

HIPERTENSÃO PORTAL: MEIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Ana Filipa de Moura Gonçalves Pires

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

ORIENTADOR: DRA. ISABEL PEDROTO

Ana Filipa de Moura Gonçalves Pires

Hipertensão Portal: Meios Auxiliares de Diagnóstico

Dissertação de Mestrado Integrado em
Medicina submetida no Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar

Orientador: Dra. Isabel Pedroto

Categoria: Professor Auxiliar Convidado de
Gastroenterologia do ICBAS/CHP

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar, Largo Prof. Abel Salazar, 2.
4099-003 Porto

Índice

1. Abstract.....	4
2. Resumo.....	5
3. Introdução	6
4. A Hipertensão Portal	7
5. Patofisiologia da Hipertensão Portal	9
6. Contexto Clínico	
6.1. HVPG no diagnóstico diferencial da hipertensão portal	11
6.2. Desenvolvimento de Varizes	11
6.3. A Profilaxia Pré-primária e Primária	12
6.4. Hemorragia Aguda	13
6.5. Profilaxia Secundária	15
7. Meios Auxiliares de Diagnóstico	
7.1. Meios de Diagnóstico Não Invasivos	
7.1.1. Elastografia Transitória	16
7.1.2. Medição do diâmetro esplênico e contagem de plaquetas	19
7.2. Meios de Diagnóstico Invasivos	
7.2.1. Gradiente de Pressão Venosa Hepática vs Biópsia Hepática	20
7.2.2. Cápsula Endoscópica	22
7.2.3. Endoscopia Digestiva	22
7.2.4. Ecoendoscopia	23
8. Conclusão	25
9. Referências Bibliográficas	26
10. Anexos	33

1. Abstract

Many conditions can be associated with portal hypertension, but the most frequent is hepatic cirrhosis. Although pressure in portal vein is defined as 5-10 mmHg, its complications (ascites and variceas) only arise when it became superior to 12 mmHg.

Variceas are formed when gradient of portal pressure (HVPG) is superior to 10 mmHg and bleed when it increases above 12mmHg.

As gastro-esophageal variceas is the most common complication, it is imperative to realize endoscopic staging in all the patients with cirrhosis so that we can act prophylactically (primary prophylaxis in patients with risk of variceal rupture).

Several studies have evaluated the ability of non-invasive markers to predict the presence of esophageal variceas.

In this review, it is summarized the invasive and non-invasive methods used in the assessment of cirrhotic portal hypertension, in clinical practical.

We concluded, HVPG is a method of unquestionable prognostic and clinical value but due to its invasive nature it's not routinely measured in hospitals and specialized centers

Upper Digestive Endoscopy maintains the gold-standard of staging of variceas. Non-Invasive Methods require further studies in order to have clinical applicability

Key-words: Portal hypertension, Gastro-esophageal Variceas; Diagnostic Methods, HVPG

2. Resumo

Muitas condições podem estar associadas a hipertensão portal, mas a sua principal causa é a cirrose hepática. A pressão da veia porta é geralmente definida entre 5 e 10 mmHg. Contudo, quando a pressão da porta aumenta para mais de 12 mmHg podem surgir complicações, como ascite e varizes.

As varizes formam-se quando o gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) excede 10 mmHg e geralmente sangram quando excede os 12mmHg.

Sendo as varizes gastroesofágicas uma das principais complicações da hipertensão portal, é imperativo o estadiamento endoscópico em todos os doentes com cirrose hepática de forma a actuar profilacticamente; ou seja a profilaxia primária para pacientes com risco de hemorragia por ruptura de varizes.

Vários estudos têm avaliado a aplicabilidade de marcadores não invasivos na previsão de varizes do esófago.

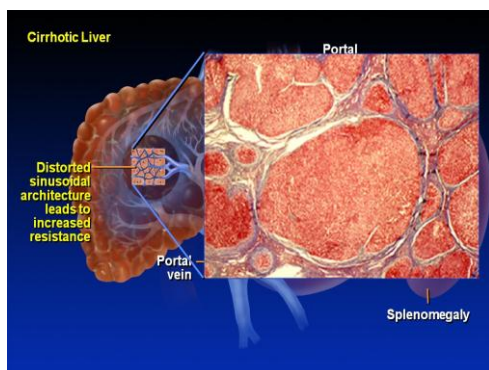
Neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica em relação aos meios de diagnóstico invasivos e não invasivos, utilizados para avaliação da hipertensão portal cirrótica, enquadrada na prática clínica.

Conclui-se que a HVPG é um método de inquestionável prognóstico e de importância clínica inquestionável porém pela sua natureza invasiva ainda tem pouca aplicabilidade na prática clínica.

A Endoscopia Digestiva Alta mantém-se como o *gold-standard* no estadiamento de hipertensão portal e presença de varizes, sendo os meios auxiliares de diagnóstico não invasivos uma área que requer mais estudos para que possa ter aplicabilidade clínica.

3. Introdução

A Hipertensão Portal é uma complicação grave e frequente da doença hepática crónica. As suas manifestações clínicas como a hemorragia, ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar e encefalopatia hepática representam importantes causas de morbilidade e mortalidade no doente cirrótico.



O primeiro factor responsável pelo desenvolvimento da hipertensão portal cirrótica (HTPc) é um aumento marcado da resistência vascular hepática (RVH) ao fluxo sanguíneo portal, o qual tem sido classicamente atribuído à distorção da arquitectura hepática inerente à cirrose.

Contudo, nos últimos 20 anos, uma melhor compreensão da microcirculação hepática tem demonstrado que o componente dinâmico contribuiu significativamente para o aumento da RVH. Observa-se um aumento do tónus vascular hepático e secundariamente uma vasodilatação esplâncnica responsável pelo aumento do fluxo sanguíneo portal; esta vasodilatação agrava e perpetua o gradiente de pressão venosa hepática (HVPG).

O HVPG foi inicialmente introduzido como um indicador de gravidade de hipertensão portal, mas só recentemente se reconheceu a importância deste método para avaliação da hipertensão portal.

A presente revisão pretende contemplar os principais métodos utilizados para avaliação da hipertensão portal, invasivos e não invasivos.

4. A Hipertensão Portal

A hipertensão portal é a alteração hemodinâmica mais frequentemente associada à cirrose hepática. Esta encontra-se associada às complicações mais graves de cirrose, incluindo ascite, encefalopatia hepática e hemorragia por varizes gastro-esofágicas. Estas complicações surgem quando o HVPG, geralmente definido entre 5 e 10 mmHg, supera os 12 mmHg (figura 1). Dentro das suas dimensões clínicas, a incidência de ascite é a mais frequente, com uma incidência de 5% ao ano e conjuntamente com a hemorragia digestiva, representa a modalidade de transição mais frequente para a fase de descompensação cirrótica. (1)

A hipertensão portal é causada por uma combinação de dois factores, estrutural e dinâmico, que ocorrem simultaneamente: a resistência intra-hepática aumentada à passagem do fluxo sanguíneo através do fígado em virtude da cirrose e dos nódulos regenerativos e pelo fluxo sanguíneo esplênico aumentado, devido à vasodilatação dentro do leito vascular esplênico. Consequentemente, 90% do fluxo portal é desviado através das veias colaterais portossistémicas para o coração, o que resulta num alargamento destes vasos, que se localizam geralmente nas junções gastroesofágicas onde se apresentam como varizes gástricas ou esofágicas. As varizes formam-se quando o HVPG excede o 10 mmHg e geralmente sangram quando excede os 12mmHg.

Têm sido propostos vários métodos invasivos e não invasivos para o diagnóstico de HTP. A medição do HVPG^{figura 1} possui importante valor prognóstico e terapêutico; não é contudo

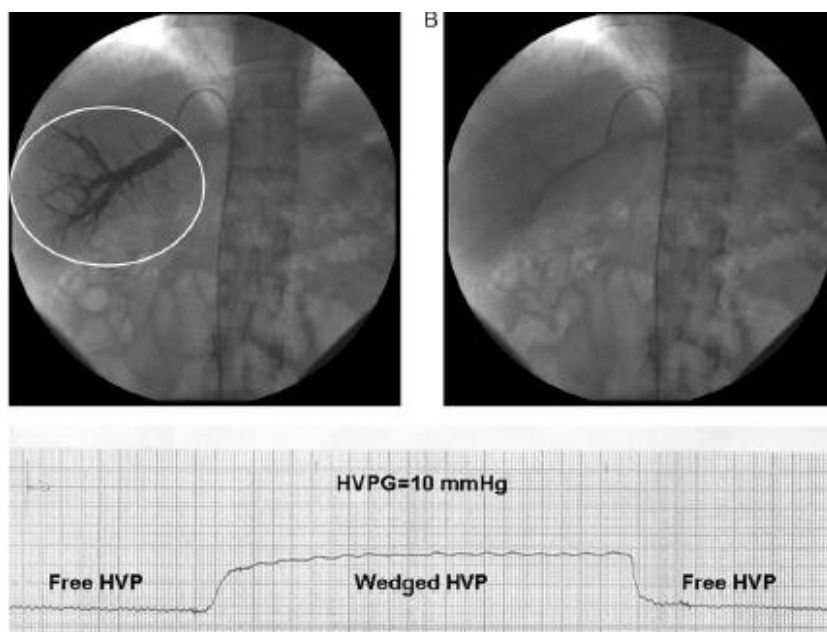


Figura 1 (22)

Hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement with a balloon catheter. The catheter is inserted into the hepatic vein and pressure recordings (HVP) obtained in the occluded (A) and free positions (B) (personal data). HVPG is obtained by calculating the difference in pressure in the occluded and free positions.

utilizado por rotina na maioria dos centros dada a sua natureza invasiva (2). As medições directas da pressão na veia porta não são usualmente realizadas por rotina devido à sua natureza invasiva, risco de complicações e interferência de anestésicos na hemodinâmica do fluxo portal (3). Um dos métodos usados é a medição do gradiente de pressão venoso hepático (HVPG), obtido através da diferença entre a pressão venosa hepática em cunha (WHVP) e a pressão

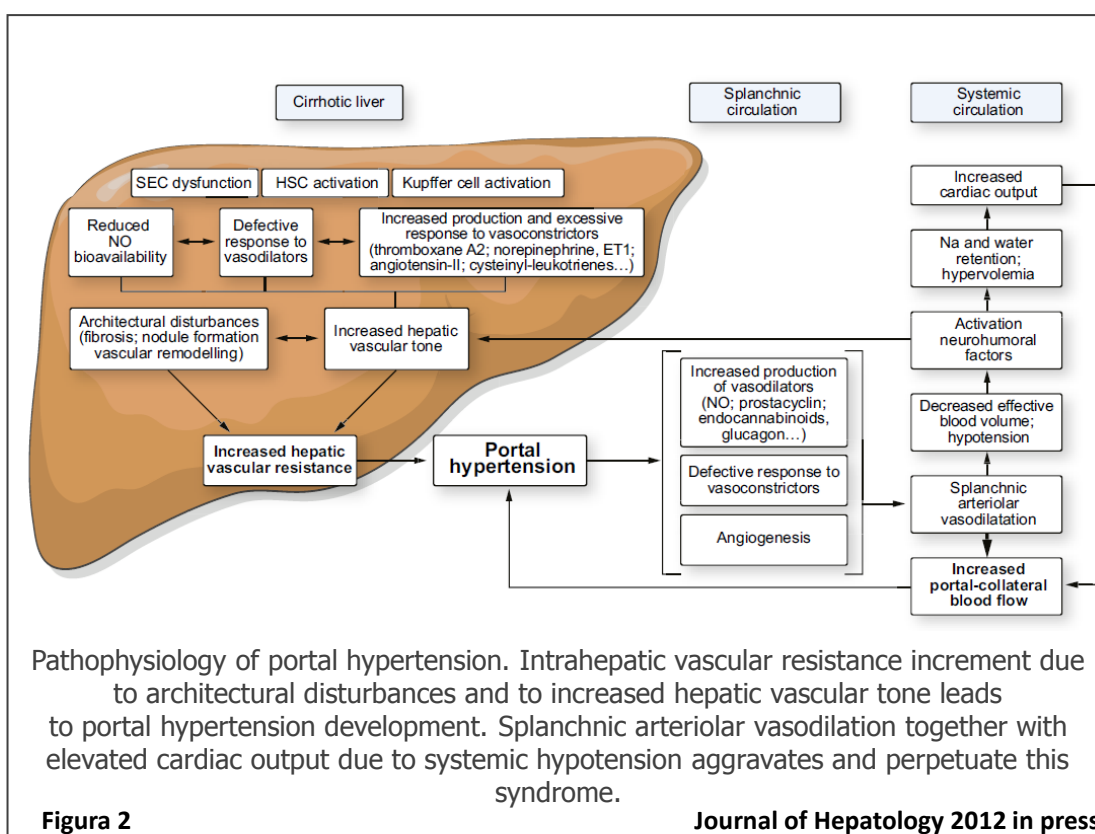
venosa hepática livre. O método mais indicado para medir a pressão na veia porta é a WHVP, obtida através da colocação de um cateter num ramo pequeno da veia hepática insuflando um balão que oclui um ramo largo da veia hepática (4). A WHVP tem demonstrado uma relação muito próxima com a pressão portal quer na cirrose de causa alcoólica, quer na de causa não alcoólica (6). As mudanças no HVPG que ocorrem ao longo do tempo têm valor preditivo para o desenvolvimento de varizes gastroesofágicas (7,8), risco de hemorragia por varizes (9,10,11), desenvolvimento de complicações não varicosas da hipertensão portal e morte (11,12). Medições individuais são úteis no prognóstico de cirrose compensada e descompensada, enquanto medições sucessivas são úteis para monitorizar resposta à terapêutica farmacológica e progressão da doença hepática de base. Contudo, este método apresenta algumas limitações ao seu uso generalizado, como a sua natureza invasiva, a falta de profissionais especializados e a fragilidade da sua sistematização e consequente aplicabilidade clínica, capazes de assegurar medições credíveis e reproduzíveis.

5. A Patofisiologia da Hipertensão Portal

De acordo com a Lei de Ohm ($\Delta P = Q \times R$), a pressão venosa portal é proporcional ao fluxo sanguíneo e à resistência: ΔP é a alteração na pressão portal ao longo do vaso, Q é o fluxo sanguíneo portal e R é a resistência ao fluxo (13).

No fígado normal, a resistência intrahepática altera com as variações no fluxo sanguíneo portal, mantendo, desta forma, a pressão portal dentro dos limites normais. Contudo, na cirrose hepática, a resistência intrahepática e o fluxo sanguíneo esplênico encontram-se aumentados. Assim, a hipertensão portal é uma consequência de uma combinação de diminuição da *compliance* e do aumento do fluxo portal.

O evento inicial na patofisiologia da hipertensão portal^{figura 2} é o aumento da resistência vascular ao fluxo portal, primariamente devido a alterações estruturais como fibrose cicatricial e nódulos regenerativos que comprimem as veias portais e centrais. Para além disso, também foi demonstrado que o edema dos hepatócitos e a capilarização dos sinusóides (perda das fenestrações e colagénio depositados no espaço de Disse) hepáticos são responsáveis pelo aumento da resistência vascular. O aumento do fluxo da veia porta ocorre num estado mais



avanzado de hipertensão portal e contribui para a sua manutenção e para o seu agravamento. Este aumento do fluxo portal é consequência da disfunção circulatória esplâncnica e sistémica as quais condicionam um aumento do débito cardíaco, uma redução da pressão arterial média e do volume eficaz, este último condicionante da activação de factores neurohormonais e da retenção de sódio e água. Assim, uma expansão do volume plasmático é observada em todas as

formas de hipertensão portal e deve-se à retenção renal de sódio, que precede um aumento do output cardíaco e pode ser prevenida ou revertida pela restrição de sódio ou pela administração de diuréticos como a espironolactona (14). A expansão de volume sanguíneo é também um factor que contribui para um aumento maior na pressão porta (14). Apesar das alterações estruturais serem mais importantes na resistência vascular intrahepática, tem-se tornado claro nos últimos anos, que novos alvos terapêuticos agora identificados possam constituir alternativas terapêuticas promissoras. Foi demonstrado que a resistência vascular intrahepática pode ser reduzida entre 20-30% com agentes farmacológicos (15,16).

Por outro lado, diversas características ultra-estruturais e fisiológicas das células hepáticas estreladas são similares aos pericitos noutros órgãos do organismo, sugerindo que as células estreladas funcionem como pericitos específicos do fígado. De facto, quer a localização anatómica das células estreladas quer a sua capacidade de contrair/relaxar em resposta a vários mediadores vasoactivos sugere que estas células possam desempenhar um papel na modulação da resistência vascular intrahepática e no fluxo sanguíneo a nível sinusoidal. (16,17,18). Vários investigadores têm demonstrado que as células estreladas activas contraem em resposta a vários agentes dos quais a endotelina-1 (ET-1) é o mais forte, e que alguns agentes- por exemplo, o óxido nítrico (NO), promovem o relaxamento das mesmas. Para além disso, as células estreladas desempenham um papel fulcral no desenvolvimento da fibrose hepática, a principal causa de hipertensão portal (19).

6. O Contexto Clínico

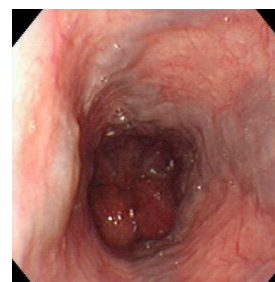
Apesar da pressão portal ser a principal responsável por todas as complicações da hipertensão portal, sabe-se que é necessário um determinado aumento no HVPG para que esta se manifeste clinicamente. Por este motivo, o conceito de hipertensão portal clinicamente significativa foi desenvolvido e foi definido como um aumento na HVPG acima do valor de 10-12 mmHg ou pela presença de complicações de hipertensão portal como varizes esofágicas, hemorragia varicosa ou ascite (20). Esta definição tem por base que a observação de varizes esofágicas é rara (21) e o risco de hemorragia varicosa também é muito baixo quando as HVPG são <10-12 mmHg. Contudo, o contrário não é verdade: é possível, e actualmente comum, que pacientes com HVPG > 12mmHg não desenvolvam varizes, provavelmente devido ao desenvolvimento da circulação colateral.

6.1. HVPG no diagnóstico diferencial da hipertensão portal

O uso clínico da HVPG para o diagnóstico diferencial é limitado a uma pequena proporção de pacientes com hipertensão portal de origem desconhecida, na qual a demonstração do local do aumento da resistência (pré-sinusoidal vs sinusoidal/ pós-sinusoidal) pode ser uma mais-valia para a clarificação de um diagnóstico, particularmente se uma biópsia hepática trans-venosa for realizada simultaneamente (22).

6.2. Desenvolvimento de varizes

Uma vez que a maioria das complicações da cirrose são secundárias à hipertensão portal, é lógico que as medições da pressão portal, determinadas pelo HVPG, tenham relevância no prognóstico da cirrose compensada. As varizes esôfago-gástricas são uma das complicações da hipertensão portal e estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes aquando do diagnóstico de cirrose (23). As varizes são formadas através de canais vasculares preexistentes que vão sofrendo dilatações progressivas. O esôfago distal, numa extensão de cerca de 2 a 5 cm, o local mais comum de hemorragia varicosa, contém umas veias superficiais, às quais falta suporte dos tecidos circundantes (24), uma característica consistente com a ocorrência de hemorragia proeminente neste local. A dilatação das varizes do esôfago distal depende do gradiente de pressão. O método *gold standard* para o diagnóstico de varizes é a endoscopia digestiva alta. Contudo, a HVPG pode identificar pacientes com maior probabilidade de virem a desenvolver



varizes. Em estudos transversais, pacientes com cirrose e varizes gastro-esofágicas têm uma HVPG mínima de 10-12mmHg (25,26). Num ensaio prospectivo, randomizado e controlado que incluía pacientes com hipertensão portal cirrótica, compensada e sem varizes, foi demonstrado que um HVPG > 10 mmHg era o principal factor predizente do desenvolvimento de varizes (26). Neste estudo populacional, um aumento do HVPG/ano acima dos 10% dos seus valores de base, revelou-se também um importante factor preditor de formação de varizes, enquanto uma diminuição no HVPG > 10% se associou a uma redução na probabilidade do seu desenvolvimento.

As varizes gastro-esofágicas estão presentes em 40 a 60% dos pacientes com cirrose. A sua presença e o seu tamanho relacionam-se com a duração e grau de disfunção hepatocelular (27).

6.3. A Profilaxia Pré-primária e Primária

Em 2010 a reunião de consenso de hipertensão portal, Baveno V, estabeleceu como prioritários os pontos abaixo discriminados.

Na abordagem pré-primária, isto é, para a prevenção da formação de varizes os tópicos em análise foram os seguintes:

- A prevenção do desenvolvimento de complicações de hipertensão portal é uma importante área de pesquisa;

- Um HVPG $\geq$ 10 mmHg é um factor preditivo da formação de varizes e de descompensação.

As recomendações finais foram as seguintes:

- A profilaxia pré-primária deve incluir apenas pacientes sem varizes gastroesofágicas

- Todos os doentes cirróticos devem realizar *screening* endoscópico de varizes aquando do diagnóstico.

- O tratamento de doença hepática subjacente pode reduzir a hipertensão portal e prevenir complicações clínicas.

- Não existe evidência que justifique o uso de beta-bloqueadores na prevenção da formação de varizes

- As medições do HVPG na profilaxia pré-primária só podem ser recomendadas no contexto de ensaios clínicos.

Nas áreas que requerem maior estudo, destacaram-se:

- Mecanismos básicos no desenvolvimento e progressão da hipertensão portal

- Técnicas não invasivas para identificar pacientes com hipertensão portal clinicamente significativa

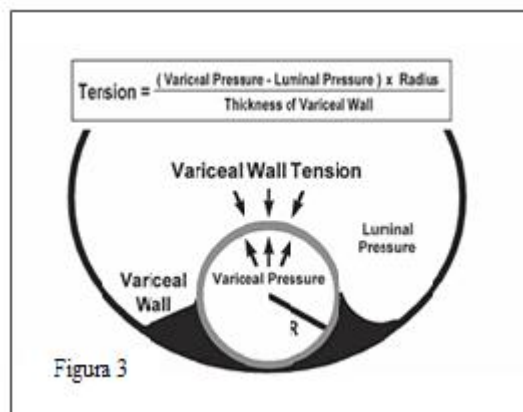
- Impacto do tratamento de doença hepática subjacente no desenvolvimento de varizes e outras complicações relacionadas com hipertensão portal
- Tratamento para prevenir o desenvolvimento de varizes e outras complicações relacionadas com hipertensão portal em diferentes grupos de risco (ex: pacientes com HVPG entre 6-10 mmHg e aqueles com HVPG ≥ 10 mmHg).

Relativamente ao papel da medição do HVPG:

- Só em centros com recursos técnicos e humanos adequados a medição do HVPG deve ser executada e com indicações precisas, de prognóstico e terapêutica.
- Os ensaios com terapêutica farmacológica na profilaxia primária devem incluir medições do HVPG.
- Diminuições da HVPG de pelo menos 20% dos valores de base ou ≤ 12 mmHg após tratamento crónico com beta-bloqueadores são clinicamente relevante no contexto da profilaxia primária.
- HVPG aguda em resposta ao propranolol intravenoso pode ser usada para identificar a resposta aos beta-bloqueadores, especificamente uma diminuição no HVPG de 10% ou de ≤ 12 mmHg..

6.4. A Hemorragia Aguda

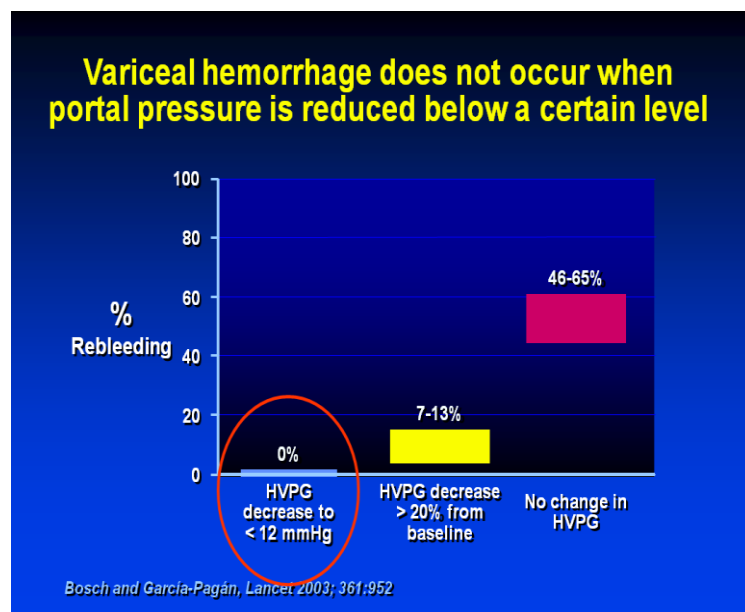
Apesar da elevada prevalência de varizes em pacientes com cirrose a hemorragia ocorre apenas num terço (7,28). Vários factores podem precipitar um episódio hemorrágico. Os factores físicos, incluindo as propriedades elásticas do vaso e a pressão intraluminal e intravaricosa, são determinantes na ruptura da variz. Contudo, a principal determinante de hemorragia é a tensão da parede do vaso (T), que, de acordo com a modificação de Frank da lei de Laplace ($T = [TP \times r] \times w^{-1}$), é a função da pressão transmural (TP), do raio do vaso, e da espessura do vaso (w) ^{figura 3} (24). Os factores de risco clínico associados ao primeiro episódio de hemorragia digestiva varicosa incluem o uso contínuo de álcool e a degradação da função hepática (28). Posteriormente serão abordados os critérios endoscópicos preditivos de hemorragia.



Nos cirróticos compensados com varizes, a utilidade de um valor de base único nas medições do HVPG capaz de os categorizar de acordo com a previsibilidade de hemorragia

varicosa não tem sido possível dada a heterogeneidade dos estudos: os pacientes incluídos nestes estudos pertencem a diferentes estádios clínicos (compensados e descompensados, com e sem hemorragia prévia). Contudo, nos pacientes com varizes grandes, uma diminuição na HVPG abaixo dos 12 mmHg (quer através de terapêutica farmacológica quer espontaneamente) encontra-se associada a um risco negligenciável de um primeiro episódio de hemorragia decorrente de varizes (7).

Por outro lado, se alcançarmos uma redução de 10 a 20% do valor de base do HVPG, atingindo ou não o valor alvo de 12 mmHg, reduzimos marcadamente o risco de hemorragia (28-30). É de salientar que pacientes com história prévia de hemorragia varicosa que atingem os objectivos de pressão (i.e. reduções de $HVPG \leq 12$ mmHg ou $\geq 20\%$ dos valores de base), para além de diminuir o risco de recidiva hemorrágica, diminui a incidência de complicações, nomeadamente ascite, encefalopatia e peritonite bacteriana espontânea quando comparado com pacientes nos quais esses objectivos não foram alcançados (31). Para além disso, uma diminuição no $HVPG > 10-11\%$ tem sido associado a uma diminuição do risco de ascite e de peritonite bacteriana espontânea (29,30). Nos pacientes com hemorragia aguda, um $HVPG > 20$ mmHg (medido nas 1^{as} 24h de admissão) é preditivo de falência do controle da hemorragia, recidiva hemorrágica e de mortalidade (32-34).

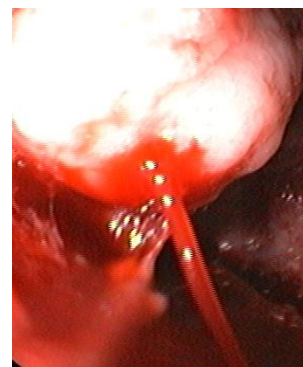


Uma revisão sistemática de 117 estudos de prognóstico na cirrose hepática demonstrou que nos estudos que incluíam apenas pacientes compensados com cirrose, factores relacionados com hipertensão portal, como a presença de varizes, a esplenomegalia, a contagem de plaquetas e os níveis de globulina γ (hiperglobulinémia γ é um indicador indirecto de shunt portosistémico) são elementos predizentes e independentes de mortalidade. Estes achados reforçam o valor prognóstico do HVPG numa fase compensada da doença hepática. Neste estudo, foi também demonstrado que neste subgrupo de doentes o risco de morte é baixo e que nos devemos focalizar mais nos factores preditivos de descompensação do que nos de mortalidade (23).

Em relação ao risco de morte foi efectuada uma revisão sistemática de estudos relativos ao prognóstico da cirrose nos quais por análise multivariada, em 6 dos 9 estudos (67%)

demonstrou-se que a HVPG é um factor independente preditivo de morte (6). Num estudo mais recente não incluído nesta revisão sistemática, a mortalidade é maior nos pacientes com maior HVPG e esta mantém-se uma variável independente num modelo ajustado por MELD, ascite, encefalopatia e idade, admitindo-se que cada aumento de 1 mmHg na HVPG acresce 3% na mortalidade (35).

O controlo da hemorragia aguda pode ser dividido em três fases: **controlo inicial geral**, que inclui a ressuscitação, protecção das vias aéreas e prevenção de potenciais complicações como a infecção; a **terapêutica primária** engloba ambas, a farmacológica (vasoconstritores) e o tratamento endoscópico; a **terapêutica de resgate** para pacientes com falência após terapêutica endoscópica e farmacológica, passa pela colocação urgente (<72h) de um shunt transjugular intrahepático portossistémico (TIPS).



O episódio agudo dura 5 dias. A mortalidade é avaliada à 6ª semana. Um HVPG > 20mmHg, a classe C de Child Pugh e a presença de hemorragia activa são os principais factores preditivos de falência da terapêutica e de recidiva aos 5 dias. Num estudo onde todos os pacientes tinham recebido tratamento *standard*, uma TA sistólica <100mmHg, a etiologia não-alcoólica, o carcinoma hepatocelular, também constituíram factores independentes e indicativos de falência terapêutica. (36-38). Outros factores de risco também foram identificados noutros trabalhos: a presença de infecção, transaminases elevadas, hemorragia activa na endoscopia, maior necessidade de suporte transfusional e trombose da veia porta. Doentes Child C, com score de MELD ≥ 18 , e falência do controlo da hemorragia ou hemorragia recorrente têm uma mortalidade acrescida às seis semanas.

6.5. Profilaxia Secundária

Após um episódio de hemorragia varicosa temos 2 cenários: se o doente já fazia beta-bloqueador associa-se a terapêutica endoscópica; se o doente não fazia qualquer terapêutica farmacológica inicia ambos. Segundo Baveno V, à semelhança da profilaxia primária a medição do HVPG identifica-nos os doentes respondedores aos fármacos mas a sua aplicabilidade clínica não está recomendada, reservando-se ao âmbito de ensaios clínicos.

7. Meios de Diagnóstico

7.1. Meios de Diagnóstico Não Invasivos

7.1.1. Elastografia Transitória

A biópsia hepática e a endoscopia digestiva alta têm sido consideradas tradicionalmente o *gold-standard* da avaliação de fibrose hepática e varizes gastroesofágicas, respectivamente (39-41). Contudo, ambos estes métodos são invasivos e passíveis de variabilidade interobservador (42,43). Além disso, a biópsia hepática pode adicionalmente ser associada a raras mas potenciais complicações fatais (44). Várias abordagens não-invasivas têm sido desenvolvidas, tais como a medição da rigidez hepática usando a elastografia transitória e a abordagem biológica baseada em biomarcadores serológicos de fibrose (45,46).

A elastografia transitória (TE) consiste num método não invasivo que permite avaliar a fibrose hepática em pacientes com doença hepática crónica através da avaliação da rigidez do fígado (47). Resumidamente, a sonda transdutora de ultra-sons é montada no eixo de um vibrador [fig.1A]. As vibrações de amplitude moderada e baixa frequência (50Hz) são transmitidas pelo transdutor, induzindo uma onda elástica que se propaga através dos tecidos subjacentes. As aquisições de pulso-eco por ultra-sons são usadas para seguir a propagação da onda e para medir a sua velocidade, a qual se encontra directamente relacionada com a rigidez dos tecidos [o módulo elástico E expresso como $E = 3 \rho V^2$, no qual V é a velocidade de cisalhamento e ρ é a densidade de massa (constante para os tecidos)]: quanto mais rígido o tecido, mais rápido é a propagação da onda [fig.1B].

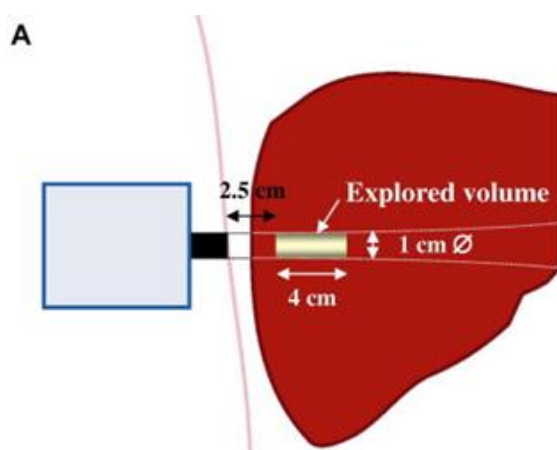
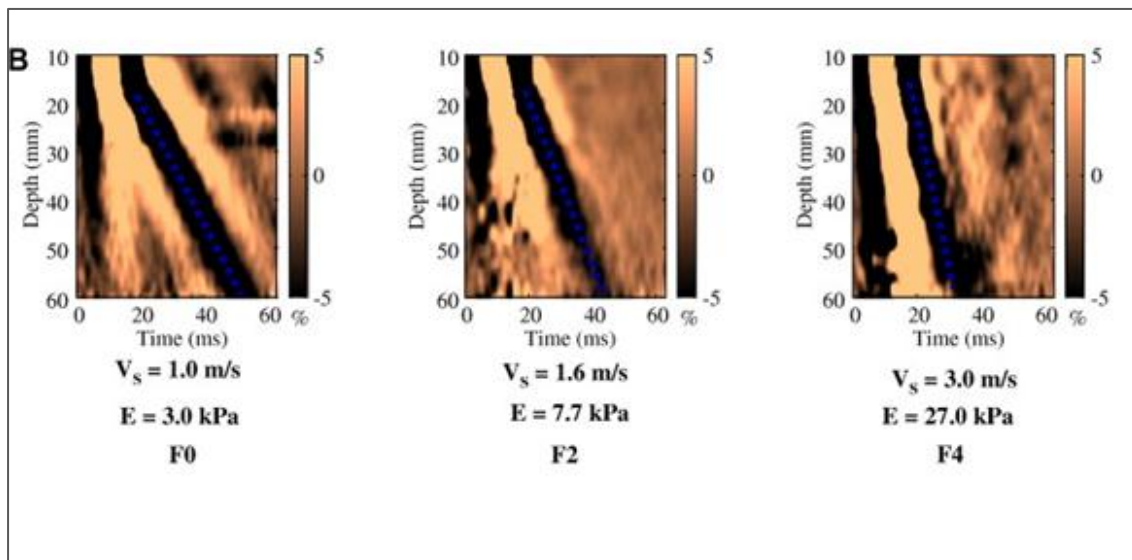


Fig. 1. (A) Position of probe and explored volume (Imaging from Echosens).



(B) Shear wave propagation velocity according to the severity of hepatic fibrosis (Metavir score). The elastic modulus E expressed as $E = 3\rho V^2$, where V is the shear velocity and ρ is the mass density (constant for tissues): the stiffer the tissue, the faster the shear wave propagates. Hence, for absent fibrosis (F0), velocity is 1.0 m/s and elasticity is 3 kPa, whereas for cirrhosis (F4) velocity is 3.0 m/s and elasticity is 27 kPa

Adapted from Sandrin et al. (47)

A TE é indolor, rápida (menos de 5 minutos), e fácil de realizar. O exame não necessita de jejum e deve ser efectuado em decúbito dorsal, com o braço direito posicionado atrás da cabeça para facilitar o acesso ao quadrante superior direito. A ponta da sonda é colocada na pele, entre as costelas no lobo direito do fígado, local escolhido também para a biópsia hepática. Depois da área pretendida ter sido localizada, o operador pressiona o botão da sonda para iniciar a avaliação. O software determina se a medição é bem sucedida ou não. Os resultados são expressos em kilopascal (kPa), correspondendo ao valor mediano de 10 medições validadas e variam de 2.5 a 75 kPa, com valores normais por volta dos 5.5kPa (48). A interpretação dos resultados da TE deve ser realizada tendo em conta a informação disponível relativamente à demografia dos pacientes, etiologia da doença, parâmetros laboratoriais, bem como as seguintes recomendações: número de *shots* válidos ≥ 10 , taxa de sucesso (taxa de *shots* válidos para um número total de *shots*) 60%; variação interquartil $<30\%$ do valor mediano de LMS ($IQR/LMS \leq 30\%$) (49).

A TE tem sido usada na avaliação de uma variedade de doenças hepáticas crónicas incluindo hepatite B e C crónicas, doenças colestáticas, doença hepática alcoólica, esteatose hepática não-alcoólica. Para o diagnóstico de fibrose hepática significativa, áreas abaixo da curva ROC (AUROC) variam de 0,74 a 0,93, sendo o valor de cutoff de 4,0 a 9,0 kPa , enquanto

as áreas de cirrose AUROCs variam de 0,87 a 0,99 kPa e os valores de cutoff de 9,0 a 22,7 kPa. É já uma técnica validada para a hepatite C.

Com o objectivo de aumentar a precisão do diagnóstico de fibrose hepática, tem sido proposta a combinação de TE com biomarcadores (50-52). Esta estratégia necessita de ser validada noutras situações, como na hepatite C, mas pode conduzir a uma redução ainda maior do número de biópsias hepáticas (mais de 70%) (53). Quando comparada com outros biomarcadores correntes e testes sanguíneos de rotina, a TE emerge como o método não invasivo mais preciso para a detecção de cirrose em pacientes com hepatite C crónica (54), permitindo evitar a biópsia hepática em cerca de 90% dos casos (ver algoritmo de avaliação de pacientes com hepatite C crónica através de FibroScan e fibrotest). Combinar a TE com a avaliação ultrassonográfica da superfície hepática pode ser clinicamente interessante nos casos incerteza diagnóstica de cirrose (55,56).

Uma boa correlação entre os valores de rigidez hepática e o HVPG tem sido verificado em vários estudos (57,58) com AUROCs (HVPG $\geq$ 10mmHg) variando de 0,76 a 0,99 e cutoffs de 13,6 a 21,0 kPa. Contudo, apesar da correlação ser excelente para valores inferiores a 10-12mmHg, eles dificilmente alcançaram significância estatística para valores acima de 12 mmHg (59). Esta observação importante sugere que a partir de um certo grau de hipertensão portal (i.e. acima de 12mmHg) o desenvolvimento de hipertensão portal torna-se parcialmente independente da simples acumulação de matriz extracelular fibrilar responsável pelo aumento da rigidez hepática. Isto é consistente com a patofisiologia da hipertensão portal na qual factores extra-hepáticos como circulação hiperdinâmica, vasodilatação esplénica, e resistência ao fluxo sanguíneo portal pelas portossistémicas colaterais também contribuem para o aumento da pressão portal.

A correlação entre o aumento da rigidez hepática e a existência de varizes esofágicas também tem sido relatada (59,60). AUROCs para a presença de varizes esofágicas através de TE variam de 0,76 a 0,85 e os cutoffs de 13,9 a 21,5 kPa. Usando cutoffs variando de 13,9 para 21,5 kPa a sensibilidade para a presença de varizes aumenta (76 para 95%) mas a especificidade diminui (43 para 78%).

Recentemente Kim *et al.* sugeriu que a combinação da rigidez hepática com o tamanho do diâmetro esplénico e a contagem de plaquetas aumentam a sensibilidade do diagnóstico em pacientes com hepatite C.

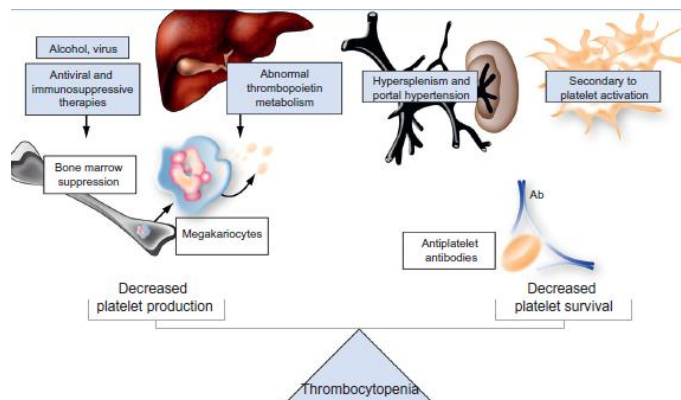
É de salientar que a TE apresenta algumas limitações. A medição da rigidez hepática apresenta algumas dificuldades nos pacientes obesos ou com espaços intercostais estreitos e é

não é exequível nos pacientes com ascite (47). Em análises multivariadas, o único factor associado a falência do método foi o índice de massa corporal superior acima de 28 (odds ratio:10,0; intervalo de confiança: 5,7-17,9; $P=0.001$) (50). Outros factores para além da fibrose também podem ter impacto no resultado da TE, destacando-se a actividade inflamatória e necrótica nos pacientes com hepatite viral com aumento dos valores da rigidez hepática em paralelo com o grau histológico da actividade (61-63). Para além disso, foram relatados em 3 estudos que os resultados da TE podem ser influenciados por *flares* da ALT (64-66). Coco *et al.* (66) demonstrou um aumento de 1,3-3 nos valores de rigidez hepática em simultâneo com os *flares* de ALT com o retorno progressivo aos valores de base em 10 pacientes com hepatite viral crónica e exacerbações agudas (9 com hepatite B). Recentemente também tem sido sugerido que a colestase extra-hepática e a congestão hepática devida a insuficiência cardíaca possam aumentar a rigidez hepática (67).

Conclui-se que a especificidade da TE relatada até agora no contexto da hipertensão portal é muito baixa para recomendar o seu uso na prática clínica. Assim, pelos dados obtidos até então, a TE é insuficiente para prever a presença de varizes esofágicas na prática clínica e para rastrear os doentes cirróticos evitando a endoscopia.

7.1.2. Medição do diâmetro esplénico e contagem de plaquetas

A trombocitopenia tem sido indicada como um parâmetro com valor preditivo da existência de VE, porém, existem múltiplas causas que podem influenciar a contagem de plaquetas, como o hígrosplenismo, destruição plaquetar por anticorpos, diminuição da trombopoietina e o efeito mielotóxico do álcool, o que altera o seu valor preditivo quando utilizada isoladamente.



Já a esplenomegalia nos doentes com cirrose esta relacionada principalmente com as alterações vasculares da hipertensão portal.

Em 2003 Giannini E. propôs a contagem de plaquetas /diâmetro bipolar do baço (CP/DB), num estudo em que foi descrito o cut-off de 909 como tendo o valor preditivo negativo de 100% e preditivo positivo de 96% para a existência de VE de qualquer calibre (68). Este mesmo autor publicou em 2006 num estudo prospectivo multicêntrico, no qual obtém resultados ligeiramente

inferiores aos obtidos anteriormente. Contudo, refere que a eficácia deste método foi confirmada em diferentes populações, nos diferentes estadios de gravidade (score de Child Pugh) assim como nas diferentes etiologias da doença (69). Como consequência da validação deste método, o autor propõe no âmbito da profilaxia primaria da hemorragia por ruptura de varizes, que os doentes com uma razão CP/DB > 909 não necessitem de ser submetidos a EDA ou a terapêutica profiláctica. Este método não invasivo, pelos altos valores discriminativos que obteve tem sido objecto de estudos prospectivos para validação futura. Contudo, em Baveno V concluiu-se que as técnicas não invasivas são insuficientes para identificar os doentes com hipertensão portal clinicamente significativa, constituindo uma área em que mais estudos prospectivos e randomizados são necessários.

7.2. Meios de Diagnóstico Invasivos

7.2.1. Gradiente de Pressão Venosa Hepática vs Biópsia Hepática

Dois métodos invasivos são correntemente utilizados para estabelecer o diagnóstico e para estratificar a doença hepática crónica e cirrose: medição da pressão porta através do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) e a avaliação histológica do fígado através da biópsia hepática.

A medição da pressão hepática é importante uma vez que a primeira consequência de um aumento da fibrose significativa do fígado é o desenvolvimento de hipertensão portal definida como o aumento de gradiente de pressão entre a veia porta e a veia hepática.

O método de eleição, embora indirecto, para a avaliação da pressão portal é o WHVP obtido através da cateterização da veia hepática com a oclusão de um grande ramo da veia hepática através de um cateter balão (4). A WHVP é corrigida para aumentos da pressão intra-abdominal (ex: ascite) através da subtracção da pressão livre da veia hepática ou pressão intra-abdominal da veia cava inferior que actua como zeros internos, resultando na HVPG (23).

HVPG é um método preciso, reprodutível e seguro e pode ser realizado em simultâneo a uma biópsia hepática transjugular (70). A sua reprodutibilidade tem sido avaliada indirectamente através da análise de estudos nos quais foram realizadas medições da HVPG de base repetições destas 20 e 720 minutos após a medição de base, demonstrando uma alteração significativa de apenas 0,4 % entre as medições (71). Para além disso, um estudo recente demonstrou uma excelente concordância ($r=0.98$) nesta interpretação (72).

As limitações da medição do HVPG são inerentes à sua natureza invasiva. Contudo, as complicações são raras, sendo a mais comum o hematoma do pescoço, que ocorre em ~2% dos casos, sem mortes relacionadas quando realizada sem biópsia transjugular hepática em simultâneo (71). Outra limitação importante consiste na falta de uniformidade em relação ao

desempenho da técnica dos diferentes centros, incluindo o profissional que a realiza (hepatologista vs radiologista de intervenção) as indicações do procedimento (diagnóstico vs monitorização), com muitas deficiências nos centros que as realizam, incluindo o uso de cateteres inadequados e falta de calibração adequada e de traçados de pressão (71).

No Consenso de Baveno V concluíram que é necessário uma *standardização* da técnica de medição da HVPG, bem como proceder a uma avaliação técnica através de certificação e vigilância de qualidade das medições de HVPG (72).

A biópsia hepática tem sido realizada há décadas para avaliação histológica do fígado. Na doença hepática crónica, tem sido utilizada sobretudo para verificar a avaliação da fibrose e de outras características como presença de gordura, ferro, tipo de células inflamatórias, necessárias para estabelecer um diagnóstico etiológico e o prognóstico da doença hepática crónica.

A avaliação da fibrose tem sido classificada semi-quantitativamente em estadios baseadas na extensão na fibrose e na distorção da arquitectura, sendo as mais utilizadas as classificações *The Scheuer* e METAVIR que classificam a fibrose em 5 estadios: 0 (F0) quando não existe fibrose, 1 (F1) quando existe apenas fibrose portal, 2 (F2) quando existe fibrose periportal, 3 (F3) fibrose tipo ponte (numerosos septos sem cirrose), 4 (F4) cirrose. Outra classificação utilizada é a de Ishak que classifica a fibrose em 7 estadios. Em todas as classificações o estadio mais avançado é o estado de cirrose.

A biópsia hepática tem limitações significativas. Corresponde a um procedimento invasivo associado a potencial mortalidade e morbilidade. Possui também limitações diagnósticas, incluindo erros de amostragem e elevada variabilidade interobservador (73). É necessária uma adequada padronização do procedimento, tendo sido proposto que o tamanho da amostra da biópsia tenha mais de 2 cm contendo pelo menos 11 espaços porta completos para que seja considerada válida para estadiamento (74). De entre outras limitações destacam-se o tamanho reduzido da amostra e a sua natureza estática, uma vez que não tem em conta as alterações hemodinâmicas que ocorrem na circulação intra e extra-hepáticas, as quais juntamente com a fibrose, contribuem para a hipertensão portal. Pacientes com fibrose no estadio 3 e 4 têm quase uniformemente uma HVPG de pelo menos 6 mmHg.

Diversos estudos têm demonstrado aumentos progressivos na HVPG com o aumento da gravidade da doença hepática crónica (normal, hepatite crónica, pré-cirrose e cirrose) quer na doença hepática alcoólica (75) como na não alcoólica (76). Mais recentemente um estudo desenvolvido em pacientes pós-transplante devido a hepatite C, condição que pode acelerar o curso da cirrose, demonstrou uma correlação significativa entre estadio da fibrose demonstrado pela biópsia hepática e a medição de HVPG correspondente, efectuada um ano após transplantação (77). Notavelmente, apesar da proporção de pacientes sem diagnóstico

histológico de cirrose ter uma HVPG <6mmHg (i.e. eles têm hipertensão portal quando não deveriam ter), demonstrou-se posteriormente, que a descompensação clínica desenvolvida em dois terços destes pacientes, numa mediana de follow-up de 38 meses, indica que a biópsia é responsável que um número maior de erros de classificação comparativamente com HVPG. A especificidade da biópsia hepática vs. HVPG na previsão da descompensação clínica (e no diagnóstico de cirrose) em pacientes com recorrente hepatite C foi significativamente maior com a HVPG do que com biópsia. (77). Isto ressalta as limitações da biópsia hepática que são maioritariamente devidas ao tamanho reduzido da amostra comparado com a área do fígado avaliada com a HVPG, particularmente quando um cateter com balão é utilizado (23).

7.2.2. Cápsula endoscópica

A cápsula endoscópica é um exame não-invasivo que não requer sedação nem internamento e praticamente não oferece riscos. Este exame está aprovado pela FDA para crianças com mais de 10 anos. O procedimento é simples e indolor: o paciente engole naturalmente um dispositivo endoscópico em forma de cápsula com cerca de 25×10 mm, dentro da qual existe uma micro câmara a cores capaz de tirar duas fotos por segundo. As imagens são transmitidas para um cinturão preso ao paciente (gravador).

Foram analisados 7 estudos, com uma sensibilidade 68.4-100% e especificidade 8.3-100%, nos quais a cápsula endoscópica não se mostrou eficiente no rastreio de varizes, sendo o principal motivo o facto da classificação de varizes ser baseada na endoscopia digestiva alta (EDA) com insuflação (78).

Deste modo, a cápsula endoscópica não pode ser considerada para já uma alternativa à EDA (79).

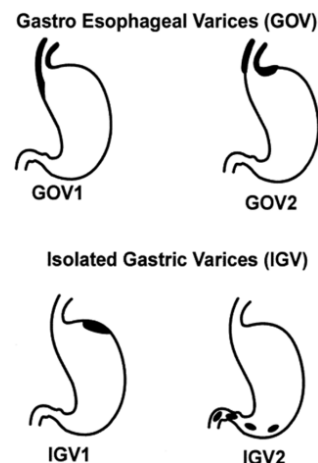
7.2.3. Endoscopia Digestiva

A endoscopia digestiva alta (EDA) continua a ser o *gold-standard* no diagnóstico das complicações de hipertensão portal e no tratamento.

Todo o cirrótico deve realizar estadiamento endoscópico de hipertensão portal: rastreio de varizes gastro-esofágicas por endoscopia digestiva alta. Esta deve ser repetida no intervalo de 2 a 3 anos em doentes sem varizes e no intervalo de 1 a 2 anos nos doentes com varizes pequenas.

Os achados endoscópicos podem ser classificados de acordo com os seguintes critérios (fig. 3) (80):

- Varizes esofágicas: ausência de varizes; varizes pequenas ou varizes grandes.
- Sinais da cor vermelha: “*cherry red spots*”, “*red weal marking*”, “*haematocyst spot*”
- Varizes gastroesofágicas: GOV tipo 1 – varizes esofágicas que se estendem ao longo da pequena curvatura e GOV tipo 2 – varizes que se estendem do esôfago em direcção ao fundo gástrico.
- Varizes gástricas isoladas: IGV tipo 1- localizadas no fundo e IGV tipo 2 – ocorrem em qualquer outra parte do estômago.
- Gastropatia de hipertensão portal: ligeira (grau 1) – mosaico como um padrão e severa (grau 2) – mosaico como um padrão com sobreposição de sinais vermelhos.



Classification of GV. From Sarin et al. (80)

7.2.4. Ecoendoscopia

A ecoendoscopia pode ser utilizada como método para avaliar o sistema venoso portal. Apesar deste não poder ser visualizado na íntegra, a ecoendoscopia permite a visualização de partes da veia ázigos, veia esplênica, veia mesentérica, veia porta, bem como varizes gástricas, esofágicas, periesofágicas e perigástricas colaterais, varizes rectais e gastropatia hipertensiva.

As varizes gástricas podem ser avaliadas através do uso da técnica “estômago cheio de água”, a qual permite a visualização de varizes submucosas., uma vez que estas parecem ser estruturas sem eco. No estudo de Caletti *et al.* (80) a presença de varizes gástricas detectada pela ecoendoscopia foi comparada com a presença de VE detectadas pela endoscopia: em 39% dos pacientes com VE F1, 56% com VE F2 e 100% dos pacientes com VE F3 foram detectadas varizes gástricas pela ecoendoscopia. As varizes do fundo gástrico são detectadas pela ecoendoscopia com uma maior frequência do que na EDA (100% vs. 45%, $P < 0.0005$). Noutro estudo por Boustiere (81), a ecoendoscopia revelou uma maior sensibilidade para a detecção de varizes gástricas e sinais precoces de hipertensão portal quando comparada com a EDA.. Ao contrário do sucesso com as varizes gástricas, Caletti *et al.* abordaram o seu uso na avaliação de

varizes esofágicas comparadas com a EDA. A ecoendoscopia demonstrou varizes em apenas 14% dos pacientes com VR F1, 78% dos pacientes com VE F2 e 50% dos pacientes com VE F3. Em geral a ecoendoscopia tem apenas 50% da sensibilidade da EDA na avaliação de VE ($P < 0,01$).

8. Conclusão

Apesar de nos últimos cinquenta anos terem sido realizados progressos consideráveis em relação à patofisiologia da hipertensão portal, o seu impacto na prática clínica tem sido reduzido.

Não há dúvida que a HVPG é o melhor marcador de *status* e progressão da doença em pacientes com cirrose hepática mas a sua aplicabilidade por rotina na prática clínica actual ainda não é recomendada e o seu futuro permanece incerto.

As dificuldades e contingências encontram-se resumidas no quadro seguinte:

Recommendations for use of HVPG measurement in different clinical scenarios.

1. Primary prophylaxis

Time: plenty

Indications: limited

Recommendation: Measure HVPG only if the procedure is routinely performed within your unit

2. Prevention of re-bleeding

Time: limited

Indications: strong

Recommendation: Measure HVPG if the procedure is routinely performed within your or a unit in the same Institution, otherwise start combination treatment blindly HVPG in acute bleeding

3. Acute bleeding

Time: none

Indications: strong

Recommendation: HVPG can be measured only if your unit is equipped for emergency hepatic catheterization

Tabela 1 - Recommendations for use of HVPG measurement in different clinical scenarios. (28)

Os métodos não invasivos para identificar os doentes com hipertensão clinicamente significativa constituem ainda uma área que requer mais estudos.

Deste modo, a EDA mantém-se como o *gold standard* de rastreio, diagnóstico e tratamento de varizes gastro-esofágicas sendo esta a principal complicação de hipertensão portal, responsável por grande mortalidade destes pacientes.

Referências Bibliográficas

- (1) Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. for the Portal Hypertension Collaborative Group. Betablockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2005;353:2254-2261.
- (2) Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-1407; 99:1401-7
- (3) Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage
- (4) D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis. A systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1624
- (5) Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2003;37:902- 908.
- (6) D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis. A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;
- (7) Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001;345:647-655
- (8) Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 11:203–19.
- (9) Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC, *Gastroenterology Clinics of North America* [1992, 21(1):1-14]
- (10) Bhathal PS, Grossmann HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985;1:325–37
- (11) Reichen J, Le M. Verapamil favorably influences hepatic microvascular exchange and function in rats with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1986;78:448–55.
- (12) Ramadori G. The stellate cell of the liver. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1991;61:147–58.
- (13) Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:203–19
- (14) Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernández M, García-Pagán JC Pathophysiology of portal hypertension *Gastroenterol Clin North Am.* 1992; 21(1):1-14
- (15) Bhathal PS, Grossmann HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985;1:325–37.

- (16) Reichen J, Le M. Verapamil favorably influences hepatic microvascular exchange and function in rats with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1992;90:642
- (17) Pinzani M, Failli P, Ruocco C, *et al.* Fat-storing cells as liver-specific pericytes. Spatial dynamics of agonist-stimulated intracellular calcium transients. *J Clin Invest* 1992;90:642–6
- (18) Pinzani M. *Hepatic stellate (ITO) cells: expanding roles for a liver-specific pericyte.* *J Hepatol* 1995;22:700–6.
- (19) Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247–50.
- (20) de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846–52.
- (21) Zuin R, Gatta A, Merkel C, *et al.* Evaluation of peritoneoscopic and oesophagogoscopic findings as indexes of portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Italian J Gastroenterol* 1982;14:214–9
- (22) Carlo Merkel, Sara Montagnese. Hepatic venous pressure gradient measurement in clinical Hepatology, *Digestive and Liver Disease*, 2011; 43:762–767
- (23) De Franchis R., Portal Hypertension V: Proceedings of the fifth Baveno International Consensus Workshop, 2011
- (24) Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of the esophageal varices: a pathophysiology approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986; 6, 318–31
- (25) Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, *et al.* Portal hypertension, size of the esophageal varices and variceal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980 79: 1139–44
- (26) Garcia Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, *et al.* Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*, 1985 5:419–24
- (27) Cales P, Zabetto B, Meskens C, *et al.* Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology*, 1990 98:156–62
- (28) Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, *et al.* The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology*, 2000; 32:930–4
- (29) Turnes J, Garcia Pagan JC, Abraldes JG, *et al.* Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of the first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101: 506–12

- (30) Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology*, 2009; 137: 119-128.
- (31) Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*, 2003 37:902-8
- (32) Moitinha E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999 117:626-31
- (33) Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004 40:793-801
- (34) Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacological and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008 48: 229-36.
- (35) Ripoll C, Banares R., Rincon D, et al. Influence oh hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*, 2005 42: 793-801
- (36) Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognostic in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J hepatol*, 2008
- (37) Ben Ari Z, Cardin F, McCormick AP, Wannamethe G, Burroughs AK. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal haemorrhage. *J Hepatol*,1999 31:443-50
- (38) Monnecillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Inflence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding, *Hepatology*, 2004, 40: 793-801
- (39) Garcia Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*, 2010 362: 823-32
- (40) de Franchis R. Envolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *JHepato,l* 2005 43:167-76
- (41) Bedossa P, Carrat F. Liver Biopsy .the best , not the gold standard. *J Hepatol*, 2009 50:1-3
- (42) Sierra F, Cardenas A. Evidence-based medicine (EBM) in practice: agreement between observers rating esophageal varices: how to cope with chance? *Am J Gastroenterol* ,2007 102:2363-6

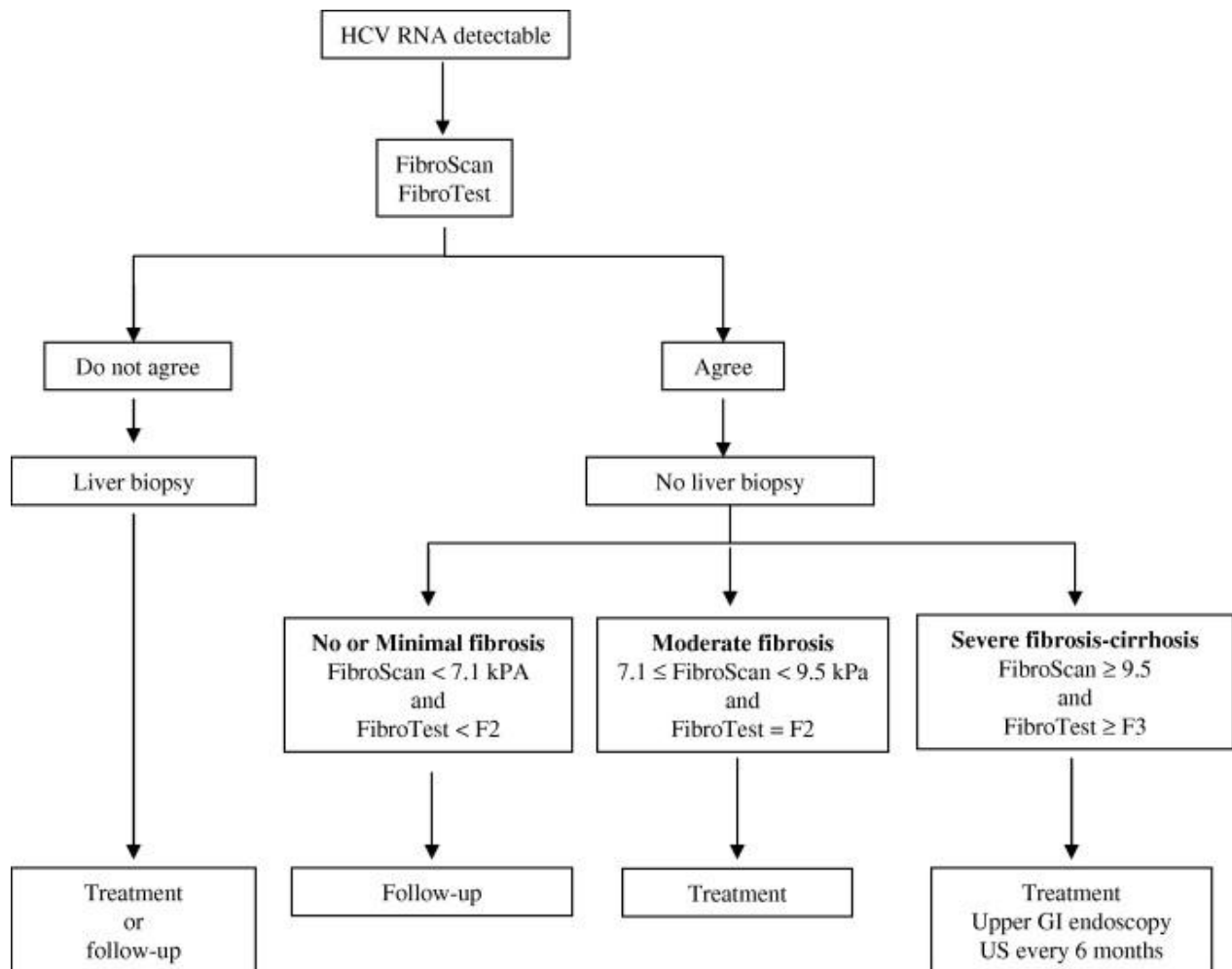
- (43) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giuslti G Complications following percutaneous liver biopsy. A multicenter retrospective study on 68, 276 bipsies. *J Hepatol*, 1986 5 : 95-106
- (44) Pinzani M, Vizutti F, Arena U, Marra F. Technology insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008 5:95-106
- (45) Cástera L. Transient elastography and other non-invasive tests to assess hepatic fibrous in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*, 2009 16:300-14
- (46) Cástera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet*, 2010 375:1419-20
- (47) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F *et al.* Transient Elastography : a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* , 2003 29: 1705–1713
- (48) Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*, 2008 48: 606–613
- (49) Castéra L, Forns X, Alberti A Non-invasive assessment of liver fibrosis using transiente elastography . *J Hepatol* , 2008 48:835-47
- (50) Cástera L, Vegniol J, Fousher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy in the assessment of fibroses chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005 128:343-50
- (51) Poynard ., Ingiliz P, Munteanu M., Lebray P, Morra R, Messous D *et al.* Concordance between FibroTest (FT) and FibroScan (FS): a new non-invasive methodology to improving accuracy in a world without a gold standard *Hepatology*, 2007 44:189A
- (52) Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, et al. The combination of a blood test and FibroScan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2009 29:1507-15
- (53) Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive tests for staging of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2007 46: 320
- (54) Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoroval F, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and esophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*, 2009 50:59-68

- (55) Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *Hepatology*, 2010 52: 846-53
- (56) Cástera L. Diagnosing cirrhosis non-invasively: sense the stiffness but don't forget the nodules! *J Hepatology*, 2010 52:786-7
- (57) Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* , 2007 45:1290-7
- (58) Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, et al. Liver stiffness measurements as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* ,2008 27:1102-10
- (59) Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* , 2007 45:1290-7
- (60) Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and esophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatology*, 2009 50:59-68
- (61) Arena U, Vizzutti F, Corti G ,Ambu S, Stasi C, Bresci S *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography *Hepatology*, 2008 47: 380–384
- (62) Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*, 2007 56:968-73A
- (63) Arena U, Vizzutti F, Corti G ,Ambu S, Stasi C, Bresci S *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography *Hepatology*, 2008 47: 380–384
- (64) Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (FibroScan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009, 16:36-44
- (65) Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*, 2007 56:968-73
- (66) Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto R *et al.* Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases *J Viral Hepat*, ,2007 14:360–369

- (67) Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage *Hepatology*, 2007 47: 592–595
- (68) Giannini EG, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/ spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal variceas in patients with liver cirrhosis. *Gut*, 2003; 52:1200-1205
- (69) Giannini EG, Zaman A, Kreil A, et al. Platelet Count/ spleen diameter ratio for noninvasive diagnosis of esophageal variceas: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am Gastroenterol* 2006; 101:2511-2519
- (70) Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage
- (71) Garcia Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ Portal Hypertension and variceal bleeding – Unresolved issues. Summary of an AASLD/EASL single topic conference. *Hepatology* 47: 1764-72
- (72) Tandon P; Wongcharatrawee S, Ripoll C, et al. The hepatic venous pressure gradient (HVPG): interobserver reliability among experienced and non-experienced observers. *Gastroenterology*, 2007 132(Suppl2): A803 (abstract).
- (73) Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 200338:1449-57
- (74) Guido M, Rugge M. Liver Biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis*, 2004 24:89-97
- (75) Krogsgaard K, Gluud C, Henriksen JH, et al. Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease. *Hepatology*, 1984 4:699-703
- (76) Van Leeuwen DJ, Howe SC, Scheuer PJ, et al, Portal hypertension in chronic hepatitis; relationship to morphological changes. *Gut*, 1990 31: 339-43
- (77) Blasco A., Forns X, Carrion JA, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006 43: 492-9
- (78) de Franchis R, Eisen G, Laine L, Fernández-Urién I, Herrerias J, Brown R, Fisher L, Vargas H, Vargo J, Thompson J, Eliakim R. Esophageal Capsule Endoscopy for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients with Portal Hypertension. *Hepatology*. 2008; 47: 1595-1603.
- (79) Lu Y, Gao R, Liao Z, Hu L, Li Z. Meta-analysis of capsule endoscopy in patients diagnosed or suspected with esophageal varices. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15(10): 1254-1258.

- (80) Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM, A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices, *Gastroenterology*, 2004, 126: 1175–1189.
- (81) Caletti GC, Brocchi E, Zani Let *al*. The important EUS in the assessment of patients with portal hypertension, *Gastrointest Endosc*, 1988 34:154–155
- (82) Boustiere C, Dumas O, Jouffre C *et al* Endoscopic ultrasonography classification of gastric varices in patients with cirrhosis. Comparison with endoscopic findings *J Hepatol*, 1993, 19: 268–272

Anexos



Proposed algorithm for clinical practice combining FibroScan and Fibrotest as first-line assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Adapted from Castera et al.

Castera L, Forns X, Alberti A , Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*, 2008, 48: 835–847