

**PAPEL DO ESTUDO HEMODINÂMICO HEPÁTICO NA
AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM CIRROSE**

Sirlei Dittrich

Orientadores: Dr. Angelo Alves de Mattos

Dr. Hugo Cheinquer

Tese de Doutorado

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de
Medicina. Programa de Pós-Graduação: Ciências em
Gastroenterologia.

2003

Dittrich, Sirlei

Papel do estudo hemodinâmico hepático na avaliação de pacientes com cirrose.
Porto Alegre, 2003.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

1-Cirrose. 2-Hipertensão portal. 3-Estudo hemodinâmico hepático. 4- Gradiente de pressão venosa hepática.

Papel do Estudo Hemodinâmico Hepático na Avaliação
de Pacientes com Cirrose

Sirlei Dittrich

Orientadores: Dr. Angelo Alves de Mattos

Dr. Hugo Cheinquer

Tese de Doutorado Apresentada ao Programa de Pós-
Graduação: Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Para Fernanda e Antônio Carlos,
que são o sentido de tudo.

Aos meus pais,
que proporcionaram esta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. **Angelo Alves de Mattos**, que além de grande pesquisador, é um incansável incentivador da pesquisa. A sua retidão científica e clareza de idéias tornaram menos árdua a realização deste trabalho e o seu incentivo o fez estar concluído. Este estudo é o ápice de uma longa convivência que se iniciou no meu período de graduação e, agora, além da admiração profissional, somam-se amizade e gratidão.

Ao meu orientador, Dr. Hugo Cheinquer, com quem voltei a ter um proveitoso convívio por ocasião deste estudo.

Ao Dr. Luiz Maria Yordi, que apesar de não ter participado deste estudo, foi quem, há alguns anos, propiciou e estimulou a minha curiosidade e interesse pela hemodinâmica.

Ao Dr. Renan Uflacker, chefe do Setor de Radiologia Vascular e Intervencionista da Medical University of South Carolina, pelo aprendizado e gentil acolhida durante o período que lá estive.

Aos colegas Dr. Gilberto Nunes e Dr. Alexandre Azmus e funcionários do Setor de Hemodinâmica da ISCMPA, pela cooperação.

Ao professores e médicos residentes da Enfermaria de Gastroenterologia e Hepatologia da ISCMPA, que permitiram a inclusão de seus pacientes no estudo.

Aos estudantes Maicon Becker e Daniel Maffasioli Gonçalves e à Sra. Heloísa Morel Baladão, que foram incansáveis na coleta de dados.

Finalmente, aos pacientes que participaram desta pesquisa.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Representação esquemática das técnicas utilizadas para
determinação da pressão portal11
- Figura 2 - Flebografia hepática ocluindo um ramo hepático periférico
.....30
- Figura 3 - Flebografia hepática com aspecto típico de hepatopatia
crônica.....31

LISTA DE ABREVIATURAS

GPVH: Gradiente de pressão venosa hepática

HP: Hipertensão portal

TIPS: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

bpm: batimentos por minuto

PVHO: Pressão venosa hepática ocluída

PVHL: Pressão venosa hepática livre

VE: Varizes de esôfago

Tx: Transplante

VHC: Vírus da hepatite C

VHB: Vírus da hepatite B

SUMÁRIO

Resumo.....	VII
Abstract.....	IX
1. Introdução.....	1
1.1 Diagnóstico da hipertensão portal.....	5
1.2 Aplicações clínicas do GPVH.....	12
2. Objetivos.....	19
3. Pacientes e Métodos.....	21
3.1 Análise estatística.....	27
4. Resultados.....	28
5. Discussão.....	35
6. Conclusões.....	57
Referências Bibliográficas.....	59
Anexo A.....	74
Artigo.....	78

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) em pacientes com cirrose.

Foram estudados 83 pacientes portadores de hepatopatia crônica, com média de idade de $52,9 \pm 10,1$ anos, sendo 71,1% do sexo masculino. Todos realizaram estudo hemodinâmico hepático, sendo determinado o GPVH.

Nestes doentes o GPVH foi analisado segundo distintas variáveis clínicas, enfatizando seu papel na avaliação da probabilidade de sangramento a partir de um nível discriminativo. Os pacientes foram seguidos em média por $16,6 \pm 16,02$ meses e divididos em grupos conforme o desfecho: óbito, realização de cirurgia de “shunt” porto-cava, de transplante hepático e ressangramento por ruptura de varizes de esôfago durante o seguimento, tendo sido realizadas comparações entre as médias do GPVH nos diferentes desfechos. O nível de significância estatística adotado de foi 0,05.

Com os dados obtidos foram possíveis os seguintes resultados:

- A média do GPVH nos pacientes com hepatopatia crônica foi de $15,26 \pm 6,46$ mmHg.
- Não houve diferença estatística entre as médias do GPVH nos hepatopatas crônicos de etiologia alcoólica e não alcoólica.
- O risco relativo para sangramento por varizes de esôfago foi maior nos

pacientes com GPVH acima de 10 e 12mmHg, embora tenha havido sangramento em doentes com níveis inferiores a estes.

- A média do GPVH foi significativamente maior nos pacientes que apresentaram sangramento durante o seguimento em relação àqueles que estiveram livres desta complicação.

- A média do GPVH no grupo de pacientes que sangraram, que foram a óbito, que realizaram “shunt” porto-cava e que foram a transplante hepático foi significativamente maior do que aquela observada nos pacientes que evoluíram sem complicações.

- Não foi identificado um nível crítico discriminativo do GPVH que estivesse relacionado ao prognóstico.

- A determinação do GPVH, ressalvada uma complicação de seriedade, mostrou-se um método seguro.

Dos resultados aqui observados, conclui-se que a determinação do GPVH é útil em predizer qual população de cirróticos está mais suscetível ao sangramento digestivo por ruptura de varizes, bem como em auxiliar na avaliação do prognóstico dos mesmos.

ABSTRACT

The objective of the present study was to evaluate the behavior of the hepatic venous pressure gradient (HVPG) in patients with chronic liver disease.

Eighthty-three patients were studied, with a mean age of $52,9 \pm 10,1$ years and 71,1% males. All were submitted to hepatic hemodynamic study and HPVG was determined.

HVPG was analised according to differents clinicals events, pointing out its role in the evaluation of bleeding probability related to a critical discriminatory level. The patients were followed up on average for $16,6 \pm 16,02$ months and divided into groups according to outcome: death, portocaval shunt surgery, liver transplant, and rebleeding by rupture of esophageal varices during follow-up. The various outcome groups were compared for HVPG. The level of significance set at 0,05.

The following results were obtained:

- Mean HVPG was $15,26 \pm 6,46$ mmHg in patients with chronic liver disease.
- There was no significant difference in HVPG between patients with cirrhosis of alcoholic and non-alcoholic etiology.
- The relative risk for bleeding due to esophageal varices was higher in patients with HVPG above 10 and 12 mmHg, although bleeding also occurred among patients with levels lower than these.

- Mean HVPG was significantly higher among patients who presented bleeding during follow-up than among those who did not present this complication.
- Mean HVPG was significantly higher among patients who presented bleeding, who died, patients submitted to portocaval shunt and patients submitted to liver transplantation than among patients who progressed without complications.
- We did not identify a critical discriminatory HVPG level related to prognosis.
- HVPG determination proved to be a safe measure, except in one case.

On the basis of the present results, we conclude that HVPG determination is useful in predicting which cirrhotic population is more susceptible to digestive bleeding due to varix rupture and also as a index prognostic for these patients.

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão portal (HP) é uma síndrome clínica freqüente, caracterizada por um aumento patológico na pressão venosa portal e formação de colaterais porto-sistêmicas, que desviam sangue portal para a circulação sistêmica¹⁰.

O sistema porta inclui todas as veias que transportam sangue da porção abdominal do trato alimentar, do baço, do pâncreas e da vesícula biliar. A veia porta é formada pela união da veia mesentérica superior e veia esplênica, posteriormente à cabeça do pâncreas, mais ou menos ao nível da 2ª vértebra lombar. Penetra no fígado pelo hilo hepático através de dois ramos, um para cada lobo. A veia porta tem distribuição intra-hepática segmentar⁸⁹.

Em qualquer sistema vascular, a pressão é o resultado do produto do fluxo sangüíneo e da resistência a este fluxo. Esta é a lei de Ohm e é traduzida pela equação $P = Q \times R$, onde P é a pressão em determinado sistema vascular, Q é o fluxo sangüíneo e R é a resistência vascular. Por sua vez, os fatores que influenciam a resistência vascular são inter-relacionados pela lei de Poiseuille na seguinte equação: $R = 8\mu L / \pi r^4$, onde μ é o coeficiente de viscosidade do sangue, L é o comprimento do vaso e r é o raio do vaso. Como vê-se pela equação, a alteração no raio do vaso é o principal fator a alterar a resistência vascular²¹.

A pressão no sistema portal segue as regras gerais anteriormente citadas e, portanto, pode elevar-se como resultado do aumento da

resistência vascular, do fluxo sanguíneo portal ou de ambos²¹.

Em indivíduos normais, o principal ponto de resistência ao fluxo sanguíneo portal é a microcirculação hepática. O fato de ser um grande leito vascular e ter uma pressão de perfusão baixa indica que, em situações normais, a resistência intra-hepática ao fluxo é muito pequena¹⁵.

O local de aumento da resistência vascular varia conforme a causa da HP. Assim, na trombose portal, o leito vascular intra-hepático está normal e a resistência está localizada apenas na veia porta^{15,89}. Por outro lado, na cirrose, a resistência vascular encontra-se nos sinusóides hepáticos. Inicialmente, acreditava-se que esta resistência aumentada ao fluxo devia-se simplesmente à fibrose e à distorção vascular decorrente da formação nodular, causando HP pós-sinusoidal. No entanto, mais recentemente, comprovou-se haver alterações no tônus vascular, oriundas da ação de substâncias vasoativas, como as endotelinas, sobre os miofibroblastos que envolvem vênulas terminais e que estão presentes nos septos fibrosos, contribuindo, assim, na variação da resistência vascular intra-hepática^{4,84}.

A circulação colateral, que se desenvolve nos pacientes com HP, pode ser responsável por até 90% do fluxo sanguíneo porta, influenciando então na resistência ao fluxo²¹. Os vasos colaterais abertos ou neoformados descomprimem parcialmente o sistema portal. No entanto, a pressão não diminui de maneira significativa. Essa falha na redução da pressão é explicada, em parte, pelo fato de que embora a resistência vascular nas colaterais seja menor do que aquela oferecida pela vasculatura intra-hepática, ainda assim é superior à resistência portal observada em

indivíduos normais. Ressalve-se que estes vasos possuem músculo liso em suas paredes e, portanto, também são suscetíveis à ação de substâncias vasoativas^{9,48,49,77}.

O segundo fator importante para a manutenção da HP, nos pacientes com hepatopatia crônica, é o fluxo venoso portal aumentado, decorrente da circulação hiperdinâmica, observada em estágios mais avançados da cirrose e da HP. Esse estado de circulação hiperdinâmica é caracterizado por aumento do débito cardíaco, vasodilatação sistêmica e esplâncnica, bem como por aumento da volemia, fatores que agravam e perpetuam a hipertensão portal. Essa vasodilatação é produzida por substâncias vasoativas, fundamentalmente o óxido nítrico. Outras substâncias vasoativas, como o glucagon, as prostaglandinas, o fator de necrose tumoral alfa e, talvez, o monóxido de carbono, também desempenham um papel neste mecanismo¹⁰³. Entre outras substâncias envolvidas na circulação hiperdinâmica, tem sido dado destaque à adrenomedulina, um potente peptídeo vasodilatador descoberto recentemente, cuja produção é estimulada por citocinas, em particular, o fator de necrose tumoral alfa e os ácidos biliares, cujas propriedades vasoativas são responsáveis pela hiperemia intestinal pós-prandial^{22,43,50}. Paralelamente à vasodilatação descrita, observa-se uma hipervolemia que contribui para o aumento do fluxo vascular.

A HP é definida como uma elevação de pressão acima de 10 mmHg na veia porta e seu território. Também pode ser definida, e ao nosso ver, de forma mais adequada, quando se obtiver um gradiente de pressão portal que

exceda 5mmHg¹⁰.

A principal complicação da HP é o sangramento digestivo por ruptura de varizes gastroesofágicas². Por sua vez, a HP tem papel importante na patogênese da ascite, servindo prioritariamente para localizar o líquido retido ao nível da cavidade peritoneal⁸⁸.

1.1 Diagnóstico da Hipertensão Portal

A avaliação da presença de HP pode ser feita através de dados clínicos e de procedimentos não invasivos e invasivos.

O diagnóstico de HP pode ser lembrado já na história clínica, desde que essa seja bem realizada. A cirrose, em nosso meio, assim como nos EUA e Europa, constitui a causa mais freqüente de HP^{42,89}, logo, os principais fatores epidemiológicos a ela relacionados, como alcoolismo e manipulação parenteral, enfatizando o papel das transfusões, devem ser pesquisados. Freqüentemente, o diagnóstico de HP é feito através de suas complicações, devendo então ser questionada fundamentalmente a presença prévia de ascite⁸⁶ e sangramento digestivo⁴². Nos pacientes sem achados compatíveis com hepatopatia crônica, é importante a pesquisa de manifestações condizentes com outras causas a justificar a hipertensão portal⁵⁹.

No exame físico, além dos achados da doença de base, é importante avaliar-se a presença de circulação colateral⁵⁹. Veias proeminentes irradiando-se a partir da cicatriz umbilical (cabeça-de-medusa) são um

achado raro, sendo mais freqüente a presença de vasos nas paredes laterais do abdômen, região epigástrica e base do tórax^{42,59,89}.

Ainda no exame do abdômen, deve-se estar atento para a presença de esplenomegalia, uma manifestação comum de HP e o sinal isolado mais importante da sua presença¹⁰⁵. A presença de ascite também pode levar a essa suspeita diagnóstica^{86,89}.

Nos pacientes em que a HP não está relacionada à doença crônica do fígado, os achados, em regra, resumem-se à presença de circulação colateral e esplenomegalia⁴².

A HP pode ser suspeitada ou diagnosticada através de métodos não invasivos, como a ultrassonografia, que dá informações sobre o parênquima hepático, tamanho do baço, patência e diâmetro dos vasos, presença de circulação colateral e ascite^{26,47,80}. O estudo da HP por ultrassonografia ganhou grande impulso com o advento do “Doppler”, que possibilita o estudo da direção e da velocidade do fluxo sanguíneo nos vasos^{1,69}.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética também são úteis no diagnóstico da HP, principalmente por proporcionar uma adequada identificação de vasos colaterais⁴⁴.

Outro método para o diagnóstico e avaliação de HP é a endoscopia digestiva alta. Esse é um procedimento pouco invasivo através do qual pode-se avaliar a presença de varizes esofágicas e gástricas, importante complicação da HP. Pela análise das varizes, por meio da endoscopia, pode-se avaliar sua predisposição ao sangramento⁷⁰. Outro achado no

exame endoscópico é a gastropatia da HP, a qual pode também ser causa de hemorragia digestiva⁹¹. A endoscopia pode viabilizar a medida da pressão intravariceal e estimar o risco de sangramento. Pode-se utilizar um medidor de pressão pneumático acoplado à ponta do endoscópio ou por punção direta das varizes com uma agulha de esclerose^{33,83}. Esses métodos são pouco utilizados por serem mais invasivos ou pela falta de disponibilidade dos equipamentos.

O sistema portal pode ser contrastado através de várias técnicas.

A veia porta pode ser opacificada, durante a fase venosa da arteriografia celíaca, por meio da cateterização do tronco celíaco via artéria femoral direita. O contraste injetado alcança o baço, através da artéria esplênica, flui para a veia esplênica e, então, alcança a veia porta. Nesse método, o portograma obtido pode ser de má qualidade pela fuga do contraste para a circulação colateral quando esta for numerosa⁷¹.

O sistema portal também pode ser alcançado através da cateterização trans-hepática percutânea, pela punção de um ramo porta intra-hepático, preferencialmente o ramo direito próximo ao hilo hepático, identificado pela ultrassonografia¹⁸. As complicações desse método são pequenas, ocorrendo em menos de 5%, sendo que a mais freqüente é o sangramento intraperitônioal, que ocorre em 0,9% dos casos^{90,101}. Pode haver a punção de outros órgãos, como a vesícula biliar, cólon, pleura ou pulmão⁹⁰. Como contra-indicações ao método, além de coagulopatias (atividade de protrombina inferior a 40% e plaquetas abaixo de 40000/mm³), estão a presença de ascite, empiema torácico à direita, abscesso

subepático, subfrênico ou hepático e grandes cistos ou hemangiomas hepáticos¹⁰¹.

Outro método para contrastar o sistema portal é a portografia transesplênica. Esse método é cada vez menos utilizado pelo risco de sangramento¹³.

A umbilicoportografia é outra técnica através da qual o sistema portal é opacificado. Esse método não ganhou popularidade, apesar de fornecer um bom portograma, por ser um procedimento cirúrgico e necessitar anestesia. Um cateter é introduzido a fim de recanalizar a veia umbilical, alcançando, assim, o ramo esquerdo da veia porta. Nessa passagem pode haver o risco de rompimento da parede venosa^{20,106}.

A portografia operatória pode ser obtida por inserção de dois cateteres e injeção de contraste via gastroepiplóica ou de seus ramos através de incisão abdominal. Quando o exame é realizado durante outro procedimento cirúrgico, a inserção do cateter pode ser feita na veia mesentérica superior⁶⁶. Por ser um método cirúrgico, também é pouco utilizado na avaliação do sistema portal.

Apesar dos métodos descritos anteriormente avaliarem o sistema portal, a medida da pressão portal é o procedimento mais apropriado para avaliar sua real elevação^{30,41,66}.

Quando são utilizados os métodos diretos é fundamental que seja eleito um ponto de referência para a determinação da pressão (ponto zero). Os pontos externos clássicos de referência são a mesa de exame, a linha

hemi-axilar, o sítio de punção e a posição estimada da margem lateral direita da vértebra na altura em que está o cateter. Ressalva-se que a escolha dos mesmos é uma questão bastante discutida na literatura¹².

Assim, para a determinação da pressão pode-se canular diretamente a veia porta por punção intra-hepática percutânea com auxílio da ultrassonografia. As complicações e contra-indicações foram descritas anteriormente¹⁰¹. Existem relatos de que esta técnica não reflete de forma fidedigna a pressão venosa portal^{23,30}. A veia porta ainda pode ser alcançada pelo método intra-hepático pela via transjugular.

Outro método utilizado para a medida da pressão portal pode ser obtido por via transesplênica. O baço é puncionado por via percutânea, sendo conectado um manômetro ao cateter para medir a pressão. Atualmente, é usado principalmente em pacientes com suspeita de hipertensão pré-sinusoidal. Essa técnica acarreta variável morbimortalidade pelo risco de sangramento^{11,13}.

A mensuração da pressão portal também pode ser realizada através da punção via transumbilical ou da colocação de um cateter diretamente na veia porta durante uma cirurgia abdominal. A desvantagem desses métodos é que, por serem cirúrgicos, necessitam de anestesia. Os valores hemodinâmicos obtidos nessas condições diferem daqueles encontrados quando o procedimento é realizado sem cirurgia, visto que a anestesia e eventual perda sangüínea modificam a circulação esplâncnica²⁵.

Como pode ser observado, com exceção da arteriografia celíaca, os

métodos até então descritos têm dupla finalidade, ou seja, a determinação da pressão portal e a visualização deste sistema vascular. No entanto, tendo em vista as dificuldades que os mesmos podem acarretar quando da sua realização, tem-se preferido a determinação da pressão portal através de um método indireto. Nesse caso, utilizam-se pontos de referência internos, como a pressão na veia cava inferior ou veia hepática, determinando-se então um gradiente de pressão venosa portal⁴¹. As opiniões dividem-se quanto à fidedignidade das medidas quando não há pontos de referência internos (valores absolutos)¹⁷.

Os níveis de pressão portal correlacionam-se com o gradiente de pressão entre a veia porta e a veia hepática (ou veia cava inferior). Dessa forma, um aumento da pressão portal é traduzido por um aumento do gradiente de pressão portal. Ressalve-se que o aumento da pressão portal isolada pode sofrer alterações por diversos fatores. Assim, a elevação da pressão intra-abdominal, como a que ocorre na gravidez, aumenta a pressão portal medida de forma isolada, mas, ao aumentar as pressões portal e da veia cava inferior, não altera o gradiente de pressão. Por essa razão, é mais adequado expressar a medida da pressão portal como a do gradiente entre as pressões da veia porta e veia hepática ou veia cava inferior¹⁰.

O método indireto de medida utilizado, que reflete de forma fidedigna a pressão venosa portal, é a pressão venosa hepática ocluída, pois ocluindo-se um ramo da veia hepática a pressão medida será a do espaço sinusoidal. Essa técnica foi desenvolvida por Myers e Taylor e tem sido a mais utilizada para este fim⁶⁸. Neste método, o ponto de referência é a pressão venosa

hepática livre, medida na junção da veia hepática e cava inferior ou na veia cava inferior. A medida da pressão venosa hepática ocluída e livre e o gradiente entre essas duas pressões, o gradiente de pressão venosa hepática (**GPVH**), é método indireto simples e seguro para a avaliação da pressão portal, que vem sendo utilizado há mais de 50 anos^{2,5,32,37,41,95}.

Na figura 1, é possível observar a representação esquemática da medida da pressão portal através da punção intra-hepática percutânea (1), cateterismo transjugular da veia hepática (2), punção esplênica (3), cateterismo cirúrgico da veia porta (4) e cateterismo femoral da veia hepática - GPVH (5).

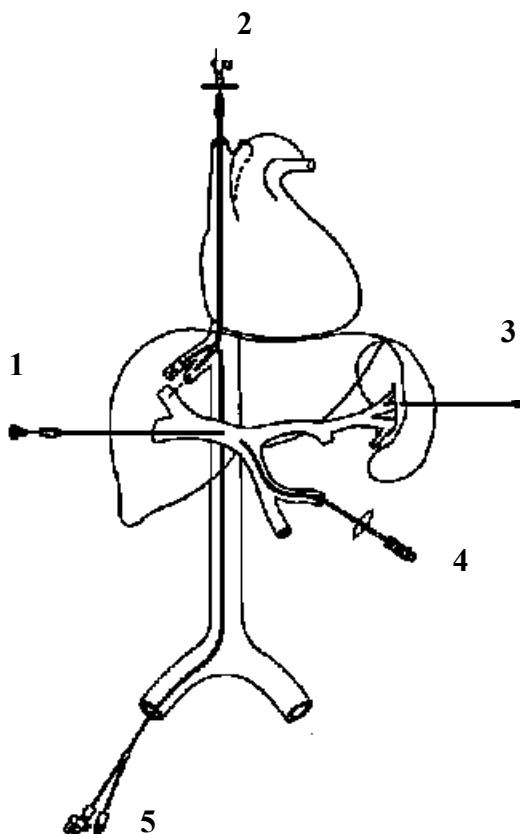


Figura 1: Representação esquemática das técnicas para determinação da pressão portal. (De Bosch J, Mastai R, Kravetz D et al.

Hemodynamic evaluation of the patients with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986;6:309-317).

1.2 Aplicações Clínicas do GPVH

A hipertensão portal pode ser classificada em pré-sinusoidal extra-hepática (ex.:trombose da veia porta); pré-sinusoidal intra-hepática (ex.: esquistossomose); sinusoidal (ex.: cirrose); pós-sinusoidal intra-hepática (ex.: cirrose, hepatite aguda alcoólica) e pós-sinusoidal extra-hepática (ex.: síndrome de Budd-Chiari)⁵⁹.

Em indivíduos normais, o gradiente entre a pressão venosa hepática ocluída e livre varia de 1 até 4 ou 5 mmHg. Acima desses valores, considera-se existir HP. Esse gradiente é elevado em pacientes com HP sinusoidal e pós-sinusoidal intra-hepática^{2,11,51}, mas é normal em pacientes com HP pré-sinusoidal, intra e extra-hepática, visto que a comunicação inter-sinusoidal é normal e há dissipação da pressão ocasionada pela oclusão da veia hepática¹¹. Embora, na HP pré-sinusoidal, o gradiente de pressão possa ser discretamente elevado e variar de 5 a 15 mmHg⁵¹, a pressão na veia porta é superior à pressão venosa hepática ocluída, ou seja, nessa situação, o GPVH subestima a verdadeira pressão venosa portal^{11,12,96}. Nesses casos, ainda utiliza-se a determinação da pressão transesplênica, que identifica, então, a presença de HP.

Na HP pós-sinusoidal extra-hepática, as medidas da pressão venosa hepática livre e ocluída são de auxílio diagnóstico, porque nessa situação, embora o GPVH esteja normal, ambas as pressões estão aumentadas, pois

o cateter está localizado em uma zona de hipertensão mesmo antes de causar a oclusão da veia hepática^{11,41}.

Em pacientes com cirrose, o GPVH varia de 10 a 30 mmHg, embora, gradiente inferior a 10mmHg possa ocorrer⁵¹. A pressão venosa hepática ocluída é equivalente à pressão da veia porta em pacientes com cirrose alcoólica, devido à perda da comunicação inter-sinusoidal^{12,78}. Há quem sugira que essa correlação também ocorra em pacientes com cirrose por vírus B⁵⁶ e C⁷⁶.

Nos pacientes com cirrose e carcinoma hepatocelular, o GPVH pode aumentar para mais de 30 mmHg, podendo diferir de uma veia para outra⁵⁵.

O GPVH também pode estar elevado em pacientes com hepatite fulminante ou aguda⁹⁷.

Na hepatopatia crônica, um GPVH acima de 12 mmHg está relacionado com o desenvolvimento de varizes de esôfago ou risco de sangramento gastrointestinal^{23,32,53,87,100,102,104}. Entretanto, alguns autores têm admitido que possa ocorrer sangramento mesmo com níveis pressóricos menores, como 10 mmHg^{34,35,46}. Assim, o nível discriminativo para o sangramento de varizes de esôfago não é unânime, havendo inclusive autores⁵² que, estudando 100 hepatopatas crônicos, concluíram não haver diferença no GPVH dos pacientes com e sem varizes e com ou sem sangramento prévio por varizes. Ressalve-se não haver uma correlação linear entre a severidade da hipertensão portal e o risco de sangramento^{32,52}, isto é, acima de um determinado nível de pressão há um risco aumentado

de hemorragia digestiva, mas elevações crescentes da pressão não estão relacionados a um aumento crescente do risco de sangramento. Mais recentemente, Le Moine⁵⁴ avaliou uma grande série de cirróticos e chegou a conclusões semelhantes às acima e sugeriu que pode haver sangramento por varizes de esôfago com GPVH abaixo de 12 mmHg.

Há evidências na literatura de que possa ocorrer, em doentes com hepatopatia crônica, uma diminuição espontânea do GPVH com o passar do tempo, mesmo na ausência de um tratamento específico para a hipertensão portal. Um motivo para essa melhora, naqueles pacientes com hepatopatia alcoólica, pode ser a abstinência etílica^{2,104}. O uso abusivo de álcool, além de ser uma das causas mais freqüentes de cirrose em nosso meio, leva à hipertensão portal. Assim, alguns autores evidenciaram alterações hemodinâmicas após ingestão aguda de álcool⁵⁸. Por outro lado, alguns estudos sugerem que a abstinência sustentada de álcool está associada a uma melhora nos parâmetros clínicos endoscópicos e hemodinâmicos nos hepatopatas crônicos^{58,104}. Desta forma, é possível que pacientes com risco inicial de sangramento, após um período de tempo em abstinência, situem-se junto àqueles que têm essa possibilidade reduzida, tendo em vista o GPVH ficar menor de 12mmHg.

A principal complicação da hipertensão portal é o sangramento por ruptura de varizes gastroesofágicas e devido ao mau prognóstico associado a esta situação foram desenvolvidas medidas terapêuticas que pudessem evitá-la². Para tal estão à disposição a esclerose e ligadura endoscópicas das varizes, a colocação de "TIPS" (tranjugular intrahepatic portosystemic

shunt) e as cirurgias de derivação que são utilizadas, atualmente, prioritariamente na profilaxia secundária do sangramento por varizes (pacientes que já apresentaram episódio prévio de sangramento)⁷³. A terapia farmacológica também é utilizada na profilaxia secundária, todavia o seu grande uso tem sido na profilaxia primária (pacientes sem episódio prévio de sangramento), por ser conduta menos invasiva⁷³.

Na terapia farmacológica, são utilizados medicamentos com a finalidade de diminuir de forma sustentada os níveis de pressão portal, sendo que o mais utilizado e estudado tem sido o propranolol^{19,73,75,94}. O parâmetro utilizado para se identificar a resposta ao medicamento tem sido uma queda de 25% da frequência cardíaca em repouso, devendo essa não se situar em níveis inferiores a 55 bpm, bem como a pressão sistólica não atingir cifras inferiores a 90 mmHg. No entanto, é importante salientar que o beta-bloqueio clínico não traduz de forma fidedigna uma queda significativa na pressão do sistema portal. Estudos demonstraram que a taxa de pacientes não respondedores ao uso de terapia com beta-bloqueadores pode variar de 0% a 50%³⁹. Assim, na profilaxia secundária, devido à ineficácia dos parâmetros clínicos em identificar os pacientes beneficiados com a terapia medicamentosa, tem-se sugerido a medida do GPVH antes do início do tratamento e após atingido o beta-bloqueio. Os pacientes que apresentarem valor inferior a 12 mmHg ou uma redução do GPVH superior a 20% em relação à medida pré-tratamento são considerados respondedores à droga e devem ser mantidos em tratamento, visto que, nesses casos, os estudos demonstraram que o risco de sangramento é muito

pequeno^{6,7,8,19,27,38,53,72,75,94,100,102}. Naqueles pacientes em que não forem atingidos os parâmetros hemodinâmicos acima citados deve-se considerar outros métodos profiláticos^{23,40}. Groszmann e Garcia-Tsao⁴⁰, inclusive, sugerem que a medida do GPVH após o início do tratamento medicamentoso seja realizada mais precocemente (antes de 3 meses como classicamente preconizado) para que os pacientes não respondedores à droga sejam logo identificados e possam ser beneficiados com outros métodos.

O GPVH também tem mostrado ser de auxílio nas decisões terapêuticas em que são necessárias ressecções hepáticas. Bruix et al.¹⁶ demonstraram que pacientes submetidos à ressecção hepática por carcinoma hepatocelular que apresentavam GPVH superior a 10 mmHg no pré-operatório desenvolveram, mais freqüentemente, descompensação da hepatopatia crônica, quando comparados com pacientes com GPVH inferior a 10 mmHg. O estudo sugere que nos pacientes com GPVH elevado a melhor opção terapêutica é o transplante hepático ou a alcoolização do tumor, nos casos em que o mesmo não está indicado. Esta decisão terapêutica independe do grau inicial de preservação da função hepática, já que, mesmo em pacientes Child A, o índice de complicações, no período pós-operatório tardio, foi superior naqueles que apresentavam GPVH superior a 10 mmHg¹⁶. Um estudo recente⁵⁷ confirma que os melhores candidatos à ressecção hepática são os que apresentam GPVH inferior a 10 mmHg, sendo estes os pacientes que alcançam a maior sobrevida pós-operatória (70% em 5 anos).

Alguns trabalhos que avaliam a evolução dos pacientes portadores de cirrose e hipertensão portal, estudando o índice de sangramento por varizes de esôfago e a sobrevida, têm utilizado o GPVH como um parâmetro de valor prognóstico^{2,61,94,102,104}. Tais estudos têm sugerido que o GPVH é maior nos pacientes que sangram durante a evolução da doença^{61,94,102} e, também, naqueles que apresentam uma menor sobrevida^{61,94,102,104}.

Merkel et al.⁶¹ estudando prospectivamente 129 cirróticos demonstraram que o GPVH foi significativamente mais alto nos pacientes que sangraram por varizes de esôfago durante o seguimento. Por outro lado, concluíram que a probabilidade de sobrevida foi menor em pacientes com GPVH maior do que 16mmHg. Em outro estudo, Vorobioff et al.¹⁰⁴ avaliaram 30 pacientes cirróticos de origem alcoólica através do GPVH e estes foram acompanhados por um período médio de 39 meses. Uma segunda medida do GPVH foi realizada nos 30 pacientes, uma terceira em 20 pacientes e uma quarta avaliação foi feita em 13 pacientes. Este estudo concluiu que a probabilidade de sobrevida foi maior em pacientes nos quais o GPVH decresceu ou manteve-se inalterado em relação à primeira medida.

Armonis et al.², em um artigo de revisão, também ressaltaram o benefício de medidas seriadas do GPVH em relação ao prognóstico.

Mais recentemente, Villanueva et al.¹⁰², comparando tratamento medicamentoso e endoscópico para prevenção do sangramento por varizes de esôfago, concluíram que nos pacientes em que houve queda do GPVH em resposta à droga a probabilidade de sangramento foi menor e a sobrevida foi maior do que nos não respondedores. Tarantino et al.⁹⁴

chegaram à mesma conclusão, acrescentando que nos pacientes com baixos níveis pressóricos o risco de desenvolvimento, não só de ascite, mas também de encefalopatia hepática e peritonite bacteriana espontânea, foi menor.

Ready et al.⁸¹ realizaram estudo monitorizando a pressão portal após sangramento agudo por ruptura de varizes, identificando que pacientes em que o GPVH foi inferior a 16 mmHg não houve ressangramento, diferente dos pacientes com níveis superiores, que apresentaram maiores chances de ressangramento e menor sobrevida.

Assim, a medida dos níveis da pressão portal, através do GPVH, pode auxiliar no diagnóstico da hipertensão portal, na avaliação do risco de sangramento por ruptura de varizes gastroesofágicas, na avaliação da eficácia do tratamento de sua maior complicação, o sangramento por varizes gastro-esofágicas, na decisão terapêutica em casos de ressecção hepática e na avaliação do prognóstico destes pacientes. Trata-se, assim, de um parâmetro valioso no estudo de doentes com hipertensão portal, sendo importante o conhecimento de seu comportamento em nosso meio, principalmente em pacientes com hepatopatia crônica.

2. OBJETIVOS

Tendo em vista a inexistência em nosso meio de estudos que avaliam o GPVH em pacientes com hepatopatia crônica, este estudo propõe-se a:

- Avaliar os níveis do GPVH em uma população de pacientes com cirrose.

- Avaliar se o GPVH é diferente entre os pacientes com hepatopatia de origem alcoólica e não alcoólica.

- Determinar se o nível do GPVH de 10 ou de 12 mmHg discrimina os pacientes que têm maior risco de sangramento por ruptura de varizes gastroesofágicas.

- Avaliar o papel prognóstico do GPVH na sobrevida de pacientes com cirrose e hipertensão portal.

3.PACIENTES E MÉTODOS

No período de março de 1994 a janeiro de 2000, foram estudados 83 pacientes portadores de hepatopatia crônica através de estudo hemodinâmico hepático, realizado no Setor de Hemodinâmica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

O estudo pode ser definido como uma coorte mista, pois avaliou tanto aspectos clínicos históricos como contemporâneos dos pacientes.

Dos 83 pacientes, 59 (71,1%) eram homens e 24 (28,9%) mulheres. A idade variou de 26 a 75 anos, sendo que a média foi de 52,9 anos, com desvio-padrão de 10,1. Em relação à cor, 71 pacientes (85,5%) eram brancos e 12 (14,5%) pretos.

O diagnóstico de cirrose foi confirmado por dados clínicos, laboratoriais e ecográficos e/ou exame anátomo-patológico, sendo que este foi realizado em 16,9% dos pacientes. O exame anátomo-patológico não foi realizado, em maior número de casos, por alteração severa da coagulação ou pela riqueza dos dados clínicos, laboratoriais e/ou ecográficos a sugerir o diagnóstico de hepatopatia crônica.

Para ser definida a etiologia viral da hepatopatia crônica foram realizados o anti-HCV e o HBsAg. A etiologia alcoólica foi definida quando houvesse uma ingestão maior de 80g de etanol por dia, durante período igual ou superior a 5 anos^{32,76,104}.

Dos 83 pacientes, em 25 (30,1%), o álcool era o único fator envolvido na etiologia da hepatopatia; em 26 (31,3%), o álcool estava associado ao vírus B ou C; em 28 (33,7%), a etiologia era associada ao

vírus B ou C e, em 4 pacientes (4,8%), a cirrose foi considerada criptogenética.

Dentre os etilistas, 32 (38,6%) estavam abstinentes, 13 (15,7%) persistiam bebendo e, em 38 (45,8%), esta informação não foi obtida com segurança.

Os pacientes foram divididos em grupos conforme a classificação de Child-Pugh⁷⁹. Assim, 23 pacientes (27,7%) eram Child A, 48 (57,8%) eram Child B, 11 (13,3%) eram Child C, e em 1 (1,2%) não se obteve este dado por extravio do registro.

Na população de pacientes avaliados, observou-se ascite em 70 doentes (84,3%).

Todos os pacientes realizaram endoscopia digestiva alta para constatar a presença de varizes de esôfago e a fonte do sangramento digestivo, quando este estava presente no momento do exame.

O sangramento digestivo foi definido como sendo proveniente de varizes de esôfago quando houvesse hematêmese e/ou melena e a endoscopia evidenciasse sangramento ativo proveniente de varizes de esôfago; evidenciasse um coágulo aderido à variz e, em pacientes que não apresentassem sinais clínicos e endoscópicos de sangramento no momento da endoscopia, as varizes eram consideradas como sendo a causa da hemorragia se não fosse identificada nenhuma outra causa de sangramento na presença de sangue na luz do estômago^{36,63,104}.

As varizes de esôfago foram classificadas da seguinte forma: grau

I- varizes pequenas (1 a 3mm) que colabam à insuflação de ar, grau II - varizes moderadas (4 a 6mm) e grau III - varizes grandes (>6mm)¹⁰⁴. O parâmetro para estas medidas foi o diâmetro de abertura da pinça de biópsia(5mm) .

Todos os pacientes realizaram estudo ecográfico para a identificação de sinais de hipertensão portal, que foram definidos como esplenomegalia, presença de vasos colaterais, aumento de calibre das veias porta (acima de 1,3 cm), gástrica esquerda (acima de 0,7 cm), veias mesentérica superior e esplênica (variação menor de 20% do calibre com o paciente em apnéia inspiratória quando comparado com a respiração normal ou expiração) e ascite¹⁰⁷.

Todos os pacientes foram submetidos ao estudo hemodinâmico hepático para determinação do GPVH. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador (a autora).

O exame foi realizado sob anestesia local no sítio de punção e foi bem tolerado por todos os pacientes, que já haviam sido amplamente esclarecidos sobre o procedimento. Optou-se por não submeter os pacientes à sedação, já que existe relato na literatura de que mesmo doses baixas de midazolam podem interferir nas medidas de pressão⁹³. Steinlauf et al.⁹³, quando utilizou doses de 0,03 mg/Kg de midazolam para sedação de indivíduos que seriam submetidos à medida do GPVH, observou que houve significativa redução na pressão venosa hepática livre e uma tendência à redução na pressão venosa hepática ocluída comparado ao grupo que recebeu apenas placebo.

A cateterização da veia hepática foi obtida através da punção da veia femoral. A pressão venosa hepática foi medida através da colocação de um cateter radiopaco na veia hepática sob controle radioscópico. Conectado a este cateter estava um fisiógrafo, que registra uma curva de pressão. A pressão venosa hepática ocluída foi mensurada com a ponta do cateter bloqueando um pequeno ramo da veia hepática. Confirmou-se a posição correta de oclusão da mesma através dos seguintes critérios, seguindo os preceitos sugeridos por Groszmann et al.⁴¹ : 1- presença de uma curva de pressão estável; 2- ausência de refluxo de material de contraste para a veia hepática, ou seja, era injetado contraste e este devia progredir e opacificar o leito sinusoidal e não refluir; 3- queda importante da pressão na retirada do cateter, ou seja, o cateter era tracionado e registrava-se uma diminuição na curva de pressão. Em geral, as medidas da pressão venosa hepática ocluída em diferentes veias hepáticas, em pacientes com cirrose, são idênticas. Assim, o valor obtido inicialmente era confirmado pela oclusão do cateter em um segundo ramo da veia hepática. Se houvesse discrepância entre os dois valores, a pressão ocluída era realizada novamente em uma terceira veia hepática. Este terceiro valor, usualmente idêntico a um dos dois prévios, foi usado como valor final. A pressão venosa hepática livre foi mensurada na junção da veia hepática e veia cava inferior ou na veia cava inferior⁴¹. O GPVH foi obtido através da diferença entre a pressão venosa ocluída e livre.

Os seguintes critérios foram observados como contra-indicação à realização do estudo hemodinâmico: idade menor de 18 anos, gravidez,

mau estado geral, encefalopatia porto-sistêmica, peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva aguda, insuficiência cardíaca grau IV, insuficiência respiratória grave, uso de beta-bloqueadores, alterações hemodinâmicas graves, atividade de protrombina abaixo de 50%, contagem de plaquetas abaixo de 50000/ mm³. Ressalve-se haver estudo recente que conclui que a atividade anormal de protrombina não estava relacionada com aumento no risco de sangramento após angiografia²⁴.

A não canulação da veia hepática, por problemas técnicos, também constituiu-se um critério de exclusão.

Para avaliar a sobrevida dos pacientes foi feito contato com os pacientes ou seus familiares por meio de telefonema, correspondência ou consultas de rotina, bem como através de revisão de prontuário. A média de acompanhamento dos pacientes foi de 16,6 ± 16,02 meses.

Foram considerados desfechos no presente estudo, quando da avaliação do prognóstico, a ocorrência de óbito, de realização de cirurgia de “shunt” porto-cava devido a sangramento não controlado por ruptura de varizes, de transplante hepático e de ressangramento no período de acompanhamento.

Este projeto foi submetido à análise da Comissão de Ética da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sendo que de todos os pacientes foi exigido consentimento informado para a realização do estudo.

3.1 Análise estatística

Do ponto de vista estatístico, inicialmente, foram obtidas tabelas de frequência para todas as variáveis do banco de dados. As variáveis quantitativas foram descritas através da média e desvio-padrão, enquanto que nas qualitativas utilizou-se o percentual.

Foram realizadas comparações entre as médias do GPVH nos diferentes desfechos, bem como níveis de corte para o risco de ressangramento e para a sobrevida.

O GPVH foi comparado entre grupos, utilizando-se o teste t de Student ou a ANOVA, de acordo com as classificações utilizadas. Adicionalmente, utilizou-se o coeficiente de correlação linear de Pearson na avaliação da associação entre o GPVH e outras variáveis quantitativas. A comparação de variáveis categóricas ou de grupos formados a partir da estratificação das variáveis quantitativas foi realizada através do teste do qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de $\alpha=0,05$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa "SPSS for windows".

4. RESULTADOS

Os dados demográficos, a evolução e os resultados da pressão venosa hepática ocluída, livre e do GPVH dos pacientes da presente casuística podem ser analisados no anexo A.

Avaliando o estudo hemodinâmico nos 83 pacientes hepatopatas crônicos, viu-se que a média geral do GPVH foi de $15,26 \pm 6,46$ mmHg. A medida do GPVH foi inferior a 5 mmHg em apenas dois pacientes (2,41%).

Quando da sua realização é possível fazer uma flebografia hepática, que pode mostrar um padrão típico nos pacientes com hepatopatia crônica. Na figura 2 e 3 observa-se respectivamente, o cateter ocluindo um ramo hepático periférico e uma flebografia com falhas de enchimento pelo contraste, achado comum em pacientes hepatopatas crônicos.

Em relação à etiologia da hepatopatia crônica, a média do GPVH foi de $15,08 \pm 5,32$ mmHg nos pacientes etilistas, de $14,75 \pm 6,11$ mmHg nos pacientes com etiologia viral, de $16,81 \pm 7,44$ mmHg nos pacientes que apresentavam associação de álcool e vírus e de $9,25 \pm 6,02$ mmHg nos pacientes com cirrose criptogênica. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estas médias ($p=0,163$).

Ao se comparar o GPVH dos pacientes com hepatopatia alcoólica ($15,98 \pm 6,50$ mmHg) com aquele observado nos casos em que o álcool não estava implicado na gênese da doença ($13,96 \pm 6,30$ mmHg) também não se observou diferença estatística ($p=0,188$).

Quando avaliados as médias do GPVH nos 32 pacientes que estavam em abstinência alcoólica ($16,19 \pm 6,72$ mmHg) e nos 13 que

persistiam com ingesta alcoólica ($16,15 \pm 5,68$ mmHg), não foi observada diferença estatística ($p=0,985$).

Quando avaliado o GPVH segundo o comprometimento da função hepatocelular observamos que a média do GPVH nos pacientes Child A foi de $14,58 \pm 6,39$ mmHg, nos Child B de $15,66 \pm 6,24$ mmHg e nos Child C de $14,91 \pm 8,15$ mmHg, não havendo diferença estatisticamente significativa entre estes valores. Por outro lado, quando se avaliou os parâmetros bioquímicos que retratam a função hepatocelular (albumina, bilirrubina total e tempo de protrombina), houve uma tendência de elevação do GPVH à medida em que os níveis de bilirrubina aumentaram e os de albumina diminuíram, embora sem atingir significância estatística ($p=0,08$ e $p=0,39$ respectivamente).

Figura 2: Flebografia hepática ocluindo um ramo hepático periférico.

Figura 3: Flebografia hepática com aspectos típicos de hepatopatia crônica.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,061$) quando avaliadas a média do GPVH nos pacientes com ($14,70 \pm 6,43$ mmHg) e sem ascite ($18,64 \pm 5,78$ mmHg).

No estudo ecográfico, 78 pacientes (94%) apresentavam sinais de hipertensão portal, enquanto 5 (6%) não apresentavam tais sinais. Nos pacientes que apresentaram sinais de hipertensão portal à ecografia, a média do GPVH foi de $15,60 \pm 6,44$ mmHg, enquanto que, nos demais, a média foi de $10,20 \pm 4,56$ mmHg ($p=0,070$). Aqueles pacientes que apresentavam sinais de HP à ecografia tinham um GPVH, em média, 5,4

mmHg a mais do que os pacientes sem sinais de HP à ecografia.

Nove pacientes (10,8%) apresentaram varizes de esôfago de I grau, 27 (32,5%) varizes de II grau, 44 (53,0%) tinham varizes de III grau, um paciente (1,2%) apresentou apenas varizes de fundo gástrico e, em 2 (2,4%), este dado não foi resgatado. Ressalve-se que ambos apresentavam sinais de hipertensão portal à ecografia. Em relação às varizes de esôfago, a média do GPVH foi de $16,00 \pm 9,26$ mmHg nos pacientes com varizes de I grau, $15,67 \pm 5,91$ mmHg nos com varizes de II grau e $14,97 \pm 6,31$ mmHg nos pacientes com varizes de III grau, não havendo diferença estatística entre as mesmas ($p=0,870$).

Dos 83 pacientes, 57 (68,7%) já haviam apresentado sangramento previamente e 26 (31,3%) nunca haviam sangrado antes.

Quando avaliamos a média do GPVH dos pacientes que já haviam sangrado por varizes de esôfago, a mesma foi de $16,09 \pm 6,05$ mmHg, enquanto que nos pacientes sem sangramento prévio foi de $13,38 \pm 7,07$ mmHg. Essas médias não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p=0,086$).

Foi realizado um nível de corte para se avaliar o risco de sangramento por varizes de esôfago. Foram utilizados os valores de 12 e 10mmHg. Entre os pacientes que apresentaram o GPVH inferior a 12mmHg, o risco de sangramento foi de 50%, enquanto que, nos pacientes em que o GPVH era maior do que 12mmHg, o risco de sangramento foi de 76% ($rr = 1,52, p = 0,045$). Quando utilizou-se o valor de 10mmHg, observou-se que,

quando o GPVH era menor de 10mmHg, o risco de sangramento foi de 47%, enquanto que, se o GPVH era maior de 10mmHg, este risco foi de 74% (rr = 1,57, p=0,045).

Em relação à sobrevida dos 83 pacientes cirróticos, 27 (32,5%) foram a óbito, 8 pacientes (9,6%) realizaram “shunt” porto-cava, 11 (13,3%) foram submetidos à transplante hepático, 32 (38,6%) permaneceram vivos sem realização de nenhum procedimento para tratamento da hipertensão portal até o final do seguimento e 5 (6,02%) não foram localizados.

A média do GPVH, nos pacientes que foram a óbito, foi de $15,08 \pm 6,86$ mmHg; nos que realizaram “shunt” porto-cava, foi de $17,38 \pm 6,89$ mmHg; nos pacientes submetidos a transplante hepático, foi de $18,63 \pm 8,96$ mmHg; e, nos que permaneceram vivos, foi de $14,26 \pm 5,70$ mmHg. Não houve diferença significativa entre as médias do GPVH nos diferentes grupos (p=0,286).

Dos 32 pacientes vivos sem procedimento para tratamento da hipertensão portal, 24 não apresentaram ressangramento no seguimento, enquanto que 8 ressangraram por ruptura de varizes de esôfago. A média do GPVH, no primeiro grupo, foi de $12,75 \pm 4,96$ mmHg, enquanto que, no segundo, foi de $19,43 \pm 5,26$ mmHg (p=0,004).

Quando agruparam-se os pacientes que foram a óbito, realizaram “shunt”, transplante hepático e que apresentaram ressangramento no seguimento (54 casos) e comparou-se a média do GPVH neste grupo como um todo com a média do GPVH no grupo de pacientes vivos sem

ressangramento e sem procedimento (24 casos), observou-se que a média, no primeiro grupo, foi de $16,58 \pm 6,71$ mmHg e, no segundo, foi de $12,75 \pm 4,96$ mmHg, havendo diferença estatisticamente significativa entre as mesmas ($p=0,014$).

Foi realizado um nível de corte para avaliar a sobrevida utilizando-se o valor de 16mmHg. No cálculo do risco relativo para os diferentes desfechos (“shunt”, transplante, óbito, vivos sem ressangramento e vivos com ressangramento) não houve diferença quando o GPVH foi maior ou menor de 16 mmHg, não tendo sido possível demonstrar a influência do GPVH nos diferentes desfechos.

Em relação às complicações decorrentes do procedimento, em 14 pacientes (16,87%), houve formação de equimoses no sítio de punção, que foram resolvidas espontaneamente em alguns dias. Em um paciente (1,20%), houve formação de hematoma retrovesical com uma série de complicações posteriores, como pneumotórax decorrente de uma punção para acesso venoso, levando-o ao óbito.

5. DISCUSSÃO

Existem diferentes técnicas que podem ser utilizadas para a medida da pressão portal. Atualmente, o método mais utilizado é a medida indireta, através do gradiente de pressão venosa hepática, por ser o mais simples, seguro e de mais fácil reprodutibilidade^{2,5,32,37,41,95}.

Essa técnica foi descrita, em 1951, por Myers e Taylor⁶⁸ e, desde então, os estudos que procuram avaliar sangramento de varizes, prognóstico e sobrevida de pacientes hepatopatas crônicos têm utilizado esse método para a medida da pressão portal.

Em indivíduos normais, o GPVH varia de 1 a 5 mmHg, sendo considerado haver hipertensão portal quando os níveis estiverem acima destes valores^{2,11,51}. Em pacientes hepatopatas crônicos, o GPVH pode variar de 10 a 30 mmHg a despeito de se poder observar valores inferiores a 10mmHg⁵¹.

Lebrec et al.⁵² estudando 100 hepatopatas de origem alcoólica com varizes de esôfago, encontraram como média do GPVH $18,4 \text{ mmHg} \pm 5,2 \text{ mmHg}$. Já nos 30 pacientes cirróticos de etiologia alcoólica, portadores de varizes de esôfago, que Vorobioff et al.¹⁰⁴ analisaram a média do GPVH foi de $19,1 \text{ mmHg} \pm 0,7 \text{ mmHg}$.

Stanley et al.⁹², ao avaliarem 96 pacientes cirróticos de origem alcoólica, observaram uma média do GPVH de $16,69 \text{ mmHg} \pm 0,59 \text{ mmHg}$. Em outro estudo em pacientes cirróticos de etiologia alcoólica e viral com varizes de esôfago, Merkel et al.⁶¹ realizaram o GPVH em 129 pacientes e a média foi de 20,2 mmHg. Em estudo com uma população de pacientes

semelhante, Moller et al.⁶⁵ selecionaram 55 cirróticos e observaram que a média do GPVH neste grupo foi de 15,0 mmHg. Patch et al.⁷⁴, em 105 hepatopatas crônicos, observaram uma média geral do GPVH de 17,0 mmHg. Mais recentemente, Bureau et al.¹⁹ identificaram uma média do GPVH de 19,8 mmHg \pm 4,9 mmHg em uma população de 34 hepatopatas crônicos em um estudo sobre prevenção do sangramento por varizes de esôfago.

No presente estudo, a média do GPVH foi de 15,26 mmHg, sendo que o desvio-padrão foi de 6,46mmHg. Como pode-se ver os valores encontrados, a despeito das variações observadas, na dependência da casuística avaliada, são coincidentes com alguns estudos da literatura^{65,92}.

Estudos prévios têm demonstrado que, na hepatopatia de origem alcoólica, a pressão venosa hepática ocluída é idêntica à pressão portal devido à perda das comunicações inter-sinusoidais. Como a pressão venosa hepática livre corresponde à pressão da veia cava inferior, o GPVH é igual ao gradiente de pressão portal, uma vez que o ponto de referência utilizado na sua determinação é a pressão na veia cava inferior^{12,45,78}. Alguns estudos sugerem que a pressão venosa hepática ocluída pode subestimar a pressão portal em hepatopatas crônicos de etiologia não alcoólica^{12,78} devido a um importante componente pré-sinusoidal na hipertensão portal nestes casos. Entretanto, há pelo menos três estudos^{56,64,76} que discordam dessa afirmativa.

No estudo de Lin et al.⁵⁶, foram avaliados 21 pacientes cirróticos de etiologia viral B, nos quais foram comparados os valores do GPVH (16,0

mmHg) e a medida direta da pressão portal por punção do ramo direito da veia porta sob controle ecográfico (17,3 mmHg), havendo concordância entre os dois métodos.

No estudo de Perelló et al.⁷⁶, os autores avaliaram 71 pacientes portadores de hepatopatia crônica de etiologia viral C e alcoólica. Os pacientes foram submetidos à medida do GPVH e também à medida direta da pressão portal através de punção percutânea da veia porta, guiada por ecografia ou por punção transjugular durante a colocação de TIPS, havendo correlação entre as medidas indireta e direta. Quando este estudo comparou as médias do GPVH e da medida direta da pressão portal nos grupos com e sem álcool, não encontrou uma diferença significativa entre os dois grupos. A média do GPVH foi de 16,1 mmHg no grupo de etiologia viral, 20,2 mmHg no grupo de etiologia alcoólica e de 18,4 quando havia associação das duas etiologias.

Em um terceiro estudo, Moitinho et al.⁶⁴ ao avaliarem o valor prognóstico da medida do GPVH em 65 pacientes cirróticos, analisaram as médias do GPVH em pacientes com etiologia alcoólica e não alcoólica. No grupo de pacientes com etiologia alcoólica (29), a média do GPVH foi de 20,3 mmHg, enquanto que nos pacientes com etiologia não alcoólica (36), a média foi de 20,2 mmHg, não havendo diferença estatisticamente significativa.

Assim, os estudos citados^{56,64,76} sugerem que, também na etiologia não alcoólica de uma hepatopatia crônica, o GPVH corresponda ao verdadeiro gradiente de pressão portal, não diferindo entre pacientes com

etiologia alcoólica e não alcoólica.

Em nosso estudo foram comparadas as médias do GPVH em pacientes hepatopatas crônicos de etiologia alcoólica (15,08 mmHg), viral (14,75 mmHg), com associação de álcool e vírus (16,81 mmHg) e na cirrose criptogenética (9,25 mmHg), não tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa. Da mesma forma, quando analisados os pacientes em dois grupos, na dependência da presença (15,98mmHg) ou não de álcool (13,96mmHg), os resultados novamente não foram estatisticamente diferentes. Dessa forma, nossos achados vão ao encontro da opinião de Lin et al.⁵⁶, Perelló et al.⁷⁶ e Moitinho et al.⁶⁴, sugerindo ser o GPVH um método representativo da pressão portal independente da etiologia da hepatopatia crônica.

Existem alguns estudos na literatura indicando que possa haver uma variação do GPVH com o passar do tempo, sendo que uma explicação para esse fato, ao menos em pacientes etilistas, pode estar baseada na abstinência alcoólica^{2,38,58,104}. Estudos experimentais^{14,99} têm demonstrado que a administração de etanol aumenta o fluxo sanguíneo esplâncnico em ratos normais e com hipertensão portal, assim como em indivíduos cirróticos etilistas⁵⁸. Além disso, tem sido demonstrado que o etanol tem efeito vasoconstritor na microcirculação hepática. A combinação do aumento do fluxo portal e da resistência vascular hepática leva a um aumento da pressão portal⁵⁸.

Luca et al.⁵⁸ realizaram um estudo em que foi avaliado o efeito do consumo agudo do álcool em pacientes cirróticos de origem alcoólica sobre

o GPVH. A medida foi realizada antes e após ingestão de álcool, concluindo-se que o consumo de álcool causa um aumento significativo no GPVH em cirróticos de origem alcoólica.

Vorobioff et al.¹⁰⁴ realizaram medidas seriadas do GPVH em 30 pacientes cirróticos de etiologia alcoólica sem nenhum tratamento para hipertensão portal. Os autores observaram que o GPVH diminuiu em um número expressivo de pacientes que se abstiveram do álcool e aumentou em quase todos que persistiram bebendo, havendo uma diferença estatisticamente significativa entre as médias do GPVH nos pacientes abstinentes e não abstinentes, sugerindo que a abstinência alcoólica pode levar a uma melhora dos padrões hemodinâmicos.

Groszmann et al.³⁸ randomizaram 102 pacientes com cirrose que foram divididos em dois grupos, em que um recebeu propranolol para profilaxia de sangramento por varizes de esôfago e outro recebeu placebo. Os pacientes realizaram medidas do GPVH antes e depois do uso das medicações. Os autores observaram que, apesar da redução do GPVH em pacientes que utilizaram propranolol, houve uma redução do GPVH em alguns pacientes que fizeram apenas uso de placebo. Não foi possível relacionar este fato com o uso de álcool, já que nem todos os alcoólatras estavam abstinentes, sugerindo que, na evolução da doença, outros fatores podem estar envolvidos na diminuição da pressão portal.

No presente estudo, quando comparadas as médias do GPVH no grupo de pacientes que estavam em abstinência alcoólica (16,19 mmHg) com o grupo de cirróticos que persistiam com ingestão alcoólica (16,15

mmHg), não se encontrou diferença significativa. Dessa forma, não se conseguiu demonstrar um aparente efeito benéfico da interrupção da ingestão alcoólica nos níveis de pressão. Ressalve-se não se ter encontrado estudo com desenho metodológico semelhante ao aqui apresentado, para que os dados observados pudessem ser comparados, uma vez que foram avaliados grupos distintos de pacientes e não realizamos medidas seriadas da pressão como nos trabalhos anteriormente citados^{38,104}.

Na prática clínica, é comum utilizar-se a classificação de Child-Pugh⁷⁹ para se avaliar o prognóstico de um paciente cirrótico. Mais recentemente, estudos têm relacionado a medida do GPVH com o prognóstico de tais pacientes^{2,3,54,61,64,65,74,92,94,102,104}.

Le Moine et al.⁵⁴ estudaram 957 pacientes cirróticos e relacionaram o GPVH, a presença de sangramento de varizes e a causa e estágio da cirrose. Uma das observações feitas foi de que em cirróticos de etiologia viral, independente da presença de varizes de esôfago, o GPVH foi maior nos pacientes Child C quando comparados aos com Child A ou B.

Em outro estudo que avaliou fatores preditivos para sangramento por varizes de esôfago e sobrevida em pacientes cirróticos de etiologia alcoólica, Stanley et al.⁹² observaram uma correlação significativa entre a classificação de Child-Pugh e o GPVH.

Em estudo sobre prevenção do sangramento por varizes de esôfago, Villanueva et al.¹⁰² observaram que nos pacientes com resposta hemodinâmica ao uso de beta-bloqueadores a pontuação da classificação

de Child-Pugh foi mais baixa após 3 meses de seguimento.

Moitinho et al.⁶⁴, em um estudo da medida do GPVH no sangramento agudo por varizes de esôfago, concluíram que tanto a classificação de Child-Pugh como o GPVH foram fatores preditivos de sobrevida. Os pacientes com GPVH acima de 20 mmHg apresentavam maior descompensação de sua hepatopatia segundo a classificação de Child-Pugh, com níveis de bilirrubina maiores e de albumina menores, embora os autores concluam que a classificação de Child-Pugh não foi preditivo para sangramento.

Em nosso estudo, a média do GPVH foi de 14,58 mmHg em pacientes Child A, 15,66 mmHg em cirróticos Child B e 14,91 mmHg no Child C, não havendo, ao contrário dos estudos anteriores^{54,64,92}, diferença estatisticamente significativa entre estes valores. Ressalve-se ter havido uma tendência de aumento do GPVH à medida em que os valores de bilirrubina aumentavam e de albumina diminuía, fato este referido por Moitinho et al.⁶⁴.

Uma outra observação feita na avaliação do gradiente de pressão é referendada por estudos^{67,82} que correlacionam o GPVH ao surgimento de ascite, inclusive sugerindo um valor limite, abaixo do qual não se desenvolveria ascite.

Assim, Morali et al.⁶⁷ ao avaliarem 522 cirróticos com e sem ascite, observaram que nenhum dos pacientes com ascite apresentava uma pressão sinusoidal, medida através de avaliação hemodinâmica por via transjugular, menor de 8 mmHg. Rector⁸², por sua vez, avaliou a pressão

portal em 124 pacientes com doença hepática crônica e também observou que a mais baixa medida de pressão portal, verificada em pacientes com ascite, foi de 8 mmHg. Dois estudos^{94,104} sobre prevenção do sangramento por varizes de esôfago observaram que o risco de desenvolvimento de ascite foi menor nos pacientes respondedores ao uso de beta-bloqueadores.

No presente estudo, foram comparadas as médias do GPVH nos pacientes com (14,70 mmHg) e sem ascite (18,64 mmHg), não havendo diferença significativa entre estes valores. Por outro lado, como pode-se analisar no anexo A, foram observados pacientes com ascite e GPVH inferior a 8 mmHg, indo de encontro aos estudo anteriores^{67,82}. Ressalve-se que aqueles estudos que avaliaram o papel do derrame peritonial no prognóstico dos pacientes^{64,94,104} não descrevem uma comparação entre as médias do GPVH nos pacientes com e sem ascite.

A ultrassonografia é um método que pode ser utilizado para inferir a presença de hipertensão portal, já que, além de dar informações sobre o parênquima hepático, pode definir o tamanho do baço, a presença de vasos colaterais, o calibre dos vasos do sistema porta e a presença de ascite¹⁰⁷.

Sendo o tronco da veia porta um dos vasos mais facilmente visualizados à ultrassonografia, quando seu diâmetro for igual ou superior a 1,3 cm, poderá sinalizar a possibilidade de hipertensão portal. Por sua vez, através da ecografia, também, observa-se a presença de circulação colateral porto-sistêmica, como aquela ao nível da junção esôfago-gástrica. Nesta região, pode ser identificada a veia gástrica esquerda, que, quando dilatada, está associada a uma severa hipertensão portal¹⁰⁷. Outro achado de

hipertensão portal visualizado à ecografia é a transformação cavernosa presente na trombose da veia porta¹⁰⁷.

No presente estudo, foram comparados os valores do GPVH entre o grupo de pacientes com e sem sinais de hipertensão portal à ultrassonografia. Assim 94% dos pacientes apresentaram sinais de hipertensão portal à ecografia e 6% não apresentavam tais sinais. No primeiro grupo, a média do GPVH foi de 15,60 mmHg, enquanto que, no segundo, foi de 10,20 mmHg. Apesar de uma forte tendência, estes valores não atingiram significância estatística. Possivelmente se uma casuística maior fosse estudada, observaríamos outros resultados, a sugerir que um maior gradiente de pressão pode ser traduzido por alterações anatômicas diagnosticadas pelos métodos de imagem.

Em relação ao calibre das varizes de esôfago e os valores de GPVH, há, na literatura, estudos que relatam níveis mais elevados de pressão em pacientes com varizes maiores^{34,38}. Groszmann et al.³⁸, estudando o uso do propranolol na profilaxia do sangramento por varizes de esôfago, identificou uma tendência dos valores do GPVH serem mais elevados em pacientes com varizes grandes (19,9mmHg) quando comparados aos com varizes pequenas (17,9mmHg). Da mesma forma, Gluud et al.³⁴ estudando 58 pacientes masculinos cirróticos de etiologia alcoólica, classificaram as varizes em grandes e pequenas e observaram que a média do GPVH foi maior (20mmHg) nos pacientes com varizes grandes do que naqueles com varizes pequenas (8mmHg).

Por outro lado, há trabalhos que discordam desta relação do GPVH e

tamanho de varizes^{32,52,54}. Lebrec et al.⁵² estudaram 100 cirróticos de etiologia alcoólica e concluíram que os valores médios do GPVH não diferiram significativamente entre os pacientes com varizes grandes (18,7mmHg) ou pequenas (17,3mmHg). Em um estudo de 93 cirróticos de etiologia alcoólica, Garcia-Tsao et al.³² não encontraram diferença significativa entre as médias do GPVH no grupo de pacientes com varizes de grande calibre que haviam sangrado (20,3mmHg) e no grupo com varizes pequenas que também haviam sangrado (20,2mmHg). Da mesma forma, as médias do GPVH não diferiram no grupo de paciente com varizes grandes (17,3mmHg) e pequenas (16,7mmHg) que nunca haviam sangrado. Em um estudo de 957 pacientes com cirrose, Le Moine et al.⁵⁴ também não observaram diferença entre as médias do GPVH nos pacientes com varizes grandes ou pequenas.

No estudo em foco, à semelhança dos trabalhos de Lebrec et al.⁵², Garcia-Tsao et al.³² e Le Moine et al.⁵⁴, as médias do GPVH nos pacientes com varizes de esôfago de grau I, II ou III não diferiram significativamente, não tendo então se observado uma relação entre os níveis pressóricos e o diâmetro das varizes.

Em pacientes hepatopatas crônicos, um GPVH acima de 12 mmHg tem sido relacionado com o desenvolvimento de varizes de esôfago ou risco de sangramento gastrointestinal^{19,23,29,31,32,35,38,53,75,87,100,104}.

Um dos estudos pioneiros neste aspecto foi o de Garcia-Tsao et al.³² que analisou em 93 pacientes portadores de cirrose alcoólica, a relação do GPVH com a presença de varizes de esôfago e a ocorrência de hemorragia

digestiva por ruptura de varizes. Os pacientes avaliados tinham cirrose de etiologia alcoólica, sendo que 49 foram admitidos por sangramento por ruptura de varizes de esôfago e 44 por outras manifestações de hepatopatia crônica. O estudo confirmou os achados prévios^{53,100} de que um GPVH acima de 12 mmHg era necessário para haver ruptura de varizes de esôfago, visto que a média do GPVH foi maior (20,4 mmHg) nos pacientes que já haviam sangrado por varizes de esôfago em relação aos que nunca haviam sangrado (16,0 mmHg), sendo que nenhum paciente que já havia apresentado sangramento tinha GPVH menor do que 12 mmHg. Concluíram, os autores, ainda, que é necessário o valor de 12 mmHg para que haja varizes.

Após o estudo de Garcia-Tsao et al.³² seguiram-se publicações^{19,23,29,31,38,75,83,87,104} referendando o valor do nível discriminativo de 12 mmHg, abaixo do qual não haveria risco de ruptura de varizes de esôfago.

Assim, Rigau et al.⁸³ estudaram 70 cirróticos admitidos em um hospital e estes foram divididos em dois grupos conforme o motivo da admissão. Quarenta e sete pacientes foram hospitalizados por sangramento decorrente de ruptura de varizes de esôfago e 23 por outras complicações da hepatopatia crônica. Embora os autores não tenham observado diferença significativa entre as médias do GPVH entre os dois grupos de pacientes, nenhum daqueles com sangramento apresentou um GPVH abaixo de 13 mmHg.

Em um estudo randomizado sobre o uso de propranolol e placebo na

prevenção de hemorragia por varizes de esôfago, Groszmann et al.³⁸, estudando 102 cirróticos, também observaram que todos os pacientes que apresentaram sangramento no seguimento tinham GPVH acima de 12 mmHg. Ao avaliarem o papel do propranolol na hipertensão portal, Escorsell et al.²⁹ analisaram os níveis do GPVH antes e após 4 meses de uso da medicação em 55 pacientes cirróticos. No seguimento, 16 pacientes apresentaram sangramento por varizes de esôfago. Entretanto, naqueles em que o GPVH diminuiu 20% dos valores basais ou para níveis inferiores a 12 mmHg, a incidência de sangramento por varizes foi muito inferior a quando não se observavam estas respostas. Feu et al.³¹ realizaram medidas do GPVH em 69 pacientes antes e 3 meses após início de tratamento com propranolol para profilaxia de ressangramento por varizes de esôfago. Os pacientes foram seguidos por 28 meses e a taxa de ressangramento foi muito inferior naqueles pacientes em que houve queda importante do GPVH após 3 meses de uso da medicação em relação ao valor inicial, sendo que nenhum dos pacientes, em que houve queda do GPVH para níveis inferiores a 12mmHg, apresentou sangramento. Estes parâmetros foram ratificados por Sanyal⁸⁷, tentando definir a validade da realização da medida do GPVH como rotina em pacientes portadores de hipertensão portal. Recentemente, Bureau et al.¹⁹ e Patch et al.⁷⁵ ao avaliarem o uso do tratamento medicamentoso na hipertensão portal, observaram que nenhum paciente com GPVH abaixo de 12 mmHg sangrou durante o seguimento.

Alguns estudos, no entanto, questionaram o papel do valor de corte de 12 mmHg em predizer o risco de sangramento ^{34,35,46,52,54,60}, sendo

admitido que a presença de varizes e sangramento por ruptura destas poderia ocorrer com valores menores, como 10 mmHg. Este valor inclusive foi citado em simpósio sobre hipertensão portal da Associação Americana para Estudos de Doenças do Fígado publicado em 1998³⁵. Outros fatores, como a espessura da parede de grandes varizes, podem ser importantes na ruptura das mesmas, além do valor da pressão portal^{32,85}.

Lebrec et al.⁵² não observaram diferença significativa entre as médias do GPVH no grupo com (18,5mmHg) ou sem (18,3mmHg) um episódio recente de hemorragia por ruptura de varizes de esôfago e admitiu que o limite para que isto ocorra pode estar abaixo do valor de 12 mmHg.

Glud et al.³⁴ estudando indicadores prognósticos em 58 homens cirróticos de etiologia alcoólica, observaram que, dos nove pacientes que já haviam apresentado sangramento por varizes de esôfago, dois apresentavam GPVH abaixo de 12 mmHg, sendo que a média do GPVH, neste grupo, foi de 15mmHg, enquanto que, naqueles que nunca haviam sangrado, a média do GPVH foi de 14mmHg, não diferindo significativamente da anterior.

Jalan et al.⁴⁶ realizaram um estudo relacionando o gradiente de pressão portal medido de forma direta e o sangramento por varizes de esôfago. O gradiente de pressão foi medido durante a colocação de "TIPS" em 48 cirróticos por hemorragia digestiva e foi observado que 14,7% dos pacientes apresentavam o gradiente de pressão abaixo de 12 mmHg.

Mais recentemente, Le Moine et al.⁵⁴ avaliaram 957 pacientes

cirróticos em relação ao GPVH e o sangramento por varizes de esôfago. O estudo concluiu que o GPVH não foi significativamente diferente entre os pacientes com ou sem sangramento prévio. Os autores admitiram a dificuldade em estabelecer um valor limítrofe do GPVH para a ocorrência de sangramento, visto que 6% dos pacientes com cirrose alcoólica e 16% dos cirróticos com etiologia viral haviam sangrado previamente e apresentavam um GPVH abaixo de 12mmHg.

Em um estudo que avaliou o uso de medicamentos na prevenção do sangramento por varizes de esôfago, McCormick et al.⁶⁰ observaram que houve sangramento em 9% dos pacientes com GPVH abaixo de 12 mmHg, embora tenha havido uma queda significativa da média do GPVH no grupo respondedor à medicação (de 18 para 12 mmHg).

No presente estudo, a média do GPVH dos pacientes que já haviam apresentado sangramento por varizes de esôfago não foi diferente daquela dos que nunca haviam sangrado, indo ao encontro dos estudos de Lebrec et al.⁵², Le Moine et al.⁵⁴ e Rigau et al.⁸³.

Tentou-se estabelecer um valor limítrofe para o GPVH e foi calculado o risco relativo para sangramento por varizes de esôfago, utilizando-se os valores de 12 e 10 mmHg. Viu-se que o risco relativo para ruptura de varizes de esôfago foi maior para os pacientes que apresentam GPVH maior do que estes níveis críticos discriminativos. No entanto, observaram-se pacientes que apresentaram sangramento com valores mais baixos, o que sugere que estes níveis de corte não devam ser usados como valores absolutos. Resultados semelhantes foram descritos por outros autores^{34,46,52,54,60}.

Especial atenção tem sido dada, nos últimos anos, ao papel do GPVH em prever a evolução dos pacientes com hepatopatia crônica. Os estudos que se propõem a esta avaliação têm analisado duas variáveis. Assim, tem sido valorizada a determinação dos níveis pressóricos no sentido de identificar a população que terá maior risco de sangramento, bem como o tipo de evolução e o desfecho, que terão estes pacientes.

Quando seguimos 32 pacientes a fim de relacionar os valores do GPVH com o risco de sangramento por ruptura de varizes de esôfago durante a sua evolução, observamos que a média do GPVH nos pacientes que apresentaram sangramento (8 casos) foi significativamente maior do que naqueles que estiveram livres desta complicação (24 casos). No primeiro grupo, a média do GPVH foi de 19,43mmHg e, no segundo, foi de 12,75mmHg.

Quando os pacientes de Lebrek et al.⁵² foram seguidos, observou-se que, ao serem comparados 17 que apresentaram sangramento por varizes de esôfago e 83 que não apresentaram tal complicação durante o período de 1 ano, a média do GPVH não diferiu significativamente entre os dois grupos (20,3mmHg e 18mmHg). Indo ao encontro destes resultados, Valla et al.⁹⁸ realizou a medida do GPVH em 77 pacientes que iniciariam tratamento com propranolol para profilaxia de sangramento por varizes de esôfago. Os pacientes foram seguidos em média por 540 dias e, neste período, 24 pacientes ressangraram. O valor inicial do GPVH nestes pacientes não diferiu daqueles que não ressangraram. Do mesmo modo, um grupo de 105 pacientes cirróticos foram estudados por Patch et al.⁷⁴ por um período médio

de 566 dias, sendo que 54 desenvolveram hemorragia digestiva. Os autores não observaram associação do GPVH com risco de ressangramento.

No trabalho de Vorobioff et al.¹⁰⁴, avaliando 30 pacientes cirróticos que realizaram medidas seriadas do GPVH, foi observado que a medida basal do GPVH foi semelhante naqueles que apresentaram sangramento durante o seguimento, quando comparado à população que não sangrou. Entretanto, na medida realizada no 10º mês do acompanhamento, as médias do GPVH diferiram significativamente entre os pacientes com e sem ressangramento (21,4mmHg e 16,5mmHg).

Por sua vez, Gluud et al.³⁴ acompanharam os 58 homens cirróticos de seu estudo por um período médio de 31 meses e observaram que, nos 12 pacientes que apresentaram sangramento durante o seguimento, o GPVH foi significativamente maior (21mmHg) do que naqueles sem sangramento (12mmHg).

Em estudo prospectivo de 129 cirróticos seguidos por um período médio de 45 meses, Merkel et al.⁶¹ observaram que 44 pacientes apresentaram sangramento digestivo e que o GPVH foi um indicador do risco de ruptura de varizes de esôfago.

Stanley et al.⁹² estudaram 96 pacientes cirróticos de etiologia alcoólica que foram seguidos em média por 19,3 meses. Os valores do GPVH foram mais altos nos pacientes que apresentaram sangramento digestivo subsequente quando comparados com os que não apresentaram sangramento no seguimento (18,7mmHg e 16,3mmHg).

Ready et al.⁸¹ realizaram monitorização hemodinâmica a cada 2 horas, por 72 horas, em 22 pacientes cirróticos de etiologia alcoólica que apresentaram sangramento agudo por varizes de esôfago. Nove pacientes continuaram sangrando ou ressangraram em 5 dias e, nestes, o GPVH foi significativamente maior do que naqueles que pararam de sangrar espontaneamente. Embora este estudo mensure o gradiente em doentes avaliados em sangramento agudo, reforça o papel do mesmo em predizer qual população terá propensão ao sangramento.

A ratificar esta opinião, em estudo recente, Moitinho et al.⁶⁴ mediram o GPVH em 65 pacientes cirróticos com hemorragia digestiva aguda. As medidas foram realizadas precocemente (média de 20,6 horas após a admissão) e os pacientes divididos em dois grupos, conforme sua evolução: pacientes com uma pobre evolução (sangramento não controlado ou ressangramento precoce) e pacientes com boa evolução. A medida do GPVH foi significativamente maior no primeiro grupo (23,7mmHg ×19,2mmHg). O GPVH foi superior a 20mmHg em 19 dos 23 (82,6%) pacientes do grupo de pobre evolução e em 12 dos 42 (28,5%) de boa evolução. Um GPVH superior a 20mmHg foi associado a uma maior permanência em unidade de cuidados intensivos e a uma pior probabilidade de sobrevida.

Assim, os resultados por nós observados vão ao encontro daqueles referidos por Gluud et al.³⁴, Merkel et al.⁶¹ e Stanley et al.⁹², uma vez que os pacientes aqui avaliados, que vieram a sangrar no seguimento, apresentavam GPVH superior àqueles que não tiveram esta complicação.

Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de relacionar o GPVH com a evolução da hepatopatia crônica e a sobrevida dos pacientes^{28,31,34,38,61,62,64,65,74,92,94,102,104}.

Gluud et al.³⁴ acompanharam 58 cirróticos por 31 meses, sendo que 17 (29%) foram a óbito. Quando avaliado o GPVH, foi demonstrado que valores superiores a 15mmHg estavam associados a uma maior mortalidade.

Groszmann et al.³⁸, em um estudo onde foram realizadas medidas do GPVH antes, 3, 12 e 24 meses após início do uso de propranolol para prevenção de sangramento digestivo, observaram que, nos pacientes em que houve uma redução significativa do GPVH, a taxa de mortalidade foi menor. Também foi identificada uma queda espontânea do GPVH no grupo tratado com placebo, sendo que, na maioria destes casos, houve uma melhora clínica e também no escore de Child.

Em um estudo em que 55 pacientes cirróticos foram acompanhados por 1446 dias, Moller et al.⁶⁵ concluíram que o GPVH é de valor prognóstico em pacientes cirróticos.

Feu et al.³¹, avaliando a resposta do GPVH ao uso de propranolol em 69 cirróticos, demonstraram que houve uma tendência da probabilidade de sobrevida ser maior naqueles pacientes em que a queda do GPVH foi mais significativa.

Vorobioff et al.¹⁰⁴, medindo seriadamente o GPVH em 30 pacientes cirróticos, 17 dos quais foram a óbito durante um seguimento médio de 42

meses, observaram medidas basais semelhantes nos sobreviventes e naqueles que foram a óbito. Entretanto, em uma segunda medida, 10 meses após a primeira, observaram que, no grupo dos pacientes vivos, houve uma queda significativa do GPVH (18,7 para 15,2mmHg), o que não ocorreu no grupo de pacientes que foram a óbito.

Noventa e seis cirróticos realizaram medida do GPVH e foram seguidos por 19,3 meses em média no estudo de Stanley et al.⁹². Avaliando os 38 pacientes que foram a óbito durante o seguimento, os autores concluíram que a sobrevida foi significativamente menor naqueles com GPVH superior a 16mmHg.

Durante o seguimento de 566 dias de 105 pacientes cirróticos, 33 foram a óbito em um estudo de Patch et al.⁷⁴, sendo que um GPVH maior de 16 mmHg foi relacionado a uma taxa de sobrevida menor. Resultados semelhantes foram obtidos por Merkel et al.⁶¹ ao acompanharem 129 cirróticos, por 45 meses em média, concluindo que a probabilidade de sobrevida foi mais baixa quando o GPVH foi maior do que 16mmHg. Em outro estudo⁶², realizado pelo mesmo grupo, foi avaliada a resposta hemodinâmica ao uso de beta-bloqueadores em cirróticos com hipertensão portal, tendo sido estudados 49 pacientes antes, 1 e 3 meses após início do tratamento. Durante o seguimento, 11 pacientes foram a óbito, sendo que o valor inicial do GPVH de 16mmHg foi relacionado a uma maior taxa de mortalidade.

Em um estudo que comparou o tratamento endoscópico e farmacológico da hipertensão portal, Villanueva et al.¹⁰² concluíram que

pacientes com resposta hemodinâmica ao tratamento farmacológico apresentaram maior probabilidade de sobrevida em um período de seguimento de 21 meses. Tarantino et al.⁹⁴ avaliando o uso de beta-bloqueadores na hipertensão portal, observaram que os pacientes com resposta hemodinâmica ao tratamento apresentaram uma maior sobrevida em um longo seguimento de 6 anos.

Indo de encontro a esses estudos, Deltenre et al.²⁸ não identificaram diferença significativa no GPVH em pacientes cirróticos de etiologia alcoólica que foram ou não a óbito durante o seguimento de 35 meses. Deve-se ressaltar que neste estudo a população era composta de pacientes com doença hepática avançada, com prognóstico reservado já no início do seguimento.

No presente estudo, os pacientes foram divididos conforme o seu desfecho: 27 foram a óbito, 8 realizaram “shunt” porto-cava, 11 foram submetidos a transplante hepático e 32 permaneceram vivos sem nenhum procedimento para tratamento de hipertensão portal, sendo que 24 não apresentaram sangramento no seguimento e 8 ressangraram por ruptura de varizes de esôfago. No sentido de avaliar a evolução desta população, os doentes foram agrupados. Assim, aqueles que realizaram algum procedimento (“shunt” ou transplante), os que foram a óbito e os que apresentaram ressangramento no seguimento tiveram uma média do GPVH de 16,58mmHg. Este valor foi comparado à média do GPVH (12,75mmHg) daqueles pacientes vivos que não apresentaram complicações. Na análise estatística, observou-se haver diferença significativa entre estes valores,

sugerindo, conforme a literatura^{31,34,38,61,62,65,74,92,94,102,104}, que os pacientes com GPVH mais alto terão maiores complicações decorrentes da hepatopatia crônica e uma menor sobrevida. No entanto, quando procurou-se avaliar um nível crítico discriminativo, além do qual o prognóstico fosse mais sombrio, não se observou significância estatística.

É importante ressaltar que, em regra, as complicações advindas da realização do GPVH são mínimas. Os diversos estudos que avaliam este método também demonstram que o mesmo oferece uma excelente segurança^{31,32,34,38,52,61,62,64,65,74,83,92,98,104}. Deve-se ressaltar que o paciente que foi a óbito, teve o mesmo relacionado a complicações oriundas do procedimento não relacionadas à determinação do nível pressórico.

Do presente estudo, pode-se concluir que a determinação do GPVH é um método seguro que permite identificar uma população com maior probabilidade de sangramento, bem como com um prognóstico mais reservado. No entanto, tendo em vista que os níveis de corte utilizados não proporcionam uma visão clara da evolução individual de cada doente, entende-se que o mesmo tem um significado clínico relativo, quando avaliado de forma isolada em um indivíduo.

6. CONCLUSÕES

A partir dos achados do presente estudo concluímos que:

- A média do GPVH foi de 15,26 mmHg na população de pacientes cirróticos avaliada.
- Não houve diferença estatística entre as médias do GPVH nos hepatopatas crônicos de etiologia alcoólica e não alcoólica.
- O risco relativo para sangramento por varizes de esôfago foi maior para os pacientes com GPVH acima dos níveis discriminativos de 10 e 12mmHg, embora tenha sido observado sangramento em doentes com níveis inferiores a estes.
- Na avaliação do prognóstico dos pacientes com cirrose, quando considerou-se como desfecho sangramento por ruptura de varizes, cirurgia de derivação, transplante de fígado e óbito, observou-se que a média do GPVH foi significativamente maior nestes doentes quando comparados àqueles livres de complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alpern M, Rubin J, Williams D et al. Porta Hepatis: Duplex Doppler US with angiographic correlation. *Radiology* 1987;162:53-56.
2. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: An old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997;25:245-248.
3. Barret G, Bosch J, Garcia-Tsao G et al. Hepatic venous pressure gradient as a predictor of survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12: 850 (abstract).
4. Bathal PS, Grozsmann HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985;1:325 –337.
5. Bean WB, Paul WD, Franklin M. Preliminary studies on an indirect method for determining portal pressure. *J Clin Invest* 1949;28:769-770.
6. Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002;34:119-128.
7. Bosch J. A La Carte or menu fixe: improving pharmacologic therapy of portal hypertension. *Hepatology* 2002;36:1330-1332.
8. Bosch J. Prevention of variceal rebleeding: endoscopes, drugs and more. *Hepatology* 2000;32:660-661.
9. Bosch J, Groszmann RJ, Garcia-Pagán JC et al. Association of transdermal nitroglycerin to vasopressin infusion in the treatment of variceal hemorrhage. A placebo controlled clinical trial. *Hepatology*

- 1989;10:962-968.
10. Bosch J, Navasa M, Garcia-Pagán JC et al. Portal hypertension. *Med Clin North Am* 1989;73:931-953.
 11. Bosch J, Navasa M, Kravetz D et al. Diagnosis and evaluation of portal hypertension. *Z. Gastroenterologie* 1988;26:8-14.
 12. Boyer TD, Triger DR, Horrisawa M et al. Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology* 1977;72:584-589.
 13. Brazzini A, Hunter DW, Darcy MD et al. Safe splenoportography. *Radiology* 1987;162:607-609.
 14. Bredfeldt JE, Riley EM, Groszmann RL. Compensatory mechanisms in response to an elevated hepatic oxygen consumption in chronically ethanol-fed rats. *Am J Physiol* 1985;248: G507-511.
 15. Bruix J. Fisiopatología de la hipertensión portal : Estudio hemodinámico en ratas con hipertensión portal por ligadura parcial de la vena porta y en ratas con cirrosis hepática. Barcelona, University Of Barcelona, 1990, MD Thesis.
 16. Bruix J, Castells A, Bosch J et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022.
 17. Burcharth F & Joyce F. Percutaneous transhepatic catheterization of the portal venous system. *J Gastroenterol Hepatol* 1987;2:569-587.

18. Burcharth F & Rasmussen SN. Localization of the porta hepatis by ultrasonic scanning prior to percutaneous transhepatic portography. *Br J Surg* 1974;47:598-602.
19. Bureau C, Perón JM, Alric L et al. "A La Carte" treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002;36:1361-1366.
20. Chiandussi L, Juliani G, Grecco F et al. Hepatic portography by direct catheterization of the portal vein through the round ligament of the liver (Ligamentum teres). *A J R* 1967;99:625-629.
21. Choijkier M, Groszmann RJ. Measurement of portal systemic shunting in the rat by using labelled microspheres. *Am J Physiol* 1981;240:G371-375.
22. Chun TH, Itoh H, Ogawa Y et al. Shear stress augments expression of C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *Hypertension* 1997;29:1296-1302.
23. D'amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-348.
24. Darcy MD, Kanterman RY, Kleinhoffer MA et al. Evaluation of coagulation tests as predictors of angiographic bleeding complications. *Radiology* 1996;198: 741-744.
25. Debaene B, Goldfarb G, Brailon A et al. Effects of ketamine, halothane, enflurane and isoflurane on systemic and splanchnic hemodynamics in normovolemic and hypovolemic cirrhotic rats. *Anesthesiology*

1990;73:118-124.

26. Debongnie J, Pauls C, Fievez M et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography. *Gut* 1981;22:130-135.
27. de Francis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-852.
28. Deltenre P, Rufat P, Hillari S et al. Lack of prognostic usefulness of hepatic venous pressure and hemodynamic values in a select group of patients with severe alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1187-1190.
29. Escorsell A, Bordas JM, Castañeda B et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000;31:1061-1067.
30. Fenyves D, Pomie-Layrargues G, Willems B et al. Intrahepatic pressure measurement: not an accurate reflection of portal vein pressure. *Hepatology* 1988; 8:211-216.
31. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346: 1056-1059.
32. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fischer RL et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding.

Hepatology 1985;5:419-424.

33. Gertsch P, Fischer G, Kleber G et al. Manometry of esophageal varices: comparison of an endoscopic balloon technique with needle puncture. *Gastroenterology* 1993;105: 1159-1166.
34. Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G et al. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 1988;8: 222-227.
35. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868-880.
36. Grahan DY & Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80: 800-809.
37. Groszmann RJ & Atterbury LE. The pathophysiology of portal hypertension: a basis for classification. *Semin Liver Dis* 1982;2:217-286.
38. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99:1401-1407.
39. Groszmann RJ & Franchis R. Portal Hypertension. In: Schiff's. *Diseases of the Liver*. 8^a ed., Philadelphia, J.B. Lippincott, 1999. p. 387-442.
40. Groszmann RJ & Garcia-Tsao G. Endoscopic variceal banding vs. pharmacological therapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: what makes the difference? *Gastroenterology*

2002;123:1388-1391.

41. Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT et al. Wedged and free hepatic vein venous pressure measured with balloon catheter. *Gastroenterology* 1975;76:253-258.
42. Hadengue A, Lebrec D, Benhamou JP. Clinical manifestation of portal hypertension. In: Okuda, K. & Benhamou, J.P. *Portal Hypertension: Clinical And Physiological Aspects*. Tokyo. Springer-Verlag, 1991. p. 241-249.
43. Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F et al. Production and secretion of adrenomedullin in cultured rat cardiac myocytes and nonmyocytes: stimulation by interleukin-1beta and tumor alpha. *Endocrinology* 1998;139: 4576-4580.
44. Ishikawa AT, Tsukuno Y, Ohyama Y et al. Venous abnormalities in portal hypertension demonstrated by CT. *A J R* 1980;134:271-276.
45. Iwao T, Tayama A, Ikegami M et al. Wedged hepatic venous pressure reflects portal venous pressure during vasoactive drug administration in nonalcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1994;39: 2439-2444.
46. Jalan R, Redhead DN, Forrest EH et al. Relationship between directly measured portal pressure gradient and variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1994-1996.
47. King D, Lizzi F, Feleppa E et al. Focal and diffuse liver disease studied by quantitative microstructural sonography. *Radiology* 1985;155:457-462.
48. Kravetz D, Bosch J, Arderiu MT et al. Effects of somatostatin on

- splanchnic hemodynamic and plasma glucagon in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1988;254:G322-328.
- 49.Kroeger RJ, Groszmann RJ. Increased portal venous resistance hinders portal pressure reduction during the administration of beta-adrenergic blocking agents in a portal hypertensive model. *Hepatology* 1985;5:97-101.
- 50.Kvietys PR, McLendon JM & Granger DN. Postprandial intestinal hyperemia: role of bile salts in the ileum. *Am J Physiol* 1981;241:G469-477.
- 51.Lebrec D & Benhamou JP. Noncirrhotic intrahepatic portal hypertension. *Sem Liver Dis* 1986;6:332-340.
- 52.Lebrec D, De Fleury P, Rueff B et al. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-1144.
- 53.Lebrec D, Hilton P, Munoz C et al. The effects of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982;5:523-527.
- 54.Le Moine O, Hadengue R, Moreau R et al. Relationship between portal pressure, esophageal varices, and variceal bleeding on the basis of stage and cause of cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 731-735.
- 55.Lee SS, Koshy A, Hadengue A et al. Heterogeneous hepatic venous pressure patients with liver cancer. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:53-56.
- 56.Lin HC, Tsai YT, Lee FY et al. Comparison between portal vein pressure

- and wedged hepatic vein pressure in hepatitis B-related cirrhosis. *J Hepatol* 1989;9:326-330.
- 57.Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440.
- 58.Luca A, Garcia-Pagán JC, Bosch J et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1284-1289.
- 59.Mac Mathuna P, Westaby D, Williams R. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and treatment. In: Wright,R. et al. *Liver And Biliary Disease*. 3^aEd. London, Saunders, 1992. p.1296-1322.
- 60.Mccormick PA, Patch D, Greenslade L et al. Clinical vs haemodynamic response to drugs in portal hypertension. *J Hepatol* 1998;28: 1015-1019.
- 61.Merkel C, Bolognesi M, Bellon S et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992;102:973-979.
- 62.Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal in cirrhosis. *Hepatology* 2000;32: 930-934.
- 63.Merli M, Salerno F, Riggio O et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the

- prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. *Hepatology* 1998;27: 48-53.
- 64.Moitinho E, Escorssel A, Bandi JA et al. Prognostic value of measurement of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117: 626-631.
- 65.Moller S, Bendtsen F, Christensen E et al. Prognostic variables in patients with cirrhosis and oesophageal varices without prior bleeding. *J Hepatol* 1994;21: 940-946.
- 66.Moore GE & Bridenbawch RB. Portal venography. *Surgery* 1950;28:827-831.
- 67.Morali GA, Sniderman KW, Deitel KM et al. Is sinusoidal portal hypertension a necessary factor for the development of hepatic ascites? *J Hepatol* 1992;16; 249-250.
- 68.Myers JD & Taylor WJ. An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of an hepatic venule. *J Clin Invest* 1951;30:662-663.
- 69.Nelson R, Lovett K, Chezmar J et al. Comparasion of pulsed doppler sonography and angiography in patients with portal hypertension. *Roentgenology* 1987;149:77-81.
- 70.North Italian Endoscopic Club for Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal haemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1983;319:983-989.

- 71.Okuda K, Takayasu K, Iwamoto S. Angiography in the diagnosis of the liver disease. *Semin Liver Dis* 1989;9:50-62.
- 72.Pagliariaro L, D' Amico G, Luca A et al. Portal hypertension:diagnosis and treatment. *J Hepatol* 1995;23:36-44.
- 73.Pascal JP & Cales P. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1987;317:856-861.
- 74.Patch D, Armonis A, Sabin C et al. Single portal pressure measurement predicts survival in cirrhotic patients with recent bleeding. *Gut* 1999; 44: 264-269.
- 75.Patch D, Sabin CA, Goulis J et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1013-1019.
- 76.Perelló A, Escorsell A, Bru C et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:1393-1397.
- 77.Pizcueta MP, De Lacy AM, Kravetz D et al. Propranolol decreases portal pressure without changing portocollateral resistance in cirrhotic rats. *Hepatology* 1989;10:953-957.
- 78.Pomier-Layragues G, Kusielewicz D, Willems B et al. Presinusoidal portal hypertension in non-alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:415-418.
- 79.Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the

- oesophagus of bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60: 646-649.
80. Raby N, Karani J, Powell-Jackson P et al. Assessment of portal vein patency: comparison of arterial portography and ultrasound scanning. *Clin Radiology* 1988;39:381-385.
81. Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector WG. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. *Gastroenterology* 1991;100:1403-1410.
82. Rector WG. Portal hypertension: a permissive factor only in the development of ascites and variceal bleeding. *Liver* 1986;6:221-226.
83. Rigau J, Bosch J, Bordas JM et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1989;96: 873-880.
84. Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hypertension: stellate cell contractility, endothelin and nitric oxide. *Hepatology* 1997;25:2-5.
85. Rössle M, Siegerstetter V, Olschewski M et al. How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3379-3383.
86. Runyon BA. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Sleisenger M.H. & Fordtran J.S. *Gastrointestinal Diseases: Pathophysiology, Diagnosis And Management*. 5^a Ed., Philadelphia, Saunders, 1993. p.1977-2003.

- 87.Sanyal AJ. Hepatic venous pressure gradient: to measure or not to measure, that is the question. *Hepatology* 2000;32 :1175-1176.
- 88.Sherlock S. & Dooley. Ascites. In:_____. *Diseases of the Liver and Biliary Sistem*. 11^aEd., Oxford, Blackwell, 2002, p.127-146.
- 89._____The portal venous system and portal hypertension. In: _____. *Diseases of the Liver And Biliary System*. 11^aEd., Oxford, Blackwell, 2002, p.147-186.
- 90.Smith-Laing GF, Camilo ME, Dick R et al. Percutaneous transhepatic portography in the assessment of portal hypertension. Clinical correlation and comparision of radiographic techniques. *Gastroenterology* 1980;78:197-205.
- 91.Spina GP, Arcidiacano R, Bosch J et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension final report of a consensus conference, Milan, Italy, 19 Sep. 1992. *J Hepatol* 1994;21:461-467.
- 92.Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH et al. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *Q J Med* 1998;91: 19-25.
- 93.Steinlauf AF, Garcia-Tsao G, Zakko MF et al. Low-dose midazolam sedation: an option for patients undergoing serial hepatic venous pressure measurements. *Hepatology* 1999;29:1070-1073.
- 94.Tarantino I, Abraldes JG, Turnes J et al. The HVPG-response to pharmacological treatment of portal hypertension predicts prognosis and the risk of developing complications of cirrhosis. *J Hepatol*

2002;36(suppl 1):15A (abstract).

95. Taylor WJ & Myers JD. Occlusive hepatic venous catheterization in the study of the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. *Circulation* 1956;13:368-380.
96. Uflacker R, Alves MA, Cantisani GG et al. Treatment of portal vein obstruction by percutaneous transhepatic angioplasty. *Gastroenterology* 1985;88:176-180.
97. Valla D, Flejón JF, Lebrec D et al. Portal hypertension and ascites in acute hepatitis: clinical, hemodynamic and histological correlation. *Hepatology* 1989;10:482-487.
98. Valla D, Jiron MI, Poynard T et al. Failure of haemodynamic measurements to predict recurrent gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients receiving propranolol. *J Hepatol* 1987;5: 144-148.
99. Verma-Ansil B, Carmichael FJ, Saldivia V et al. Effect of ethanol on splanchnic hemodynamics in awake and unrestrained rats with portal hypertension. *Hepatology* 1989;6: 946-952.
100. Viallet A, Marleau D, Huet M et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology* 1975;69:1297-1300.
101. Viamonte Jr M, Lepage J, Lunderquis A et al. Selective catheterization of the portal vein and its tributaries. *Radiology* 1975;114: 457-460.
102. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J et al. Endoscopic compared with

- combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *New Engl J Med* 2001;345:647-655.
- 103.Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in a portal hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1983;244:G52-56.
- 104.Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10 years prospective study. *Gastroenterology* 1996;111:701-709.
- 105.Westaby S, Wikinson S, Williams R. Spleen size and portal hypertension in cirrhosis. *Digestion* 1978;17:63-68.
- 106.Wiechel KL, Erwald R, Kulling KG et al. Technique for simultaneous catheterization of different part of the portal vein. *Acta Med Scand* 1972;191:137-138.
- 107.Withers CE & Wilson SR. *The liver*. In: Rumack CM, Wilson SR & Charboneau JW. Diagnostic ultrasound. 2° Ed., Missouri, Mosby, 1998. p.87-153.

ANEXO A

pacientes	sexo	idade	etiologia	ascite	child	VE-grau	sgto prévio	desfecho	PVHO mmHg	PVHL mmHg	GPVH mmHg
1 SOKP	f	69	VHC	sim	B	II	não	óbito	18	3	15
2 LCD	m	47	álcool+C	sim	B	I-II	sim	óbito	33	16	17
3 PPF	m	52	álcool+C	sim	B	III	sim	"shunt"	31	15	16
4CBC	m	49	álcool+C	sim	B	III	sim	"shunt"	27	5	22
5OMMO	m	40	álcool	sim	A	II-III	sim	"shunt"	36	15	21
6 IAGS	m	44	álcool	sim	B	I-II	não	óbito	32	10	22
7PNC	m	55	álcool	sim	B	II-III	não	óbito	27	10	17
8 LCC	m	56	álcool	sim	C	I	não	vivo sem ressang	30	23	7
9 CFA	m	58	VHC	sim	B	II	não	ignorado	28	11	17
10 ABK	m	65	álcool	sim	B	ignorado	sim	"shunt"	28	8	20
11 FCM	m	56	álcool+C	sim	C	II-III	sim	óbito	40	12	28
12 PRC	m	47	álcool+C	sim	B	III	sim	óbito	20	10	10
13 ADP	m	55	álcool+C	sim	C	II	não	óbito	26	20	6
14 RH	m	34	VHC	sim	B	III	não	Tx	25	18	7
15JEMML	m	50	álcool+C	sim	A	I	não	ignorado	37	20	17
16 LGM	m	59	álcool	sim	B	I	não	Tx	17	11	6
17 ASS	m	36	VHC	sim	B	II-III	não	óbito	29	12	17
18 AS	m	69	álcool+B	sim	B	II	não	óbito	22	17	5
19 JGA	m	72	álcool+C	sim	B	I	sim	óbito	30	10	20
20 VFL	m	49	álcool+C	sim	B	II	não	ignorado	25	5	20
21MPAO	m	57	álcool	sim	A	I	não	óbito	40	17	23
22EICM	f	45	álcool+C	sim	B	I	sim	óbito	40	18	22
23LASS	m	47	álcool+C	sim	B	II-III	sim	óbito	30	22	8
24 MD	f	75	VHC	sim	B	III	sim	óbito	19	12	7
25 AK	f	70	VHC	sim	B	I-II	sim	óbito	25	8	17
26 MB	m	42	álcool+C	sim	B	II	não	óbito	35	6	29
27 LCM	m	59	álcool+C	sim	C	ignorado	não	vivo sem ressang	33	25	8
28 WRH	m	48	álcool	sim	B	I-II	não	óbito	7	2	5
29 IA	f	48	idiopática	sim	A	I	não	ignorado	18	17	1
30JMLE	m	48	VHC	sim	A	III	não	Tx	30	13	17
31 JRM	f	38	álcool	sim	B	III	não	ignorado	15	2	13
32 FLR	f	26	idiopática	não	B	II	sim	vivo sem ressang	20	8	12
33 AB	m	52	álcool+C	sim	C	I	sim	Tx	35	6	29
34VLSP	f	39	idiopática	sim	A	I-II	sim	óbito	16	1	15
35 FRC	m	51	álcool+C	sim	B	II-III	sim	óbito	19	14	5
36 FC	m	63	álcool	sim	C	III	sim	Tx	40	17	23

pacientes	sexo	idade	etiologia	ascite	child	VE-grau	sgto prévio	desfecho	PVHO mmHg	PVHL mmHg	GPVH mmHg
37 MIB	f	54	álcool+C	sim	C	II-III	sim	óbito	26	11	15
38JNBP	m	47	álcool+C	sim	A	II-III	sim	Tx	35	15	20
39 JAS	m	51	VHC	sim	B	II	sim	óbito	30	10	20
40 MJR	f	62	VHC	sim	ignorad	I-II	sim	"shunt"	37	24	13
41 RBBV	f	60	VHC	sim	A	II	não	vivo sem ressang	24	16	8
42 MMBV	f	61	VHC	sim	B	III	sim	vivo sem ressang	25	5	20
43 PP	m	56	VHB+VHC	sim	B	III	sim	óbito	25	5	20
44 BVS	f	70	idiopática	sim	B	III	sim	vivo sem ressang	19	10	9
45 CARC	m	44	álcool	sim	A	III	não	vivo com ressang	26	13	13
46 NSS	f	62	VHC	não	B	III	sim	Tx	33	10	23
47 MIMS	m	47	VHC	não	B	III	sim	Tx	38	10	28
48 ZM	m	36	VHC	sim	A	III	sim	vivo sem ressang	16	7	9
49 OJL	m	68	VHC	sim	B	III	sim	vivo sem ressang	19	16	3
50 ASO	f	59	VHC	sim	A	III	não	óbito	27	12	15
51 ASM	m	55	álcool+C	sim	C	II-III	sim	óbito	23	10	13
52 GP	m	52	álcool+C	sim	C	III	não	óbito	13	3	10
53 JLAV	m	45	VHC	não	A	III	sim	Tx	28	23	5
54 JCD	f	52	VHC	sim	B	III	sim	Tx	28	12	16
55 MOS	m	43	álcool+C	não	A	I-II	sim	vivo com ressang	39	11	28
56 JM	m	46	VHC	sim	B	II	sim	vivo com ressang	20	5	15
57 GO	m	72	álcool	sim	A	III	sim	vivo sem ressang	18	10	8
58 NBS	f	63	VHB	sim	B	II-III	sim	vivo com ressang	33	9	24
59 IB	m	63	álcool+C	sim	A	I-II	sim	vivo sem ressang	24	14	10
60 PPC	m	58	VHC	sim	C	III	sim	Tx	30	17	13
61 CAW	m	60	álcool	sim	C	II-III	sim	óbito	22	10	12
62 EVN	f	63	VHC	não	B	fundo	sim	"shunt"	18	7	11
63 VLS	m	63	álcool	sim	B	II-III	sim	vivo sem ressang	22	12	10
64DOPT	m	41	álcool	não	A	II	sim	"shunt"	32	15	17
65 MSN	m	49	álcool+C	não	B	II	não	vivo sem ressang	28	10	18
66 GAM	m	53	álcool	não	A	III	sim	vivo com ressang	15	8	17
67MOFM	f	47	álcool	sim	A	II	sim	vivo sem ressang	40	25	15
68 MWG	f	55	álcool+C	sim	B	I	sim	"shunt"	30	11	19
69 NBS	f	50	VHC	sim	A	II-III	sim	vivo com ressang	22	4	18
70 DFW	f	58	VHC	sim	A	III	sim	vivo sem ressang	10	3	7
71JCOC	m	46	álcool+C	sim	B	II-III	sim	vivo com ressang	33	12	21
72 SAP	m	66	álcool	sim	B	II	sim	vivo sem ressang	20	12	18
73 SSS	m	49	álcool	sim	B	I-II	sim	vivo sem ressang	23	10	13
74 SHS	m	40	álcool	sim	B	I-II	sim	vivo sem ressang	30	15	15

pacientes	sexo	idade	etiologia	ascite	child	VE-grau	sgto prévio	desfecho	PVHO mmHg	PVHL mmHg	GPVH mmHg
75 JBC	m	64	álcool	sim	B	II	sim	vivo sem ressang	28	6	22
76 CRB	f	52	VHC	sim	B	II-III	sim	vivo sem ressang	38	25	13
77 EBS	m	49	álcool+C	não	B	II-III	não	vivo sem ressang	30	9	21
78 NB	m	61	álcool	sim	B	II-III	sim	vivo sem ressang	25	11	14
79 PRS	m	33	álcool	não	A	II-III	sim	vivo sem ressang	25	10	15
80ESFS	m	56	VHC	não	A	I-II	sim	vivo sem ressang	20	5	15
81 CMT	m	40	álcool	sim	B	II	não	vivo sem ressang	30	14	16
82 HFM	m	42	álcool	não	A	II-III	sim	vivo com ressang	31	13	18
83 ZPR	f	57	VHC	sim	B	III	sim	óbito	21	7	14

ARTIGO

**ROLE OF HEPATIC HEMODYNAMIC STUDY IN THE EVALUATION OF
PATIENTS WITH CIRRHOSIS**

Hepatic Hemodynamic Study in Cirrhosis

**Sirlei Dittrich
Angelo Alves de Mattos
Maicon Becker
Daniel Maffasioli Gonçalves
Hugo Cheinquer**

Gastroenterology and Hepatology Service of the Irmandade da Santa Casa de
Misericórdia of Porto Alegre and Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas
of Porto Alegre
Medical School of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Graduate Program in Gastroenterology

Sirlei Dittrich
Rua Pedro Ivo, 625/601
CEP 90450 210 Porto Alegre, RS, Brazil
Fone: 55 051 33888745 Fax: 55 051 32227396
sirleid@zaz.com.br

Original Paper

Key words: Hepatic hemodynamic study, Cirrhosis, Portal hypertension

Abbreviations: Portal hypertension (PH), Hepatic venous pressure gradient (HVPG)

Abstract

Background/Aim: To evaluate the levels of Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) in a population of cirrhotic patients, checking if the 12 mmHg level discriminates those who bleed by rupture of gastroesophageal varices and assessing the prognostic role of HVPG in the progress of these patients.

Methodology: Eighty-three cirrhotic patients (mean age 52.9 ± 10.1 years) were studied, 71.1% of whom were males. All patients performed a hepatic hemodynamic study to determine the HVPG. Patients were followed 16.6 ± 16.02 months on average.

Results: Mean HVPG was 15.26 ± 6.46 mmHg. The risk of bleeding was 50% for patients with HVPG below 12 mmHg and 76% ($rr=1.52$, $p=0.045$) for those with HVPG above 12 mmHg. When patients were grouped according to outcome (death, shunt surgery, transplantation, or rebleeding), the mean HVPG (16.65 ± 6.71) was found to be significantly higher in these patients than in living patients without rebleeding (12.75 ± 4.96), $p = 0.014$. However, the cut-off point of 16 mmHg failed to discriminate those patients with a worse prognosis.

Conclusion: HVPG determination can be used to identify those individuals with a higher risk of bleeding due to rupture of gastroesophageal varices, as well as those with a more reserved prognosis, even though the discriminative critical levels used suggest that its clinical usefulness is relative.

Introduction

Portal hypertension (PH) is a common clinical syndrome, characterized by a pathological rise in portal venous pressure and the formation of portosystemic collaterals, which divert portal blood to the systemic circulation¹.

The measure of free and wedged hepatic venous pressure and the gradient between these two pressures – the hepatic venous pressure gradient (HVPG) – is a

method which appears to reflect portal pressure accurately and reliably, and which has been used for over 50 years^{2,3,4,5,6,7,8}.

In normal individuals, the gradient between wedged and free hepatic venous pressure varies from 1 to 5 mmHg. Above these levels, PH is considered to exist^{2,9,10}.

In patients with chronic liver disease, HVPG above 12 mmHg is related to the development of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding^{4,11,12,13,14}. A few authors, however, have admitted that bleeding may occur with lower pressure levels^{15,16,17}.

On the other hand, studies that evaluate the evolution of patients with cirrhosis, analyzing the bleeding index by esophageal varices and survival, have used the HVPG as a parameter of prognostic value^{2,14,18}. These studies have suggested that HVPG is higher in patients who bleed during the evolution of the disease¹⁸ as well as in those with a shorter survival¹⁴. Despite the difficulties encountered, there are authors who establish 16 mmHg as the discriminative value above which survival would be significantly decreased^{18,19,20,21}.

Thus, measurement of portal pressure levels through the HVPG would not only aid in the diagnosis of portal hypertension^{6,9,10,22}, but also play a role in the evaluation of the bleeding risk by rupture of gastroesophageal varices^{4,11,12,13,14,15,16,17,19,23,24}, as well as in the evaluation of patients with chronic liver disease^{2,14,18,19,20,21,24}. Therefore, it seems essential to investigate the role of the cut-off points that have been proposed.

In view of the existing uncertainties concerning the role of HVPG in patients with chronic liver disease, this study aims to evaluate HVPG levels in a population of cirrhotic patients, to determine if the 12 mmHg level discriminates patients who

bleed by rupture of gastroesophageal varices, and to evaluate the prognostic role of HVPG in the evolution of patients with cirrhosis and PH.

Methodology

From March 1994 to January 2000, 83 patients with chronic liver disease were prospectively studied through a hepatic hemodynamic study performed in the Hemodynamic Division of the Santa Casa de Misericórdia of Porto Alegre, Brazil. Fifty-nine (71.1%) of these patients were males. Patient's age ranged from 26 to 75 years, with a mean of 52.9 ± 10.1 years.

The diagnosis of cirrhosis was supported by clinical, laboratory, and ultrasonographic data and/or anatomopathological examination.

In 25 (30,1%) of the 83 patients, alcohol was the only factor involved in the etiology of liver disease; in 26 (31.3%), alcohol was associated with virus B or C; in 28 (33.7%), etiology was associated with virus B or C; finally, in 4 patients (4.8%) cirrhosis was considered cryptogenic.

All the patients were submitted to upper digestive endoscopy to check for the presence of esophageal varices and for the source of digestive bleeding when it was found at the examination.

Esophageal varices were classified as follows: grade I – small varices (1-3 mm); grade II – moderate varices (4-6 mm); and grade III – large varices (>6 mm)¹⁴. The gauge for these measures was the diameter of the opening of the biopsy tweezer (5 mm).

Digestive bleeding was defined as resulting from esophageal varices when there was hematemesis and/or melena and endoscopy showed active bleeding from esophageal varices or showed a clot attached to the varix. In patients without clinical and endoscopic signs of bleeding at endoscopy, varices were considered as the

cause of hemorrhage if no other bleeding cause could be identified in the presence of blood in the lumen of the stomach^{14,25,26}.

All patients were submitted to a hepatic hemodynamic study for determination of HVPG as described below.

Catheterization of the hepatic vein was achieved by puncturing the femoral vein. Hepatic venous pressure was measured by placing a radiopaque catheter into the hepatic vein under radioscopic control. This catheter was connected to an apparatus which recorded a pressure curve. The wedged hepatic venous pressure was measured with the tip of the catheter blocking a small branch of the hepatic vein. The correct position for occlusion was confirmed through the criteria suggested by Groszmann et al⁶. The initial value obtained was confirmed by occlusion of catheter in a second branch of the hepatic vein. If the two values differed, wedged pressure was performed again in a third hepatic vein. The third obtained value was compared to the other two previous values and the one closest to its result was chosen as the final result. Free hepatic venous pressure was measured at the hepatic vein or at the junction of the hepatic vein and inferior vena cava⁶. HVPG was obtained through the difference between wedged and free venous pressure.

The following criteria were used as a contraindication for performing a hemodynamic study: less than 18 years of age, pregnancy, poor general condition, portosystemic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, acute digestive hemorrhage, heart failure grade IV, serious respiratory failure, use of beta-blockers, serious hemodynamic alterations, prothrombin activity below 50%, platelet count below 50000/mm³. Non-cannulation of the hepatic vein because of technical problems was also a criterion for exclusion.

Survival was evaluated by contacting patients or their relatives by

telephone, mail, or routine visits, as well as by reviewing medical records. Patients were followed an average of 16.6 ± 16.02 months.

The following were considered as outcomes for the evaluation of prognosis in this study: death occurrence, performance of shunt porto-cava surgery due to uncontrolled variceal bleeding, performance of liver transplantation, and rebleeding in the follow-up period.

This project was submitted to and approved by the Ethics Committee of the Santa Casa de Misericórdia of Porto Alegre, and all patients gave informed consent for the performance of the study.

Concerning the statistical treatment of data, initially frequency tables were calculated for all variables in the databank. Quantitative variables were described through mean and standard deviation, while qualitative variables were expressed as percentages.

HVPG means for the different outcomes were compared, as well as the cut-off points for the risk of rebleeding and for survival.

HVPG was compared between groups using Student's t test or ANOVA, according to the classifications used. In addition, Person's linear correlation coefficient was used to evaluate the association between HVPG and other quantitative variables. Comparison of categorical variables or of groups formed from the stratification of quantitative variables was performed through the Chi-square test. The level of significance used was $\alpha = 0.05$. The data were processed and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows) software.

Results

The analysis of the hemodynamic study performed in the 83 patients with

chronic liver disease revealed that the general mean of HVPG was 15.26 ± 6.46 mmHg. HVPG was less than 5 mmHg in two patients only (2.4%).

No statistical difference was found ($p=0.188$) by comparing the HVPG for patients with alcoholic liver disease (15.98 ± 6.50 mmHg) with the HVPG for cases in which alcohol was not implied in the genesis of the disease (13.96 ± 6.30 mmHg).

Nine patients (10.8%) showed esophageal varices grade I, 27 (32.5%) showed varices grade II, 44 (53.0%) had varices grade III, one patient (1.2%) had varices of gastric origin, and in 2 patients (2.4%) no varices were detected. As related to size of esophageal varices, mean HVPG was 16.00 ± 9.26 mmHg in patients with varices grade I, 15.67 ± 5.91 mmHg in those with varices grade II, and 14.97 ± 6.31 mmHg in patients with varices grade III, with no statistical difference between them ($p=0.870$).

Of the 83 patients, 57 (68.7%) had prior bleeding of esophageal varices. The mean HVPG among these patients was 16.09 ± 6.05 mmHg, whereas in patients without prior bleeding it was 13.38 ± 7.07 mmHg. These means did not show a statistically significant difference ($p=0.086$).

The risk of bleeding in patients with HVPG below 12 mmHg was 50%, whereas in patients with HVPG above 12 mmHg it was 76% ($rr = 1.52$, $p = 0.045$).

With regard to survival of the 83 cirrhotic patients, 27 (32.5%) died, 8 (9.6%) underwent shunt porto-cava surgery, 11 (13.3%) underwent liver transplantation, 32 (38.6%) remained alive without any procedure for treatment of PH during follow-up, and 5 (6.0%) could not be located.

The mean HVPG in patients who died was 15.08 ± 6.86 mmHg; in those submitted to shunt porto-cava surgery it was 17.38 ± 6.89 mmHg; in patients

submitted to liver transplantation, 18.63 ± 8.96 mmHg; and in those who remained alive, 14.26 ± 5.70 mmHg. No significant difference was observed between the means of HVPG in the different groups ($p=0.286$).

Of the 32 living patients without any treatment for PH, 24 did not show rebleeding in the follow-up, while 8 showed rebleeding by rupture of esophageal varices. The mean HVPG in the former group was 12.75 ± 4.96 mmHg, and in the latter it was 19.43 ± 5.26 mmHg ($p=0.004$).

By grouping together those patients who died, performed shunt surgery or liver transplantation, and showed rebleeding in the follow-up (54 cases) and comparing their mean HVPG as a whole with the mean HVPG in the group of living patients without rebleeding and without any procedure (24 cases), we found a statistically significant difference between them ($p=0.014$). In the former group, the mean HVPG was 16.65 ± 6.71 mmHg and in the latter it was 12.75 ± 4.96 mmHg.

A cut-off point of 16 mmHg was used to evaluate survival. In computing the relative risk for the different outcomes (shunt, transplant, death, living without rebleeding, and living with rebleeding), no difference was observed when HVPG was below or above 16 mmHg, and its influence on the different outcomes could not be demonstrated.

Concerning the complications resulting from procedures, in 14 patients (16.9%) there were ecchymoses at the puncture site, which were resolved spontaneously in a few days. In one patient (1.2%) there was the formation of retrovesical hematoma with a series of further complications leading to death.

Discussion

Different techniques can be used to measure portal pressure. At present, the most commonly used method is the indirect measurement through the HVPG,

because it is the safest and most easily reproducible method ^{2,3,4,5,6,8}.

In patients with chronic liver disease, HVPG can vary from 10 to 30 mmHg, although values below 10 mmHg can be seen ¹⁰.

Lebrec et al ²² studied 100 patients with chronic liver disease of alcoholic origin and with esophageal varices, and found a mean HVPG of 15.4 mmHg \pm 5.2 mmHg. Stanley et al ²¹ evaluated 96 cirrhotic patients of various etiologies and found a mean HVPG of 16.69 mmHg \pm 0.59 mmHg. In a study with a similar population of patients, Moller et al.²⁷ selected 55 cirrhotic patients and found a mean HVPG of 15.0 mmHg in this group. On the other hand, in the 30 alcoholic cirrhotic patients evaluated by Vorobioff et al ¹⁴ the mean HVPG was 19.1 mmHg \pm 0.7 mmHg. In another study in cirrhotic patients of alcoholic and viral etiology with esophageal varices, Merkel et al.¹⁸ measured the HVPG in 129 patients and the mean was 20.2 mmHg. More recently, Patch et al.²⁰ observed a general mean HVPG of 17.0 mmHg among 105 patients with chronic liver disease.

In this study, the mean HVPG was 15.26 mmHg \pm 6.46mmHg. As can be seen, despite variations observed in literature, the values reported here are in agreement with several studies ^{21,22,27}.

Because a few studies^{28,29} suggest that HVPG underestimates the portal pressure gradient when the etiology of liver disease is not associated with alcohol, we have evaluated HVPG in patients with non-alcoholic liver disease. When our patients were analyzed on the basis of presence or absence of alcohol, results were not statistically different. Thus, our findings are in agreement with the view of the authors ^{30,31,32} who suggest that HVPG is a representative method of portal pressure irrespective of the etiology of liver disease.

Concerning the diameter of esophageal varices and HVPG values, there are

studies in literature reporting higher pressure levels in patients with larger varices^{15,33}. On the other hand, some studies disagree with this relationship between HVPG and varix size^{4,22,34}. In this study, the mean values of HVPG in patients with esophageal varices grades I, II, or III did not differ significantly, and thus no relationship between pressure levels and varices diameter was found.

In patients with chronic liver disease, HVPG above 12 mmHg has been related to the development of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding^{4,11,12,13,14,16,33,35,36}. One of the pioneer studies in this respect was performed by Garcia-Tsao et al⁴, who analyzed 93 patients with alcoholic cirrhosis, of whom 49 were admitted because of bleeding by rupture of esophageal varices and 44 because of other manifestations of chronic liver disease. The study confirmed previous reports^{12,13} that HVPG must be above 12 mmHg for rupture of esophageal varices to occur, and found that the mean HVPG was higher (20.4 mmHg) in patients with prior variceal bleeding than in those who had never bled (16.0 mmHg), also noting that none of the patients with prior bleeding had HVPG below 12 mmHg.

After Garcia-Tsao et al's study⁴ there followed reports^{11,14,23,33,35,36} supporting the discriminative value of 12 mmHg, below which there was no risk of esophageal varices bleeding.

A number of studies, however, challenged the role of the cut-off point of 12 mmHg to predict risk of bleeding^{15,16,17,22,34,37}, acknowledging that the presence and bleeding of varices could occur with lower values. Other factors, such as the thin of walls of varices, may be important for them to break³⁸.

In this study, as previously reported in literature^{18,22,34}, mean HVPG was not different between patients who had prior bleeding of esophageal varices and those who had never bled. However, though the relative risk of rupture of esophageal varices is higher for patients with HVPG above 12 mmHg, we found, as reported in

other studies^{15,17,19,22,34,37}, patients that experienced bleeding with lower HVPG values, suggesting that this cut-off point should not be used as an absolute value.

Concerning the prognosis of patients with chronic liver disease, several studies have been performed in order to relate HVPG to their evolution^{14,15,18,19,20,21,27,31,33,36}. In search of a cut-off point beyond which a higher mortality is observed, a few authors^{18,19,20,21} considered the value of 16mmHg.

In this study, those patients who performed transplantation or decompression surgery, died or experienced rebleeding in the follow-up, had a higher mean HVPG than living patients who did not have a new episode of hemorrhage. Thus, according to literature^{14,15,18,19,20,21,24,27,33,36}, patients with a higher HVPG would experience greater complications resulting from chronic liver disease and shorter survival. However, an attempt to check if the discriminative critical level (16mmHg) was associated with a more somber prognosis failed to find any statistical significance.

On the other hand, when 32 patients who had not performed shunt surgery or transplantation were followed in order to relate HVPG values to the risk of bleeding by rupture of esophageal varices during their evolution, we found, as reported elsewhere^{15,18,21}, that the mean HVPG in patients who experienced bleeding was significantly higher than in those who were free of this complication.

It is important to stress that, as a rule, complications resulting from performance of HVPG are minor. Several studies evaluating this method also show that it offers excellent safety^{4,14,15,18,19,20,21,22,27,31,33,36}. It should also be stressed that the patient who died had complications resulting from procedures unrelated to determination of pressure level.

From the present study, it can be concluded that HVPG determination is a method that allows to identify a population with a higher likelihood of bleeding and

with a more reserved prognosis. Nevertheless, considering that the cut-off points used do not provide a clear view of the individual evolution of each patient, it is understood that HVPG has a relative clinical significance.

References

- 1 Bosch J, Navasa M, Garcia-Pagán JC et al: Portal hypertension. *Med Clin North Am* 1989;73:931-953.
- 2 Armonis A, Patch D, Burroughs A: Hepatic venous pressure measurement: An old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997;25:245-248.
- 3 Bean WB, Paul WD, Franklin M: Preliminary studies on an indirect method for determining portal pressure. *J Clin Invest* 1949;28:769-770.
- 4 Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fischer RL et al: Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-424.
- 5 Groszmann RJ & Atterbury LE: The pathophysiology of portal hypertension: a basis for classification. *Semin Liver Dis* 1982;2:217-286.
- 6 Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT et al: Wedged and free hepatic vein venous pressure measured with balloon catheter. *Gastroenterology* 1975;76:253-258.
- 7 Myers JD & Taylor WJ: An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of an hepatic venule. *J Clin Invest* 1951;30:662-663.
- 8 Taylor WJ & Myers JD: Occlusive hepatic venous catheterization in the study of the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. *Circulation* 1956;13:368-380.
- 9 Bosch J, Navasa M, Kravetz D et al: Diagnosis and evaluation of portal hypertension. *Z. Gastroenterologie* 1988;26:8-14.

- 10 Lebrech D & Benhamou JP: Noncirrhotic intrahepatic portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986;6:332-340.
- 11 D'amico G, Pagliaro L, Bosch J: The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-348.
- 12 Lebrech D, Hilton P, Munoz C et al: The effects of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982;5:523-527.
- 13 Viallet A, Marleau D, Huet M et al: Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology* 1975;69:1297-1300.
- 14 Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E et al: Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10 years prospective study. *Gastroenterology* 1996;111:701-709.
- 15 Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G et al: Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 1988;8:222-227.
- 16 Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G et al: Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868-880.
- 17 Jalan R, Redhead DN, Forrest EH et al: Relationship between directly measured portal pressure gradient and variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1994-1996.
- 18 Merkel C, Bolognesi M, Bellon S et al: Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992;102:973-979.

- 19 Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D et al: The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal in cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:930-934.
- 20 Patch D, Armonis A, Sabin C et al: Single portal pressure measurement predicts survival in cirrhotic patients with recent bleeding. *Gut* 1999; 44:264-269.
- 21 Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH et al: Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *Q J Med* 1998;91:19-25.
- 22 Lebrec D, De Fleury P, Rueff B et al: Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-1144.
- 23 Sanyal AJ: Hepatic venous pressure gradient: to measure or not to measure, that is the question. *Hepatology* 2000;32 :1175-1176.
- 24 Villanueva C, Miñana J, Ortiz J et al: Endoscopic compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001;345:647-655.
- 25 Grahan DY & Smith JL: The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80:800-809.
- 26 Merli M, Salermo F, Riggio O et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. *Hepatology* 1998;27:48-53.
- 27 Moller S, Bendtsen F, Christensen E et al; Prognostic variables in patients with cirrhosis and oesophageal varices without prior bleeding. *J Hepatol* 1994;21: 940-946.

- 28 Boyer TD, Triger DR, Horrisawa M et al: Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology* 1977;72:584-589.
- 29 Pomier-Layragues G, Kusielewicz D, Willems B et al: Presinusoidal portal hypertension in non-alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:415-418.
- 30 Lin HC, Tsai YT, Lee FY et al: Comparison between portal vein pressure and wedged hepatic vein pressure in hepatitis B-related cirrhosis. *J Hepatol* 1989;9:326-330.
- 31 Moitinho E, Escorsell A, Bandi JA et al: Prognostic value of measurement of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117: 626-631.
- 32 Perelló A, Escorsell A, Bru C et al: Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:1393-1397.
- 33 Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND et al: Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99:1401-1407.
- 34 Le Moine O, Hadengue R, Moreau R et al: Relationship between portal pressure, esophageal varices, and variceal bleeding on the basis of stage and cause of cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:731-735.
- 35 Escorsell A, Bordas JM, Castañeda B et al: Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000;31:1061-1067.
- 36 Feu F, García-Pagán JC, Bosch J et al: Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-1059.

- 37 McCormick PA, Patch D, Greenslade L et al: Clinical vs haemodynamic response to drugs in portal hypertension. *J Hepatol* 1998;28:1015-1019.
- 38 Rössle M, Siegerstetter V, Olschewski M et al: How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3379-3383.