# 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A hepatopatia crônica é uma condição de grande relevância clínica, com potencial de evoluir para cirrose e hipertensão portal, esta última causada principalmente pelo aumento da resistência hepática ao fluxo venoso portal<sup>16</sup>.

Dentre as diversas conseqüências para o paciente com cirrose e hipertensão portal, podemos citar a ascite, a encefalopatia hepática e o surgimento de varizes esofagianas, estas últimas responsáveis por sangramentos, muitas vezes de grande monta, o que implica em um aumento significativo da mortalidade nesse grupo de pacientes<sup>16</sup>.

Determinar a presença de cirrose nos pacientes com doença hepática crônica e identificar aqueles com hipertensão portal são passos importantes para a conduta clínica. A hipertensão portal significativa, diagnosticada quando a pressão do sistema porta encontra-se acima de 10-12 mmHg, está relacionada ao surgimento de varizes esofagianas. Embora a medida direta da pressão portal realizada por meio de cateterismo da veia hepática seja o método padrão para o diagnóstico da hipertensão portal, é um procedimento invasivo, não podendo ser realizado em muitos pacientes. Outros métodos menos invasivos são realizados de rotina, como por exemplo, a endoscopia digestiva. Os pacientes que apresentam varizes à endoscopia devem iniciar tratamento medicamentoso para reduzir a pressão venosa no território esplâncnico e, assim, prevenir o risco de sangramento<sup>18,29</sup>.

A ultra-sonografia (USG) e o eco Doppler colorido (EDC) têm se mostrado métodos eficazes no diagnóstico da hepatopatia crônica e hipertensão portal, sendo possível detectar a diminuição da velocidade de fluxo da veia porta e o aumento do seu calibre 19,27. Mais recentemente, o aumento dos índices de impedância das artérias hepática e esplênica também foi observado 6,7,41. O uso da ultra-sonografia para avaliação da gravidade da hipertensão portal e como preditor de varizes esofagianas ainda é um assunto em debate na literatura 28,40,48. Novos parâmetros do EDC, como os índices de impedância da artéria esplênica – bem

como sua relação com o fluxo portal - obtiveram boa correlação, na literatura, com a resistência vascular portal, um dos fatores determinantes da hipertensão portal<sup>6,7</sup>.

De acordo com o consenso da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD), realizado em 1996, sobre o tema hipertensão portal e varizes esofagianas, os pacientes cirróticos, que não apresentam ascite ou encefalopatia hepática, são submetidos à endoscopia para rastreamento de varizes quando o calibre da veia porta for maior que 13mm ou quando a contagem de plaquetas estiver abaixo de 140 x 10<sup>9</sup>/L <sup>18</sup>. No entanto, não houve avaliação do custo-benefício desta estratégia e há risco de se submeter um grande número de pacientes à endoscopia desnecessariamente<sup>47</sup>. A presença de um indicador não-invasivo de varizes esofagianas pode contribuir para um programa mais eficaz de rastreamento endoscópico, permanecendo o assunto em debate<sup>40</sup>.

#### O objetivo deste estudo é:

Avaliar o papel da USG com EDC - incluindo novos índices, como os derivados da artéria esplênica – em:

- 1. Diferenciar hepatite crônica de cirrose e
- 2. Avaliar a presença de hipertensão portal, correlacionando os achados com a presença de varizes esofagianas à endoscopia digestiva.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

## 2.1- A DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

### 2.1.1 - A Hepatite Crônica

A hepatite crônica consiste em inflamação hepática, confirmada por biópsia, a qual persiste por mais de 6 meses. As causas incluem principalmente as hepatites virais, sendo a hepatite por vírus C (HVC) a que evolui mais frequentemente para a cronicidade (em cerca de 80% dos casos)<sup>11</sup>.

A prevalência mundial de infecção pelo vírus C, baseada em anticorpos anti-HVC, está estimada em 3%, ou cerca de 170 milhões de pessoas. No entanto, há grande variação geográfica, de 0,4 a 1,1% na América do Norte e de 9,6 a 13,6% na África Setentrional. No Brasil, estima-se em 3 milhões (1,2 a 2,0% da população) o número de portadores de hepatite crônica C, sendo a principal causa de cirrose e hepatocarcinoma. A incidência da doença vem declinando desde o início da década de 90, principalmente devido ao início da pesquisa do anti-HVC em doadores de sangue<sup>2,54</sup>.

A avaliação histológica das hepatites crônicas iniciou-se em 1981, com Knodell e colaboradores, os quais introduziram um escore histológico semiquantitativo das biópsias hepáticas. Valores numéricos, com os devidos pesos, eram atribuídos a três tipos de lesões histológicas (necrose, inflamação e fibrose), os quais resultavam em um escore, o índice de atividade histológica (IAH), cuja proposta era sistematizar a metodologia de avaliação das biópsias hepáticas e também permitir a comparação entre biópsias seriadas do mesmo paciente, no intuito de observar a progressão da doença ou a resposta ao tratamento<sup>11</sup>.

Desde a publicação do IAH de Knodell, sistemas para a graduação e estagiamento incorporam a ótica de que necro-inflamação é não somente uma medida de gravidade, mas também de atividade de doença, sendo potencialmente o parâmetro mais responsivo à terapia. As lesões necro-inflamatórias correspondem ao "grau". Por outro lado, as lesões de fibrose e remodelamento

parenquimatoso e vascular correspondem ao "estágio", indicando progressão da doença em longo prazo. O grau pode variar de acordo com a atividade de doença ou intervenção terapêutica; já o estágio é considerado relativamente constante. Todos os sistemas de classificação reportam o grau e estágio, apesar de utilizarem critérios diferentes para atingir o escore<sup>11</sup>.

Uma das classificações mais utilizadas é a de Ishak<sup>23</sup>, uma modificação recente do IAH de Knodell (tabela 1). O escore necro-inflamatório (grau) varia de 0 a 18 e o escore de fibrose (estágio) varia de 0 a 6. O estágio 6 equivale à cirrose hepática.

Tabela 1 – O Índice de Atividade Histológico

## Modificado por Ishak

Grau: Escores Necro-Inflamatórios	Escore
Hepatite de interface (necrose em saca-bocado)	0 – 4
Necrose confluente	0 – 6
Necrose lítica focal, apoptose e inflamação focal	0 – 4
Inflamação portal	0 – 4
Máximo escore possível para grau	18
Estágio: Alterações arquiteturais, Fibrose e Cirrose	Escore
Sem fibrose	0
Expansão fibrosa de algumas áreas portais, com ou sem septos curtos	1
Expansão fibrosa de maior parte das áreas portais, com ou sem septos curtos	2
Expansão fibrosa de maior parte das áreas portais, com pontes porta-porta (P-P) ocasionais	3
Expansão fibrosa de áreas portais, com pontes P-P acentuadas, bem como pontes porta-centro (P-C)	4
Pontes P-P e/ou P-C acentuadas, com nódulos ocasionais (cirrose incompleta)	5
Cirrose, provável ou definida	6
Máximo escore possível para estágio	6

Adaptado de Ishak K e cols<sup>23</sup>. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.

A taxa de progressão para cirrose tem sido objeto de estudo em pacientes com hepatite crônica. Os trabalhos têm mostrado uma progressão que varia de 0,12 a 0,19 ponto na escala de fibrose de Ishak por ano<sup>57</sup>.

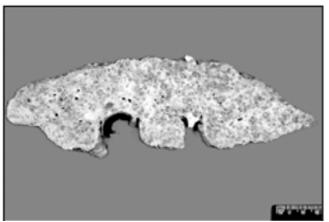
Alguns pacientes, contudo, podem apresentar uma evolução mais rápida para fibrose. Ryder<sup>43</sup>, em um estudo prospectivo com 214 pacientes com hepatite C, com biópsias seriadas em intervalo médio de 2,5 anos, observou que, em 33% dos casos, houve progressão de ao menos 1 ponto na escala de fibrose, sendo que em 10% deles, houve progressão de pelo menos dois pontos. Por conta disso, a infecção pelo vírus C pode sobrecarregar ainda mais os serviços de saúde nos próximos 20 anos.

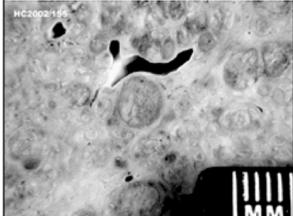
Os fatores apontados como risco aumentado de progressão para a fibrose são: sexo masculino, infecção em idade tardia, presença de fibrose na biópsia inicial e genótipo viral não-1<sup>57</sup>.

#### 2.1.2 - A cirrose hepática

A cirrose hepática, principal causa de hipertensão portal, é caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos de estrutura anormal circundados por fibrose, constituindo o estágio final comum de uma série de doenças hepáticas (figura 1). As causas incluem o etilismo, as hepatites crônicas virais e auto-imunes, além daquelas de ordem metabólica, vascular ou biliar (tabela 2)<sup>21</sup>.

Fibrose hepática e cirrose representam um espectro contínuo de doença, sendo causadas por aumento do colágeno e de proteínas de matriz no fígado, que alteram a arquitetura hepática, prejudicando sua função. A fibrose representa um processo sustentado de cicatrização no fígado em resposta a uma injúria. A resposta de cicatrização faz parte do processo de inflamação e reparo, que é dinâmico, e por isso pode se resolver com ou sem o desenvolvimento de tecido cicatricial<sup>22</sup>.





**Figura 1. Fígado cirrótico, com macronódulos de regeneração (detalhe à direita).** Adaptado de Ilda VH e cols<sup>54</sup>. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. J Bras Patol Med Lab 2005; 41(1): 29-36.

Tabela 2 - Etiologia da cirrose hepática

HVC + etilismo	30%
HVC	25%
Cirrose criptogênica	18%
Outras causas	27%

HVC= hepatite por vírus C.

Adaptado de Ilda VH e cols<sup>54</sup>. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. J Bras Patol Med Lab 2005;41:29-36.

A evolução do paciente cirrótico é insidiosa, geralmente assintomática ou marcada por sintomas inespecíficos (anorexia, perda de peso, fraqueza, osteoporose e outros) até fases avançadas da doença, dificultando o diagnóstico precoce. Na ausência de achados clínicos sugestivos ou de biópsia hepática, o diagnóstico pode ser suspeitado na presença de alterações laboratoriais, tais como plaquetopenia, aumento do tempo de atividade de protrombina, e aumento da relação das enzimas hepáticas AST:ALT maior que 1,0. Um índice combinando essas três variáveis apresentou sensibilidade de 46% e especificidade de 98% para o diagnóstico de cirrose<sup>13</sup>.

A maioria das mortes por cirrose é conseqüente à insuficiência hepatocelular, complicações decorrentes da hipertensão portal ou desenvolvimento de carcinoma hepatocelular<sup>21</sup>.

#### 2.2 – A HIPERTENSÃO PORTAL

#### 2.2.1 – Anatomia do sistema porta

A veia porta carreia para o fígado o sangue de drenagem da grande maioria dos órgãos esplâncnicos, sendo formada a partir da união da veia mesentérica superior com a veia esplênica. A veia mesentérica superior é formada a partir dos vasos capilares do cólon direito, do intestino delgado e do pâncreas. A veia esplênica, originária da polpa esplênica, recebe a veia mesentérica inferior, proveniente dos capilares do cólon esquerdo e do reto, antes de unir-se à veia mesentérica superior, para formar a veia porta (figura 2). Esta última, ao entrar no fígado, divide-se em ramos direito e esquerdo, os quais se ramificam progressivamente em vasos menores, que por sua vez terminam em uma rede de capilares, chamada de sinusóides hepáticos<sup>33</sup>.

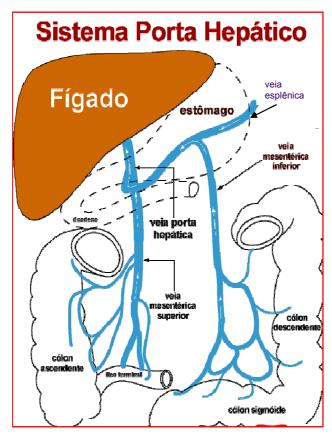
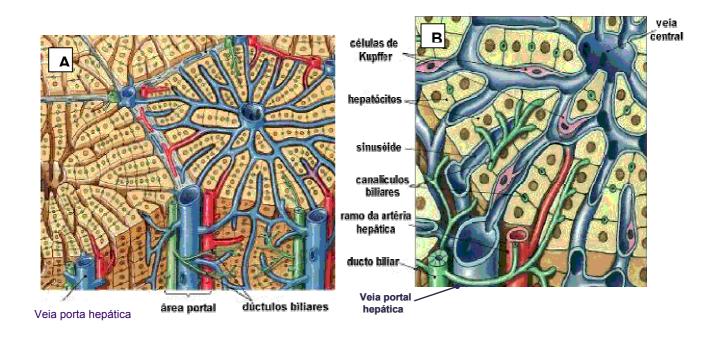


Figura 2. Anatomia do sistema porta (esquema).

Adaptado de http://www.hepcentro.com.br/anatomia.htm

Os sinusóides hepáticos penetram no interior dos lóbulos hepáticos, que são estruturas poliédricas formadas por hepatócitos. Os cantos deste poliedro recebem o nome de espaços-porta e são formados por uma vênula e uma arteríola (ramos da veia porta e da artéria hepática, respectivamente), um ducto biliar, vasos linfáticos e nervos. O espaço-porta também recebe o nome de tríade porta, pois suas estruturas predominantes são a vênula, a arteríola e o ducto biliar. Da tríade, o sangue passa para os sinusóides<sup>54</sup> (figura 3).

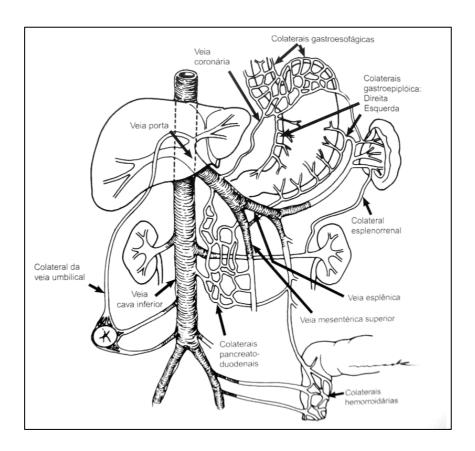


**Figura 3.** Esquema da anatomia do espaço-porta (**A**) e visão ampliada, com os sinusóides hepáticos (**B**). Adaptado de http://www.hepcentro.com.br/anatomia.htm

Os sinusóides hepáticos recebem sangue tanto da veia porta como da artéria hepática. Portanto, o fígado é o único órgão que recebe de forma aferente não apenas o sangue arterial, mas também o sangue venoso portal. Nos indivíduos normais, o fluxo proveniente da veia porta corresponde a 2/3 do fluxo sangüíneo total e apenas 1/3 é procedente da artéria hepática. Outra característica única da circulação hepática é a auto-regulação do fluxo na veia porta e artéria hepática, mediada pela adenosina. Quando o fluxo sanguíneo portal diminui, o fluxo na artéria hepática aumenta, e vice-versa. Este mecanismo garante um estado perfusional constante nos sinusóides hepáticos face às alterações do influxo portal, que podem ocorrer, por exemplo, após as refeições<sup>2</sup>.

Os capilares sinusóides desembocam na veia centrolobular, a qual é ramo inicial da veia hepática. As veias centrolobulares atravessam os lóbulos hepáticos e, ao saírem destes, desembocam em ângulo reto nas veias sublobulares, que penetram nas trabéculas do estroma hepático e se unem para formar as veias hepáticas, antes chamadas de supra-hepáticas: direita, média e esquerda. Essas últimas desembocam na veia cava inferior<sup>33</sup>.

O sistema venoso portal estabelece conexões com a circulação sistêmica em vários locais. São esses locais normais de anastomose que, no caso de hipertensão portal, se dilatam, dando origem às veias colaterais. As principais comunicações do sistema porta com a circulação sistêmica são feitas pelas colaterais gastro-epiplóicas e gastro-esofágicas, representadas pela veia gástrica esquerda, antes chamada de veia coronária - que drena a porção anterior e posterior do estômago – e pelas veias esofágicas e veias gástricas curtas. Além dessas, a veia umbilical também pode drenar o fluxo proveniente da veia porta. Na região da supra-renal, existem pequenas veias que se conectam com o sistema porta, assim como veias retroperitoneais que desembocam na veia esplênica. A porção superior do plexo retal (colaterais hemorroidárias) drena para a veia retal superior, a qual desemboca na veia mesentérica superior<sup>33</sup> (figura 4).



**Figura 4 –** Anatomia do sistema porta e colaterais portossistêmicas principais. Retirado de Zwiebel WJ<sup>59</sup>. Distúrbios vasculares do fígado. *In:* Zwiebel WJ, ed. Introdução á ultra-sonografia vascular, 4ª edição. Rio de Janeiro, RJ. Revinter 2003: 344.

## 2.2.2 – Fisiopatologia e classificação da hipertensão portal

A hipertensão portal é definida como um aumento do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) acima de 6 mmHg. Esse gradiente é obtido por meio de cateterização da veia hepática, por via transjugular ou pela veia femoral. O GPVH é calculado subtraindo-se a pressão venosa hepática livre (PVHL) da pressão venosa hepática encunhada (PVHE)<sup>2</sup>.

A pressão da veia porta pode elevar-se devido a um aumento do fluxo sangüíneo portal, da resistência hepática ou de ambos. Entretanto é raro encontrarmos hipertensão portal devido unicamente ao aumento do fluxo portal. Um exemplo é a presença de fístulas artério-venosas, porém, mesmo nesse caso, o aumento crônico do fluxo portal provoca alterações intravasculares que induzem ao aumento da resistência hepática<sup>33</sup>.

O aumento da resistência hepática é, certamente, o mais importante dos componentes da hipertensão portal e é determinado por dois componentes: um orgânico e outro de natureza funcional<sup>33</sup>.

O principal fator orgânico está no próprio fígado, podendo originar-se tanto nos sinusóides hepáticos, nas veias terminais ou mesmo nos ramos portais. Conforme o local onde se produz o aumento de resistência ao fluxo venoso, é possível classificar a hipertensão portal em pré-hepática, hepática – esta subdividida em pré-sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal – e pós-hepática<sup>33</sup>. As principais causas estão listadas no quadro 1.

Nas formas pré-hepáticas e pós-hepáticas, as causas mais comuns correspondem a obstruções ao fluxo de chegada e saída do fígado, respectivamente<sup>33</sup>.

Na hipertensão portal hepática, entretanto, a patogenia do aumento da resistência vascular é mais complexa, podendo em algumas situações haver mais de um ponto de maior resistência. Na esquistossomose, por exemplo, o bloqueio venoso ocorre inicialmente em nível pré-sinusoidal, podendo agregar-se posteriormente um componente sinusoidal, de forma semelhante ao que ocorre nas hepatites crônicas virais. Da mesma forma, as hepatopatias crônicas (por vírus

ou álcool) podem apresentar inicialmente um componente sinusoidal e, posteriormente, na fase cirrótica, apresentar componente pré-sinusoidal, causado pela compressão da árvore venosa portal pelos nódulos de regeneração<sup>2,33</sup>.

QUADRO 1- CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTAL

PRÉ-HEPÁTICA		Trombose, compressão tumoral, hipoplasia congênita, fístula
		arteriovenosa, esplenomegalia tropical, mastocitose, linfoma, leucemia.
HEPÁTICA <sup>S</sup>	PRÉ-SINUSOIDAL SINUSOIDAL	Esquistossomose, cirrose biliar primária, fibrose hepática congênita,
		colangite esclerosante, hipertensão portal idiopática, toxinas.
		Cirrose (álcool, vírus, criptogênica), metotrexate, hiperplasia nodular regenerativa,
		fibrose septal incompleta.
	PÓS-SINUSOIDAL	
		Doença veno-oclusiva, esclerose de veia centro-lobular (álcool).
PÓS-HEPÁTICA		Síndrome de Budd-Chiari, pericardite constrictiva, insuficiência cardíaca direita,
		doença mitral, insuficiência tricúspide.

Adaptado de Mattos AA, Dantas W. Hipertensão portal. In: Mattos AA, ed. Compêndio de Hepatologia, 2ª edição. São Paulo, SP. Fundação Byk 2001: 625-55.

O componente funcional da resistência hepática é o aumento do tônus vascular intra-hepático, modulado por uma série de substâncias endógenas, procedentes do endotélio vascular<sup>16,33</sup>.

Como ocorre em todo endotélio vascular, a modulação da resistência intrahepática dependerá da interação entre vasodilatadores, como, por exemplo, o óxido nítrico (NO), e vasoconstrictores, tais como as endotelinas, angiotensinas e catecolaminas. As células estreladas hepáticas, ou lipócitos, parecem exercer papel importante nessa modulação. As células estreladas são células sinusoidais, semelhantes aos miofibroblastos, com propriedades contráteis, que são reguladas pelas endotelinas e NO. Foi demonstrado que a expressão de endotelina-1 encontra-se elevada no fígado cirrótico, aumentando o efeito contrátil das células estreladas e, assim, promovendo a vasoconstricção<sup>2,16</sup>.

O óxido nítrico, potente vasodilatador, tem sua concentração diminuída nos sinusóides hepáticos dos pacientes cirróticos, contribuindo ainda mais para o efeito vasoconstritor. Paradoxalmente, na cirrose hepática, a concentração de NO encontra-se aumentada na circulação sistêmica, devido à ação de algumas citocinas. O aumento da concentração de NO na circulação sistêmica está relacionado, portanto, à vasodilatação arterial, presente nesses pacientes<sup>2,16</sup>.

## A circulação hiperdinâmica

Outro fator que contribui de maneira preponderante para a manutenção da hipertensão portal é a circulação hiperdinâmica. Devido à vasodilatação arteriolar, há uma diminuição relativa do volume efetivo circulante, levando à redução do fluxo renal e retenção de sódio e água através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Com isso, ocorre normalização do volume sangüíneo central, com aumento conseqüente do fluxo e da pressão sangüínea no território esplâncnico. Este estado hiperdinâmico – persistência de vasodilatação arteriolar associada ao aumento do fluxo sanguíneo portal – pode, no entanto, sofrer modificações no decorrer da história natural da doença, já que, nas fases mais avançadas, pode ocorrer diminuição do fluxo sangüíneo portal ou até mesmo fluxo reverso<sup>2,5</sup>.

#### O paradoxo da circulação colateral portossistêmica

O aumento da pressão portal promove o desenvolvimento de veias colaterais portossistêmicas, com o objetivo de descomprimir o leito vascular esplâncnico. Acredita-se que as veias colaterais desenvolvam-se a partir da dilatação de canais embrionários ou através do redirecionamento do fluxo sanguíneo para veias já existentes<sup>33</sup>.

Com a formação de colaterais, é esperada uma redução na pressão do sistema porta; no entanto, paradoxalmente, isto não ocorre. Mesmo com a presença de colaterais, a hipertensão portal se mantém devido ao aumento do influxo portal (fluxo arterial esplâncnico), secundário à circulação hiperdinâmica. Como conseqüência, a pressão no sistema porta se mantém elevada mesmo que todo o fluxo portal escape pelas colaterais. O desenvolvimento desse sistema venoso colateral propicia o surgimento das complicações associadas à síndrome de hipertensão portal, dentre elas as varizes esofagianas<sup>2</sup>.

#### 2.2.3 – O desenvolvimento de varizes esofagianas

As varizes esofagianas surgem, em 50 a 60% dos cirróticos, como veias serpinginosas que cursam por diversas camadas do esôfago, desde a lâmina própria até a submucosa profunda, sendo mais proeminentes 2 a 3cm acima da junção gastro-esofágica, podendo ascender até o esôfago médio<sup>10</sup>.

O próximo sítio mais comum de surgimento de varizes clinicamente significativas é o estômago, seja por continuidade das varizes esofagianas (varizes esôfago-gástricas), ou por varizes gástricas isoladas. A presença destas últimas levanta a suspeita de trombose de veia esplênica, apesar de que, na maioria dos casos, varizes gástricas são decorrentes de hipertensão portal por cirrose<sup>2</sup>.

A partir da detecção das varizes esofagianas pela endoscopia, o próximo passo é a sua classificação, fato que é de grande importância no manejo clínico do paciente. Existem diversas classificações, sendo uma bastante utilizada a de Beppu<sup>3</sup>, que descreve três formas básicas de apresentação de varizes (figura 5).

- ➤ Retas (F1) geralmente estas varizes são de fino calibre e têm baixo risco de sangramento (7%) quando visualizadas na endoscopia.
- ➤ Tortuosas (F2) ocupam menos de um terço da luz esofagiana e são, na maioria das vezes, classificadas como varizes de médio calibre. Risco intermediário a alto de sangramento.
- Muito tortuosas (F3) são varizes de grosso calibre que ocupam mais de um terço da luz esofagiana. Possuem alto risco de sangramento,

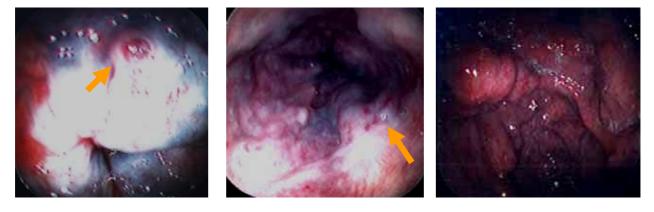
ocasionando, em 60% dos casos, quadros súbitos e graves de hemorragia digestiva.



**Figura 5.** Imagens endoscópicas de (**A**) varizes F1, de pequeno calibre, (**B**) varizes F2, de médio calibre e (**C**) varizes F3, de grosso calibre.

Retirado de http://www.medstudents.com.br/image/endoscopia/varizes.htm

Esta classificação também utiliza critérios como cor das varizes, sua localização e a presença de sinais vermelhos, os quais estão relacionados a maior risco de sangramento (figura 6).



**Figura 6.** Imagens endoscópicas de sinais vermelhos em varizes. (**A**) Hematocisto; (**B**) pontos vermelho-cereja (*cherry red spots*); (**C**) rubor difuso

Retirado de http://www.medstudents.com.br/image/endoscopia/varizes.htm

#### 2.2.4- Hemorragia digestiva por hipertensão portal

A progressão de varizes de pequeno para grosso calibre ocorre em 10 a 20% dos casos após um ano. O sangramento por ruptura de varizes gastroesofágicas é a principal complicação da hipertensão portal, podendo ser fatal. Em 2 anos, a partir da primeira detecção de varizes esofagianas, o risco de sangramento varia de 20 a 30% e resulta em uma mortalidade de 25 a 50% durante a primeira semana do episódio de sangramento, na dependência do grau de disfunção hepática (classificação de Child-Pugh)<sup>47</sup>.

O maior risco de sangramento por varizes é dentro de 6 a 12 meses após sua descoberta. Após esse período, o risco de sangramento tende a diminuir naqueles que ainda não sangraram. Após um episódio de sangramento, o risco de ressangramento é particularmente alto, aproximadamente 60 a 70% em um período de 2 anos. O risco de ressangramento é maior, no entanto, dentro de horas a dias após um sangramento agudo<sup>47</sup>.

Em um estudo multicêntrico, com 321 pacientes cirróticos com varizes esofagianas<sup>60</sup>, sem sangramento prévio, foi calculado um índice usando três variáveis: grau de disfunção hepática, tamanho das varizes e presença de sinais vermelhos. Após um seguimento de dois anos, os pacientes com o escore mais baixo (disfunção hepática leve, varizes de pequeno calibre, sem sinais vermelhos) apresentaram 6% de risco de sangramento, enquanto aqueles com o escore mais elevado (função hepática deteriorada, varizes de grosso calibre, com sinais vermelhos), tiveram 76% de risco de sangramento.

Embora todos os pacientes com sangramento de varizes apresentem pressão portal elevada, a relação entre a pressão portal e o risco de sangramento ainda não foi bem estabelecida. No entanto, vários trabalhos demonstraram a presença de um limiar (12mmHg) de GPVH para que ocorra a hemorragia. Sabese que as varizes raramente sangram com um GPVH abaixo desse valor<sup>33,47</sup>.

A hipertensão portal pode também se manifestar na mucosa gastrointestinal, por meio de ectasia capilar e venosa, com pouca atividade inflamatória associada. Esta manifestação da hipertensão portal tem sido estudada principalmente no estômago, sendo denominada gastropatia congestiva<sup>16,33</sup>. A gastropatia congestiva é um achado comum em pacientes com hipertensão portal, podendo ser graduada de leve à grave pela endoscopia. A gastropatia leve é caracterizada por um padrão de eritema em mosaico ou "pele de cobra" e a forma grave caracterizada por uma variedade de alterações, incluindo eritema puntiforme vermelho vivo, lesões hemorrágicas difusas e manchas negras ou marrons (indicando hemorragia submucosa). Representa 8 a 20% dos episódios de hemorragia aguda em pacientes com hipertensão portal e é importante causa de perda sangüínea crônica<sup>16,33</sup>.

Três principais aspectos devem ser considerados no controle da hemorragia por varizes: tratamento do sangramento agudo, prevenção do ressangramento e a profilaxia primária<sup>33</sup>.

O tratamento da hemorragia aguda é pela endoscopia digestiva, seja com a realização da escleroterapia ou ligadura elástica. A terapia medicamentosa com octreotide e terlipressina também tem se mostrado eficaz, sendo sua principal vantagem a possibilidade de ser administrada precocemente, previamente à endoscopia. A prevenção do ressangramento é uma área terapêutica ainda controversa; tanto a terapia farmacológica (uso de nitratos e beta-bloqueadores), como a endoscópica, têm apresentado resultados satisfatórios<sup>33</sup>.

### 2.2.5 - Encefalopatia hepática e ascite

A ascite (líquido na cavidade peritoneal) é resultado da hipertensão portal. A formação contínua de líquido é favorecida pela retenção de sódio, conseqüente à vasodilatação periférica nos cirróticos. O tratamento da ascite é direcionado à obtenção de um balanço negativo de sódio, através da restrição da ingesta e com o uso de diuréticos. Paracentese e uso de expansores plasmáticos são reservados a pacientes hospitalizados e aqueles com ascite intratável<sup>33</sup>.

A encefalopatia hepática resulta do "shunt" sanguíneo através de colaterais portossistêmicas, sendo desencadeada por diversas toxinas circulantes (amônia, manganês, opióides) que afetam diferentes sistemas neurotransmissores cerebrais. O quadro clínico pode variar desde alterações de humor e

comportamento, nos graus mais leves, até torpor e coma, nos graus mais avançados. O tratamento é direcionado a reduzir os níveis de amônia cerebral e sanguínea através da administração de lactulose e neomicina<sup>16,33</sup>.

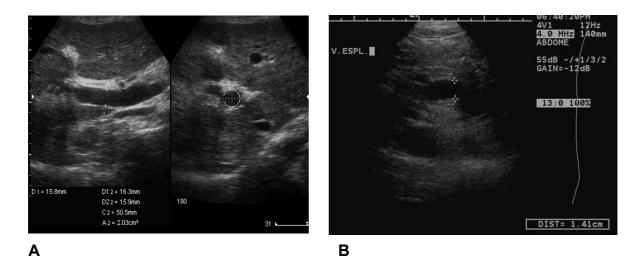
# 2.3- AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA DA CIRROSE E DA HIPERTENSÃO PORTAL

A ultra-sonografia é um método de imagem não-invasivo, de baixo custo e inócuo para o paciente, que permite estudar a morfologia e estrutura macroscópica das estruturas corporais, proporcionando uma imagem bidimensional e em tempo real das mesmas, por meio de uma escala de cinzas. Nas áreas de Gastroenterologia e Hepatologia, permite estudar as alterações morfológicas e vasculares do parênquima hepático e da circulação esplâncnico-portal<sup>15</sup>.

## 2.3.1 – A ultra-sonografia em escala de cinzas (USG)

A USG é útil na avaliação dos sinais ecográficos sugestivos de hepatopatia crônica, dentre eles a heterogeneidade da textura hepática, a irregularidade do contorno do órgão, a redução volumétrica do lobo direito e o aumento relativo dos lobos esquerdo e caudado<sup>56</sup>.

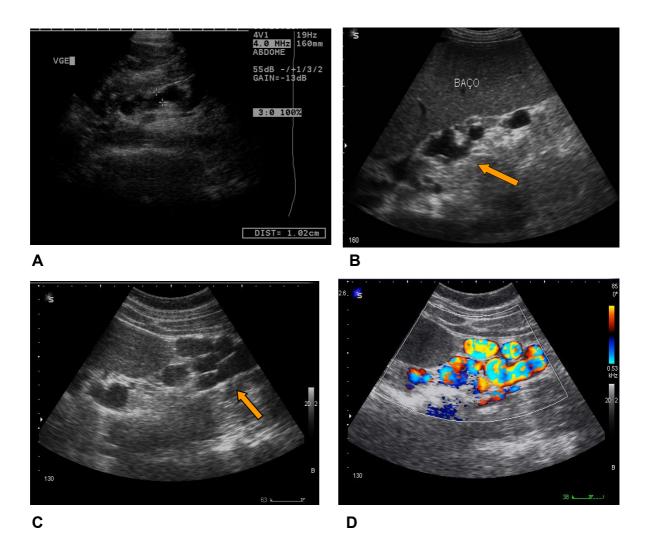
A USG também é capaz de mostrar o aumento do calibre dos vasos do sistema porta (veia porta > 12mm e veias esplênica e mesentérica superior > 10mm) e a presença de colaterais portossistêmicas, fatores associados à hipertensão portal (figura 7)<sup>9,19,32</sup>.



**Figura 7.** Aumento do calibre da veia porta (**A**) e da veia esplênica (**B**), as quais medem 15,8 e 14,1mm, respectivamente.

Bolondi e cols. 9 observaram que a ausência de variação do calibre dos vasos do sistema porta com a respiração – aumento do calibre na inspiração e diminuição na expiração – era também característico da hipertensão portal, com sensibilidade de 79,7% e especificidade de 100%. Uma possível explicação para esse fato é que, em indivíduos saudáveis, o aumento da pressão intratorácica durante a inspiração determina uma dificuldade do retorno venoso, que é transmitida ao território portal por um fígado morfologicamente normal, ocasionando uma dilatação das veias durante a fase inspiratória. Na cirrose, com o aumento da resistência ao fluxo portal imposto pela alteração estrutural do parênquima hepático, esse aumento de calibre dos vasos do sistema porta tornase menos evidente.

A identificação de circulação colateral praticamente sela o diagnóstico de hipertensão portal, porém só ocorre em cerca de um terço dos cirróticos (figura 8). Pode ser identificada em até 88% dos pacientes pela USG; no entanto, essa taxa pode baixar a menos de 70% caso haja interposição gasosa intestinal, ascite importante ou em pacientes obesos<sup>14</sup>.



**Figura 8.** Exemplos de circulação colateral à USG. (**A**) Veia gástrica esquerda dilatada (cursores). (**B**) Veias gástricas curtas adjacentes ao hilo esplênico (seta). (**C**) Circulação colateral retroperitoneal (seta), com mapeamento a cores (**D**).

A drenagem normal da porção distal do esôfago, junção esôfago-gástrica e fundo gástrico é feita pelas veias gástrica esquerda e gástricas curtas, as quais raramente são visualizadas em indivíduos saudáveis. Nos pacientes com hipertensão portal, a veia gástrica esquerda pode ser identificada em 65 a 90% dos casos e as veias gástricas curtas em 10%. A primeira se localiza em um plano longitudinal, ligeiramente oblíquo, posterior ao lobo esquerdo do fígado, dirigindose da junção esôfago-gástrica para drenar na veia porta. As veias gástricas curtas podem ser identificadas em imagens utilizando-se a janela esplênica, com o paciente em decúbito oblíquo posterior direito, estendendo-se desde o fundo e grande curvatura gástrica até o hilo esplênico<sup>14</sup>.

Li e cols.<sup>30</sup> observaram correlação direta entre o calibre da veia gástrica esquerda e o calibre das varizes esofagianas, sendo que o sangramento foi mais freqüente nos pacientes com veia gástrica esquerda maior que 6mm. No entanto, seu uso como parâmetro ultra-sonográfico é limitado, devido a difícil identificação da veia gástrica esquerda pelo método.

A veia umbilical pode ser identificada no corte longitudinal oblíquo do epigástrio, assim como em um corte transverso ao nível do ligamento falciforme. Segue desde o ramo esquerdo da veia porta até a região umbilical, para posteriormente drenar na veia epigástrica inferior, e esta por sua vez na veia ilíaca externa. A recanalização da veia umbilical, bem como sua extensão extra-hepática e fluxo hepatofugal, são melhor avaliados com o EDC e demonstram o seu efeito "shunt" descompressivo<sup>14</sup>.

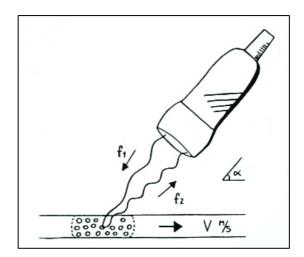
As colaterais esplenorrenais, vistas em somente 10% a 20% dos casos, surgem como vasos tortuosos desde o hilo esplênico até o hilo renal esquerdo, onde se anastomosam com a veia renal ipsilateral. Menos freqüentemente, podem ser visualizadas as colaterais provenientes do hilo esplênico, que seguem pelo polo inferior do baço para se anastomosarem com as veias lombares no retroperitônio<sup>14</sup>.

O comprimento do baço é outro aspecto bem avaliado à USG, considerando-se 12cm o seu limite máximo no adulto. Porém, a correlação entre esplenomegalia e hipertensão portal é, ainda, assunto controverso, visto que ela ocorre na maioria, porém não em todos os pacientes com hipertensão portal. Está presente em pelo menos 40% dos casos, sobretudo em pacientes nos quais a circulação colateral não é eficaz em descomprimir o território espleno-portal 17,38. No entanto, não foi encontrada correlação direta entre o tamanho do baço e o aumento da pressão portal e dados conflitantes têm sido descritos quanto ao tamanho do baço e o calibre de varizes esofagianas 39. Um possível fator complicador é a presença de diversas formas de mensuração da esplenomegalia, por conta das várias formas de crescimento do órgão, o que leva a uma falta de consenso e dificuldade de se estabelecer alterações 25.

Em outro estudo<sup>26</sup>, o achado de estruturas lineares ecogênicas no parênquima esplênico – relacionadas à dilatação de seios venosos – foi capaz de diferenciar a esplonemegalia por hipertensão portal das outras causas de esplenomegalia, com sensibilidade e especificidade de 85 e 77%, respectivamente.

## 2.3.2 – O efeito Doppler

Quando um feixe ultra-sonográfico incide sobre um objeto em movimento, como a superfície de uma hemácia, por exemplo, existe uma diferença entre a freqüência do feixe sonoro incidente (f1) e a freqüência do feixe refletido (f2). Se o objeto em questão, no caso a hemácia, estiver se aproximando da fonte sonora (transdutor), as ondas refletidas estarão mais comprimidas e, portanto, com freqüência maior. Por outro lado, se a hemácia estiver se afastando do transdutor, as ondas refletidas tornar-se-ão mais alargadas, com freqüência menor. Denominamos de frequência Doppler a diferença entre estas duas frequências (f2 – f1), estando a mesma diretamente relacionada com a direção e a velocidade do objeto em movimento<sup>27</sup> (figura 9).



**Figura 9**. Um feixe ultra-sonográfico emitido com freqüência f1 atinge uma hemácia em movimento, com ângulo α. O feixe retorna ao transdutor com uma freqüência f2. A freqüência Doppler (f2- f1) está diretamente relacionada com a velocidade e direção da hemácia. Adaptado de Kok T e cols.<sup>27</sup>. The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. Scand J Gastroenterol 1999; 230:82-8.

O efeito Doppler acontece no dia-a-dia, sem que nós o percebamos. Ele explica, por exemplo, a diferença nos tons de uma sirene de ambulância à medida que ela passa por um observador. As freqüências sonoras, e, portanto, os tons, são distintos, dependendo se a ambulância se aproxima ou se afasta do observador. Este mesmo fenômeno permite estimar a velocidade dos automóveis por meio de sistemas de radares policiais<sup>53</sup>.

Na USG diagnóstica, a freqüência Doppler, proveniente das hemácias em movimento, é usada para detectar e mensurar o fluxo sanguíneo. Pode ser calculada pela equação:

$$f_D = \frac{2 f1}{c} \times V \times \cos \alpha$$

onde  $\mathbf{f}_D$  é a frequência Doppler,  $\mathbf{f}\mathbf{1}$  é a freqüência do transdutor,  $\mathbf{c}$  é a velocidade do som nos tecidos, e  $\mathbf{V}$  a velocidade de fluxo sanguíneo. A equação pode ser rearrumada de modo a fornecer a velocidade da hemácia:

$$V = \frac{f_D c}{2 f1 cos \alpha}$$

A freqüência Doppler geralmente se encontra na faixa audível (100-15000 Hz); assim, além de observarmos o sinal Doppler no monitor, podemos também ouví-lo. O sinal Doppler pode ser mostrado como uma curva tempo-velocidade (modo Doppler pulsado), a qual apresenta uma determinada característica para cada componente da vascularização hepática. Outro modo de visualização é o Doppler colorido, no qual a velocidade e direção do fluxo sanguíneo são traduzidos por cores, o que facilita a identificação das estruturas vasculares. Nos aparelhos modernos, obtemos imagens simultâneas do Doppler pulsado e colorido (figura 10)<sup>27</sup>.



**Figura 10.** Imagens simultâneas de Doppler pulsado e colorido da artéria hepática.

#### 2.3.3- O eco Doppler colorido (EDC)

### Veias Hepáticas

Um dos parâmetros avaliados pelo EDC é o fluxo nas veias hepáticas. O padrão espectral normal ao EDC é trifásico, com duas ondas negativas (correspondendo à diástole atrial e ventricular) e uma onda positiva (sístole atrial). Esta influência do ciclo cardíaco é transmitida através da veia cava inferior. A interposição do parênquima hepático impede que este padrão de fluxo trifásico seja transmitido ao eixo esplenoportal e veia mesentérica superior, cujos padrões espectrais são planos ou monofásicos. Nos cirróticos, o padrão espectral é majoritariamente trifásico (figura 11), porém, com o agravamento da hepatopatia, as veias hepáticas podem adotar um padrão bifásico ou, até mesmo, monofásico, semelhante ao fluxo portal. Acredita-se que o efeito compressivo exercido pela fibrose hepática sobre estes vasos seria o responsável por estas alterações<sup>8,14</sup>. Um

estudo recente demonstrou correlação direta entre a presença de anormalidades no espectro da veia hepática e o aumento da pressão portal (GPVH)<sup>1</sup>.

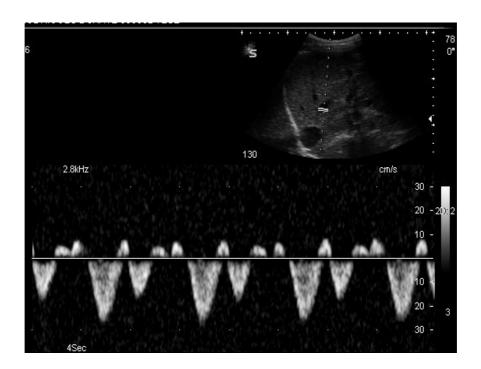
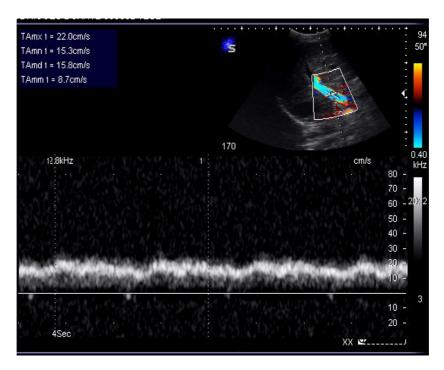


Figura 11. Exemplo de padrão espectral normal (trifásico) da veia hepática.

## Velocidade média da veia porta (VVP)

A veia porta normal apresenta fluxo contínuo, hepatopetal (anterógrado), com velocidade média de  $15.9 \pm 2.8$ cm/s, segundo lwao e cols.<sup>24</sup>. Durante a inspiração, há leve diminuição do fluxo sanguíneo e alterações fásicas de fluxo podem ser percebidas, relacionadas ao ciclo cardíaco (figura 12)<sup>27</sup>.



**Figura 12.** Curva espectral da veia porta, com velocidade normal (veloc. média=15,8 cm/s e veloc. máxima=22,0 cm/s).

A cirrose avançada pode levar a um estágio intermediário de fluxo alternado (*to-and-fro*) na veia porta, precedendo o fluxo retrógrado, achado não obstante pouco freqüente, em apenas 3,1% dos cirróticos. O desenvolvimento de vasos colaterais, ao descomprimir o território esplenoportal, impede em grande parte o aparecimento de fluxo hepatofugal<sup>27</sup>.

A respeito da trombose de veia porta, o emprego do EDC aumenta a eficácia da USG convencional no diagnóstico, ao constatar a ausência de fluxo, fluxo turbulento que não preenche toda a luz do vaso, ou múltiplos pequenos vasos tortuosos com fluxo lentificado, na topografia da veia porta original, caracterizando transformação cavernomatosa da veia porta<sup>14</sup>.

A medida da velocidade média de fluxo da veia porta (VVP) se mostrou como um indicador consistente de hipertensão portal, estando diminuída em pacientes com hipertensão portal em comparação com indivíduos saudáveis 19,24,28,58. Entretanto, notam-se, em ambos os grupos, variações dos valores absolutos de velocidade descritos na literatura. Erros de mensuração pelo Doppler, variação intra e inter-observador, diferentes populações estudadas, bem

como diferentes equipamentos e métodos usados para calcular a VVP, todas essas variáveis podem explicar as variações da velocidade encontradas na literatura<sup>27,44</sup>.

Alguns estudos procuraram demonstrar a correlação da VVP com a gravidade clínica da hipertensão portal<sup>24,28,51</sup>. Kuo e cols.<sup>28</sup>, determinando um ponto de corte de velocidade de 15 cm/seg, obtiveram acurácias de 67,8%, 62,2%, 67,8% e 73,5% para a predição de ascite maciça, gravidade de varizes, classe Child C e mortalidade, respectivamente.

## Volume de fluxo da veia porta (FVP)

O fluxo portal (VVP x área seccional da veia porta) em sujeitos sadios oscila entre 750 a 1180ml/min. Em pacientes cirróticos, o fluxo portal costuma diminuir, conforme a piora da função hepática e com o grau de varizes esofagianas. No entanto, o fluxo sanguíneo portal é influenciado por diversos fatores, tais como mudanças posturais durante o exame, fase da respiração, intervalo entre refeições, exercício, débito cardíaco, bem como erros na sua mensuração (ex: uma diferença de 1mm na medida do diâmetro do vaso pode levar a variações de fluxo de 22 a 51%). O fluxo nesses pacientes também pode ser normal, causado pelo aumento do influxo sanguíneo portal, proveniente dos órgãos abdominais, principalmente pelo baço aumentado<sup>14,27</sup>.

Além disso, o fluxo portal pode variar com a presença de circulação colateral. Por exemplo, a presença de veia umbilical patente e dilatada pode causar aumento do fluxo, enquanto que uma redução pode ser encontrada na presença de colaterais esplenorrenais<sup>14</sup>.

## Índice de Congestão (IC)

O Índice de Congestão (IC), descrito pela primeira vez por Moriyasu e cols.<sup>35</sup>, consiste na área seccional da veia porta dividida pela velocidade média de fluxo da mesma. Este índice reúne em apenas uma medida, dois efeitos que

ocorrem na hipertensão portal, que são o aumento do calibre da veia porta e a diminuição da velocidade de fluxo. Segundo esses autores, o valor do índice foi 2,5 vezes maior em pacientes com hipertensão portal do que em controles  $(0,180 \pm 0,107 \text{ cm.s vs. } 0,070 \pm 0,029 \text{ cm.s})$ .

### Índices de impedância das artérias hepática e esplênica

Recentemente, a exploração das artérias esplâncnicas tem contribuído com novas informações acerca da hipertensão portal, mostrando aumento dos índices de impedância das artérias hepática e esplênica nesses pacientes<sup>6,41,46</sup>.

Os índices de impedância – resistência (IR) e pulsatilidade (IP) - cujas fórmulas são demonstradas abaixo, são derivados do espectro Doppler e permitem uma estimativa indireta da resistência vascular em sistemas complacentes com fluxo pulsátil, como por exemplo, os vasos sanguíneos (figura 13). A diferença entre os índices - IR e IP - está na avaliação da velocidade média para o cálculo do IP, o que provavelmente torna este índice mais sensível para detectar anormalidades da curva espectral<sup>7</sup>.

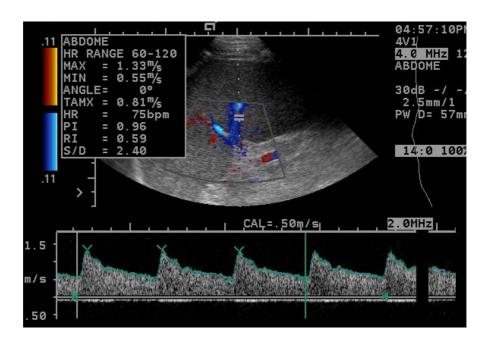
Índice de resistência (IR) = <u>VPS – VDF</u>

VPS

Índice de pulsatilidade (IP) =  $\underline{VPS - VDF}$ 

VM

VPS=velocidade de pico sistólica; VDF=velocidade diastólica final; VM=velocidade média



**Figura 13 –** Cálculo do IR e IP da artéria esplênica utilizando o traçado automático. O volume de amostra foi posicionado no centro de um ramo arterial intraparenquimatoso e a curva espectral registrada, mostrando IR=0,59 e IP=0,96.

O mecanismo pelo qual ocorrem alterações nos índices de impedância da artéria hepática ainda é assunto em debate, porém acredita-se ser atribuído à distorção arquitetural hepática. Os vários componentes histológicos da inflamação hepática crônica poderiam teoricamente afetar a circulação arterial, por meio de citocinas inflamatórias e desarranjo anatômico<sup>41</sup>.

Sacerdoti e cols. Mostraram aumento dos índices de impedância nos cirróticos (IR=0,71  $\pm$  0,07; IP=1,30  $\pm$  0,29) em comparação com indivíduos saudáveis (IR=0,59  $\pm$  0,04; IP=0,89  $\pm$  0,09). Deve-se ressaltar, no entanto, que os índices de impedância da artéria hepática sofrem influências de idade e do estado pós-prandial, podendo também estar aumentados na hepatite crônica 15,41.

Alguns autores demonstraram uma relação direta dos índices de impedância da artéria esplênica com a resistência vascular portal, um dos determinantes – junto com o fluxo portal – da pressão do sistema porta (pressão = fluxo x resistência)<sup>6,7,39,40</sup>.

Bolognesi e cols. mostraram que os índices de impedância da artéria esplênica estavam aumentados nos cirróticos (IR=0,64 ± 0,08 e IP=1,03 ± 0,24) em relação ao grupo controle (IR=0,51 ± 0,05 e IP=0,72 ± 0,11) e que, nos pacientes com quadros mais graves de hipertensão portal – aqueles com trombose de veia porta ou com fluxo portal hepatofugal – esses valores eram ainda maiores que nos pacientes-controle, sendo portanto estes índices indicadores do quadro hipertensivo portal do paciente. Observou-se também que, nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos para a descompressão do sistema portal e naqueles submetidos a transplante hepático, os índices de impedância reduziam imediatamente a valores próximos à normalidade, refletindo a redução da resistência vascular portal nesses pacientes

Uma possível explicação para esta sensibilidade dos índices de impedância da artéria esplênica à hemodinâmica portal seria a peculiar circulação venosa esplênica. O baço apresenta uma circulação venosa diferente de qualquer outro órgão, manifestada pela presença da polpa vermelha. Na esplenomegalia por hipertensão portal, há acúmulo de hemácias nos sinusóides e cordões dilatados da polpa. É possível que a presença e estrutura da polpa vermelha tornem os índices de impedância sensíveis à hemodinâmica venosa e que a congestão da polpa vermelha seja a responsável pela diminuição da velocidade diastólica arterial, ocasionando o aumento dos índices de impedância<sup>6,7</sup>.

Em outro estudo mais recente de Bolognesi e cols.<sup>6</sup>, foi desenvolvida uma fórmula para o cálculo da pressão portal estimada (PPE), utilizando parâmetros do EDC, como o IP da artéria esplênica (que mostrou correlação com a resistência vascular portal) e o fluxo portal.

### PPE= (0,066 x IP<sub>espl</sub> - 0,044) x fluxo portal

IP<sub>espl</sub>= IP da artéria esplênica

Esse novo parâmetro do EDC mostrou correlação significativa com a medida direta da pressão portal e obteve boa acurácia na predição de hipertensão portal leve (16mmHg) ou grave (≥16mmHg), com sensibilidade de 82% e especificidade de 70%.

Os índices de impedância da artéria esplênica também se mostraram úteis na diferenciação da esplenomegalia por hipertensão portal das outras causas de esplenomegalia, como por exemplo, as desordens hematológicas. O IR da artéria esplênica foi significativamente maior nos pacientes com hipertensão portal (0,63), sendo que nos outros pacientes com esplenomegalia e sem hipertensão portal, o índice variou entre 0,53 e 0,56<sup>39</sup>.

## Índices de impedância das artérias renais

Um estudo recente<sup>4</sup> demonstrou correlação direta dos índices de impedância das artérias renais interlobares com a medida direta da pressão portal. Por mecanismos ainda não inteiramente elucidados, o aumento da pressão portal induz vasoconstricção renal – o chamado reflexo hepatorrenal – determinando aumento dos índices. Neste trabalho, esses índices também ajudaram a prever a presença de varizes esofagianas.

## 3- PACIENTES, MATERIAL E MÉTODO

Foi realizado um estudo prospectivo, entre 2004 e 2006, com 88 pacientes, incluindo 67 pacientes com cirrose hepática (36 homens e 31 mulheres; média de idade de  $51.2\pm13.4$  anos) e 21 pacientes com hepatite crônica (12 homens e 9 mulheres; média de idade de  $51.4\pm8.8$  anos) , atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, e consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes.

O diagnóstico de cirrose foi estabelecido por meio de biópsia hepática, ou, na ausência desta, por detecção de varizes esofagianas à endoscopia ou por avaliação clínico-laboratorial. O diagnóstico de hepatite crônica foi obtido por meio de biópsia hepática.

Foram excluídos os pacientes submetidos a tratamento prévio das varizes com ligadura elástica e/ou escleroterapia, bem como pacientes portadores de condições que alterem a hemodinâmica do sistema porta, como carcinoma hepatocelular, trombose de veia porta, fluxo portal hepatofugal ou alternado. Foram igualmente excluídos os pacientes cirróticos com endoscopia realizada há mais de 6 meses e os pacientes com hepatite crônica com biópsia realizada há mais de 12 meses.

Pacientes em uso de propranolol com o objetivo de reduzir a pressão portal foram orientados a suspender o medicamento uma semana antes do exame de ultra-sonografia, para evitar possíveis alterações na hemodinâmica portal.

Os 21 pacientes com hepatite crônica apresentavam infecção pelo vírus C. A etiologia da cirrose foi infecção pelo vírus C em 38 pacientes, criptogênica em 6, álcool em 5, hepatite auto-imune em 5, doença colestática em 5, álcool + vírus C em 4, infecção pelo vírus B em 3 e álcool + vírus B em 1 paciente.

Os 67 pacientes com cirrose hepática foram submetidos à EDA, com o objetivo de avaliar a presença de varizes esofagianas, bem como seu calibre, segundo a classificação de Beppu<sup>3</sup> em: F1 (pequeno calibre), F2 (médio calibre) e

F3 (grosso calibre). Os pacientes que apresentaram varizes incipientes, isto é, varizes que ainda não se exteriorizaram e que desaparecem com a insuflação do esôfago, foram incluídos no grupo sem varizes esofagianas. Para efeito de cálculo estatístico, os pacientes com varizes de médio e grosso calibre foram incluídos em um grupo único.

Os 88 pacientes foram submetidos à USG com EDC, após um período de jejum de no mínimo 8 horas. Os equipamentos de ultra-sonografia utilizados foram: Acuson Aspen e Sonoline G-50 (Siemens®), com transdutor convexo multifreqüencial. Todos os exames foram realizados por 2 examinadores experientes e as dúvidas resolvidas por consenso. Ambos os examinadores desconheciam o resultado da endoscopia nos pacientes cirróticos.

Os parâmetros da USG com EDC utilizados foram: calibre e área seccional da veia porta (cal. VP e área VP), comprimento do baço, identificação de colaterais portossistêmicas, velocidade média de fluxo da veia porta (VVP), volume de fluxo da veia porta (FVP), índice de congestão (IC), índices de resistência e pulsatilidade das artérias hepática (IRAH e IPAH) e esplênica (IRAE e IPAE), padrão espectral das veias hepáticas, bem como a pressão portal estimada (PPE), descrita por Bolognesi e cols.<sup>3</sup>.

O calibre e área seccional da veia porta foram medidos em inspiração profunda, por abordagem subcostal, próximo ao hilo hepático, no ponto de cruzamento com a artéria hepática. A medida da velocidade média da veia porta foi realizada por abordagem intercostal, no final da expiração, sendo o volume de amostra posicionado no centro do vaso, em sua porção extra-hepática, considerando o ponto de maior sinal Doppler no mapa colorido. O ângulo de insonação foi sempre inferior a 60° e os valores de velocidade média foram obtidos pelo *software* do aparelho, tomando-se um intervalo da curva espectral de pelo menos 3 segundos. O índice de congestão foi calculado segundo descrição de Moriyasu e cols. 35 como área seccional da VP dividida pela VVP. A pressão portal estimada foi calculada de acordo com a fórmula: PPE= (0,066 x IPAE - 0,044) x FVP.

A análise espectral da artéria hepática foi obtida logo após sua entrada no parênquima hepático, por abordagem intercostal, com respiração suspensa. A análise espectral da artéria esplênica foi obtida por abordagem intercostal esquerda, com o paciente em decúbito oblíquo posterior direito, com ampliação da imagem do parênquima esplênico, para melhor avaliação dos ramos da artéria esplênica. Foram insonados os ramos intraparenquimatosos, durante respiração suspensa. Os índices de impedância das artérias hepática e esplênica foram obtidos pelo software do aparelho, considerando-se a média dos valores obtidos de pelo menos três curvas espectrais.

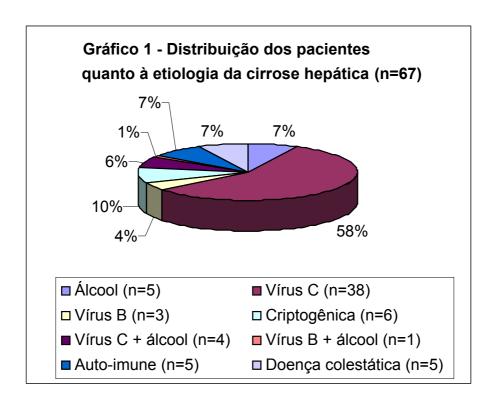
Foram realizadas comparações dos parâmetros da USG com EDC entre os grupos com hepatite crônica (considerado grupo controle) e cirrose, bem como quanto à presença e calibre de varizes esofagianas. O tratamento estatístico incluiu:

- a) Médias aritméticas, desvios padrões, medianas, valor mínimo e valor máximo;
- b) Distribuições de freqüências simples e percentuais;
- c) Teste "F" de Snedecor, em análise de variância (ANOVA), para comparação das médias aritméticas de 3 ou mais grupos em relação as variáveis do estudo;
- d) Teste de Bonferroni, quando o valor de "F" foi significativo para confronto das médias aritméticas;
- e) Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (H), para comparação dos valores de 3 ou mais grupos , nas variáveis que apresentaram grande variabilidade nos seus valores;
- f) Teste "t" de Student para comparação de 2 médias aritméticas.
- g) Teste não-paramétrico de Mann-Whitney (U\*) para comparação de 2
   grupos que apresentaram grande variabilidade nos seus valores;
  - Adotou-se o nível de significância de 5% de probabilidade (p≤ 0.05).

## **4- RESULTADOS**

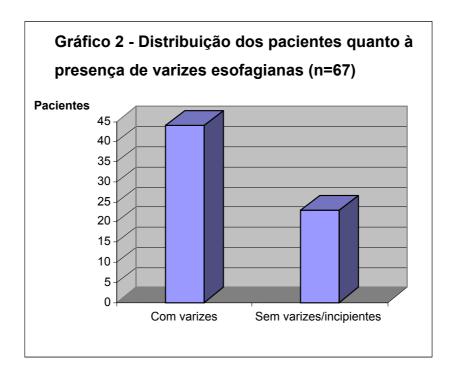
### 4.1 – Distribuição dos pacientes quanto à etiologia da cirrose hepática

A etiologia da cirrose foi infecção pelo vírus C em 38 pacientes (58%), criptogênica em 6 (10%), álcool em 5 (7%), hepatite auto-imune em 5 (7%), doença colestática em 5 (7%), álcool + vírus C em 4 (6%), infecção pelo vírus B em 3 (4%) e álcool + vírus B em 1 paciente (1%) (gráfico 1).

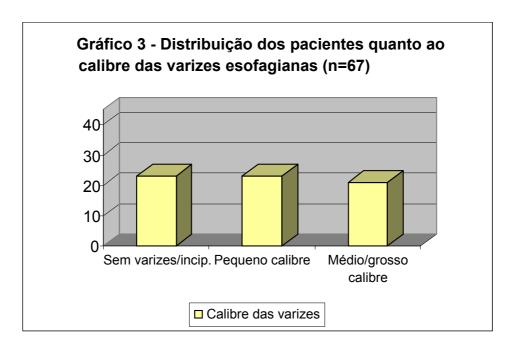


# 4.2 – Distribuição dos pacientes com cirrose hepática quanto à presença e calibre de varizes esofagianas

Quanto à presença de varizes esofagianas, 44 pacientes (65%) apresentaram varizes à endoscopia e em 23 pacientes (35%) a endoscopia foi normal ou demonstrou apenas varizes incipientes (gráfico 2).



Dentre os que apresentaram varizes à endoscopia, 21 pacientes (47%) apresentaram varizes de médio/grosso calibre e 23 (53%) apresentaram varizes de pequeno calibre (gráfico 3).



## 4.3 – Comparação dos parâmetros da USG com EDC entre os pacientes com hepatite crônica e cirrose

A comparação dos parâmetros da USG e EDC entre os grupos com hepatite crônica e cirrose é mostrada na tabela 3.

Tabela 3 - Médias, desvios padrões (DP), medianas (Me), valores mínimos (Mín) e máximos (Máx) das variáveis entre os grupos Hepatite Crônica (n=21) e Cirrose (n=67)

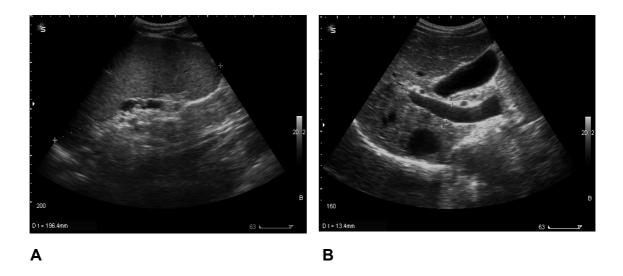
,		Ci	rróticos				He	patite Crô	nica		
VARIÁVEIS	Média	DP	Me	Mín	Máx	Média	DP	Me	Mín	Máx	Teste (p)
Cal.VP (mm)	12.03	2.02	12.0	7.6	17.1	11.11	1.34	11.30	8.0	13.80	t=1.95 (p=0.054)*
Área VP(mm²)	1.02	0.29	0.92	0.45	1.95	0.98	0.23	1.0	0.50	1.49	T=0.58 (p=0.566)n.s
VVP (cm/s)	13.55	4.24	12.80	5.0	31.0	16.27	3.64	16.60	8.0	22.86	U*=3.0 (P=0.003)**
FVP (ml/min)	831.55	339.96	772.80	198	1755	971.87	343.45	884.16	373.79	1713.22	U*=1.82 (p=0.063)n.s.
IRAH	0.75	0.09	0.74	0.59	1.0	0.66	0.07	0.66	0.57	0.78	T=4.02 (p=0.000)**
IPAH	1.63	0.68	1.47	0.99	4.12	1.18	0.33	1.09	0.83	2.23	U*=3.73 (p=0.000)**
IRAE	0.63	0.08	0.62	0.50	0.80	0.58	0.06	0.59	0.48	0.67	T=2.64 (p=0.010)**
IPAE	1.04	0.21	0.98	0.74	1.53	0.89	0.15	0.88	0.67	1.15	T=3.03 (p=0.003)**
Baço (cm)	14.15	3.63	14.0	8.10	23.80	10.72	1.83	10.60	7.50	15.80	T=3.96 (p=0.000)**
IC (cm.s)	0.08	0.03	0.08	0.02	0.17	0.06	0.02	0.06	0.03	0.10	T=2.85 (p=0.005)**
PPE	19.24	12.56	15.89	3.30	57.35	13.90	9.99	12.24	0.26	32.85	U*=1.40 (p=0.161)n.s.

n.s. – não significativo

<sup>\* -</sup> significativo a nível de 5%

<sup>\*\* -</sup> significativo a nível de 1%

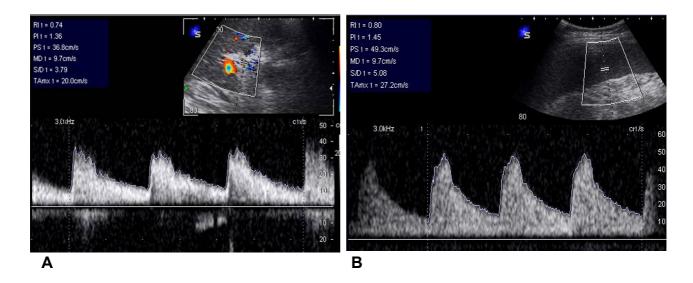
Houve aumento significativo do calibre da veia porta, bem como do comprimento do baço, no grupo com cirrose (cal. VP=  $12,03 \pm 2,02$ mm; baço=  $14,15 \pm 3,63$ cm) em comparação com os pacientes com hepatite crônica (diam. VP=  $11,11 \pm 1,34$ mm; baço=  $10,72 \pm 1,83$ cm) (figura 14).



**Figura 14.** Paciente com cirrose, apresentando aumento do baço (**A**) e do calibre da veia porta (**B**), os quais medem 19,6cm e 13,4mm, respectivamente.

Não houve diferença significativa quanto à área da veia porta no grupo com cirrose (área VP=1,02  $\pm$  0,29cm²) em comparação com o grupo com hepatite crônica (área VP=0,98  $\pm$  0,23cm²).

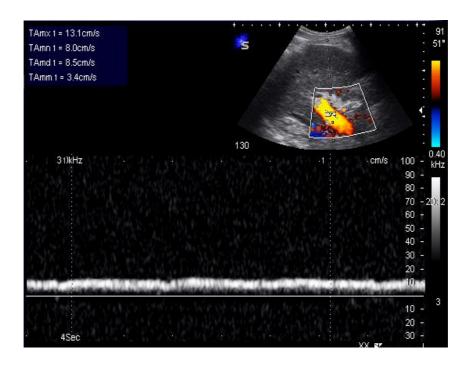
Em relação aos parâmetros do EDC, houve aumento significativo do IR e IP das artérias hepática e esplênica no grupo com cirrose (IRAH=  $0.75 \pm 0.09$ ; IPAH=  $1.63 \pm 0.68$ ; IRAE= $0.63 \pm 0.08$ ; IPAE= $1.04 \pm 0.21$ ) em comparação com o grupo hepatite crônica (IRAH= $0.66 \pm 0.07$ ; IPAH=  $1.18 \pm 0.33$ ; IRAE= $0.58 \pm 0.06$ ; IPAE= $0.89 \pm 0.15$ ) (figura 15).



**Figura 15.** Exemplos de curvas espectrais das artérias hepática (**A**) e esplênica (**B**) em pacientes com cirrose, mostrando aumento dos índices de impedância. Artéria hepática: IR=0,74; IP=1,36. Artéria esplênica: IR=0,80; IP=1,45.

Houve também aumento significativo do IC no grupo com cirrose (IC=0,08  $\pm$  0,03cm.s) em relação ao grupo com hepatite crônica (IC=0,06  $\pm$  0,02cm.s).

Observou-se ainda VVP reduzida nos pacientes com cirrose (VVP= 13,55 ± 4,24cm/s) em comparação com o grupo de hepatite crônica (VVP= 16,27 ± 3,64cm/s) (figura 16).



**Figura 16.** Velocidade média de fluxo da veia porta diminuída (8,5 cm/s) em paciente com cirrose hepática.

Não houve diferença significativa do FVP e da PPE no grupo dos cirróticos (FVP=  $831,55 \pm 339,96$ ml/min; PPE= $19,24 \pm 12,56$ ) em comparação com o de hepatite crônica (FVP=  $971,87 \pm 343,45$ ml/min; PPE=  $13,90 \pm 9,99$ ).

O padrão espectral alterado nas veias hepáticas (bifásico / monofásico) ocorreu em 22 (33,8%) de 65 pacientes cirróticos. Em 2 pacientes cirróticos, não foi obtida classificação. Nenhum dos 21 pacientes com hepatite crônica apresentou padrão espectral alterado.

### 4.4 – Comparação dos parâmetros da USG com EDC quanto à presença e calibre de varizes esofagianas.

A comparação dos parâmetros da USG com EDC entre os grupos com e sem varizes e entre os grupos com varizes de pequeno e médio/grosso calibre é mostrada nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Médias, desvios padrões (DP), medianas (Me), valores mínimos (Mín) e máximos (Máx) das variáveis entre os pacientes cirróticos com varizes (n=44) e sem varizes esofagianas (n=23)

		Cirrótico	os com v	arizes			Cirrótic		_		
VARIÁVEIS	Média	DP	Me	Mín	Máx	Média	DP	Me	Mín	Máx	Teste (p)
Cal.VP (mm)	12.35	2.10	12.0	7.6	17.1	11.42	1.73	11.30	8.30	16.30	t=1.82 (p=0.074)n.s.
Área VP(mm²)	1.07	0.31	0.95	0.45	1.95	0.94	0.23	0.88	0.54	1.58	t=1.76 (p=0.082)n.s.
VVP (cm/s)	14.01	4.67	12.90	5.0	31.0	12.72	3.23	12.40	6.90	21.0	U*=0.87 (p=0.384)n.s.
FVP (ml/min)	891.68	361.86	838.77	198	1755	721.75	269.56	657.89	294.84	1260	U*=1.83 (p=0.067)n.s.
IRAH	0.75	0.09	0.74	0.59	1.0	0.76	0.08	0.75	0.63	1.0	t =0.45 (p=0.657)n.s.
IPAH	1.63	0.75	1.41	0.99	4.12	1.61	0.53	1.50	1.01	3.46	U*=0.99 (p=0.321)n.s.
IRAE	0.63	0.08	0.60	0.50	0.80	0.65	0.07	0.65	0.53	0.77	t=1.01 (p=0.315)n.s.
IPAE	1.02	0.21	0.96	0.75	1.53	1.06	0.20	1.05	0.74	1.50	t=0.75 (p=0.456)n.s.
Baço (cm)	14.99	3.54	14.70	8.10	23.80	12.57	3.32	12.20	8.20	19.60	t=2.70 (p=0.009)**
IC (cm.s)	0.08	0.03	0.08	0.02	0.17	0.08	0.03	0.07	0.04	0.14	t=0.01 (p=0.999)n.s.
PPE	19.81	12.60	18.14	3.30	50.19	18.23	12.41	15.47	4.37	57.35	U*=0.43 (p=0.664)n.s.

n.s. – não significativo

<sup>\*\* -</sup> significativo a nível de 1%

Tabela 5 - Médias, desvios padrões (DP), medianas (Me), valores mínimos (Mín) e máximos (Máx) das variáveis entre os pacientes cirróticos com varizes de pequeno calibre (n=23) e médio/grosso calibre (n=21)

	Va	rizes de	pequeno	calib	·e	Va	rizes de	médio/gr	osso cal	ibre	
VARIÁVEIS	Média	DP	Me	Mín	Máx	Média	DP	Me	Mín	Máx	Teste (p)
Cal.VP (mm)	12.12	2.05	12.0	7.6	17.1	12.61	2.18	12.30	8.2	17.0	t=0.76 (p=0.452) n.s.
Área VP(mm²)	1.06	0.32	0.98	0.45	1.95	1.08	0.31	0.94	0.66	1.72	T=0.21 (p=0.837) n.s.
VVP (cm/s)	13.0	3.61	12.45	5.0	19.2	15.13	5.49	13.75	8.5	31.0	U*=1.09 (p=0.273) n.s
FVP (ml/min)	835.84	371.20	794.70	198	1755	953.09	350.28	924.75	448.80	1620.24	U*=1.15 (p=0.252) n.s.
IRAH	0.75	0.09	0.75	0.59	1.0	0.75	0.09	0.73	0.63	1.0	t =0.01 (p=0.999) n.s.
IPAH	1.56	0.64	1.46	0.99	4.04	1.72	0.87	1.36	1.03	4.12	U*=0.04 (p=0.969) n.s.
IRAE	0.64	0.08	0.63	0.50	0.80	0.61	0.08	0.58	0.52	0.78	t = 1.24 (p=0.221) n.s.
IPAE	1.07	0.21	1.04	0.75	1.45	0.98	0.21	0.89	0.75	1.53	t = 1.40 (p=0.168) n.s.
Baço (cm)	13.41	3.11	12.90	8.1	21.30	16.81	3.17	16.20	10.7	23.80	t = 3.54 (p=0.001)**
IC (cm.s)	0.09	0.03	0.08	0.02	0.13	0.08	0.03	0.08	0.02	0.17	t = 1.08 (p=0.287) n.s.
PPE	22.03	15.58	19.07	3.30	50.19	17.48	8.69	16.59	6.52	44.64	U* 0.48 (p=0.664) n.s.

n.s. – não significativo

<sup>\*\* -</sup> significativo a nível de 1%

Observou-se aumento significativo do comprimento do baço nos pacientes com varizes esofagianas (baço=14,99  $\pm$  3,54cm) em comparação com os pacientes sem varizes (baço=12,57  $\pm$  3,32cm) (figura 17). Este aumento foi também significativo nos pacientes com varizes de médio/grosso calibre (baço=16,81  $\pm$  3,17cm) em comparação com o grupo com varizes de pequeno calibre (baço=13,41  $\pm$  3,11cm).



**Figura 17.** Paciente com varizes esofagianas de médio/grosso calibre e comprimento de baço de 15,6cm.

Quando são comparados os 3 grupos juntos - sem varizes, pequeno calibre e médio/grosso calibre - observa-se que a diferença significativa ocorre entre os grupos sem varizes e médio/grosso calibre e entre os grupos pequeno calibre e médio/grosso calibre, porém não entre sem varizes e pequeno calibre (tabela 6).

Tabela 6 – Comparação das variáveis entre os pacientes cirróticos: sem varizes (n=23), com varizes de pequeno calibre (n=23) e varizes de médio/grosso calibre (n=21)

Variáveis	Teste (p)				
Cal. VP	F =1.96 (p=0.149)n.s				
Área VP	F =1.53 (p=0.224)n.s				
VVP	H = 1.97(p=0.373)n.s				
FVP	H =4.69(p=0.096)n.s				
IR da AH	F = 0.10(p=0.905)n.s				
IP da AH	H = 0.97(p=0.617)n.s				
IR da AE	F = 1.60(p=0.210)n.s				
IP da AE	F = 1.22(p=0.301)n.s				
Baço	F = 10.31 (p=0.000)**				
IC	F = 0.81(p= 0.450)n.s				
PPE	H = 0.36(p=0.835)n.s				

F – Teste "F" de Snedecor, (ANOVA).

Não houve diferença significativa do calibre e área da veia porta quanto à presença e calibre de varizes esofagianas.

Também não houve diferença significativa dos parâmetros do EDC (VVP, FVP, IC, PPE, IR e IP das artérias hepática e esplênica) entre os dois grupos.

H – Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

<sup>\*\* -</sup> significativo a nível de 1%. Diferença entre os grupos: sem varizes e médio/grosso calibre e entre pequeno e médio/grosso calibre.

#### 4.5 – Correlação da presença de circulação colateral detectada à USG com a presença e calibre de varizes esofagianas

O achado de circulação colateral foi ligeiramente mais freqüente no grupo com varizes e também no grupo médio/grosso calibre (tabelas 7 e 8; figura 18). Esteve presente em 16 (36%) dos 44 pacientes com varizes e em 4 (17%) dos 23 pacientes sem varizes. Quanto ao calibre de varizes, foi encontrada circulação colateral em 10 (48%) dos 21 pacientes com varizes de médio/grosso calibre e em 6 (23%) dos 26 pacientes com varizes de pequeno calibre.

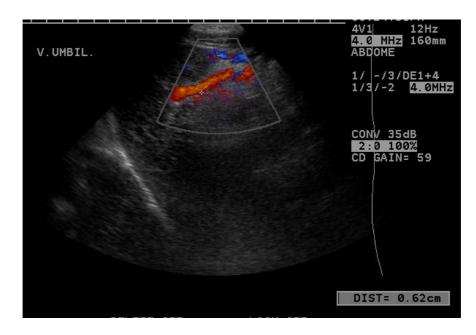
Tabela 7 - Circulação colateral vs. presença de varizes esofagianas (n=67)

VARIZES	COM CIRCUL.COL.	SEM CIRCUL.COL.	TOTAL
COM VARIZES	16 (36%)	28 (64%)	44 (100%)
SEM VARIZES	4 (17%)	19 (83%)	23 (100%)
TOTAL	20	47	67

Tabela 8 – Circulação colateral vs. calibre de varizes esofagianas (n=44)

CALIBRE	COM CIRCUL.COL.	SEM CIRCUL.COL	TOTAL
PEQUENO CALIBRE	6 (23%)	17 (77%)	23 (100%)
MÉDIO/GROSSO CALIBRE	10 (48%)	11 (52%)	21 (100%)
TOTAL	16	28	44

CIRC. COL.=CIRCULAÇÃO COLATERAL



**Figura 18.** Paciente com varizes de médio/grosso calibre, com recanalização de veia umbilical, a qual mede 6mm (cursores).

#### 4.6 – Correlação do padrão espectral das veias hepáticas com a presença e calibre de varizes esofagianas

O padrão de fluxo bi/monofásico foi mais freqüente no grupo com varizes, porém não houve diferença em relação ao calibre de varizes (tabelas 9 e 10; figura 19). O padrão bi/monofásico foi encontrado em 4 (18%) de 22 pacientes sem varizes e em 18 (42%) de 43 pacientes com varizes (dois pacientes não classificados quanto ao padrão espectral). Quanto ao calibre de varizes, o fluxo bi/monofásico esteve presente em 9 (43%) de 21 pacientes com varizes de médio/grosso calibre e em 9 (41%) de 22 pacientes com varizes de pequeno calibre.

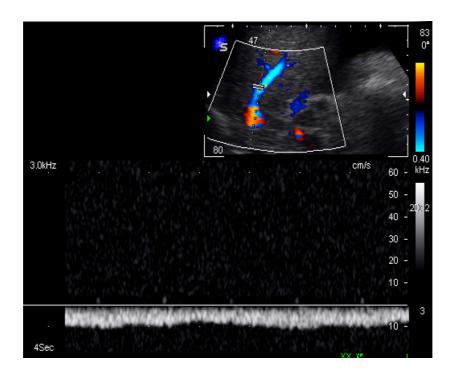
Tabela 9 – Padrão espectral de veias hepáticas vs. presença de varizes esofagianas (n=65)

VARIZES	NORMAL TRIFÁSICO	ALTERADO BI/MONOFÁSICO	TOTAL
COM VARIZES	25 (58%)	18 (42%)	43 (100%)
SEM VARIZES	18 (82%)	4 (18%)	22 (100%)
TOTAL	43	22	65

Nota: Dois pacientes cirróticos não classificados quanto ao padrão espectral das veias hepáticas

Tabela 10 – Padrão espectral de veias hepáticas vs. calibre de varizes (n=43)

CALIBRE	NORMAL TRIFÁSICO	ALTERADO BI/MONOFÁSICO	TOTAL
PEQUENO CALIBRE	13 (59%)	9 (41%)	22 (100%)
MÉDIO/GROSSO CALIBRE	12 (57%)	9 (43%)	21 (100%)
TOTAL	25	18	43



**Figura 19.** Paciente com varizes esofagianas, apresentando padrão espectral monofásico de veias hepáticas.

#### 4.7 – Comparação dos parâmetros da USG com EDC entre pacientes cirróticos com e sem circulação colateral identificada à USG.

O grupo dos cirróticos (n=67) foi subdividido em cirróticos sem (n=47) e com (n=20) circulação colateral evidenciada à USG, com o intuito de verificar possíveis alterações hemodinâmicas no sistema porta na vigência de circulação colateral extra-esofagiana.

Não houve diferenças significativas dos parâmetros estudados entre os dois grupos, à exceção do comprimento do baço, que foi maior no grupo com circulação colateral (16,67  $\pm$  3,40cm) em comparação ao grupo sem circulação colateral (13,05  $\pm$  3,18cm) (tabela 11).

Tabela 11 - Médias, desvios padrões (DP), medianas (Me), valores mínimos (Mín) e máximos (Máx) das variáveis entre os grupos sem (n=47) e com (n=20) circulação colateral identificada à USG

	Ci	rrose coi	m circ. C	olatera	al		Cirrose	sem circ.	Colatera	ıl	
VARIÁVEIS	Média	DP	Me	Mín	Máx	Média	DP	Me	Mín	Máx	Teste (P)
Cal.VP (mm)	11.44	2.34	11.0	7.6	15.1	12.25	1.91	12.0	8.30	17.10	T=1.46 (p=0.149)n.s.
Área VP(mm²)	0.95	0.28	0.91	0.45	1.63	1.05	0.30	0.94	0.54	1.95	T=1.25 (p=0.216)n.s.
VVP (cm/s)	14.28	5.71	13.75	5.0	31.0	13.27	3.55	12.70	6.90	24.3	U*=0.51 (p=0.614)n.s.
FVP (ml/min)	804.96	343.76	736.20	198	1467	841.73	341.67	772.80	294.84	1755	U*=0.34 (p=0.730)n.s.
IRAH	0.77	0.10	0.76	0.64	1.0	0.75	0.08	0.73	0.59	1.0	T =0.85 (p=0.396)n.s.
IPAH	1.81	0.88	1.56	1.04	4.12	1.55	0.57	1.46	0.99	4.04	U*=0.83 (p=0.403)n.s.
IRAE	0.62	0.08	0.59	0.50	0.78	0.64	0.07	0.63	0.53	0.80	T = 1.02 (p=0.309)n.s.
IPAE	1.01	0.23	0.94	0.74	1.53	1.05	0.20	0.99	0.79	1.50	T = 0.71 (p=0.478)n.s.
Baço (cm)	16.67	3.40	16.50	10.2	23.80	13.05	3.18	12.55	8.10	21.30	T = 4.16 (p=0.000)**
IC (cm.s)	0.08	0.03	0.08	0.02	0.13	0.08	0.03	0.08	0.03	0.17	T = 0.01 (p=0.999)n.s.
PPE	16.40	9.81	16.8	3.30	38.94	20.36	13.41	15.56	5.76	57.35	U* 0.87 (p=0.382)n.s.

n.s. – não significativo

<sup>\*\* -</sup> significativo a nível de 1%

# 4.8 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia da USG com EDC para o diagnóstico de cirrose e varizes esofagianas.

Para os parâmetros da USG com EDC que apresentaram diferença significativa entre os grupos hepatite crônica e cirrose, pontos de corte foram estabelecidos para o cálculo da sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (A) (tabela 12).

Para o diagnóstico de varizes esofagianas, foram usados os parâmetros: comprimento do baço, identificação de circulação colateral e padrão espectral bi/monofásico das veias hepáticas (tabela 13).

Tabela 12 - Sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (A) para o diagnóstico de cirrose

	S	E	VPP	VPN	Α
Cal. VP ≥ 12mm	39%	81%	86%	30%	49%
Baço > 12,0cm	70%	89%	95%	45%	74%
VVP < 15,0cm/s	62%	66%	85%	32%	68%
IRAH > 0,70	73%	73%	90%	43%	74%
IPAH > 1,25	70%	77%	91%	42%	72%
IRAE > 0,61	55%	71%	86%	33%	59%
IPAE >0,97	50%	71%	85%	31%	55%
IC > 0,07	52%	71%	85%	32%	60%
Padrão bi/monofásico	33%	100%	100%	32%	50%

Tabela 13 - Sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (A) para o diagnóstico de varizes esofagianas

	S	E	VPP	VPN	Α
Baço > 13,0cm	69%	65%	78%	53%	68%
Baço > 15cm	48%	82%	84%	46%	59%
Padrão bi/monofásico	42%	82%	82%	42%	55%
Circ. Colateral	36%	82%	80%	40%	52%

#### 5- DISCUSSÃO

As conseqüências da cirrose e hipertensão portal – principalmente o desenvolvimento de varizes esofagianas e ascite – contribuem significativamente para o aumento da morbidade e mortalidade nesses pacientes. A detecção de varizes esofagianas pela EDA, além de representar um indicador prognóstico, implica a instituição de profilaxia terapêutica para hemorragia digestiva nestes pacientes<sup>16,33</sup>.

Esse estudo procurou correlacionar parâmetros da USG em escala de cinzas e do EDC com a presença de cirrose e varizes esofagianas. Utilizou-se um grupo controle composto de pacientes com hepatite crônica, sem critérios de cirrose pela biópsia. A idéia de utilizar esse grupo – ao invés de um formado por indivíduos saudáveis - foi comparar o grupo dos cirróticos com um grupo em risco de desenvolver cirrose e, possivelmente, varizes esofagianas. Diversos trabalhos na literatura estabeleceram comparações entre pacientes com hipertensão portal e indivíduos saudáveis 19,24,58. No entanto, segundo Piscaglia e cols.40, talvez essa não seja a melhor forma de diferenciar os pacientes com doença hepática crônica quanto ao grau de hipertensão portal. Já a população com hepatite crônica é a que apresenta risco de desenvolver hipertensão portal, podendo ser alvo, no futuro, de um programa de rastreamento de varizes esofagianas.

A seguir, a discussão dos parâmetros da USG com EDC avaliados nesse estudo, correlacionando com achados da literatura.

### 5.1 – A USG com EDC na diferenciação entre hepatite crônica e cirrose hepática

Diversos autores mostraram alterações dos parâmetros da USG com EDC na cirrose e hipertensão portal, sendo que os trabalhos mais recentes têm procurado estabelecer diferenças entre hepatite crônica e cirrose<sup>20,31,38</sup>.

Neste estudo, houve diferenças significativas entre os pacientes com hepatite crônica e cirrose, considerando os seguintes parâmetros: calibre da veia porta, comprimento do baço, VVP, IC e IR e IP das artérias hepática e esplênica. O padrão espectral bifásico/monofásico nas veias hepáticas foi encontrado somente nos pacientes com cirrose. Já as medidas da área da veia porta, FVP e PPE não apresentaram diferenças significativas.

Haktanir e cols. <sup>20</sup>, analisando 63 pacientes com cirrose e 36 com hepatite crônica, também demonstraram diferença significativa entre os cirróticos (cal.VP=12,0  $\pm$  2,0mm; VVP=16,0  $\pm$  4,0cm/s; baço=15,8  $\pm$  3,3cm; IRAH=0,77  $\pm$  0,03; IPAH=1,69  $\pm$  0,4) e os pacientes com hepatite crônica (cal.VP=9,5  $\pm$  1,0mm; VVP=22,0  $\pm$  4cm/s; baço=11,5  $\pm$  1,2cm; IRAH=0,73  $\pm$  0,01; IPAH=1,38  $\pm$  0,30).

Em contrapartida, Lim e cols.<sup>31</sup>, analisando vários parâmetros do EDC, não encontraram diferenças quanto à gravidade da hepatite crônica e tampouco entre hepatite crônica e cirrose. O'Donohue e cols.<sup>38</sup> só encontraram diferença significativa entre hepatite crônica e cirrose com apenas dois parâmetros, o comprimento do baço e o padrão espectral das veias hepáticas.

Quanto aos pontos de corte estabelecidos para cada parâmetro, observouse, de uma forma geral, boa especificidade e alto valor preditivo positivo para o diagnóstico de cirrose. No entanto, os valores preditivos negativos foram baixos e a sensibilidade, em grande parte dos parâmetros, permaneceu abaixo de 70%. Isso significa que não se deve excluir o diagnóstico de cirrose diante de um exame normal de USG com EDC, devido à possibilidade de um número elevado de exames falso-negativos. Por outro lado, o exame com alterações deve ser valorizado, por conta do baixo número de falso-positivos.

O calibre da veia porta > 12mm mostrou alta especificidade (81%) para diagnóstico de cirrose, no entanto com baixa sensibilidade (39%). Achados semelhantes foram descritos por Bolondi e cols.<sup>9</sup> , analisando 79 pacientes, que mostraram que o calibre da veia porta ≥ 13mm foi 100% específico para o diagnóstico de cirrose e hipertensão portal, no entanto com baixa sensibilidade (41,8%). Haag e cols.<sup>19</sup>, em um estudo com 375 pacientes cirróticos, mostraram sensibilidade e especificidade de 80%, com calibre de veia porta > 12,5mm. Devese ressaltar que estes autores incluíram pacientes com quadros mais graves de hipertensão portal – com sangramento recente por varizes e ascite refratária – o

que pode ter contribuído para um menor número de falso-negativos, melhorando a sensibilidade do método.

O comprimento do baço >12,0cm obteve especificidade de 89%, valor preditivo positivo de 95%, sensibilidade de 70%, valor preditivo negativo de 45%, com acurácia de 74% para o diagnóstico de cirrose. Estes resultados foram semelhantes aos de O`Donohue e cols.<sup>38</sup>, que obtiveram especificidade de 98%, valor preditivo positivo de 93%, sensibilidade de 57% e valor preditivo negativo de 80%, considerando comprimento de baço > 15cm. Shen e cols.<sup>49</sup> usaram um ponto de corte de 12,1cm com sensibilidade de 60% e especificidade de 75% para diagnóstico de cirrose.

No presente trabalho, observou-se apenas razoável sensibilidade (62%) e especificidade (66%) para diagnóstico de cirrose, considerando valores de VVP < 15cm/s. Por outro lado, Zironi e cols.<sup>58</sup>, estudando 246 pacientes, observaram que valores de VVP < 15 cm/seg diagnosticavam cirrose com sensibilidade e especificidade de 88 e 96%, respectivamente. Uma possível explicação para essas diferenças de resultados seria o uso de equipamentos distintos para o cálculo da VVP, bem como variações intra e inter-observador, não mensuradas neste estudo.

O IC, derivado da razão entre a área seccional da veia porta e a VVP, apresentou especificidade de 71% e sensibilidade de apenas 52% para diagnóstico de cirrose, para valores maiores que 0,07. Um fato interessante é que este desempenho não foi superior à simples medida do calibre da veia porta, que apresentou a mesma sensibilidade, no entanto com especificidade de 80% com ponto de corte de 12mm. Moriyasu e cols.<sup>35</sup> descreveram valores normais de IC até 0,099.

Neste estudo, o padrão espectral alterado (bi/monofásico) das veias hepáticas foi um parâmetro só encontrado em pacientes cirróticos, com especificidade de 100%, no entanto com baixa sensibilidade (33%). Bolondi e cols.<sup>8</sup> encontraram padrão alterado em 30 de 60 pacientes com cirrose e em nenhum dos 65 controles estudados.

Além do baço, os índices de impedância da artéria hepática foram os parâmetros que apresentaram maior acurácia para o diagnóstico de cirrose, de 74% para IR> 0,70 e 72% para IP>1,25. Piscaglia e cols.<sup>41</sup> mostraram diferenças do IR da artéria hepática nos pacientes com cirrose (0,73 ± 0,06) e hepatite crônica (0,69 ± 0,07), porém não encontraram um ponto de corte satisfatório para a distinção entre os dois grupos. Vassiliades e cols.<sup>55</sup>, analisando também o IR da artéria hepática, não obtiveram êxito nesta diferenciação. Já Iwao e cols.<sup>24</sup> mostraram que valores de IP da artéria hepática > 1,1 diagnosticavam cirrose com sensibilidade de 84 e especificidade de 81%.

Como já haviam demonstrado Bolognesi e cols.<sup>7</sup> e Piscaglia e cols.<sup>40</sup>, os índices de impedância da artéria esplênica foram significativamente maiores nos cirróticos. Considerando como pontos de corte IR > 0,61 e IP > 0,97, a especificidade foi de 71% e valores preditivos positivos de 86% e 85%, respectivamente. No entanto, a sensibilidade foi baixa, de 55% (IR) e 50% (IP).

Neste estudo, a PPE (índice derivado do IP da artéria esplênica e fluxo portal) não apresentou diferença significativa entre os grupos hepatite crônica e cirrose, apesar dos maiores valores de média e mediana encontrados neste último grupo. As grandes variações da PPE nos dois grupos, determinando desviospadrões elevados, praticamente descartam o uso da medida como boa estimativa de pressão portal, visto que esta é normal em pacientes com hepatite crônica.

#### 5.2 – A USG com EDC como indicador da presença de varizes esofagianas

Neste trabalho, não houve diferença significativa do calibre e da área da veia porta quanto à presença e calibre de varizes esofagianas, resultados de acordo com Ng e cols.<sup>37</sup>, os quais, apesar de terem mostrado discreto aumento do calibre da veia porta nos pacientes com varizes, a diferença não foi significativa. Schepis e cols.<sup>47</sup>, entretanto, mostraram diferença significativa do calibre da veia porta em pacientes com varizes (cal. VP=13,8 ± 2,1mm) em comparação com o grupo sem varizes esofagianas (cal. VP=12,3 ± 2,0mm).

O comprimento do baço foi significativamente maior no grupo com varizes  $(14,99 \pm 3,54 \text{cm})$  em comparação ao grupo sem varizes  $(12,57 \pm 3,32 \text{cm})$ . Schepis

e cols.<sup>47</sup> também mostraram diferenças significativas do comprimento do baço – embora com valores mais elevados - entre os pacientes com varizes (16,30 ± 2,71cm) e sem varizes esofagianas (13,91 ± 2,52cm). Houve também aumento significativo do baço no grupo com varizes de médio/grosso calibre (16,81 ± 3,17cm) em comparação ao grupo com varizes de pequeno calibre (13,41 ± 3,11cm). Só não houve diferença significativa entre os grupos sem varizes e com varizes de pequeno calibre.

Para comprimento de baço > 13,0cm, a sensibilidade foi de 69%, especificidade de 65%, valor preditivo positivo de 78%, valor preditivo negativo de 53%, com acurácia de 68% para a predição de varizes esofagianas. Para um ponto de corte de 15,0cm, observou-se aumento da especificidade (82%) e valor preditivo positivo (84%), no entanto com prejuízo da sensibilidade (48%). Resultados semelhantes foram descritos por Ng e cols.<sup>37</sup>, que mostraram – para comprimento de baço > 12cm - valor preditivo positivo de 75% e valor preditivo negativo de 52% para a presença de varizes esofagianas. Sheth e cols.<sup>30</sup> obtiveram elevada acurácia para a predição de varizes esofagianas na presença de esplenomegalia, no entanto não houve correlação do tamanho do baço com o calibre das varizes.

O padrão espectral bifásico/monofásico nas veias hepáticas foi um achado com especificidade e valor preditivo positivo de 82% para a presença de varizes esofagianas, no entanto com baixa sensibilidade (42%). Num estudo recente, Baik e cols. demonstraram que o padrão de fluxo monofásico nas veias hepáticas estava associado com uma hipertensão portal grave (GPVH > 15mmHg), com uma sensibilidade de 74% e uma especificidade de 95%.

O achado de circulação colateral obteve especificidade de 82% e valor preditivo positivo de 80%. Todavia, a sensibilidade foi baixa, de apenas 36%, resultado semelhante ao obtido por Macías Rodríguez e cols.<sup>32</sup>.

Não houve diferença significatica da VVP, FVP e IC entre os pacientes com e sem varizes esofagianas, resultados que estão de acordo com Cioni e cols.  $^{12}$ . Por outro lado, Siringo e cols.  $^{51}$  observaram que a VVP foi significativamente menor e o IC maior no grupo com varizes (VVP=12,9  $\pm$  3,6cm/s; IC=1,4  $\pm$  0,7cm.s)

em relação ao grupo sem varizes (VVP=15,2  $\pm$  3,5cm/s; IC=0,9  $\pm$  0,4cm.s). Nakano e cols.<sup>36</sup> mostraram que a VVP e o FVP foram significativamente menores nos pacientes com varizes de grosso calibre.

Os índices de impedância das artérias hepática e esplênica também não mostraram diferenças significativas quanto à presença e calibre de varizes esofagianas. Estes resultados vão de encontro aos relatados por alguns autores, como Sacerdoti e cols. 46, que mostraram que os índices da artéria hepática foram significativamente maiores nos pacientes com varizes de médio/grosso calibre (IP=1,39 ± 0,28; IR=0,73 ± 0,06) comparados aos pacientes com varizes de pequeno calibre (IP=1,16 ± 0,22; IR=0,68 ± 0,06). Piscaglia e cols. 40, analisando diversos parâmetros do estudo com Doppler, observaram que o IR da artéria esplênica foi o parâmetro com melhor acurácia para estimar a presença de varizes esofagianas em pacientes cirróticos sem clínica evidente de hipertensão portal, com sensibilidade de 64,3% e especificidade de 91,3%, com ponto de corte de 0,63.

## 5.3 – Alterações hemodinâmicas do sistema porta na vigência de circulação colateral

Apesar de algumas diferenças de parâmetros do EDC entre os grupos sem e com circulação colateral, não houve diferença significativa. No entanto, parece haver uma leve tendência à "normalização" de alguns parâmetros no grupo com circulação colateral, tais como o calibre e velocidade da veia porta, bem como os índices de impedância da artéria esplênica. Essas alterações podem ser, talvez, reflexos do efeito descompressivo do sistema porta, promovido pelo desenvolvimento de colaterais.

Já foram relatadas alterações de parâmetros do EDC, como a medida da VVP e do fluxo portal, na vigência de recanalização de veia umbilical, alterações estas que subestimavam a presença da hipertensão portal<sup>34,45</sup>. Isto ocorria devido ao fato de a veia umbilical recanalizada representar um "shunt" portossistêmico, desviando o sangue do sistema porta e, com isso, tendendo a normalizar a VVP.

#### 5.4 – Limitações do estudo

Este estudo apresentou algumas limitações, sendo uma delas a não obtenção da medida direta da pressão portal (GPVH) nos cirróticos. Foi realizada a correlação de parâmetros do EDC com achados indiretos de hipertensão portal, que são a presença de varizes esofagianas. Seria interessante a correlação da pressão portal estimada - índice proposto por Bolognesi e cols.<sup>6</sup> para estabelecer a gravidade da hipertensão portal – com os valores de GPVH, a fim de avaliar a reprodutibilidade deste novo índice.

Além disso, a amostra de pacientes cirróticos deste estudo foi heterogênea, incluindo diferentes causas de cirrose hepática. Não se sabe exatamente a influência desta heterogeneidade na hemodinâmica do sistema porta.

Outros possíveis fatores complicadores são a variação inter-equipamento, intra e inter-observador, não avaliadas neste estudo. Sabba e cols. 44 observaram pequenas - não obstante significativas — variações inter-equipamento e inter-observador, as quais, no entanto, foram reduzidas a níveis não-significativos por meio de um programa de treinamento comum. Neste trabalho, apesar de não terem sido mensuradas estas possíveis variações, foi tomado como consenso valorizar apenas as curvas espectrais com bom padrão de análise, ou seja, formatos de curva semelhantes, com preenchimento homogêneo da janela sistólica e com bom sinal Doppler audível.

De qualquer forma, mesmo com esses possíveis vieses, a USG com EDC foi capaz de mostrar diferenças significativas em quase todos os parâmetros em relação aos pacientes com cirrose e hepatite crônica, com destaque para os índices de impedância da artéria hepática e comprimento do baço.

#### 6. CONCLUSÕES

O estudo apresentou as seguintes conclusões:

- 1. Houve diferença significativa dos parâmetros da USG com EDC à exceção da área e volume de fluxo da veia porta e pressão portal estimada entre os pacientes com hepatite crônica e cirrose. Quanto aos pontos de corte avaliados, apesar da sensibilidade em geral baixa, a boa especificidade do método fortalece sua importância no acompanhamento evolutivo do paciente com doença hepática crônica.
- 2. Os índices de impedância da artéria hepática e o comprimento do baço foram os parâmetros que obtiveram o melhor desempenho para o diagnóstico de cirrose, com acurácia de 74%, 72% e 74%, respectivamente, para IRAH > 0,70, IPAH > 1,25 e baço > 12,0cm.
- Não houve diferença significativa da maioria dos parâmetros estudados em relação à presença e calibre de varizes esofagianas. O comprimento do baço, a presença de circulação colateral e padrão bi/monofásico nas veias hepáticas apresentaram alto valor preditivo positivo para a presença de varizes, no entanto com baixa sensibilidade, limitando o uso do método como ferramenta de rastreamento de varizes. O comprimento de baço > 13,0cm foi o parâmetro que obteve melhor acurácia para a predição de varizes, de 68%.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Baik SK, Kim JW, Kim HS e cols. Recent variceal bleeding: Doppler Us hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response. Radiology 2006; 240(2): 574-580.
- 2- Bass NM, Yao FY. Portal hypertension and variceal bleeding. *In:* Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA: Saunders 2002: 1487-1498.
- 3- Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N e cols. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. Gastrointest Endosc 1981; 27:213-18.
- 4- Berzigotti A, Casadei A, Magalotti D e cols. Renovascular impedance correlates with portal pressure in patients with liver cirrhosis. Radiology 2006; 240(2): 581-586.
- 5- Blendis L, Wong F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. Pharmacol Ther 2001; 89(3):221-31.
- 6- Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C e cols. Noninvasive grading of the severity of portal hypertension in cirrhotic patients by echo-color-Doppler. Ultrasound Med Biol 2001;27(7):901-7.
- 7- Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C e cols. Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. Hepatology 1996; 23(5):1035-40.
- 8- Bolondi L, Bassi SL, Gaiani S e cols. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. Radiology 1991; 178: 513-516.
- 9- Bolondi L, Gandolfi L, Ariente V e cols. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. Radiology 1982; 142:167-72.

- 10- Brandão F. Varizes de esôfago: diagnóstico e classificação. http://www.medstudents.com.br/image/endoscopia/varizes.htm
- 11- Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. Hepatology 2000; 31(1):241-246.
- 12- Cioni G, Tincani E, Cristiani A e cols. Does the measurement of portal flow velocity have any value in the identification of patients with cirrhosis at risk of digestive bleeding? Liver 1996; 16:84-87.
- 13- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS e cols. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. Clin Chem 2000; 46(12):2050-68.
- 14- Fernández Pérez FJ, García Montes JM, Castro Laria L e cols. Valor de la ecografía en el diagnóstico de la hipertensión portal. Rev Esp Enferm Dig 1998; 90(11):806-12.
- 15- Fisher AJ, Paulson EK, Kliewer MA e cols. Doppler sonography of the portal vein and hepatic artery: measurement of a prandial effect in healthy subjects. Radiology 1998; 207:711-15.
- 16- Garcia-Tsao G. Portal hypertension. Curr Opin Gastroenterol 1997; 13:263-70.
- 17- Gibson P, Gibson R, Ditchfield M e cols. Splenomegaly: an insensitive sign of portal hypertension. Aust NZJ Med 1990; 20(6):771-74.
- 18- Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G e cols. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. Hepatology 1998; 28:868-80.
- 19- Haag K, Rossle M, Ochs A e cols. Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension. AJR Am J Roentgenol 1999;172(3):631-5.
- 20- Haktanir A, Cihan BS, Çelenk Ç e cols. Value of Doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis. J Ultrasound Med 2005; 24:311-321.

- 21- Ilda VH, da Silva TJA, da Silva ASF e cols. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. J Bras Patol Med Lab 2005; 41(1): 29-36.
- 22- Iredale JP. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. BMJ 2003; 327(7407):143-147.
- 23- Ishak K, Baptista A, Bianchi L e cols. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.
- 24- Iwao T, Toyonaga A, Kazuhiko O e cols. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. Am J Gastroenterol 1997;92:1012-7.
- 25- Jannini DS, Oliveira IRS, Widman A e cols. Aspectos morfológicos e hemodinâmicos do baço em indivíduos normais: estudo por ultra-som Doppler. Radiol Bras 2003; 36(4):213-18.
- 26- Kedar RP, Merchant SA, Malde HH e cols. Multiple reflective channels in the spleen: a sonographic sign of portal hypertension. Abdom Imaging 1994;19:453-58.
- 27- Kok T, van der Jagt E, Haagsma E e cols. The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. Scand J Gastroenterol 1999; 230:82-8.
- 28- Kuo CH, Changchien CS, Tai DI e cols. Portal vein velocity by duplex Doppler ultrasound as an indication of the clinical severity of portal hypertension. Chang Gung Med J 1995 Sep; 18(3):217-23.
- 29- Lebrec D. Methods to evaluate portal hypertension. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21(1):41-59.
- 30- Li FH, Hao J, Xia JG e cols. Hemodynamic analysis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis using color Doppler ultrasound. World J Gastroenterol 2005; 11(29):4560-4565.
- 31- Lim AKP, Patel N, Eckersley RJ e cols. Can Doppler sonography grade the severity of hepatitis C-related liver disease?. AJR 2005; 184: 1848-1853.

- 32- Macías Rodríguez MA, Rendón Unceta P, Soria de la Cruz MJ e cols. Utilidad de la ecografía abdominal en diagnóstico de hipertensión portal em pacientes cirróticos. Rev Esp Enferm Dig 1994; 86(3): 655-660.
- 33- Mattos AA, Dantas W. Hipertensão portal. In: Mattos AA, ed. Compêndio de Hepatologia, 2ª edição. São Paulo, SP: Fundação Byk, 2001: 625-55.
- 34- Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M e cols. Doppler sonography and hepatic vein catheterization in portal hipertension: assessment of agreement in evaluating severity and response to treatment. J Hepatol 1998; 28(4):622-30.
- 35- Moriyasu F, Nishida O, Ban N e cols. "Congestion index" of the portal vein. AJR 1986; 146:735-9.
- 36- Nakano R, Iwao T, Oho K e cols. Splanchnic hemodynamic pattern and liver function in patients with cirrhosis and esophageal or gastric varices. Am J Gastroenterol 1997; 92(11): 2085-2089.
- 37- Ng FH, Wong SY, Loo CK e cols. Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14(8):785-90.
- 38- O'Donohue J, Ng C, Catnach S e cols. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16(2):147-155.
- 39- Piscaglia F, Donati G, Cecilioni L e cols. Influence of the spleen on portal hemodynamics: a non-invasive study with Doppler ultrasound in chronic liver disease and haematological disorders. Scand J Gastroenterol 2002; 37(10):1220-7.
- 40- Piscaglia F, Donati G, Serra C e cols. Value of splanchnic Doppler ultrasound in the diagnosis of portal hypertension. Ultrasound Med Biol 2001;27(7):893-9.
- 41- Piscaglia F, Gaiani S, Zironi G e cols. Intra and extrahepatic arterial resistences in chronic hepatitis and liver cirrhosis. Ultrasound Med Biol 1997; 23(5):675-82.

- 42- Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S e cols. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. Hepatology 1999; 30(1):58-64.
- 43- Ryder SD. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. Gut 2004; 53: 451-455.
- 44- Sabba C, Merkel C, Zoli M e cols. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. Hepatology 1995; 21(2):428-33.
- 45- Sacerdoti D, Bolognesi M, Bombonato G e cols. Paraumbilical vein patency in cirrhosis: effect on hepatic hemodynamics evaluated by Doppler sonography. Hepatology 1995; 22(6):1689-94.
- 46- Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M e cols. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. Gastroenterol 1995; 108:1152-58.
- 47- Schepis F, Cammà C, Niceforo D e cols. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection?. Hepatology 2001; 33(2):333-8.
- 48- Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Hepatic arterial pulsatility index in cirrhosis: correlation with portal pressure. J Hepatol 1999; 30:876-81.
- 49- Shen L, Li JQ, Zeng MD e cols. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis. World J Gastroenterol 2006 28; 12(8):1292-1295.
- 50- Sheth SG, Amarapurkar DN, Chopra KB e cols. Evaluation of splenomegaly in portal hypertension. J Clin Gastroenterol 1996; 22(1):28-30.
- 51- Siringo S, Bolondi L, Gaiani S e cols. The relationship of endoscopy, portal Doppler ultrasound flowmetry, and clinical and biochemical tests in cirrhosis. J Hepatol 1994; 20:11-18.

- 52- Soresi M, Bascone F, Magliarisi C e cols. Hemodynamic changes in splanchnic circulation after orthotopic liver transplantation in patients with liver cirrhosis. Abdom Imaging 2002; 27(5):541-45.
- 53- Taylor KJW, Holland S. Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. Radiology 1990; 174(2): 297-307.
- 54- Tommaso A, Jorge SG. Anatomia hepática. http://www.hepcentro.com.br/anatomia.htm.
- 55- Vassiliades VG, Ostrow TD, Chezmar JL e cols. Hepatic arterial resistive indices: correlation with the severity of cirrhosis. Abdom Imaging 1993; 18:61-5.
- 56- Withers CE, Wilson SR. O fígado. *In:* Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, eds. Tratado de ultra-sonografia diagnóstica, 2ª edição. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1999: 95-101.
- 57- Wright M, Goldin R, Fabre A e cols. Measurements and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. Gut 2003; 52: 574-579.
- 58- Zironi G, Gaiani S, Fenyves D e cols. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. J Hepatol 1992;16:298-303.
- 59- Zwiebel WJ. Distúrbios vasculares do fígado. *In:* Zwiebel WJ, ed. Introdução à ultra-sonografia vascular, 4ª edição. Rio de Janeiro, RJ. Revinter 2003: 344.
- 60- [Sem autores listados]. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. N Engl J Med 1988; 319(15):983-989.