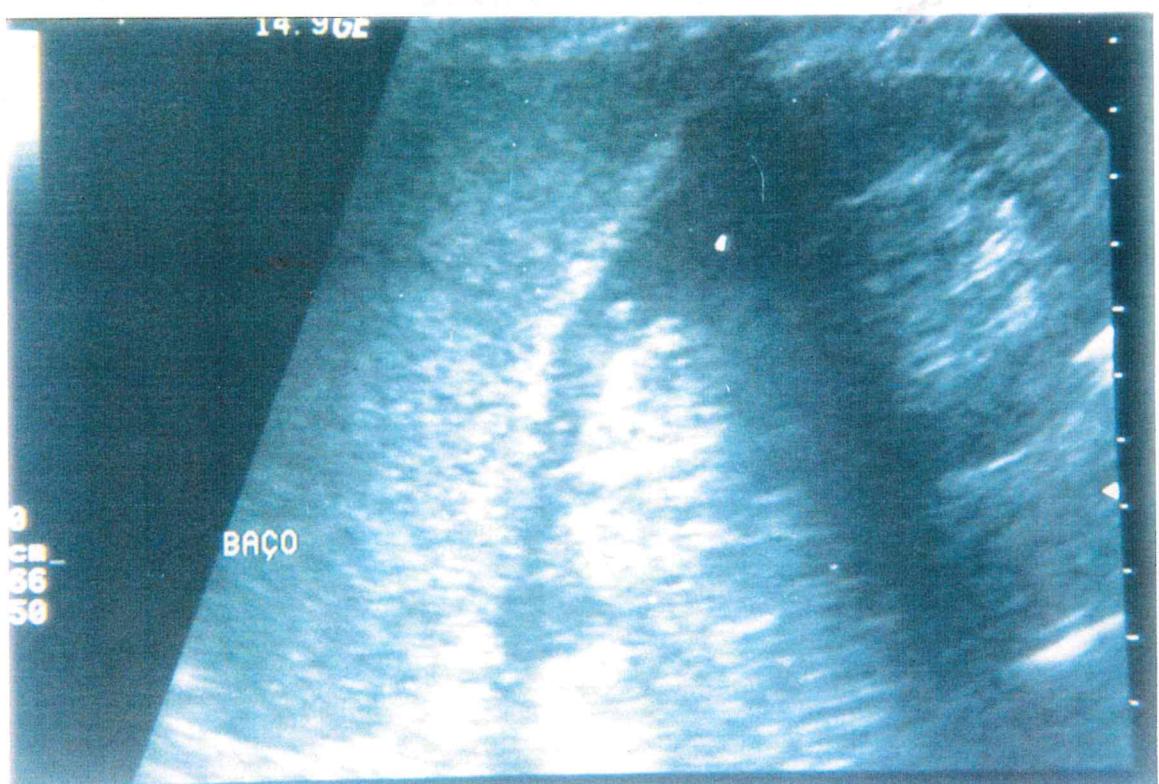


Figura 23: Ultrassonografia de um baço normal.

# **Discussão**

O fígado é constituído por quatro componentes anatomo-fisiológicos principais: células parenquimatosas (hepatócitos), sistema biliar, células de Kupffer (pertencentes ao SRE) e sistema circulatório, este formado principalmente pelos vasos sinusóides, dispostos em íntimo contato com os hepatócitos e em cujo revestimento encontra-se as células de Kupffer. O fígado recebe por minuto um fluxo sanguíneo de cerca de 1.500 mL, 76% dos quais provem da veia porta e 24% da artéria hepática, ramo do tronco celíaco. Esse volume circulatório espelha, por si só, a extraordinária atividade fisiológica do órgão e põe em evidência a situação de vulnerabilidade em que ele se encontra diante das múltiplas influências patogênicas que o podem atingir, capazes de induzir alterações de variadas índoles como sejam inflamatórias, degenerativas, congestivas, infiltrativas ou proliferativas. Embora as dimensões do órgão não se alterem obrigatoriamente diante dessas influências, podendo até sofrer redução em alguns casos, a hipertrofia é das manifestações mais freqüentes das hepatopatias (BEVILAQUA, *et al.*, 1992).

As principais causas de hepatomegalia podem ser distribuídas nos seguintes grupos: infecções (hepáticas ou extra-hepáticas), hemopatias, congestão passiva, doenças metabólicas e de armazenamento, retículo endotelioses, obstrução biliar, neoplasias (primárias ou metastáticas), colagenosas e cirrosas. Não é comum que hepatomegalia constitua por si só motivo de consulta. A regra é que ela seja descoberta pelo médico durante o exame clínico de um paciente que chegou a ele por apresentar outro sintoma, como febre,

icterícia, anemia, emagrecimento, dispnéia, etc. A constatação de um aumento de volume do fígado torna obrigatória a exploração clínica minuciosa do paciente, particularmente no que diz respeito a certos aspectos específicos, tais como curva térmica, pele e mucosas, gânglios linfáticos, baço, abdômen e aparelho circulatório (CECIL, 1996).

A ultra-sonografia tem mostrado ser excelente método diagnóstico por imagem devido ao seu baixo custo, rapidez de execução e pelo fato de não ser invasivo ao paciente. GÖHR e colaboradores em 1942, chamaram a atenção para o futuro promissor deste novo método. Somente a partir de 1956 a utilização da ultra-sonografia voltou a ser aplicada, na área de neurologia, com o trabalho de LECKSELL (1956) através da encefalografia. Com o aprimoramento das imagens e a descoberta da escala de cinzas, houve melhor nitidez na distinção das diferentes estruturas abdominais e extra-abdominais (KOSSOF *et al.*, 1964).

O AZT, primeira droga a ser usada na terapia da SIDA, ainda vem sendo amplamente utilizada por deter um bom perfil nas avaliações clínicas. O Brasil só produz hoje o AZT, como droga do arsenal anti-AIDS, as demais drogas são importadas, mantendo um custo bastante elevado. Portanto, o AZT ainda continuará, por longo tempo, como a droga de escolha para tratamento de pacientes aidéticos.

HAYDEN (1996) aponta como principais efeitos colaterais do AZT o risco de toxicidade hematológica com manifestações de anemia e granulocitopenia. Além disso, podem aparecer cefaléias intensas, náuseas, vômitos, insônia, mialgia, pigmentação ungueal, miopatia, neurotoxicidade, que podem ocorrer, principalmente, nas fases iniciais do tratamento.

A ultra-sonografia tem-se mostrado uma importante ferramenta na detecção de várias manifestações abdominais da SIDA. Estudos retrospectivos com achados anatomo-patológicos em 22 pacientes aidéticos mostraram que a alteração mais comum (41%) no fígado foi hepatomegalia com hiperecogenicidade difusa correspondendo a esteatose e/ou granulomas periportais (GRUMBACH *et al.*, 1989). Numa extensa revisão sobre o assunto, YEE e colaboradores (1989) encontraram um percentual de 46% de hepatomegalia em pacientes portadores do HIV. Embora SMITH e colaboradores (1994) tenham mostrado que apenas 19,6% desse mesmo tipo de pacientes apresentavam hepatomegalia, mais recentemente, SAITO (1997) também mostrou que 42,8% dos pacientes, nas mesmas condições patológicas, apresentaram hepatomegalia com esteatose. Na presente avaliação, no grupo de pacientes portadores do HIV e tratados com AZT, mais de 88% apresentou um significante aumento dos tamanhos dos fígados ( $15,43 \pm 2,3\text{cm}$ ) a maioria dos quais (80,40%) mostrou sinais ecográficos de esteatose. A hepatomegalia foi um achado de elevada incidência e, em quase todos os casos, houve o aparecimento de infiltrado gorduroso, principalmente a nível do espaço portal. CHATTHA e

colaboradores (1993) referem na lista de efeitos colaterais do AZT, hepatomegalia com esteatose. Portanto, esses resultados sugerem que o AZT, além de levar ao aparecimento de hepatomegalia, parece também acentuar a hepatomegalia já existente nesses pacientes, possivelmente em função de estados infecciosos e neoplásicos, além de induzir a um número crescente de esteatoses detectáveis pelo ultrassom. Ressalte-se que os agentes que promovem injúria hepática também causam esteatose. Essa por sua vez resulta do acúmulo anormal de gordura, especialmente triglicérides nas células parenquimais. Entretanto, a esteatose por si só não causa a morte do hepatócito que poderá continuar funcionando tão bem quanto o normal (PLAA, 1991).

Diversos achados da literatura têm constatado alterações ultra-sonográficas na vesícula e vias biliares em pacientes com SIDA. A colecistopatia aguda pelo *cytomegalovírus* com distensão vesicular, associada à bile espessa e ausência de cálculos, foi relatada por RADIN e colaboradores em 1986. O mesmo quadro ultra-sonográfico de colecistopatia aguda causada pelo *cytomegalovírus* ou *criptosporidium* foi descrito por outros autores (ROMANO *et al.*, 1987 & GRUMBACH *et al.*, 1989). No que tange aos principais achados de exame ultra-sonográfico da vesícula e vias biliares neste estudo, o mais freqüente foi o espessamento parietal da vesícula com lama biliar que foi encontrado em aproximadamente 32% dos pacientes tratados com AZT, que podem corresponder a colecistite alitiásica ou colangite. Por outro lado, somente 3 pacientes do grupo controle (12%) apresentaram tais alterações. Esses achados

encontram-se em concordância com aqueles descritos por WIND e colaboradores (1992), que relataram um estudo ultra-sonográfico de oito pacientes aidéticos com colecistite alitiásica e espessamento parietal vesicular de 5 a 12 mm, sendo que em dois desses havia colangite associada. SILVA e colaboradores (1993), descreveram um outro estudo ultra-sonográfico em 15 pacientes que também apresentavam dilatação do colédoco (8 a 14 mm) e sinais de colangite associada à SIDA. Nestes 15 casos, 10 apresentaram lesão nodular ecogênica na porção distal do colédoco. A literatura concernente ao assunto, no entanto, não correlaciona as alterações acima descritas ao uso de antivirais. Portanto, a elevada incidência observada nos pacientes tratados em relação ao grupo controle, possivelmente se explica em função do tempo de evolução das infecções associadas à SIDA no primeiro grupo, pois, SMITH e colaboradores (1994), também constataram elevado índice (20%) de alterações ultra-sonográficas na vesícula e vias biliares em pacientes diagnosticados num período de evolução mais tardio da doença.

O baço é um órgão de estrutura complexa e múltiplas funções, o que explica sua participação em grande número de condições patológicas, de natureza das mais variadas. Seu aumento de volume é uma exteriorização clínica obrigatória dessa participação. Em muitos casos observa-se também a exarcebação de algumas das suas funções, especialmente as relacionadas com a sequestração, filtração e fagocitose dos elementos figurados do sangue, o que leva ao quadro de hiperesplenismo, caracterizado pela redução no sangue periférico de uma ou mais linhagens

hematológicas. Diversas causas podem levar ao desenvolvimento de esplenomegalia, como a hiperplasia linfóide causadas por infecções por vírus, bactérias, fungos e parasitos, inflamações como artrite reumatóide, lúpus eritematoso disseminado e sarcoidose, hiperplasia infiltrativas ou mieloproliferativas causadas por leucemia, linfoma, policitemia vera, metaplasia mielóide, cisto, tumores primários ou metastásicos, hiperplasia fagocítica por hemólise, decorrente de esferocitose, talassemia maior e deficiência de piruvato-quinase, doenças carenciais como a carência de ferro e anemia perniciosa, doenças de armazenamento como as doenças de Gaucher, de Niemann-Pick e amiloidose, e esplenomegalias congestivas causadas por cirrose, trombose porta ou esplênica e hepatofibrose esquistossomótica (MILLER & GONSALVES, 1997).

A ultrasonografia permite avaliar com facilidade as alterações de volume e posição do baço e distingue com segurança uma esplenomegalia de um rim aumentado ou de um tumor originário de outra estrutura próxima. De grande utilidade é a identificação de possíveis adenonegalias existentes no hilo hepático, junto ao pâncreas e no espaço retroperitoneal. Na mesma sessão pode ser pesquisada a existência de ascite e dilatação da veia porta ou colaterais. Pela integração das áreas delimitadas por imagens sucessivas, colhidas com intervalos de 1 cm, pode-se calcular com precisão o volume esplênico total.

Na SIDA ocorre um grande número de casos de aumento volumétrico do baço causado por uma hiperplasia reativa encontrada

nos processos inflamatórios crônicos, na antigenemia sistêmica e nas viremias sistêmicas (mononucleose, herpes simples). Em todas estas situações, o baço junto aos linfonodos reage como um componente do sistema imune. Porém, em nossa análise somente 11 pacientes do grupo tratado (21,56%) e 2 (8%) do grupo controle apresentaram aumento médio de 2cm do baço. No estudo realizado por YEE e colaboradores (1988) também foi encontrada esplenomegalia, porém numa taxa de 45%, diferentemente da encontrada na presente casuística. Além do volume do orgão, foi valorizado também o padrão textural do parênquima que manifestou-se de forma homogênea na sua totalidade.

A TGO existe em todos os tecidos corporais, especialmente no coração fígado e músculos esqueléticos. A TGP é encontrada principalmente no fígado e em menor quantidade no rim e coração. Embora inúmeros estudos tenham mostrado que existe uma correspondência entre a intensidade e duração das elevações séricas das enzimas e a gravidade da lesão hepato-celular, é impossível estabelecer correlações quantitativas precisas entre esses fenômenos em muitas situações clínicas, já que o teor das enzimas dependem também da extensão das lesões (BEVILAQUA *et al.*, 1992)

Mais de 80% dos pacientes em tratamento com AZT apresentaram alterações de TGO e/ou TGP. Embora, somente os valores referentes ao exame realizado na ocasião da ultra-sonografia tenham sido citados nas tabelas 1 e 2, frequentemente foram observadas oscilações das transaminases, que poderiam estar

relacionadas a lesões hepáticas transitórias em função de uma adaptação do indivíduo à droga (ZANINI & OGA, 1995). Nos pacientes do grupo controle essas oscilações manifestaram-se de forma sutil, quase imperceptível. Deve-se ressaltar que, no presente trabalho, as alterações ecográficas do fígado, vesícula e vias biliares encontravam-se, em maior ou menor grau, associadas a elevação de TGO e TGP.

A bilirrubina é um pigmento resultante do catabolismo da hemoglobina após a destruição, normal ou patológica, das hemáceas. Ao passar pelo hepatócito a bilirrubina conjuga-se com o ácido glicurônico dando origem a duas formas distintas glicuronídeos de bilirrubina e bilirrubina livre não esterificada. Os exames laboratoriais dosam a bilirubina direta e indireta, que em conjunto fornecem os valores da bilirrubina total. Os achados ultra-sonográficos do fígado, vesícula e vias biliares constatadas nesse trabalho mostraram uma forte correlação com o aumento da dosagem de bilirrubina total. Como a retenção ou excreção de bilirrubina pode ser usada como prova funcional hepática, pois reflete a capacidade de transporte e metabolização do hepatócito (PLAA, 1991), a hiperbilirrubinemia encontrada nesses pacientes é coincidente com as alterações ultra-sonográficas acima citadas e, possivelmente, estão refletindo o comprometimento hepático e biliar ocasionado pelo AZT e/ou infecções por germes oportunistas.

O tempo de atividade de protrombina reflete a capacidade de síntese do hepatócito. Aproximadamente 50% dos pacientes em que

foi constatada pela ultra-sonografia, hepatomegalia com esteatose, apresentaram, simultaneamente, prolongamento do TAP para valores inferiores a 80%. Esse prolongamento pode surgir nas hepatopatias, bem como, em pacientes com obstrução biliar crônica (AMDUR, 1991). Esses achados sugerem que a ultra-sonografia pode ser utilizada como exame auxiliar para diagnóstico de hepatopatias medicamentosas em pacientes aidéticos.

Embora, os resultados desse trabalho tragam fortes evidências de que a ultra-sonografia pode demonstrar as alterações hepatobiliares e esplênicas do portador do HIV tratado com AZT, não se pode esquecer que o paciente aidético é um indivíduo multifatorial e de difícil segmento e que a SIDA é constituída por um conjunto de patologias que podem se manifestar de formas variadas dependendo do agente etiológico infeccioso e do órgão atingido.

Portanto, a ultra-sonografia deverá ser o primeiro método de eleição da imangenologia na investigação de qualquer suspeita de doença hepática nesses pacientes e, sobretudo, durante o tratamento com AZT, sendo de suma importância na diferenciação das ictericias, se de origem hepatocelular ou se de origem obstrutiva, como também na exclusão de processos infecciosos na vigência ou não da terapia retroviral, uma vez que, infecções oportunistas são a causa de morte em cerca de 80% dos pacientes infectados pelo HIV (LANE, 1994 ).

Em suma, baseados nos resultados supra-citados e na revisão da literatura concernente ao assunto, pode-se preconizar que o método ultra-sonográfico é um excelente meio diagnóstico para avaliação, em tempo real, dos principais órgãos acometidos pela SIDA e pela toxicidade das drogas antivirais, tendo-se desta forma um estudo rápido, de baixo custo, não invasivo e detalhado dos pacientes, assim como, o seguimento adequado da sua terapêutica, o que permitirá ao clínico intervir adequadamente quando necessário.

# **Conclusões**

## **CONCLUSÕES**

1. O exame ultra-sonográfico evidenciou significativa **hepatomegalia e esteatose** em pacientes aidéticos tratados com AZT na dose de 500mg/dia por um período entre 6 e 24 meses.
2. O exame ultra-sonográfico evidenciou significativo **espessamento parietal da vesícula biliar** em pacientes aidéticos tratados com AZT na dose de 500mg/dia por um período entre 6 e 24 meses.
3. O exame ultra-sonográfico não evidenciou significativa **esplenomegalia** em pacientes aidéticos tratados com AZT na dose de 500mg/dia por um período entre 6 e 24 meses.
4. As provas de função hepática, **TGO, TGP, TAP e bilirrubina** encontraram-se alteradas na maioria significativa de pacientes aidéticos tratados com AZT na dose de 500mg/dia por um período entre 6 e 24 meses, e foram coincidentes com as alterações ultra-sonográficas hepato-biliares.
5. A **ultra-sonografia** deverá ser o primeiro **método de eleição** da imanogenologia na investigação de qualquer suspeita de doença hepática nos pacientes aidéticos e, sobretudo, durante o tratamento com AZT.

# **Bibliografia**

1. AMDUR, M.O., Toxic responses of the liver. In: Toxicology, the basic science of poisons, Amadur, M.O.; Doull, J. & Klaasen, C.D. eds., pp. 334-353. Editora Pergamon Press, New York, 1991.
2. BARRÉ-SINNOUSSI F.; CHERMANN J.C. & REY F. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220: 868-871, 1983.
3. BASTOS F.I.; TELLES P.R.; CASTILHO E. & BARCELLOS C. A epidemia de Aids no Brasil. In: Minayo M.C.S. (org). Os muitos Brasis-saúde e população na década de 80. São Paulo - Rio de Janeiro, Hucitec - Abrasco, 245-268, 1995.
4. BEVILACQUA, F.; BENSOUSSAN, E.; JANSEN, J.M. & SPÍNOLA, F.C. Fisiopatologia Clínica, 4<sup>a</sup> Edição. Editora Atheneu, São Paulo, 1989.
5. BLUM, R.; LIAO, S.H.T.; GOOD, S.S. & MIRANDA, P. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine in humans. *Am.J.Med.*, 85 (Suppl. 2A): 189-194, 1988.
6. BLUM, R.M.; LIAO, S.H.T. & DE MIRANDA, P. Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children. *Am. J. Med.*, 73 (Suppl. 1A): 186-192, 1982.
7. BOUCHER C., CAMMACK N. & SCHIPPER P. High-level resistance to (-) enantiomeric 2, deoxy-3-thiacytidine in vitro is due to one amino acid substitution in the catalytic site of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother.*, 37: 2231-2234, 1993.
8. BOUCHER C.A.B. Clinical significance of zidovudine-resistant human immunodeficiency viruses. *Res. Virol.*, 143: 134-136, 1992.
9. CALLEN, P.W. & FILLY, R.A. Ultrasonography localization of the gallbladder. *Radiol.*, 133: 687-693, 1979.
10. CECIL, R.L. Essentials of Medicine. 2nd. Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1996.
11. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. First 500,000 AIDS Cases - United States, 1995. *JAMA*, 274: 1827-1828, 1995.
12. CERRI, G.G. & MAGALHÃES JR., A. A utilização da ultrasonografia no diagnóstico das lesões abdominais. *An. Paul. Med. Cirurg.* 107: 43-54, 1980.
13. CERRI, G.G. & ROCHA, D.C. Ultra-sonografia abdominal. Editora Sarvier, São Paulo, 1993.
14. CERRI, G.G.; ROCHA D.C.; CERRI C.G. & PRADO, A. Ultra-sonografia abdominal. Editora Sarvier, São Paulo, 1985.

- 15.CHATTHA, G.; ARIEFF, A.I.; CUMMINGS, C. & TIERNEY, L.M. Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 118: 37-39, 1993.
- 16.CONCORDE COORDINATING COMMITTEE. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet*, 343: 871-881, 1994.
- 17.CONRAD, M.R.; JANES, J.O. & DIETCHY, J. Significance of low level echoes within the gallbladder. *AJR*, 132: 967-974, 1979.
- 18.COOPERBERG, P.L. & GIBNEY, R.G. Imaging of the gallbladder. *Radiology*, 163: 605-609, 1987.
- 19.COOPERBERG, P.L. Real-time ultrasonography of the gallbladder. In: Winsberg, F. & Cooperberg, P.L. (eds.). *Clinics in Diagnostic Ultrasound: Real-time Ultrasonography*. Churchill livingstone, New York, p.49, 1982.
- 20.COOPERBERG, P.L.; WONG, P.; COHEN, M.M. & BURHENNE, H.J. Accuracy of common hepatic duct size in the evolution of extrahepatic biliary obstruction. *Radiology*, 135: 141-153, 1980.
- 21.DUDLEY, M.N. Clinical pharmacokinetics of nucleoside antiretroviral agents. *J. Infect. Dis.*, 171: 99- 112, 1995.
- 22.DUSSIK, K.T. Über die Moglichkeit. hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwenden. *Z. Ges. Neurol. Psychiatry*, 174: 153-161, 1942.
- 23.ERICE A. & BALFOUR H.H.. Resistance of HIV to antiretroviral agents. *Clin. Infect Dis.*, 18: 149-156, 1994.
- 24.FILLY, R.A.; ALLEN, B.; MINTON M.J. BERNHOFT, R. & WAY R.W. IN vitro investigation os the origin of within biliary sludge. *JCU*, 1980; 8: 193.
- 25.FINBERG, H.J. & BIRNHOLZ, J.C. Ultrasound evolution of the gallbladder wall. *Radiology*, 133: 693 - 704, 1979.
- 26.FISCHL M.A., RICHMAN D.D. & GIECO M.H. The efficacy of Azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS an AIDS-related complex. A double-blind, placebo controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 317: 185-191, 1987.
- 27.FISCHL M.A.; RICHMAN D.D.; HANSEN, N.; COLLIER, A.C.; CAREY, J.T.; PARA, M.F.; HARDY, W.D.; DOLIN, R.; POWDERLY, W.G. & ALLAN, J.D. The safety na efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly sympathetic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-controled trial. *Ann. Intern. Med.*, 112: 727-737, 1990.
- 28.FISCHL, M.A., PARKER, C.B., PETTINELLI, C., WULFSOHN, M., HIRSCH, M.S., COLLIER, A.C., ANTONISKIS, D., HO, M., RICHMAN, D.D., FUNCHS, E., MERIGAN, T.C., REICHMAN,

- R.C., GOLD, J., STEIGBIGEL, N., LEOUNG, G.S., RASHEED, S., TSIATIS, A. & THE AIDS CLINICAL TRIALS GROUP. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 323: 1009-1014, 1990.
29. FISCHL, M.A., RICHMAN, D.D., HANSEN, N., COLLIER, A.C., CAREY, J.T., PARA, M.F., HARDY, W.D., DOLIN, R., POWDERLY, W.G. & ALLAN, J.D. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 112: 727-737, 1990.
30. FISKE, C.E. & FILLY R. A. Pseudo Sludge: a spurious ultrasound appearance within the gallbladder. *Radiology*, 144: 631-642, 1982.
31. FRIED, M.A.; KREEL, L. & COSGROV, D.O. The hepatic interlobar fissure: combined in vitro and in vivo study. *AJR*, 143: 561-573, 1984.
32. GALLO R.C., SARIN P.S., & GELMANN E.P. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune-deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220: 865-867, 1983.
33. GELEZIUNAS, R., ARTS, E.J., BOULERICE, F., GOLDMAN, H., & WAINBERG, M.A. Effect of 3'-azido-3'-deoxythymidine on human immunodeficiency virus type 1 replication in human fetal brain macrophages. *Antimicrob. Agents. Chemoter.*, 37:1305-1312, 1993.
34. GORDON, D. The use of ultrasonic rays in diagnostic radiology. *Acta Radiol*, 46: 4-13, 1954.
35. GOSINK, B.B. & LEYMASTER, C.E. Ultrasonic determination of hematomegaly. *J. Clin. Ultrasound*, 9:37-48, 1981.
36. GRAY, H. *Anatomy of the Human Body*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1948.
37. GRUMBACH, K.; COLEMAN, B.G.; GAL.; A.A.; ARGER, P.H.; MINTZ, M.C., ARENSEN, R.L. & AQUINO, L. Hepatic and biliary tract abnormalities in patients with AIDS/sonographic-pathologic correlation. *J. Ultrasound. Med.* 8: 247-54, 1989.
38. GUERRINI, R.M.; CERRI, G.G. & MAGALHÃES, A. Critérios para segmentação hepática da imagem, *REM* 10(3): 107-116, 1988.
39. HO D.D., NEUMANN A.U. & PERELSON A.S. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 373: 123-126, 1995.
40. HUNTER, P.B. & HABER, K. A comparision of real time Scaping with Convencional Static B mode scaning – ultrasound Med., 2:363-368, 1983.

- 41.HURTZ A.B.; RUBIN C.S. & COOPER H.S. Ultrasound findings in hepatites. *Radiology*, 136: 71-84, 1980.
- 42.IOANNIDIS J.P.A., CAPPELLERI J.C., LAU J. Early or deferred zidovudine therapy in HIV-infected patients without an AIDS-defining illness: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 122: 856-866, 1995.
- 43.JOHNSON V.A. Combination therapy: More effective control of HIV type 1? *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 10: 907-912, 1994.
- 44.JUTTNER, H.U.; RALLS, P.W.; QUINN, M.F. & JENNEY, J.M. Thickening of the Gallbladder wall in acute hepatitis: ultrasound demonstration. *Radiology*, 142: 465, 1982.
- 45.KALMUS, H.P. Electronic flowmeter system Rev. Sa. Intr., Vol. II, Grune and Stratton, New York, 1981.
- 46.KANE, R.A. Ultrasinographic diagnosis of gangrenous chole-cystitis and empiema of the gallbladder. *Radiology*, 134: 191-197, 1980.
- 47.KOHL N.E., EMINI E.A. & SCHLEIF W.A. Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 4686-4690, 1988.
- 48.KOSSOF, HL.; ROBENSON, D.E.; LIU, C.N. & GANET, W.I. Desing criteria for ultrasonic visualization systems. *Ultrassonics*, v.2, p.29, 1964.
- 49.Lane HC, moderator: Recent advances in the menagement of AIDS-related opportunistic infections. *Ann Intern Med* 1994; 120: 945-955.
- 50.LARDER B.A. & KEMP S.D. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine. *Science*, 246: 1155-1158, 1989.
- 51.LARDER B.A.; KEMP SD & HARRIGAN P.R. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science*, 269: 696-699, 1995.
- 52.LECKSELL, L. Echo-encefalography detection of intracranial complication following head injury. *Acta Chir. Scand.*, v.110, p.301, 1956.
- 53.MARCHAL, G.J.F.; CASAER, M.; BAERT, A.L. & GODDEERIS, P.G. Gallbladder wall sonolucency in acute cholecystitis. *Radiology*, 133: 429-436, 1979.
- 54.MCCARTY, M.; CHOUDHRI, A.H.; HELBERT, M. & CROFTON, M.E. Radiological features of AIDS related cholangitis. *Clin. Radiol.*, 40: 582-589, 1989.
- 55.MCLEOD, G.X., & HAMMER, S.M. Zidovudine: five years later. *Ann. Intern. Med.*, 117: 487-501, 1992.

56. MILLER, O. & GONÇALVES, R.R. Laboratório para o Clínico. 8<sup>a</sup> Ed. Editora Atheneu. São Paulo, 1995.
57. MITTELSTAEDT, C.A. & PARTAIN, C.L. Ultrasonographic pathologic classification of splenic abnormalities. Gray-scale patterns. Radiology, 134: 197-205, 1980.
58. MITTELSTAEDT, C.A. & PARTAIN, L. US patogencial classification of splenic abnormalities. Radiology. 134: 697-708, 1980.
59. MITTELSTAEDT, C.A. Abdominal ultrasound. Churchill livingstone, New York, 1987.
60. MITTELSTAEDT, D. Ultrasound of the spleen. JCU. 2: 223-231, 1981.
61. MORITA, H.; NAKASAWA, S.; KIMOTO, E.; YAMAO, K. & HAHASHI, Y. Gallbladder diseases. In: Kawai, R. Endoscopic Ultrasonography in gastroenterology. Tokyo, Igaku Shoin, 87-95, 1988.
62. NIEDERAU, C.; SONNENBERG, A. & MÜLLER, J. E. Sonographic, Measurements of the normal liver, Spleen, pancreas and portal vein. Radiology, 149: 537, 1983.
63. OHARA, N. & SCHAEFER, J. Clinical Significante of Biliary Sludge J. Clin. Gastroenterol. 12: 291-302, 1990.
64. ONO, K., NAKANE, H., HERDEWIJN, P., BALZARINI, J., AND DECLER, E. Diferencial inhibitor effects of several pyrimidine 2', 3'-dideoxynucleoside 5'-triphosphates on the activities of reverse transcriptase and various cellular DNA polymerases. Mol. Pharmacol., 35: 578-583, 1989.
65. PANTALEO G., GRAZIOSI C. & FAUCI A.S. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med., 28: 327-335, 1993.
66. PANTALEO G., MENZO S. & VACCAREZZAM M. Studies in sublects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med., 332: 209-216, 1995.
67. PARULEKAR, S.G. Ligaments and fissures of the liver: sonographic anatomy. Radiology, 130:409, 1977.
68. PILLAY, T. HIV-1 protease inibitors: Their development, mechanism of action and clinical potential. Rev. Med. Virol., 5: 23-33, 1995.
69. PLAA, G.L.; AMDUR, M.O.; DOULL, J. & CLASSEN C.D.; Toxic Responses of the Liver In: Toxicology. P. 334-353. Pergamon Press, New York, 1991.
70. RADIN, D.R.; BAKER, E.L.; KLATT, E.C.; BALTHAZAR, E.J.; JEFFREY, R.; MEGIBOW, A.J. & RALLS, P.W. Visceral and

- nodal calcification in patients with AIDS-related *Pneumocystis cariti* infection. AJR Am. J. Roentgenol., 154: 231-245, 1990.
- 71.RAYMOND, H.W. & ZWIBEL, W.J. (eds.). Seminars in Ultrasound, vol.II, Grune and Stratton, New York, 1981.
- 72.REICHMAN, R.C.; TEJANI, N.; LAMBERT, J.L.; STRUSSENBERG, J.; BONNEZ, W.; BLUMBERG, B.; EPSTEIN, L. & DOLIN, R. Didanosine (ddI) and zidovudine (ZDV) susceptibilities of human immunodeficiency virus (HIV) isolates from long-term recipients of ddI. Antiviral Res., 20:267-277, 1993.
- 73.RICE, J. SAUERBREU, E.E; SEMOGAS, P.; COOPERBERG , P.L. & BURHENNE, H.J. Sonographic appearance adenomyomatosis of the gallbladder. JCU, 9: 336-342, 1981.
- 74.RICHMAN D.D. HIV drug resistance. Annu Ver Pharmacol Toxicol, 32: 149-164, 1993.
- 75.RICHMAN D.D.; GRIMES J.M. & LAGAKOS S.W. Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolates of human immunodeficiency virus. J. AIDS, 3: 743-746, 1990.
- 76.RICHMAN, D.D. Zidovudine resistance of human immunodeficiency virus. Rev. Infect Dis. 12 (suppl 15): S507-S512, 1990.
- 77.ROCHA, D.C.; CERRI, G.G.; PRANDO, A., ED. Ultrasonografia Abdominal. Sarvier, São Paulo, 1984.
- 78.ROCHA, M.S.; CERRI G.G.; ROCHA, D.C.; & MAGALHÃES, A. Área hipoeucônica ultra-sonografia peripotal importante pseudolesão hepática. Radiol. Brasil, 21: 181-193, 1988
- 79.ROMANO, A.J.; VANSONNBERG, E.; CASOLA, G.; GOSINK, B.B. WHITERS, C.E.; McCUTCHAN, J.A. & LEOPOLD, G.R. Gallbladder and bile duct abnormalities in AIDS: sonographic findings in eight patients. Am. J. Roentgenol., 150, 123-127, 1988.
- 80.SAITO, O.C. Contribuição da ultrasonografia no diagnóstico da síndrome de imunodeficiência adquirida. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1997.
- 81.SAUERBREI, E.E.; COOPERBERG, P.L.; GORDON P., The discrepancy between radiographic and sonographic bile - duct measurements. Radiology, 137: 751-756, 1980.
- 82.SILVA, F.; BOUDEGHENE, F.; LECOMTE, I.; DELAGE, Y.; GRANGE, J.D. & BIGOT, J.M. Sonography in AIDS-related colangitis: prevalence and cause of echogenic nodule in the distal end of the common bile duct. Am. J. Roentgenol., 160: 1205-1207, 1993.
- 83.SMITH, I.J.; MATHIESON, J.R. & COOPERBERG, P.L. Abdominal abnormalities in AIDS: detection at US in a large population. Radiology, 192-195, 691-695, 1994.

- 84.SPALLANZANNI R., & LAZARO, L. Citado em Resnick M.J.L. Ultrasound in Urology. Baltimore, Williams an Wilkins, 1979.
- 85.ST.CLAIR, M.H., RICHARDS, C.A., SPECTOR, T., WEINHOLD, K.J., MILLER, W.H., LANGLOIS, A.J., & FURMAN, P.A. 3'-Azido-3'-deoxythymidine triphosphate as na inhibitor and substrate of purified human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 31: 1972-1977, 1987.
- 86.STAGG, M.P., RETTON, E.M., KIDD, L., DIASIO, R.B., & SOMMADODSSI, J.P. Clinical pharmacokinetics of 3'-azido-3'-deoxythymidine (zidovudine) and catabolites with formation of a toxic catabolite, 3'-amino-3'-deoxythymidine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 51: 668-676, 1992.
87. STEIN, C.A., & CHENG, Y.C. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents - is the bullet really magical? *Science*, 261: 1004-1012, 1993.
- 88.TOKARS, J.I., MARCUS, R., CULVER, D.H., SCHABLE, C.A., MCKIBBEN, P.S., BANDEA, C.I., & BELL, D.M. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann. Intern. Med.*, 118: 913-919, 1993.
- 89.TOKARS, J.I. & MARCUS, R. Type 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 324: 308-317, 1991.
- 90.VOLBERDING P.A.; LAGAKOS S.W. & GRIMES J.M. A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter. *N Engl J Med*, 333: 401-407, 1995.
- 91.VOLBERDING P.A. Improving the outcomes of care for patients with human immunodeficiency virus infection, editorial. *N.Engl. J. Med.*, 334: 729-31, 1996.
- 92.WEI, X.; GHOSH S. K. & TAYLOR M.E. Viral dynamics in human immunodeficiency type 1 infection. *Nature*, 373: 117-122, 1995.
- 93.WEILL, F. Ultrasound Diagnosis of Digestive Disease. 3rd. Ed. Springer Verlag, Berlim, Heidelberg, p. 648, 1990.
- 94.WIND, Ph.; SALES, J.P.; LOWESTEIN, W.; BERGER, A.; FRILEUX, P. & CUGNENC, P.H. Manifestations hEepato-biliares au cours du DIDA de l'adulte. *Presse Med.*, 40: 1901-1904, 1992.
- 95.WHITE, A.; ANDREWS, E. & ELDRIDGE, R. Birth outcomes following zidovudine therapy in pregnant women. *MMWR*, 43:409-416, 1994.
- 96.WHO GLOBAL PROGRAMME ON AIDS. The HIV/AIDS pandemic:1994 overview, 1994.
- 97.WHO GLOBAL PROGRAMME ON AIDS. The current global situation of the HIV/AIDS pandemic, 1995.

- 98.YEE, J.M.; RAGHAVENDRA, B.N.; HORII, S.C. & AMBROSINO, M. Abdominal sonography in AIDS. *J. Ultrasound Med.*, 8: 705-714, 1989.
- 99.ZANINI, A.C.; OGA, S.; BASILE, A.C. & MARTIN, M.I. Guia de Medicamentos. Editora Atheneu, São Paulo, 1995.