FÁBIO KASSAB

Medida da pressão e tensão da parede de
varizes esofagianas em pacientes com
esquistossomose mansônica hepato-esplênica
com e sem antecedente de hemorragia digestiva

Dissertação apresentada ao Departamento de
Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica
Orientador: Prof. Dr. Flair José Carrilho

São Paulo
2005

Dedicatória

Aos meus Pais, Dra. Nádima Nehemy Kassab (*in memoriam*) e Dr. Fuad Kassab, verdadeiros Médicos, responsáveis por tudo que eu conquistei na minha vida pessoal e profissional, sempre me orientando da forma mais correta possível e sem os quais eu não chegaria até aqui.

À minha Esposa Patrícia, pelo amor,
carinho e compreensão com que
acompanhou essa fase da minha
carreira.

Aos meus Filhos, Vítor e Lívia, que dão
um sentido novo e muito especial à
minha vida.

Aos meus irmãos, André, Fuad Jr., Nádima, Teresa Cristina, Paulo, Luiza e Marta, pela união, carinho e pelo jeito particular de cada um deles. Somente quem faz parte dessa Família consegue entender. Cabe também um agradecimento aos “agregados” Flávia, Marta, Giulio, Marcelo, Flávia, Ariovaldo e Tomás, pela presença constante na minha vida.

Aos meus sobrinhos.

Aos meus Sogros, Marisa e Jorge e a meu cunhado Rodrigo, pelo apoio e carinho constantes.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Flair José Carrilho, orientador desta dissertação, exemplo de Docente e de Médico, que esteve sempre ao meu lado durante minha caminhada, mesmo nos momentos em que esteve mais atribulado. Agradeço pela confiança e pela oportunidade de realizar esse trabalho.

Ao Doutor Alberto Queiroz Farias, amigo incondicional de todos os momentos, meu grande incentivador, mentor intelectual e sem o qual este trabalho não teria sido concluído. Não existem palavras que traduzam tanta dedicação e amizade.

À Doutora Denise Paranaguá Vezozzo pela extrema colaboração, amizade e cujo auxílio nas ultra-sonografias e na triagem dos pacientes foi fundamental para o sucesso desse trabalho.

Ao Doutor José Eymard Moraes de Medeiros Filho, grande amigo que me incentivou desde o início, ensinando-me os aspectos técnicos durante os primeiros procedimentos.

À Professora Doutora Dulce Reis Guarita, pelas sugestões, que me mostrou o quanto importante é o lado humano do Médico e do Paciente e que se mostrou amiga desde meus tempos de residência.

Ao Professor Doutor Armando de Cápua Filho pelas valiosas sugestões que foram incorporadas à esta dissertação.

À Dra. Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira pela amizade e pela análise criteriosa com a qual analisou este trabalho.

À amiga Cynthia Nunes de Freitas Farias por suportar minha presença constante em sua residência e por permitir que eu “roubasse” momentos preciosos do convívio com seu marido.

Ao Professor Doutor Fuad Kassab Júnior, sempre presente, pelo apoio constante, sugestões na dissertação e auxílio nos aspectos relacionados à eletrônica e na elaboração de novos equipamentos.

À Sra. Marta Letícia Zumpano Kassab, pela colaboração na informática e formatação.

Ao Professor Doutor Paulo Kassab, pelas sugestões e auxílio neste projeto, mas, sobretudo pela minha formação médica e como homem, estando sempre ao meu lado em momentos decisivos da minha vida pessoal e profissional.

Aos Doutores Cláudia Megumi Tani, Suzete Notaroberto, Regiane Saraiva de Souza Melo Alencar, Suzane Kioko Ono-Nita e Celso Eduardo Lourenço Matielo, pelo auxílio na triagem dos pacientes.

À enfermeira Sylvia Fernandes de Assunção e à auxiliar de enfermagem Maria Paula Croce, pela amizade e pelo auxílio durante a realização dos procedimentos.

À Srta. Cláudia de Arruda, secretária, pela inestimável ajuda e atenção na diagramação e digitação do texto.

À Sra. Fabiana Renata Soares Bispo, secretária do Curso de Pós Graduação por manter – me sempre informado dos cursos e prazos.

Este estudo recebeu o suporte financeiro do Projeto Hepatologia – Hepatites / Câncer da Disciplina de

Gastroenterologia Clínica da Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo,
com recursos do *Alves de Queiroz Family
Fund for Research*.

Lista de Figuras

Listas de Tabelas

RESUMO

SUMMARY

ÍNDICE

1	Introdução	1
1.1	A história natural da hipertensão portal	1
1.1.1.	Risco do primeiro episódio de sangramento	2
1.1.2.	Ressangramento e mortalidade após o primeiro episódio	4
1.1.3.	Mortalidade total	4
1.1.4.	Gastropatia hipertensiva e varizes gástricas como manifestações da hipertensão portal	5
1.2.	Métodos de avaliação da hipertensão portal	8
1.2.1.	Endoscopia digestiva alta	9
1.2.2.	Medida do gradiente de pressão entre a veia hepática livre e ocluída	11
1.2.3.	Fluxo da veia ázigos	12
1.2.4.	Medida da pressão nas varizes esofagianas	13
1.2.5.	Fluxo sanguíneo hepático total	14
1.2.6.	Ultra-sonografia com Doppler	14
1.2.7.	Ecoendoscopia ou ultra-sonografia endoscópica ou endossonografia	15
1.2.8.	Angiografia por ressonância magnética	18
1.3.	Relação entre hemodinâmica portal, pressões nas varizes e	18

risco de sangramento na hipertensão portal sinusoidal e pré-sinusoidal

2.	Objetivos	20
3.	Casuística e Métodos	21
3.1.	Casuística	21
3.2.	Métodos	24
3.2.1.	Equipamentos	24
3.2.2.	Exames e avaliações	24
3.3.	Aspectos éticos	29
3.4.	Análise estatística	29
4.	Resultados	35
5.	Discussão	44
6.	Conclusões	56
7.	Referências bibliográficas	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Métodos endoscópicos para medição da pressão de varizes esofagianas	14
Figura 2	Cápsula acoplada à extremidade de um endoscópio convencional	30
Figura 3	Manômetro do sistema varipres	30
Figura 4	Sistema de medida completo, com fonte de nitrogênio, manômetro, transdutor de pressão, monitor e vídeoendoscópio	31
Figura 5	Calibração com o sistema de variz artificial	31
Figura 6	Detalhe da calibração da cápsula	32
Figura 7	Variz de grosso calibre com sinais vermelhos	32
Figura 8	Cápsula em contato com a variz	33
Figura 9	<i>Miniprobe</i> de ultra-sonografia endoscópica	33
Figura 10	<i>Miniprobe</i> em contato com o cordão varicoso	34
Figura 11	Aspecto ecoendoscópico da variz	34
Figura 12	Correlação entre a pressão e a tensão da parede das varizes	41
Figura 13	Correlação entre a pressão nas varizes e o fluxo portal	42
Figura 14	Correlação entre a pressão nas varizes e o fluxo esplênico	43
Figura 15	Correlação entre a pressão nas varizes e o índice de congestão da veia porta	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes dos grupos I e II	23
Tabela 2	Escore de gravidade da gastropatia hipertensiva	25
Tabela 3	Valores da pressão, do diâmetro da variz mais calibrosa e da tensão da parede das varizes dos pacientes dos grupos I e II	35
Tabela 4	Frequência de valores de corte da pressão nas varizes e tensão da parede nos grupos I e II	36
Tabela 5	Parâmetros endoscópicos dos grupos I e II	37
Tabela 6	Sinais vermelhos na superfície das varizes nos grupos I e II	38
Tabela 7	Parâmetros ultra-sonográficos dos grupos I e II	39
Tabela 8	Medidas hemodinâmicas (ultra-sonografia com Doppler) dos grupos I e II	40

RESUMO

Introdução: A ruptura de varizes esôfago-gástricas representa uma das principais causas de morbi-mortalidade em pacientes com a síndrome de hipertensão portal de causa sinusoidal e pré-sinusoidal. Na cirrose hepática, o risco do primeiro episódio de sangramento varia de 20 a 30%, enquanto o risco de ressangramento pode atingir 84%. Na esquistossomose, a incidência anual de sangramento varia de 10 a 84% nas diferentes séries publicadas. Esses dados indicam a necessidade de buscar métodos úteis para o diagnóstico e quantificação da gravidade da hipertensão portal, bem como para predizer o risco de sangramento e para monitorização da eficácia do tratamento. Embora a medida do gradiente de pressão entre a veia hepática livre e ocluída seja o método padrão-ouro na hipertensão portal sinusoidal, os valores obtidos em pacientes com hipertensão portal pré-sinusoidal são caracteristicamente normais, de modo que não se presta para avaliação de pacientes com esquistossomose. Por outro lado, a medida endoscópica da pressão das varizes vem se estabelecendo como alternativa menos invasiva que a medida do gradiente. Todavia, esse método ainda não foi validado em pacientes com hipertensão portal pré-sinusoidal.

Objetivos: 1) Determinar os valores da pressão e tensão da parede das varizes esofagianas de pacientes com esquistossomose mansônica com e sem antecedente de hemorragia digestiva varicosa; 2) Avaliar se parâmetros endoscópicos (sinais vermelhos na superfície das varizes, tortuosidade das varizes, presença de varizes subcárdicas e de fundo e de gastropatia hipertensiva), ultra-sonográficos e hemodinâmicos diferem entre pacientes

esquistossomóticos com e sem antecedente de hemorragia varicosa; 3) Correlacionar as medidas endoscópicas da pressão das varizes com as medidas hemodinâmicas por ultra-sonografia com Doppler.

Casuística e métodos: Foram avaliados 19 pacientes com esquistossomose mansônica hepato-esplênica, diagnosticados pela presença de ovos de *S. Mansoni* nas fezes e pelo achados do padrão ultra-sonográfico característico. Os pacientes foram divididos em dois grupos (grupo I, com antecedente de hemorragia digestiva, n=7 e grupo II, sem antecedente, n=12) e submetidos à ultra-sonografia com Doppler para medida dos lobos esquerdo e direito do fígado, baço, diâmetro, área, velocidade e fluxo das veias porta e esplênica, diâmetro da veia mesentérica inferior, índice de congestão da veia porta e presença de colaterais. Em todos os pacientes foi realizada endoscopia digestiva alta para caracterização das varizes esôfago-gástricas e da gastropatia hipertensiva, bem como realizada medida da pressão das varizes com o sistema *Varipres* e do diâmetro das mesmas utilizando *miniprobe* de ecoendoscopia de 20 MHz.

Resultados: Os pacientes do grupo II apresentaram, em média, valores significativamente mais elevados da área da veia esplênica, porém nenhum outro parâmetro morfológico ou hemodinâmico, avaliados pela ultra-sonografia com Doppler, mostrou diferença significativa entre pacientes com e sem antecedente de hemorragia varicosa. Não houve diferença entre os grupos em relação a parâmetros endoscópicos como varizes de grosso calibre, varizes subcárdicas ou de fundo, presença e gravidade da gastropatia hipertensiva, frequência e tipo de sinais vermelhos na superfície das varizes. A pressão das varizes e a tensão da

parede foram de $14,7 \pm 3,0$ mm Hg e $526,1 \pm 234$ no grupo I e de $11,0 \pm 2,0$ e $340,8 \pm 103,8$ no grupo II, respectivamente ($p=0,0053$). Pressão das varizes acima de 12 mmHg foi observada em 71% dos pacientes com antecedente de hemorragia, em contraste com 8% dos pacientes que nunca haviam sangrado ($0,0095$). A pressão das varizes correlacionou-se significativamente com a tensão da parede ($0,0022$), porém não se observou correlação significativa entre a pressão das varizes e os fluxos portal e esplênico nem com o índice de congestão da veia porta.

Conclusões: 1) Valores mais elevados na pressão e na tensão da parede das varizes esofagianas caracterizam os pacientes com antecedente de hemorragia varicosa em relação àqueles que nunca sangraram; 2) A presença de varizes esofagianas tortuosas, sinais vermelhos na superfície das varizes, varizes subcárdicas, varizes de fundo gástrico ou gastropatia hipertensiva não foi significativamente diferente entre pacientes com e sem antecedente de hemorragia varicosa; 3) Nenhum parâmetro ultra-sonográfico ou de Doppler foi capaz de diferenciar pacientes esquistossomóticos com e sem antecedente de hemorragia digestiva por ruptura de varizes; 4) A pressão das varizes correlacionou-se diretamente com a tensão da parede, porém não foram observadas correlações entre pressão varicosa, fluxos portal e esplênico e o índice de congestão da veia porta.

SUMMARY

Introduction: The rupture of esophageal varices is a life-threatening complication of both sinusoidal and presinusoidal portal hypertension, associated with high morbi-mortality rates. In cirrhosis, the risk of the first episode of bleeding is estimated between 20-30% and the risk of rebleeding may be as high as 84%. In schistosomiasis, the annual incidence of bleeding ranges from 10 to 84% in different series. Those data clearly indicate the need of methods to improve the accuracy of diagnosis, evaluate the severity, predict the outcome of patients and follow the efficacy of therapy of portal hypertension. Although the measurement of the hepatic venous gradient is the gold standard to establish the diagnosis of sinusoidal portal hypertension, the values obtained in presinusoidal portal hypertension are normal, impeaching the use of the gradient for patients with schistosomiasis. On the other hand, the measurement of variceal pressure with an endoscopic gauge is a less invasive option than the venous gradient. However, to date, validation of this method in presinusoidal portal hypertension is lacking.

Aims: 1) To assess the values of the variceal pression and the wall tension in patients with Mansonic schistosomiasis with and without previous variceal bleeding; 2) To clarify if endoscopic parameters (red signs, tortuosity of esophageal varices, presence of gastric varices, and hypertensive gastropathy), ultra-sonographic and hemodynamic are different between patients with and

without previous variceal bleeding; 3) To correlate the variceal pressure with the hemodynamic parameters measured by Doppler ultrasound.

Patients and methods: Nineteen patients with the hepato-splenic form of mansonic schistosomiasis were enrolled. The diagnosis was established by the findings of parasite eggs in stool specimens and by the presence of the characteristic ultrasound pattern. Patients were divided into two groups (group I, with previous variceal bleeding, n=7; group II, without previous bleeding, n=12). All patients underwent ultrasound measurements of the size of the right and left lobes of the liver and of the spleen, diameter, cross-sectional area, speed and blood flow of portal and splenic veins, and the diameter of the superior mesenteric vein. The presence of porto-systemic collateral vessels was assessed in all subjects and the congestion index of portal vein was calculated as reported elsewhere. Upper endoscopy was performed for the diagnosis and characterization of esophageal and gastric varices. Variceal pressure was measured by the Varipres® system and the diameter of the largest varice was measured by a 20 MHz endosonography miniprobe.

Results: Patients in group II had, on average, higher cross-sectional area of splenic vein. Nevertheless, any other morphologic or hemodynamic parameter was shown to be significantly different between patients with and without previous variceal bleeding. Endoscopic parameters, such as large size varices, gastric varices, presence or severity of hypertensive gastropathy, frequency and

type of red signs, were not different between the groups. The variceal pressure and the wall tension in group I was 14.7 ± 3.0 mm Hg and 526.1 ± 234.4 , in contrast to values of 11.0 ± 2.0 and 340.8 ± 103.8 in the group II ($p=0,0053$). Variceal pressure over 12 mmHg was observed in 71% of the patients with previous hemorrhage, compared with 8% of patients who had never bled ($0,0095$). The variceal pressure significantly correlated with the wall tension ($p=0,0022$), but a correlation between variceal pressure and portal and splenic blood flows and the congestion index of portal veins could not be demonstrated.

Conclusions: 1) Higher values of variceal pressure and wall tension characterized patients with previous variceal bleeding, when compared with those patients that never had bled; 2) The tortuosity of esophageal varices and the presence of endoscopic red signs, gastric varices or hypertensive gastropathy were not significantly different between the groups I and II; 3) No ultrasound or Doppler parameters were shown to be different in patients with schistosomiasis with and without previous rupture of esophageal varices; 4) The variceal pressure correlated with the wall tension, but not with the portal and splenic blood flows nor with the congestion index of portal vein.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A história natural da hipertensão portal

A hemorragia digestiva por ruptura de varizes esofagogástricas continua sendo uma das principais causas diretas de óbito em pacientes com hipertensão portal. O sangramento leva a piora acentuada da função hepática e predispõe a infecções sistêmicas, de forma que consensualmente se aceita que qualquer óbito nas seis semanas iniciais após um episódio de sangramento, deva ser considerado como relacionado à hemorragia digestiva ¹.

Entretanto, é importante ressaltar que a imensa maioria dos estudos avaliou pacientes com hipertensão portal cirrótica. Muitos aspectos da hipertensão portal pré-sinusoidal ainda não foram plenamente investigados, de forma que grande parte do conhecimento gerado a partir do estudo das varizes esofágicas que ocorrem no contexto da cirrose tem sido extrapolado para a hipertensão pré-sinusoidal.

Mesmo na cirrose, onde os estudos são mais numerosos, existem poucas informações sobre o ritmo de surgimento das varizes esofagogástricas até o momento. À época do diagnóstico, esses vasos estão presentes em cerca de 60% dos pacientes com doença hepática descompensada e em cerca de 30% dos compensados ². Em um estudo conduzido por Calès *et al* na França ³, em 19% dos pacientes sem varizes e em 42% daqueles com varizes de fino calibre as varizes tornaram-se de grosso calibre após 16 meses de seguimento. Porém, outros investigadores

encontraram taxas menores de desenvolvimento de varizes de grosso calibre. Pagliaro *et al*⁴ demonstraram, na Itália, que somente 4% de 225 pacientes previamente sem varizes e 25% de 118 pacientes com varizes de fino calibre desenvolveram varizes de grosso calibre após seis anos de seguimento, um período quase cinco vezes maior.

Diversos fatores podem explicar essas diferenças, a começar pela própria definição do calibre das varizes. No estudo francês³, as varizes de grosso calibre poderiam ser perfeitamente classificadas como de médio calibre, segundo a classificação de Paquet⁵. Igualmente, a etiologia da doença hepática subjacente diferiu substancialmente nos dois estudos (81% dos casos apresentavam doença alcoólica no estudo francês, em contraste com 22% no estudo italiano⁴). Acrescente-se que 70% dos pacientes estavam no estágio Child-Pugh A e 7% no estágio Child-Pugh C no trabalho de Calès, em comparação com 51% e 36%, respectivamente, dos pacientes italianos. Em um amplo estudo da história natural da cirrose, aproximadamente 8% dos pacientes desenvolveram varizes a cada ano⁶.

1.1.1. Risco do primeiro episódio de sangramento - o risco de sangramento em pacientes que nunca apresentaram hemorragia digestiva tem sido correlacionado com a presença de varizes esofagianas, mais precisamente com o seu diâmetro^{7,8}, com os sinais vermelhos observados à endoscopia⁸⁻¹⁰, com o grau de comprometimento da função hepática⁸ e com a persistência do etilismo¹¹. Entretanto, somente um terço dos pacientes que apresentam sangramento preenchem esses critérios.

Varizes de grosso calibre apresentam uma incidência de sangramento entre 20 a 30%¹² e geralmente estão associadas a um diâmetro da veia porta igual ou acima de 13 mm à ultra-sonografia, sugerindo que esta medida possa ser utilizada para avaliação do risco de sangramento¹³. O sangramento varicoso em cirróticos virtualmente não acontece se o gradiente de pressão venosa hepática for menor que 12 mm Hg^{7,14-16}. Em um estudo conduzido na Espanha¹⁷, demonstrou-se que, após o primeiro episódio de hemorragia, o risco de ressangramento foi acentuadamente reduzido pelo tratamento farmacológico nos casos em que a pressão ocluída da veia porta foi reduzida em pelo menos 20%. Um aumento circadiano noturno na pressão e no fluxo portal foi demonstrado em outro estudo, o que explicaria a tendência de pacientes com cirrose e varizes de sangrarem mais frequentemente à noite¹⁸.

Apesar do gradiente de pressão venosa hepática aumentado ser considerado um fator de risco independente para hemorragia digestiva em cirróticos¹⁹, vale ressaltar que em muitos pacientes não há uma relação clara entre os dois eventos. A pressão ocluída da veia porta e a pressão nas próprias varizes podem ser significativamente diferentes, devido, em grande parte, à resistência exercida pelas colaterais que suprem as varizes. Deste modo, a medida da pressão das varizes tem sido proposta como alternativa mais eficaz para discriminar, em estudos transversais, os pacientes com maior risco de sangramento²⁰.

1.1.2. Ressangramento e mortalidade após o primeiro episódio - o risco de ressangramento e, conseqüentemente, a mortalidade após o primeiro episódio de hemorragia digestiva são inaceitavelmente elevados. O período mais crítico geralmente ocorre nas primeiras seis semanas, diminuindo gradativamente, de forma que no final de um ano, esse risco é semelhante ao observado em pacientes que nunca apresentaram hemorragia digestiva²¹. De fato, a incidência de ressangramento varia de 44% a 84% e a mortalidade associada, de 20% a 70%. Esse risco de ressangramento é maior nos pacientes com a função hepática mais deteriorada²². DeDombal *et al.*²³, analisando 4.010 casos de hemorragia digestiva alta de diferentes etiologias, observaram que a incidência de ressangramento nos primeiros dez dias foi muito maior naqueles pacientes que sangraram por ruptura de varizes quando comparados àqueles cujo sangramento foi provocado por outras lesões.

1.1.3. Mortalidade total - em um estudo realizado por Pagliaro *et al.*⁴, a mortalidade total no período de 6 anos correlacionou-se fortemente com o estadiamento de Child-Pugh²⁴ (classe A 17%; classe B 61% e classe C 82%). Em contrapartida, a mortalidade ligada ao sangramento correspondeu a, respectivamente, 14%, 17% e 29% nas três classes de Child-Pugh. Uma análise de 28 ensaios randomizados para profilaxia de sangramento por varizes indicou que, em um período de observação de mais de 40 anos, houve uma redução na mortalidade relacionada ao sangramento no decorrer dos anos, caindo de cerca de 65% para aproximadamente 40%²⁵. Outro

estudo confirmou esses achados e revelou que, nas duas últimas décadas, a taxa de mortalidade hospitalar caiu de 42,6% para 14,5%. Nos pacientes da classe A pela estadiamento de Child-Pugh, a mortalidade caiu de 9% para 0% e nos da classe B caiu de 46% para 0%; houve ainda queda de 70% para 32% nos indivíduos da classe C. Essa melhora na sobrevivência esteve associada à diminuição do ressangramento de 47% para 13% e das infecções bacterianas de 38% para 14%²⁶.

Em síntese, nas séries iniciais a mortalidade média para cada episódio de sangramento por varizes era estimada em cerca de 30 a 50%. Entretanto, nas últimas décadas novas modalidades de tratamento modificaram a história natural e melhoraram a evolução dos pacientes com sangramento agudo por varizes. Enquanto, na década de 80, o uso do balão ainda era o tratamento de primeira linha, hoje, os indivíduos tratados recebem drogas vasoativas, tratamento endoscópico e profilaxia antibiótica como terapêutica inicial. Nos casos refratários, a colocação do *shunt* porto-sistêmico intra-hepático por via jugular (TIPS) tem sido empregada. Finalmente, quando há hemorragia recorrente, impõe-se a indicação de transplante hepático.

1.1.4. Gastropatia hipertensiva e varizes gástricas como manifestações da hipertensão portal

Gastropatia - a hipertensão portal está associada a alterações da mucosa gástrica denominadas gastropatia hipertensiva²⁷. Essa lesão pode representar outra fonte de sangramento digestivo além das varizes, estando

presente em mais de 50% dos pacientes cirróticos^{28,29}. A gravidade da doença hepática subjacente e a realização de esclerose endoscópica das varizes são fatores que influenciam no seu desenvolvimento^{28,30}. A presença de hipertensão portal é essencial para o desenvolvimento da gastropatia. Parece que há alguma correlação entre o tamanho das varizes e a gravidade da gastropatia²⁹. Do mesmo modo, foi demonstrada uma correlação significativa entre o gradiente de pressão venosa hepática e portal e a gravidade da gastropatia, porém não se conseguiu comprovar³¹ diferenças na pressão portal, pressão nas varizes e fluxo portal entre pacientes com e sem gastropatia, achados que ainda necessitam confirmação na literatura. A etiologia da hipertensão portal (cirrótica ou não-cirrótica) parece influir na prevalência da gastropatia. Segundo Sarin³², em condições como fibrose portal e obstrução extra-hepática da veia porta praticamente não se encontra gastropatia hipertensiva, exceto se o paciente foi submetido à escleroterapia endoscópica. Esses achados seriam explicados pela proteção oferecida pela função hepática bem preservada nesses casos. No entanto, estudo realizado em nosso meio³³ em pacientes com hipertensão portal esquistossomótica demonstrou claramente a presença de gastropatia hipertensiva, mesmo nos indivíduos sem antecedente de escleroterapia das varizes.

As varizes gástricas ocorrem em 10 a 50% dos pacientes com hipertensão portal, seja isoladamente ou em combinação com as varizes esofágicas. A incidência de sangramento pelas varizes gástricas pode atingir 30%³⁴. Quando comparadas às varizes de esôfago, as varizes gástricas tendem a sangrar menos freqüentemente, porém, com mais gravidade, com

sangramentos tipicamente difíceis de controlar, associados a alto risco de novo sangramento e a elevada mortalidade. Alguns aspectos estão associados a alto risco de sangramento, tais como localização das varizes no fundo gástrico, presença de varizes de grosso calibre (mais de 5 mm), presença de sinais vermelhos sobre as varizes e estadiamento Child-Pugh C. Ao contrário do que ocorre com as varizes de esôfago, um gradiente de pressão venosa hepática maior que 12 mm Hg não é necessário para o sangramento das varizes gástricas, observação provavelmente relacionada à alta frequência de *shunts* gastro-renais espontâneos nesses pacientes³⁵.

Independentemente da sua causa, o desenvolvimento de hipertensão portal deve-se ao aumento da resistência vascular, aumento do fluxo portal, ou ambos. Contudo, ainda há controvérsias em relação à hipertensão portal na esquistossomose. Estudos iniciais, utilizando medidas indiretas, demonstraram que o fluxo portal mantinha-se preservado e que a combinação de achados como esplenomegalia e dilatação dos vasos esplênicos sugeriam a participação de um componente importante de hiperfluxo esplênico³⁶⁻³⁸. Estudo mais recente, também realizado em nosso meio, demonstrou que a pressão e o fluxo portais estavam aumentados na hipertensão portal esquistossomótica e que a desvascularização esôfago-gástrica com esplenectomia reduz o fluxo e a pressão portais, sugerindo que o hiperfluxo esplênico é um importante fator na fisiopatologia da hipertensão portal na esquistossomose³⁹.

1.2. Métodos de avaliação da hipertensão portal

O diagnóstico e a quantificação do grau de hipertensão portal são fundamentais na prática clínica pela implicação direta na profilaxia e tratamento das complicações ligadas ao desenvolvimento de varizes. Atualmente está bem demonstrado que o tratamento farmacológico da hipertensão portal com drogas betabloqueadoras reduz o risco de o paciente apresentar o primeiro episódio e episódios subseqüentes de sangramento, sendo rotineiramente recomendado seu uso em esquemas de profilaxia primária e secundária². Embora a escleroterapia das varizes não deva ser realizada com a intenção de profilaxia primária de sangramento, esse método é amplamente utilizado para erradicação de varizes após o primeiro episódio hemorrágico⁴⁰. A ligadura elástica das varizes é um método que vem sendo utilizado tanto para a profilaxia primária quanto para a secundária da hemorragia varicosa, em particular naqueles pacientes intolerantes ou com contra-indicação ao uso de betabloqueadores⁴¹⁻⁴³. Essas intervenções têm modificado a história evolutiva da hipertensão portal de etiologia cirrótica. Na hipertensão portal de causa pré-sinusoidal, ainda não existem recomendações bem estabelecidas com bases em estudos controlados randomizados bem conduzidos até o presente momento. A quantificação do grau de hipertensão portal é igualmente importante na avaliação pré-operatória do risco de ressecções hepáticas em pacientes cirróticos, estando diretamente relacionada à mortalidade pós-operatória⁴⁴.

Diferentes métodos para diagnóstico de hipertensão portal e para realização de medidas diretas ou indiretas das pressões e fluxos no sistema porta têm sido descritos na literatura. Os principais estão apresentados resumidamente a seguir.

1.2.1. Endoscopia digestiva alta - auxilia no diagnóstico da hipertensão portal, demonstrando a presença das varizes esofagogástricas. Permite ainda avaliar as características dos vasos como diâmetro, sinais vermelhos, forma e cor, informações úteis para definir o risco de ruptura⁹. As varizes, uma vez desenvolvidas, tendem a aumentar progressivamente, em decorrência do aumento na pressão portal e sendo influenciadas pelo fluxo dos vasos colaterais do sistema porta⁴⁵. A ruptura das varizes é uma consequência do aumento da tensão na parede devido ao aumento da pressão hidrostática no interior do vaso. De acordo com a modificação de Frank da Lei de Laplace⁴⁶, a tensão na parede é diretamente proporcional à pressão no interior do vaso e ao raio da variz e inversamente proporcional à espessura da parede (apud Polio⁴⁵). Esse postulado permite uma explicação racional do motivo pelo qual varizes com grosso calibre têm um risco dobrado de sangramento, quando comparadas a varizes de pequeno calibre. A diminuição na espessura da parede varicosa é mais difícil de ser caracterizada, mas se correlaciona com o diâmetro da variz e com os chamados sinais vermelhos na superfície do vaso, vistos à endoscopia^{9,10}.

Apesar de serem facilmente pesquisáveis durante exames endoscópicos rotineiros e úteis para auxiliar no reconhecimento dos

pacientes com potencial de sangramento, os denominados sinais vermelhos, presentes na superfície das varizes, são de limitado valor preditivo quando considerados isoladamente. Por esse motivo, o Clube Endoscópico do Norte da Itália⁹ agrupou três parâmetros diferentes em um índice (o estadiamento de Child-Pugh, o diâmetro das varizes e os sinais vermelhos) na tentativa de melhorar a sensibilidade na identificação dos doentes com risco aumentado de sangramento. Somente 3,4% (11 de 321 casos) foram classificados como de risco muito alto, o que correspondeu a uma taxa de sangramento de 63%. Todavia, a baixa prevalência desse grupo de pacientes torna o índice italiano de valor clínico limitado.

Provavelmente, a acurácia da identificação de pacientes com alto risco pode ser melhorada, combinando-se medidas hemodinâmicas, endoscópicas e clínicas. Aplicando-se a lei de Ohm, definida pela equação $\Delta P = Q \times R$, ao estudo da hipertensão portal, resulta que o gradiente de pressão no sistema portal (ΔP) é determinado pelo produto do fluxo portal (Q) pela resistência vascular (R), que por sua vez representa as resistências em série dos vasos portais e hepáticos e a resistência em paralelo das colaterais⁴⁷. Os fatores que influenciam a resistência vascular estão inter-relacionados pela lei de Poiseuille na equação $R = 8\mu L / \pi r^4$, onde μ é o coeficiente de viscosidade sangüínea, L é o comprimento do vaso, e r é o raio do vaso⁴⁷. Portanto, segundo esse modelo matemático, variações no raio do vaso, ainda que pequenas, levam a um aumento importante da resistência vascular e por isso a medida do raio da variz seria um dos parâmetros mais importantes para determinar o risco da sua ruptura. De

fato, estudos *in vitro*⁴⁵, empregando-se varizes artificiais, demonstram que a ruptura ocorre quando a tensão exercida na parede do vaso excede um ponto crítico. Como essa tensão é função direta do raio da variz e da pressão transmural (pressão dentro do vaso subtraída da pressão da luz esofagiana) e é inversamente proporcional à espessura da parede varicosa, essas variáveis deveriam ser levadas em conta na avaliação do risco de ruptura das varizes. Todavia, ainda não está incorporada à prática clínica a medida do raio da variz para determinação do risco de sangramento, provavelmente pela inexistência de estudos prospectivos desenhados para acompanhamento de pacientes a longo prazo no sentido de demonstrar a importância prática dessa medida.

1.2.2. Medida do gradiente de pressão entre a veia hepática livre e ocluída - Os métodos hemodinâmicos como a arteriografia seletiva do tronco celíaco com estudo da fase venosa e a portografia transparieto-hepática, com medidas de pressões, estabelecem o diagnóstico de certeza da hipertensão portal, porém são invasivos e de risco para o paciente. A avaliação clínica da efetividade do beta-bloqueio geralmente é realizada pelo grau de redução da frequência cardíaca. Todavia, no modelo experimental em ratos com hipertensão portal, o beta-bloqueio sistêmico diferiu do beta-bloqueio que ocorreu na circulação esplâncnica, o que sugere que a diminuição da frequência cardíaca pode não refletir diretamente a ação do propranolol⁴⁸. Por esse motivo, tem-se recomendado a utilização do gradiente venoso hepático para melhor monitorização da resposta ao

tratamento farmacológico. Os estudos farmacológicos mais recentes em pacientes cirróticos ainda não conseguiram demonstrar de maneira inequívoca a redução do gradiente de pressão venosa hepática com os tratamentos farmacológicos disponíveis, indicando que ainda há necessidade de futuros estudos⁴⁹. Apesar da desvantagem de ser invasiva, a medida do gradiente de pressão é ainda um dos métodos mais eficientes na avaliação da hipertensão portal, porém os estudos que tentaram relacionar essas medidas com sobrevida não apresentaram sucesso⁵⁰. Em uma revisão recente, concluiu-se que, embora segura e relativamente simples com examinadores experientes, ainda não há ensaios clínicos suficientemente conclusivos para tornar a medida do gradiente de pressão venosa rotineira na tomada de decisões na prática médica diária⁵¹.

1.2.3. Fluxo da veia ázigos - a medida do fluxo da ázigos é feita com a introdução de um cateter, sob controle radioscópico e utilizando-se a técnica de termodiluição. Permite estimar de forma bastante eficiente a circulação colateral porto sistêmica, sendo utilizada na avaliação dos efeitos da terapêutica farmacológica. Em cirróticos, o fluxo da ázigos é maior que o de indivíduos normais, depende da gravidade da cirrose e se correlaciona com o gradiente de pressão venosa hepática. Nos indivíduos com cirrose menos grave, o fluxo é de cerca de $0,48 \pm 0,24$ litros/minuto e nos mais graves é de $1,06 \pm 0,48$ litros/minuto. O fluxo da ázigos nos pacientes com cirrose e hipertensão portal não está relacionado com a presença de varizes de esôfago ou a episódios prévios de sangramento. Trata-se de um índice que

mede o fluxo através das colaterais e das varizes que drenam para a veia ázigos, porém, não consegue distinguir entre fluxo colateral varicoso ou não varicoso^{52,53}.

1.2.4. Medida da pressão nas varizes esofagianas- a medida da pressão nas varizes parece ser o parâmetro que melhor se correlaciona com o risco de sangramento. Há basicamente três técnicas: a) punção do vaso^{54,55}; b) medida não invasiva, utilizando uma cápsula revestida por uma membrana de látex (*Varipres*)^{20,54}; c) medida não invasiva com balão transdutor de pressão (manometria com balão)⁵⁶⁻⁵⁹. A medida direta por punção é um procedimento atualmente pouco utilizado pelos riscos que representa, não havendo justificativas para realizá-la. A medida com o balão é um método pouco utilizado enquanto a medida com o sistema *Varipres* permanece como o único método endoscópico plenamente validado^{20,54,60,61}. Na figura 1, estão representadas as três técnicas endoscópicas para medida da pressão nas varizes.

Figura 1. Métodos endoscópicos para medição da pressão de varizes esofágicas

1.2.5. Fluxo sanguíneo hepático total - pode ser medido diretamente durante procedimentos cirúrgicos ou através de curvas de diluição obtidas na veia hepática após injeção de marcadores radioativos não metabolizáveis na veia porta. O fluxo hepático normal é de 1 a 2 litros/minuto. Na cirrose o fluxo pode estar aumentado ou diminuído. Ainda não se demonstrou correlação entre o grau de hipertensão portal e o fluxo hepático. Essas medidas interessam mais pelo seu valor em estudos farmacológicos⁶².

1.2.6. Ultra-sonografia com Doppler - o aumento da veia porta é um dos sinais de hipertensão portal, mas um diâmetro maior que 13 mm ou 15 mm tem sensibilidade de 40% e 12%, respectivamente⁶³. Esses dados estão de

acordo com estudos angiográficos que mostraram não haver aumento do calibre da veia porta à medida que aumenta o gradiente de pressão^{62,64}. A comparação da ultra-sonografia com Doppler com a angiografia em pacientes com hipertensão portal revelou que o primeiro método tem boa acurácia na determinação da direção do fluxo portal, com sensibilidade e especificidade de 83% e 93%, respectivamente⁶⁵.

1.2.7. Ecoendoscopia (ou ultra-sonografia endoscópica ou endossonografia) - é um procedimento que vem sendo avaliado no estudo da hipertensão portal^{66,67}. No esôfago distal, local onde as varizes apresentam maior potencial de ruptura, há anatomicamente, quatro plexos venosos comunicantes, representados pelos canais intra-epiteliais, pelo plexo venoso superficial, pelas veias intrínsecas profundas da submucosa e pelas veias adventícias, todos esses dilatados durante o regime de hipertensão portal. Os dois últimos plexos comunicam-se pelas veias perfurantes, que cruzam a camada muscular própria do esôfago. Além desses plexos intramurais, há dois outros externos, o periesofagiano e o paraesofagiano⁶⁸. A endoscopia convencional parece ser superior à ecoendoscopia no diagnóstico das varizes esofagianas, o que se explica pela compressão dos vasos pelo balão do ecoendoscópio, porém essa limitação pode ser contornada pela utilização de *miniprobos* de ecoendoscopia⁶⁹. Porém, para o diagnóstico de varizes gástricas, a ecoendoscopia parece ser superior ao exame convencional, distinguindo com facilidade pregas gástricas e vasos dilatados e estabelecendo o

diagnóstico de varizes gástricas em 75% dos cirróticos que apresentam varizes esofagianas, comparados a um índice de detecção de apenas 10% da endoscopia convencional^{69,70}.

Varizes esofagianas consideradas erradicadas pela esclerose ou pela ligadura elástica podem-se mostrar pérvias à ecoendoscopia^{71,72}. A presença e o tamanho dos plexos venosos extramurais parecem influir no grau de erradicação varicosa, na frequência da recanalização e na recorrência hemorrágica. Deve-se, entretanto, salientar que a presença de veias periesofagianas e perfurantes é extremamente variável de um paciente para outro. Esses vasos podem seguir o esôfago por poucos centímetros ou por longos trajetos. Essa variabilidade influencia na pressão das varizes. Em alguns estudos, a ecoendoscopia tem sido considerada um método eficaz para avaliar os plexos periesofagianos e as veias perfurantes, permitindo selecionar os pacientes para um seguimento a intervalos menores^{70,72-74}. Todavia, ainda não há comprovação clara da vantagem desse seguimento ecoendoscópico.

A ecoendoscopia com Doppler é um instrumento promissor para estudos de fluxo. Em um estudo, o método apresentou uma acurácia de 91% para o diagnóstico de trombose portal e esplênica⁷⁵. As veias ázigos, esplênica, mesentérica e porta podem ser visibilizadas à ecoendoscopia, porém a ultra-sonografia convencional é um método mais rápido, com a vantagem de não requerer sedação do paciente. Quando há hipertensão portal, pode-se identificar a dilatação da veia ázigos à ecoendoscopia, medida que se correlaciona com o calibre das varizes esofagianas, podendo

ser uma informação útil em estudos sobre ação de drogas e para avaliar a gravidade da hipertensão portal.

Embora a endoscopia digestiva seja o método de eleição para o diagnóstico da gastropatia hipertensiva, permitindo identificar as alterações típicas, isto é, a presença do padrão em mosaico e os sinais vermelhos da mucosa (manchas vermelho-cereja e enantema difuso)²⁷, diversas condições, como infecção pelo *Helicobacter pylori*, gastrite alcoólica, gastrite induzida por drogas e alterações da mucosa após esclerose das varizes e após sangramento digestivo, podem ser confundidas com gastropatia hipertensiva⁷⁶. Nesse sentido, a ecoendoscopia tem se mostrado um método auxiliar útil para o diagnóstico diferencial com a gastrite e outras alterações inflamatórias da mucosa. Pequenos e múltiplos vasos dilatados, de 2 a 3 mm de diâmetro, são vistos na submucosa do estômago em virtualmente todos os pacientes com achados endoscópicos de gastropatia⁶⁶. Vasos dilatados adjacentes à parede do estômago podem ser demonstrados em cerca de metade dos casos de hipertensão portal. Estudo mais recente⁶⁷, todavia, demonstrou a presença de vasos dilatados na submucosa gástrica em apenas 30% dos pacientes, valores muito menores que os relatados previamente. Porém, não está claro se essas diferenças devem-se a fatores como etiologia da hipertensão portal (cirrótica ou não-cirrótica) ou ao grau de comprometimento da função hepática ou ao grau de gravidade da gastropatia, avaliada endoscopicamente.

1.2.8. Angiografia por ressonância magnética - esse método permite a documentação do diâmetro e fluxos dos vasos portais, de modo análogo à ultra-sonografia, inclusive com grande variabilidade entre os pacientes, de modo que não é utilizada rotineiramente com essa finalidade⁷⁷. A grande vantagem é a possibilidade de avaliar de forma não invasiva os fluxos das veias porta e ázigos e de colaterais porto-sistêmicas, o que poderá ser útil em estudos de monitorização da terapia farmacológica. Os fluxos da porta e da ázigos em indivíduos normais foram de 960 a 1.600 ml/min e 54 a 128 ml/ml, respectivamente, em contraste com os valores de 389 a 2.023 ml/min e 151 a 869 ml/min em pacientes com cirrose^{77,78}.

1.3. Relação entre hemodinâmica portal, pressões nas varizes e risco de sangramento na hipertensão portal sinusoidal e pré-sinusoidal

Diversos estudos concluíram que na hipertensão portal de etiologia cirrótica, o risco de sangramento correlaciona-se com o valor do gradiente venoso hepático e com a pressão nas varizes de esôfago. Desse modo, demonstrou-se que a hemorragia varicosa raramente ocorre com um gradiente inferior a 12 mm Hg^{7,14-16}. A pressão nas varizes também é um parâmetro que discrimina pacientes com risco de sangramento. Desse modo, valores acima de 15 mm Hg são encontrados em indivíduos que já apresentaram hemorragia em contraste aos valores menores que 12 mm Hg naqueles que nunca sangraram²⁰.

Entretanto, a medida do gradiente apresenta importância limitada na hipertensão pré-sinusoidal, circunstância em que os valores obtidos são caracteristicamente normais⁷⁹. Por outro lado, não se conhece até o presente momento qual a pressão nas varizes e qual a tensão de parede crítica para o risco de sangramento em paciente com hipertensão pré-sinusoidal, cuja etiologia mais importante em nosso meio é a esquistossomose mansônica hepato-esplênica. Essas considerações justificam a realização do presente estudo.

2. OBJETIVOS

Principal:

2.1. Determinar os valores da pressão e tensão da parede das varizes esofagianas de pacientes com esquistossomose mansônica com e sem antecedente de hemorragia digestiva varicosa.

Secundários:

2.2. Avaliar se outros parâmetros endoscópicos (sinais vermelhos, tortuosidade das varizes e gastropatia hipertensiva), ultra-sonográficos e hemodinâmicos diferem entre pacientes esquistossomóticos com e sem antecedente de hemorragia varicosa.

2.3. Correlacionar as medidas endoscópicas da pressão das varizes com as medidas hemodinâmicas por ultra-sonografia com Doppler.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1.Casuística

No período de 2002 a 2004 foram avaliados 52 pacientes com esquistossomose mansônica hepato-esplênica, matriculados no Serviço de Gastroenterologia Clínica, Divisão de Clínica Médica II, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os critérios de inclusão para a avaliação inicial foram:

- a) diagnóstico confirmado por exame parasitológico de fezes ou biópsia retal e/ou positividade do teste intradérmico da esquistossomina, associados a ultra-sonografia hepática demonstrando o padrão característico da infecção;
- b) ter sido submetido a, no máximo, três sessões de esclerose ou ligadura de varizes esofagianas e não estar em programa de tratamento endoscópico das varizes;
- c) não ter sido submetido a cirurgia de hipertensão portal, em particular à desconexão ázigos-portal ou esplenectomia;
- d) não estar em uso de betabloqueadores ou de outras medicações que interferem na hemodinâmica portal;
- e) não apresentar doença hepática de outra etiologia;
- f) concordância em participar do estudo.

A confirmação do diagnóstico de esquistossomose hepato-esplênica por ultra-sonografia foi estabelecida de acordo com os critérios de consenso da Organização Mundial de Saúde^{80,81}. Segundo esses critérios, o padrão típico

da fibrose de Symmers é caracterizado ultra-sonograficamente por espessamento periportal até ramos de terceira ordem, espessamento da parede vesicular, associado a esplenomegalia e circulação colateral.

Não incluímos pacientes que estavam em programa de esclerose de varizes porque a injeção do agente esclerosante determina fibrose da parede do vaso e até do próprio esôfago, dificultando ou tornando pouco confiável a medida endoscópica da pressão da variz. Todavia, o número de sessões para a erradicação das varizes é muito variável em função do esquema utilizado e da escolha do agente esclerosante. Consideramos que a realização de até três sessões de escleroterapia para hemostasia nos pacientes com antecedente de sangramento não seria suficiente para interferir na medida da pressão nas varizes e por esse motivo, utilizamos esse critério para seleção dos pacientes do presente estudo. Além disso, momento da endoscopia, procedeu-se à inspeção das varizes no sentido de identificar sinais de fibrose da parede decorrentes de escleroterapia prévia. Quando presentes, optamos por não realizar as medidas nesse cordão varicoso.

A avaliação inicial consistiu na realização da ultra-sonografia abdominal e endoscopia digestiva com a finalidade de confirmar o diagnóstico de esquistossomose hepato-esplênica e de verificar a presença de varizes de esôfago. Trinta e três pacientes não apresentavam varizes de esôfago, apresentavam varizes de fino calibre ou, apesar de terem sido submetidos a apenas três sessões de esclerose já não apresentavam mais varizes. Esses

pacientes foram excluídos pela impossibilidade de avaliação adequada da pressão nas varizes.

Dezenove pacientes, que apresentavam varizes esofagianas, concordaram em participar e foram incluídos no estudo. Todos eram provenientes de zona endêmica de esquistossomose e já haviam sido submetidos a tratamento com oxamniquine. Os pacientes incluídos foram divididos em dois grupos:

- a) grupo I, com antecedente de hemorragia digestiva alta varicosa (n=7)
- b) grupo II, sem antecedente de hemorragia digestiva alta (n=12)

Os pacientes do grupo I apresentaram episódio de sangramento $7,7 \pm 6,8$ meses (variação 2,0 - 21,0, mediana 6,0 meses) antes da inclusão no presente estudo. Na tabela 1, estão apresentadas as características dos pacientes dos grupos I e II, cujas variáveis gênero, idade, hematócrito e pressão arterial média não diferiram significativamente entre os dois grupos.

Tabela 1. Características dos pacientes dos grupos I e II

Parâmetro	Grupo I (HDA prévia) n=7	Grupo II (sem HDA prévia) n=12	p
Sexo masculino	2 (29%)	2 (17%)	0,6027
Sexo feminino	5 (71%)	10 (83%)	
Idade em anos mediana	58,1 $\pm$ 11,1 (63,0)	51,0 $\pm$ 9,0 (50,5)	0,1482
Hematócrito em % mediana	37,5 $\pm$ 4,2 (38,0)	37,0 $\pm$ 1,6 (37,0)	0,7040
PAM em mm Hg Mediana	8,8 $\pm$ 0,7 (8,8)	9,4 $\pm$ 2,2 (8,7)	0,7385

PAM= pressão arterial média

3.2. Métodos

3.2.1. Equipamentos – Para realização dos procedimentos endoscópicos, foram utilizados os endoscópios GIF-V (canal de 2,8 mm), endoscópio de duplo canal 2T100 (canal 3,2 mm), conectados à processadora CV-140 e à fonte CLV-E, todos fabricados pela companhia *Olympus Medical*, Japão. A ultra-sonografia endoscópica das varizes foi realizada com o equipamento Olympus EU-M30, acoplado à minisonda UM3R (*miniprobe*), de 20 MHz (*Olympus Medical*, Japão). A medida da pressão nas varizes foi realizada com o sistema de medida não invasiva *Varipres*, fabricado pela companhia Labotron, Barcelona. A ultra-sonografia do fígado e a avaliação da hemodinâmica portal foi realizada com o console T250, com Doppler espectral, fabricado pela companhia Toshiba, Japão.

3.2.2. Exames e avaliações

Endoscopia digestiva alta

Todos os procedimentos endoscópicos foram realizados após jejum de aproximadamente oito horas, sob sedação com meperidina e midazolam, nas doses habituais, utilizando a técnica padrão de endoscopia. A endoscopia diagnóstica, a medida da pressão das varizes e a ecoendoscopia foram realizadas na mesma sessão.

Avaliação das varizes esôfago-gástricas -. O calibre, cor, forma, trajeto e sinais vermelhos das varizes foram classificados de acordo com as normas da Sociedade Japonesa de Pesquisa da Hipertensão Portal⁸². No presente estudo, o diâmetro das varizes foi classificado em fino calibre e grosso calibre, de acordo com o estabelecido pelo Consenso de Baveno^{76,83} sobre hipertensão portal, evitando, deste modo, utilizar a expressão “varizes de médio calibre”.

Avaliação da gastropatia hipertensiva - O diagnóstico de gastropatia foi estabelecido com base nos achados endoscópicos clássicos de padrão em mosaico e sinais vermelhos sobre a mucosa. A gravidade foi avaliada de acordo com o escore proposto pelo Consenso de Baveno^{76,83} (Tabela 2)

Tabela 2. Escore de gravidade da gastropatia hipertensiva

LESÃO	Escore
Padrão em mosaico	
Leve	1
Intenso	2
Sinais vermelhos	
Isolados	1
Confluentes	2
Ectasia vascular do antro gástrico	
Ausente	0
Presente	2
Gastropatia leve	Até 3 pontos
Gastropatia intensa	Mais de 4 pontos

Medida da pressão das varizes - A medida da pressão nas varizes esofagianas com o equipamento *Varipres* foi realizada de acordo com a técnica descrita pelo grupo de Barcelona.^{20,54,60,61} Este método não invasivo

utiliza um dispositivo acoplado à extremidade de um endoscópio convencional para medir a pressão na superfície da variz. Consiste em uma cápsula metálica de seis milímetros de diâmetro, recoberta por uma membrana de látex, que é perfundida por um fluxo constante de nitrogênio, de 2 bar (30psi). Quando aplicada sobre a variz a pressão necessária para perfundí-la é igual à pressão no interior da variz, gerando uma medida que é registrada em um polígrafo multicanal (Hewlett-Packard). O aparelho é previamente calibrado usando-se o sistema de variz artificial⁶⁰, que consiste em uma coluna de água de altura variável, com uma abertura em sua extremidade inferior recoberta por uma membrana de látex. Aplicando-se o *Varipres* a esse sistema, é possível comparar as pressões medidas pelo equipamento com as pressões observadas na coluna do sistema.

A medida da pressão das varizes foi realizada com o paciente em decúbito lateral esquerdo, próximo à cárdia, no ponto de maior diâmetro da variz, determinado previamente por ecoendoscopia. A pressão da variz foi expressa como a diferença da medida entre a pressão livre na luz do esôfago e a pressão registrada com a cápsula aplicada contra a variz. Os resultados registrados foram a média de três medidas consideradas satisfatórias, isto é, sem artefatos decorrentes do posicionamento inadequado da cápsula, o que corresponde a um traçado com finas flutuações de pressão. As medidas obtidas tiveram uma variação de ± 1 mm Hg em relação à média calculada. Nas figuras 2 a 8 estão apresentados os principais aspectos do funcionamento do equipamento *Varipres*.

Ecoendoscopia – a medida do diâmetro foi efetuada na variz mais calibrosa (figuras 9 a 11).

Cálculo da tensão da parede da variz esofagiana – de acordo com a lei de Laplace, a tensão na parede do vaso é expressa pela fórmula⁴⁶:

$$T = \frac{P \times r}{E}$$

Onde, T é a tensão, P é a pressão, r é o raio, enquanto E representa a espessura da parede. Todavia, a parede das varizes esofagianas é extremamente delgada, não sendo possível medi-la *in vivo*, com acurácia, empregando os equipamentos atualmente disponíveis. Por esse motivo, utilizamos a seguinte fórmula para o cálculo da tensão da parede.

$$T = P \times r \times f$$

Onde, T é a tensão da parede, P é a pressão varicosa, expressa em mm Hg. mm⁻², r é o raio da variz em milímetros e f é o fator de conversão para medida de pressão em que 1 mmHg corresponde a 13,59 mm Hg. mm⁻².⁶¹

Ultra-sonografia do sistema portal – o exame foi realizado após jejum de pelo menos oito horas, em decúbito dorsal, por um único operador, para caracterização do padrão típico da esquistossomose e para medida do

diâmetro, velocidade e fluxo das veias porta e esplênica e para a identificação de *shunts* espontâneos. Foi observado o limite máximo de 60 graus do ângulo entre o vaso e o feixe Doppler, de modo a obter medidas fidedignas de fluxo.

As medidas de fluxo foram obtidas posicionando-se o cursor no centro do lúmen dos vasos (técnica de obtenção de amostra de volume central), ao nível do tronco portal antes da sua bifurcação (corresponde geralmente ao cruzamento da artéria hepática com a veia porta) e ao nível da cabeça do pâncreas. Foi possível medir o fluxo portal em 18 pacientes (um caso de trombose portal) e o esplênico em 17 pacientes (um caso de trombose do sistema portal e outro sem ângulo adequado para a medida). A velocidade média do fluxo portal foi derivada da velocidade máxima, de acordo com Moriyasu *et al*⁸⁴. O índice de congestão da veia porta foi calculado como descrito na literatura⁸⁵. Esse parâmetro foi utilizado no presente estudo porque correlaciona-se com o gradiente venoso hepático obtido por medidas hemodinâmicas invasivas, sendo um índice sensível para detecção de hipertensão portal. A reprodutibilidade do método foi verificada repetindo-se os exames em dois dias diferentes.

Vinte voluntários adultos foram examinados a fim de obtermos os valores normais dos diversos parâmetros ultra-sonográficos e de Doppler sob as mesmas condições, com o mesmo equipamento e pelo mesmo examinador.

3.3. Aspectos Éticos

O presente estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinki para pesquisa em seres humanos e após a aprovação do protocolo pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia e pela CapPesq (processo número 676/03). Aos pacientes convidados a participar, foram fornecidas amplas informações em linguagem clara e acessível e solicitado o consentimento pós-informado por escrito.

3.4. Análise estatística

Para cálculo das médias, foi utilizado o test t de Student. A análise das variáveis categóricas foi realizada com os test de chi-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriados. Os resultados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão e mediana. A correlação entre as variáveis paramétricas pressão das varizes, tensão na parede varicosa, fluxo portal, fluxo esplênico e índice de congestão da veia porta foi realizada utilizando o teste de Pearson. O nível de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Figura 2. Cápsula acoplada à extremidade de um endoscópio convencional

Figura 3. Manômetro do sistema varipres

Figura 4. Sistema de medida completo, com fonte de nitrogênio, manômetro, transdutor de pressão, monitor e vídeoendoscópio

Figura 5. Calibração com o sistema de variz artificial

Figura 6. Detalhe da calibração da cápsula

Figura 7. Variz de grosso calibre com sinais vermelhos

Figura 8. Cápsula em contato com a variz

Figura 9. *Miniprobe* de ultra-sonografia endoscópica

Figura 10. *Miniprobe* em contato com o cordão varicoso

Figura 11. Aspecto ecoendoscópico da variz

4. RESULTADOS

Na tabela 3 estão apresentados os valores da média e mediana da pressão, do diâmetro e da tensão da parede das varizes dos pacientes dos grupos I e II. A pressão e a tensão das varizes foram significativamente mais elevadas nos pacientes com antecedente de hemorragia digestiva alta. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao diâmetro das mesmas.

Tabela 3. Valores da pressão, do diâmetro da variz mais calibrosa e da tensão da parede das varizes dos pacientes dos grupos I e II

Parâmetro	Grupo I (HDA prévia) n=7	Grupo II (sem HDA prévia) n=12	p
Pressão nas varizes em mm Hg (mediana)	14,7±3,0 (14,0)	11,0±2,0 (11,0)	0,0053
Diâmetro das varizes em milímetros (mediana)	5,1±1,6 (5,0)	4,3±1,0 (4,1)	0,2248
Tensão da parede em mm Hg/ mm ² (mediana)	526,1±234,4 (475,7)	340,8±103,8 (332,6)	0,0282

Na tabela 4, estão apresentadas as frequências dos valores de corte da pressão e da tensão na parede das varizes nos grupos I e II. Setenta e um por cento dos pacientes do grupo I e somente 8% dos pacientes do

grupo II apresentaram valores de pressão acima do valor de corte de 12 mm Hg, diferença que foi estatisticamente significativa. Por outro lado, não foi possível estabelecer um valor de corte discriminante entre os grupos em relação à tensão da parede.

Tabela 4. Frequência dos valores de corte da pressão nas varizes e tensão da parede nos grupos I e II

Parâmetro	Grupo I (HDA prévia) n=7	Grupo II (sem HDA prévia) n=12	p
Pressão nas varizes >12 mm Hg	5 (71%)	1 (8%)	0,0095
Tensão da parede em mm Hg/ mm ²			
>250	6 (86%)	10 (83%)	1,0
>350	5 (71%)	5 (41%)	0,3498
>500	2 (29%)	2 (17%)	0,6027

Na tabela 5, estão apresentados os resultados da comparação dos parâmetros endoscópicos entre ambos os grupos. Não foram observadas diferenças significantes em relação aos parâmetros número de varizes de grosso calibre, tortuosidade das varizes, localização subcárdica e de fundo gástrico e, presença e gravidade da gastropatia hipertensiva.

Tabela 5. Parâmetros endoscópicos dos grupos I e II

Parâmetro	Grupo I (HDA prévia) n=7	Grupo II (sem HDA prévia) n=12	p
Varizes esofagianas de grosso calibre	7 (100%)	11 (92%)	1,0
Varizes esofagianas tortuosas	2 (29%)	4 (33%)	1,0
Varizes subcárdicas	1 (14%)	2 (17%)	1,0
Varizes de fundo gástrico	1 (14%)	0	0,3684
Gastropatia hipertensiva	1 (14%)	2 (17%)	1,0
Escore de Baveno da gastropatia	3 (43%)	3 (25%)	0,6169

Na tabela 6, estão apresentados os resultados da comparação da presença de sinais vermelhos na superfície das varizes dos pacientes de ambos os grupos. Não foram observadas diferenças significantes em relação ao total dos casos que apresentavam sinais vermelhos, assim como em relação ao número e tipo de sinais vermelhos quando analisados isoladamente.

Tabela 6. Sinais vermelhos na superfície das varizes nos grupos I e II

Sinais vermelhos	Grupo I (HDA prévia) n=7	Grupo II (sem HDA prévia) n=12	p
Total de casos com sinais vermelhos	4 (57%)	3 (25%)	0,6499
Somente 1 sinal	0	4 (33%)	0,0762
≥2 sinais	4 (57%)	2 (17%)	
Tipo de sinal:			
Hematocisto	4 (57%)	2 (17%)	0,1287
Vaso sobre vaso	4 (57%)	4 (33%)	0,3765
Manchas vermelho-cereja	4 (57%)	3 (25%)	0,3261

Na tabela 7, estão apresentados os resultados da comparação dos parâmetros ultra-sonográficos de ambos os grupos. Não houve diferença significativa em relação a nenhum dos parâmetros analisados, exceto aos valores da área da veia esplênica.

Os valores obtidos em 20 voluntários normais foram: 84 ± 20 mm para o lobo esquerdo do fígado, 137 ± 13 mm para o lobo direito, $9,6 \pm 1,3$ mm para o diâmetro da veia porta, 70 ± 20 para a área da veia porta, $7,1 \pm 1,5$ para o diâmetro da veia esplênica, 40 ± 10 para a área de secção da veia esplênica e 87 ± 19 para a área do baço.

Tabela 7. Parâmetros ultra-sonográficos dos grupos I e II

Parâmetro	Grupo I (HDA prévia) n=7	Grupo II (sem HDA prévia) n=12	p
Lobo esquerdo do fígado em mm	97,7±30,8 (102,0)	87,6±25,7 (79,5)	0,4514
Lobo direito do fígado em mm	93,3±27,1 (88,0)	109,2±14,1 (106,5)	0,1086
Diâmetro da veia porta em mm	13,0±0,9 (13,0)	15,0±3,5 (14,0)	0,1890
Área da veia porta em mm ²	148,0±35,0 (139,5)	173,1±57,9 (157,5)	0,3473
Diâmetro da veia esplênica em mm	9,2±2,0 (9,5)	11,9±3,3 (11,0)	0,0792
Área da veia esplênica em mm ²	68,8±24,9 (79,5)	116,9±36,5 (123,0)	0,0107
Área do baço em cm ²	53,9±26,3 (45,0)	58,3±33,7 (47,0)	0,7674
<i>Shunts</i> espontâneos	2 29%	2 17%	0,6027
Veia mesentérica superior em mm	9,2±0,9 (9,0)	9,0±2,3 (10,0)	0,8705

Mediana em parênteses

Na tabela 8, estão apresentados os resultados das medidas hemodinâmicas de ambos os grupos, obtidas pelo sistema Doppler. Não

foram observadas diferenças significantes entre os grupos em relação às variáveis velocidade de fluxo portal, fluxo portal, fluxo portal corrigido para a superfície corporal, índice de congestão da veia porta, velocidade do fluxo da veia esplênica, fluxo da veia esplênica, assim como em relação ao fluxo da veia esplênica corrigido para a superfície corporal.

Tabela 8. Medidas hemodinâmicas (ultra-sonografia com Doppler) dos grupos I e II

Parâmetro	Grupo I (HDA prévia) n=7	Grupo II (sem HDA prévia) n=12	p
Velocidade de fluxo portal em cm/s	13,3±1,9 (12,0)	15,9±3,4 (14,0)	0,3519
Fluxo portal em ml/min	1178,0±281,5 (1295,0)	1593,0±693,8 (1410,0)	0,1831
Fluxo portal/superfície corporal em ml/min/m ²	756,0±204,0 (831,0)	943,0±377,0 (901,0)	0,2816
Índice de congestão da veia porta	0,11±0,03 (0,10)	0,12±0,05 (0,12)	0,6691
Velocidade do fluxo da veia esplênica em cm/s	17,3±8,3 (13,0)	15,8±3,6 (15,5)	0,5941
Fluxo da veia esplênica em ml/min	748,3±490,8 (620,0)	1091,0±376,9 (1055,0)	0,1190
Fluxo da veia esplênica/superfície corporal em ml/min/m ²	543,0±314,0 (398,0)	651,0±212,0 (641,0)	0,4166
Mediana em parênteses			

Os valores obtidos em 20 indivíduos normais foram: 19 ± 6 cm/s para a velocidade média da veia porta, 842 ± 322 ml/min para o fluxo portal, 491 ± 198 para o fluxo portal corrigido pela superfície corporal, $0,04\pm 0,02$ para o índice de congestão da veia porta, $10,3\pm 3,0$ para a velocidade média do fluxo da veia esplênica, 243 ± 94 para o fluxo esplênico e 137 ± 53 para o fluxo esplênico corrigido pela superfície corporal.

Na figura 12, está apresentada a correlação entre a pressão e a tensão da parede das varizes. Observou-se uma correlação direta e estatisticamente significativa entre o aumento da pressão nas varizes e o aumento da tensão em suas paredes.

Figura 12. Correlação entre a pressão e a tensão da parede das varizes

Coeficiente de Pearson 0,6588, I.C.95% [0,2785-0,8605], $p=0,0022$

Nas figuras 13, 14 e 15 estão apresentados os resultados das correlações entre a pressão nas varizes e os fluxos venosos portal e esplênico e o índice de congestão da veia porta. Não foram observadas correlações estatisticamente significantes entre a pressão nas varizes e nenhum desses três parâmetros.

Figura 13. Correlação entre a pressão nas varizes e o fluxo portal

Coeficiente de Pearson 0,08220, I.C.95% [-0,4001-0,5289], $p=0,7457$

Figura 14. Correlação entre a pressão nas varizes e o fluxo esplênico

Coeficiente de Pearson 0,07083, I.C.95% [-0,4097-0,5206], $p=0,7800$

Figura 15. Correlação entre a pressão nas varizes e o índice de congestão da veia porta

Coeficiente de Pearson -0,3125, I.C.95% [-0,6802-0,1809], $p=0,2068$

5. DISCUSSÃO

Atualmente, a hipótese mais aceita é que a ruptura de varizes esofagiana ocorre em consequência do aumento da tensão da parede devido ao aumento da pressão hidrostática dentro da variz, em relação direta com a pressão portal elevada^{15,45}. De acordo com a modificação de Frank da lei de Laplace⁴⁶, a tensão da parede está diretamente relacionada à pressão hidrostática e ao raio da variz e inversamente relacionada à espessura da parede. O aumento da pressão leva ao aumento progressivo do diâmetro e à diminuição da espessura da parede até o ponto crítico em que ocorre a explosão da variz. Essa equação ajuda a entender o motivo pelo qual o sangramento varicoso é mais freqüente em varizes de grosso calibre que em varizes de fino calibre, estabelecendo um parâmetro importante a ser levado em consideração na indicação de profilaxia farmacológica ou endoscópica de sangramento varicoso⁸⁶. Diversos estudos apóiam a hipótese da associação entre aumento da pressão portal e risco de sangramento varicoso.^{15,45,87} De fato, o risco de ruptura é praticamente nulo em pacientes com varizes de fino calibre e com gradiente de pressão da veia hepática menor que 12 mm Hg.^{15,45}. Esses conceitos foram demonstrados e validados somente em pacientes com hipertensão portal de etiologia cirrótica, não se sabendo se o mesmo é válido para pacientes com esquistossomose mansônica.

A esquistossomose mansônica é a principal causa de hipertensão portal pré-sinusoidal, acometendo mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente em países equatoriais e sub-equatoriais⁸⁸. Embora

somente uma pequena parcela, de cerca de 10% a 15% dos infectados nas zonas endêmicas⁸⁹, desenvolva a forma hepato-esplênica, essa forma está associada à síndrome de hipertensão portal e a sangramento varicoso, ainda hoje a principal causa de morbi-mortalidade nesses pacientes.

Na esquistossomose mansônica, vermes adultos habitam o sistema portal e, durante as fases de oviposição, a impactação de ovos nos ramos venosos portais determina extensa fibrose intra e extra-hepática (fibrose periportal de Symmers), aumento da resistência ao fluxo portal e surgimento de esplenomegalia e hiperfluxo esplênico⁹⁰. Diferente do que ocorre na cirrose, a função hepática geralmente mantém-se bem preservada até as fases finais da doença, o que explica o melhor prognóstico, em particular a menor mortalidade após ter havido sangramento varicoso (4% *versus* 50%)⁹¹. Todavia, casos de disfunção hepática precoce, com surgimento de ascite, têm sido descritos⁹² e, nesse sentido, vale ressaltar que a maior parte das informações disponíveis sobre a história natural da esquistossomose provém de estudos realizados décadas atrás, em uma época em que o espectro das hepatites crônicas virais ainda não estava tão bem caracterizado^{93,94}. É provável que séries iniciais, publicadas antes da descoberta do vírus da hepatite C, muitos pacientes apresentassem co-infecção viral. Ainda hoje, associação entre esquistossomose e infecção por vírus hepatotrópicos permanece controversa na literatura, porém fornece subsídios para explicar os casos de declínio precoce da função hepática. Estudos de prevalência hospitalar demonstraram associação (provavelmente

ligada às politransfusões), a qual não foi confirmada em estudos de campo^{95,96}.

A incidência anual de sangramento varicoso em pacientes com esquistossomose varia de 10 a 56% nas diferentes localidades geográficas do mundo⁹⁷⁻⁹⁹. Entretanto, os fatores preditivos ou de risco de sangramento na esquistossomose ainda não estão bem caracterizados, havendo ainda poucos estudos bem conduzidos, envolvendo número expressivo de pacientes. Grande parte do conhecimento gerado a partir do estudo da hipertensão portal cirrótica tem sido aplicado à esquistossomose. Porém, diferente do que ocorre na cirrose hepática, instrumentos importantes para avaliação da hipertensão portal têm um valor limitado ou nenhum se aplicados ao estudo da hipertensão portal pré-sinusoidal. Nesse sentido, o uso do gradiente de pressão venosa hepática, considerado o padrão-ouro para definição de hipertensão portal clinicamente significativa, apresenta valores normais na esquistossomose, não se prestando para uso clínico⁷⁹. Por esse motivo, em grande parte dos estudos hemodinâmicos realizados em pacientes com esquistossomose utilizou-se a medida do fluxo da veia ázigos, em que pese o grande inconveniente representado pela falta de discriminação entre o fluxo das varizes e o das colaterais com esse método.^{38, 100,101} Essas dificuldades técnicas certamente contribuem para a escassez de estudos acerca de fatores preditivos do risco de ruptura varicosa em pacientes com esquistossomose.

Na cirrose hepática, foi demonstrado que a pressão das varizes representa um bom indicador do risco de sangramento e de resposta à

terapia farmacológica, sendo superior à medida do gradiente venoso hepático^{20, 61}. Tradicionalmente, essa avaliação da pressão das varizes tem sido realizada diretamente pela punção do vaso, porém atualmente não há justificativas para utilizá-la, exceto no contexto de um programa de escleroterapia endoscópica. A introdução de novas técnicas endoscópicas, menos invasivas, para medida da pressão modificou esse cenário. Dentre as técnicas existentes, a melhor caracterizada e validade é a aplicação de uma cápsula de látex perfundida por fluxo de nitrogênio e acoplada à extremidade de um endoscópio convencional^{20,54,60,61}. Esse sistema, comercializado com o nome de *Varipres*, foi empregado em estudos clínicos de cirróticos com hipertensão portal, demonstrando-se que pacientes com antecedente de sangramento varicoso apresentavam pressões mais elevadas que aqueles sem história de sangramento prévio. Considerando as desvantagens da medida do gradiente venoso e do fluxo da veia ázigos em pacientes com hipertensão portal pré-sinusoidal e considerando os bons resultados descritos com o sistema *Varipres*, desenhamos o presente estudo para avaliar a aplicabilidade do método em pacientes com esquistossomose, em especial, para verificar a existência de prováveis diferenças na pressão varicosa entre pacientes com e sem episódios prévios de sangramento varicoso.

Observamos que a medida endoscópica da pressão das varizes pode ser utilizada para o estudo da hipertensão pré-sinusoidal. Os valores obtidos foram significativamente mais elevados em pacientes com sangramento prévio quando comparados aos pacientes que nunca apresentaram

sangramento, sem, no entanto, haver correlação com as medidas hemodinâmicas do sistema porta obtidas pelo Doppler. Em um estudo realizado em nosso meio, em zona endêmica de esquistossomose (estado de Pernambuco), a pressão das varizes de esôfago foi medida pelo método do balão pneumático em 20 pacientes com antecedente de hemorragia. A pressão nas varizes variou de 20 a 28,7 mmHg (média $24,3 \pm 2,3$), valores mais elevados que os observados no presente estudo. As razões para essa discordância não estão claras, porém podem estar relacionadas ao fato das medidas terem sido realizadas em momentos diferentes após o episódio de hemorragia digestiva¹⁰².

Foi realizado o exame ultra-sonográfico do cordão varicoso de maior calibre para determinação do diâmetro do vaso. Com isso, pudemos aplicar as medidas da pressão e do raio à equação de Laplace e calcular a tensão da parede do vaso. Observamos, assim, que a tensão da parede também foi significativamente mais elevada em pacientes com sangramento prévio.

Os grupos estudados foram homogêneos quanto aos parâmetros calibre das varizes, presença de varizes tortuosas, subcárdicas e de fundo e de gastropatia hipertensiva. Diferiram somente em relação ao antecedente de sangramento. Essas variáveis não foram capazes de distinguir os grupos de pacientes. Embora os sinais vermelhos na superfície das varizes sejam considerados preditivos do risco de sangramento, correlacionando-se com a pressão nas varizes, essas observações não puderam ser confirmadas no presente estudo. Entretanto, vale ressaltar que 57% dos pacientes com antecedente de hemorragia e 17% sem antecedente apresentavam pelo

menos dois sinais vermelhos na superfície das varizes, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Apesar da falta de critérios homogêneos e da possibilidade de grande variabilidade inter-observadores, a ultra-sonografia com Doppler tem sido utilizada como um método rotineiro para avaliação da hipertensão portal⁶³⁻⁶⁵. No caso específico da esquistossomose, Consensos da Organização Mundial de Saúde^{80,81} estabeleceram que o método pode servir para o diagnóstico de esquistossomose. Essas observações apóiam a utilização dos diversos parâmetros obtidos pelo exame ultra-sonográfico na investigação de fatores preditivos de sangramento varicoso em pacientes com esquistossomose.

Diferentes estudos^{103,104} confirmaram que a ultra-sonografia é um método útil para o diagnóstico da esquistossomose mansônica, porém não conseguimos demonstrar, no presente estudo, correlação entre os parâmetros ultra-sonográficos e antecedente de sangramento varicoso. Nenhum parâmetro ultra-sonográfico foi capaz de discriminar, de modo consistente, pacientes que haviam apresentado sangramento prévio. Esses achados estão de acordo com dados publicados na literatura. No estudo de Martins et al¹⁰⁵, embora o diâmetro da veia porta tenha sido significativamente maior nos pacientes com sangramento prévio, nenhum parâmetro hemodinâmico medido por Doppler mostrou-se útil para identificar pacientes com sangramento prévio e, portanto, com hipertensão portal clinicamente mais significativa. Os parâmetros significativamente diferentes foram o diâmetro da veia porta e a medida do grau de espessamento

periportal. Todavia, os autores não forneceram informação quanto à sensibilidade dessas medidas para identificação de hipertensão portal. Em pacientes com cirrose, estudos demonstraram que um diâmetro portal acima de 13 mm apresenta uma sensibilidade de 40%, enquanto um diâmetro acima de 15 mm apresenta uma sensibilidade ainda menor, de cerca de 12%. No presente estudo, comparamos o diâmetro da veia porta entre os grupos com e sem sangramento prévio, porém decidimos não comparar o grau de espessamento periportal entre os grupos, uma vez que todos os nossos pacientes já haviam recebido tratamento antiparasitário, o qual está associado à redução do grau de fibrose¹⁰⁶. Entretanto, resultados diferentes foram obtidos por Wahab et al¹⁰⁷, que analisando o tamanho do baço, o grau de fibrose periportal, a presença de colaterais e o diâmetro da veia porta, demonstraram correlação entre os achados ultra-sonográficos e o risco de sangramento varicoso em pacientes esquistossomóticos.

O índice de congestão da veia porta, que é derivado da razão entre a área seccional da veia porta e a velocidade média do fluxo portal, tem sido utilizado como marcador de hipertensão portal, uma vez que é capaz de distinguir pacientes com varizes de esôfago dos controles normais. A sensibilidade desse índice pode ser influenciada por diversos fatores como a pressão portal, a resistência intra-hepática, o fluxo portal e o número e o diâmetro dos colaterais. No estudo de Moriyasu⁸⁵, a sensibilidade do índice foi de 71% em pacientes cirróticos e de 45% em pacientes com hipertensão portal pré-sinusoidal idiopática. No presente estudo, o índice de congestão

mostrou-se elevado nos pacientes com hipertensão portal, porém não foi útil para diferenciar pacientes com e sem antecedente de sangramento varicoso.

É importante esclarecer que uma comparação direta entre os diferentes estudos não é possível devido a diferenças de desenho, como heterogeneidade das casuísticas e dos períodos em que ocorreu o sangramento varicoso. No citado estudo de Martins et al¹⁰⁵, varizes esofagianas de grosso calibre estavam presentes em 83% dos pacientes com antecedente de sangramento e em somente 33% daqueles que nunca sangraram. Essa discrepância metodológica exemplifica a dificuldade de interpretação de dados, tendo em vista que os pacientes com varizes de fino calibre, no nosso entendimento, deveriam ser analisados separadamente porque sabidamente apresentam um risco menor de ocorrência de sangramento. Ainda assim, analisando dois grupos de pacientes com varizes de grosso calibre, que constituem a presente série, não se demonstrou que parâmetros ultra-sonográficos e de Doppler pudessem identificar pacientes com e sem antecedente de sangramento varicoso.

Realizando uma pesquisa sistemática nas bases de dados Medline, Scielo e Lilacs, não encontramos trabalho semelhante na literatura indexada, desenhado para investigar prospectivamente fatores discriminantes entre pacientes esquistossomóticos com e sem sangramento varicoso prévio, em particular diferenças na pressão e na tensão da parede de varizes esofagianas.

Todavia, diversas limitações do presente estudo de corte transversal, que devem ser levadas em conta na interpretação dos dados obtidos.

-
- a) A casuística avaliada foi reduzida. Apesar do esforço de recrutarmos um número adequado de pacientes, a imensa maioria dos pacientes atualmente matriculados nos ambulatórios de Hepatologia com esquistossomose não preencheram os critérios de inclusão deste estudo. De um total de mais 7.000 consultas ambulatoriais realizadas anualmente pelo grupo de Hepatologia Clínica, pouco mais de uma centena foram de pacientes com esquistossomose pura, sem associação com vírus hepatotrópicos ou com o uso de álcool. É inegável admitir que nos últimos anos tem havido uma redução da prevalência da esquistossomose nas grandes centros urbanos como resultado da política do Governo Federal para controle das endemias. Dados do próprio Hospital das Clínicas da FMUSP, relativos às décadas de 1970-80, demonstram que naquele período a maior parte dos casos de hemorragia digestiva ocorria em decorrência da esquistossomose, porém realidade diversa é observada atualmente, com franco predomínio de pacientes cirróticos. Com a disseminação dos serviços de endoscopia, parte considerável dos casos de hemorragia digestiva tem sido tratada em hospitais de nível de atenção secundário, sem a necessidade de transferência para os hospitais universitários.
- b) Ocorrência de erro tipo beta, de modo que parâmetros como, por exemplo, a frequência de sinais vermelhos e as correlações entre a pressão das varizes e os fluxos portal e esplênico e o índice de
-

congestão da veia porta não mostraram diferenças estatisticamente significantes.

- c) Intervalo de tempo prolongado entre o episódio de sangramento e a realização das medidas endoscópicas do presente estudo. Na cirrose hepática, demonstrou-se que o risco de sangramento é maior nas primeiras seis semanas após o episódio hemorrágico, igualando-se lentamente ao final de um ano ao risco dos pacientes que nunca sangraram, embora não esteja claro na literatura se a redução do risco está ligada ou não à redução da pressão das varizes ou a outros fatores independentes²¹. Não conhecemos dados relativos ao risco de sangramento na esquistossomose em função do tempo decorrido após o episódio hemorrágico. De qualquer forma, essa variável pode ter interferido nos resultados do presente estudo. Na nossa série, a paciente que foi avaliada cerca de oito semanas após o episódio de sangramento foi justamente a que apresentou pressão mais elevada nas varizes.
- d) A divisão dos pacientes em grupos foi realizada de acordo com o antecedente de ter apresentado ou não hemorragia digestiva. Todavia, a classificação levou em conta a história referida pelo paciente. Embora todos os pacientes tenham informado que fora realizada endoscopia digestiva, a qual confirmou a etiologia varicosa do sangramento, nem todos os exames foram realizados em nossa instituição, de modo que não tivemos oportunidade de analisar os

laudos de todos os exames para implicar com certeza a ruptura de varizes como fonte do sangramento.

- e) Varizes esofagianas de fino calibre apresentam considerável dificuldade técnica para a realização da medida pressórica por via endoscópica e por esse motivo não pudemos demonstrar que esses pacientes apresentam, como seria esperado, uma menor pressão das varizes e menor tensão de parede, quando comparados aos pacientes com varizes de grosso calibre.
- f) Teria sido desejável se pudéssemos ter realizado um estudo longitudinal de coorte, no sentido de avaliar se, dentre os pacientes sem sangramento prévio, a elevação da pressão e da tensão da parede são fatores preditivos de ruptura de varizes esofagianas.
- g) Finalmente, cremos que será interessante comparar os achados de pacientes com esquistossomose com os que poderão ser obtidos em estudo semelhante de pacientes cirróticos, estratificados de acordo com o estadiamento de Child-Pugh, no sentido de determinar se há diferentes valores de corte na pressão das varizes e na tensão de parede associados a risco aumentado de ruptura varicosa.

De modo análogo ao que ocorre com a cirrose hepática, a determinação de fatores preditivos do risco de ruptura varicosa em pacientes com esquistossomose têm sido tema de investigação. Na cirrose hepática, têm sido utilizados para indicar profilaxia primária e secundário de sangramento. Contudo, na esquistossomose, esses

parâmetros ainda não estão bem caracterizados. Considerando os efeitos adversos da terapia farmacológica, as complicações e custos dos tratamentos endoscópicos e da desconexão ázigos-portal, torna-se necessário melhor definir quais seriam esses parâmetros e incorporá-los à rotina clínica. A presença de varizes de grosso calibre e de sinais vermelhos já foram caracterizados como fatores de risco para o sangramento varicoso em pacientes esquistossomóticos. Os resultados do presente estudo demonstraram que, além dos critérios endoscópicos clássicos, a medida da pressão das varizes e da tensão da parede é um parâmetro adicional útil para identificar pacientes com risco de ruptura de varizes. Como são técnicas seguras e pouco invasivas, acreditamos que possam ser empregadas em estudos futuros longitudinais para melhorar a indicação de tratamento cirúrgico ou mesmo para avaliar a real eficácia do uso de drogas betabloqueadoras em pacientes com hipertensão portal esquistossomótica.

6. CONCLUSÕES

No presente estudo, pode-se concluir que:

6.1. Valores mais elevados na pressão e na tensão da parede das varizes esofagianas distinguem pacientes com antecedente de hemorragia varicosa daqueles que nunca sangraram;

6.2. A presença dos sinais vermelhos na superfície das varizes não se mostrou um parâmetro capaz de diferenciar os grupos de pacientes com e sem antecedente de hemorragia varicosa, embora provavelmente esses resultados negativos possam ser explicados pelo número limitado de pacientes estudados.

6.3. A presença de varizes esofagianas tortuosas, varizes subcárdicas, varizes de fundo gástrico ou gastropatia hipertensiva não foi significativamente diferente entre pacientes com e sem antecedente de hemorragia varicosa;

6.4. Nenhum parâmetro ultra-sonográfico ou hemodinâmico ao Doppler foi capaz de diferenciar pacientes esquistossomóticos com e sem antecedente de hemorragia digestiva por ruptura de varizes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SORENSEN TIA. Definition of death in relation to variceal bleeding. In: Burroughs AK, ed. Methodology and reviews of clinical trials in portal hypertension. **Amsterdam: Excerpta Medica**, 1987:31-5.
2. D'AMICO G. PAGLIARO L, BOSCH J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. **Hepatology**, 1995 ; 22:332-54.
3. CALES P, DESMORAT H, VINEL JP, CAUCANAS JP, RAVAUD A, GERIN P, BROUET P, PASCAL JP. Incidence of large esophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. **Gut**, 1990; 31:1298-302.
4. PAGLIARO L, D'AMICO G, PASTA L. Portal hipertensión in cirrosis: natural history. In: **Bosch J & Gorszmann RJ (eds)**. Portal Hypertension. Pathophysiology and treatment. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994; cap. 5:72-92.
5. PAQUET KJ, OBERHAMMER E. Sclerotherapy of bleeding oesophageal varices by means of endoscopy. **Endoscopy**, 1978; 10:7.

-
6. CHRISTENSEN E, FAUERHOLDT L, SCHLICHTING P, JUHL E, POULSEN H, TYGSTRUP N. Aspects of natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisolone. **Gastroenterology**, 1981; 81:944-52.
 7. LEBREC D, DE FLEURY P, RUEFF B, NAHUM H, BENHAMOU JP. Portal hypertension, size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. **Gastroenterology**, 1980; 79:1139-44.
 8. KLEBER G, SAUERBRUCH T, ANSARI H, PAUMGARTNER G. Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis: a prospective follow-up study. **Gastroenterology**, 1991; 100:1332-7.
 9. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. **N Engl J Med**, 1988; 319:983-9.
 10. BEPPU K, INOKUCHI K, KOYANAGI N, NAKAYAMA S, SAKATA H, KITANO S, KOBAYASHI M. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. **Gastrointest Endosc**, 1981; 27:213-18.
-

-
- 11.DAGRADI AE. The natural history of esophageal varices in patients with alcoholic liver disease. **Am J Gastroenterol**, 1972; 72:520-40.
- 12.PAGLIARO L, D'AMICO G, SORENSEN TI, LEBREC D, BURROUGHS AK, MORABITO A, TINE F, POLITI F, TRAINA M. Prevention of first bleeding in cirrosis. A meta-analysis of randomized clinical trials of nonsurgical treatment. **Ann Intern Med**, 1992; 117: 59-70.
- 13.COTTONE M, D'AMICO G, MARINGHINI A, AMUSO M, SCIARRINO E, TRAINA M, MARCENO MP, FUSCO G, DARDANONI G, PAGLIARO L. Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices. **J Ultrasound Med**, 1986; 5:189-92.
- 14.VIALLET A, MARLEAU D, HUET M, MARTIN F, FARLEY A, VILLENEUVE JP, LAVOIE P. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension relationship between bleeding varices and portohepatic gradient. **Gastroenterology**, 1975; 69: 1297-300.
-

-
15. GARCIA-TSAO G, GROSZMANN RJ, FISHER RL, CONN HO, ATTERBURY CE, GLICKMAN M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. **Hepatology**, 1985; 5:419-24.
16. GROSZMANN RJ, BOSCH J, GRACE ND, CONN HO, GARCIA-TSAO G, NAVASA M, ALBERTS J, RODES J, FISCHER R, BERMANN M. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. **Gastroenterology**, 1990; 99:1401-7.
17. FEU F, GARCIA-PAGAN JC, LUCA A. Clinical-hemodynamic correlations during pharmacological prevention of variceal rebleeding in cirrhosis. **Hepatology**, 1992; 16:123A.
18. GARCIA-PAGAN JC, FEU F, CASTELLS A, LUCA A, HERMIDA RC, RIVERA F, BOSCH J, RODES J. Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. **Hepatology**, 1994, 19:595-601.
19. MERKEL C, BOLOGNESI M, BELLON S, ZUIN R, NOVENTA F, FINUCCI G, SACERDOTI D, ANGELI P, GATTA A. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. **Gastroenterology**, 1992; 102: 973-9.
-

-
20. RIGAU J, BOSCH J, BORDAS JM, NAVASA M, MASTAI R, KRAVETZ D, BRUIX J, FEU F, RODES J. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. **Gastroenterology**, 1989; 96:873-80.
21. GRAHAM DY, SMITH JL. The course of patients after variceal hemorrhage. **Gastroenterology**, 1981; 80: 800-9.
22. PAGLIARO L, BURROUGHS AK, SORENSEN TIA. Therapeutic controversies and randomized controlled trial (RCTs): prevention of bleeding and rebleeding in cirrhosis. **Gastroenterol Intern**, 1989; 2: 71-84.
23. DE DOMBAL FT, CLARKE JR, CLAMP SE, MALIZIA G, KOTWAL MR, MORGAN AG. Prognostic factors in upper GI bleeding. **Endoscopy**, 1986; 18:6-10.
24. PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, PIETRONI MC, WILLIAMS R. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. **Br J Surg**, 1973; 60: 649-54.
-

-
25. MCCORMICK PA, O'KEEFE C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. **Gut**, 2001; 49 :682-5.
26. CARBONELL N, PAUWELS A, SERFATY L, FOURDAN O, LEVY VG, POUPON R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. **Hepatology**, 2004 ; 40:652-9.
27. MCCORMACK TT, SIMS J, EYRE-BROOK I, KENNEDY H, GOEPEL J, JOHNSON AG, TRIGER DR. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? **Gut**, 1985; 26:1226-32.
28. PEREZ-AYUSO RM, PIQUE JM, BOSCH J, PANES J, GONZALEZ A, PEREZ R, RIGAU J, QUINTERO E, VALDERRAMA R, VIVER J. Propranolol in the prevention of rebleeding from portal hypertensive gastropathy. **Lancet**, 1991; 337:1431-4.
29. D'AMICO G, MONTALBANO L, TRAINA M, PISA R, MENOZZI M, SPANO C, PAGLIARO L. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. **Gastroenterology**, 1990; 9:1558-64.
-

-
30. SARIN SK, SREENIVAS DV, LAHOTI D, SARAYA A. Factors influencing development of congestive gastropathy in patients with portal hypertension. **Gastroenterology**, 1992; 102: 994-9.
31. OHTA M, HASHIZUME M, HIGASHI H, UENO K, TOMIKAWA M, KISHIHARA F, KAWANAKA H, TANOUE K, SUGIMACHI K. Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal-hypertensive gastropathy. **Hepatology**, 1994 ; 20:1432-36.
32. SARIN SK. Non-cirrhotic portal fibrosis. **Gut**, 1989; 30: 406-15.
33. CHAVES DM, SAKAI P, MUCENIC M, IRIYA K, IRIYA Y, ISHIOKA S. Comparative study of portal gastropathy in schistosomiasis and hepatic cirrhosis. **Endoscopy**, 2002; 34:199-202.
34. KIM T, SHIJO H, KOKAWA H, TOKUMITSU H, KUBARA K, OTA K, AKIYOSHI N, IIDA T, YOKOYAMA M, OKUMURA M. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. **Hepatology**, 1997; 25:307-12.
35. RYAN BM, STOCKBRUGGER RW, RYAN JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. **Gastroenterology**, 2004 ; 126:1175-89.
-

-
36. LAUDANNA AA, CHAMONE DF, LINS GD. Fluxo hepático na esquistossomose. **Arq. Gastroenterol**, 1972; 9:201-203.
37. COUTINHO A. Hemodynamic studies of portal hypertension in schistosomiasis. **Am J Med**, 1968; 44, p547-57.
38. MIES S, NETO OB, BEER A JR, BAIA CE, ALFIERI F JR, PEREIRA LM, SETTE MJ, RAIA S. Systemic and hepatic hemodynamics in hepatosplenic Manson's schistosomiasis with and without propranolol. **Dig Dis Sci**, 1997 ; 42:751-61.
39. DE CLEVA R, PUGLIESE V, ZILBERSTEIN B, SAAD WA, PINOTTI HW, LAUDANNA AA. Systemic hemodynamic changes in mansonic schistosomiasis with portal hypertension treated by azygoportal disconnection and splenectomy. **Am J Gastroenterol**, 1999 ; 94:1632-7.
40. INFANTE-RIVARD C, ESNAOLA S, VILLENEUVE JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding : a meta-analysis. **Gastroenterology**, 1989, 96 ; 1087-92.

-
41. LAINE L, STEIN C, SHARMA. Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. **Gastroenterology**, 1996 ; 110:529-33.
42. SARIN SK, LAMBA GS, KUMAR M, MISRA A, MURTHY NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. **N Engl J Med**, 1999 ; 340:988-93,
43. IMPERIALE TF, CHALASANI N. Meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. **Hepatology**, 2001; 33:802-7.
44. BRUIX J, CASTELLS A, BOSCH J, FEU F, FUSTER J, GARCIA-PAGAN JC, VISA J, BRU C, RODES J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrotic patients : prognostic value of preoperative portal pressure. **Gastroenterology**, 1996 ; 111:1018-22.
45. POLIO J, GROSZMANN RJ. Hemodynamic factors in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. **Semin Liver Dis**, 1986 ; 6:318-31.
-

-
46. Laplace's law. Available from : <http://www.hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/>
47. Ohm's law. Available from: [http:// www. amershamhealth.com /medcyclopedia/medical/](http://www.amershamhealth.com/medcyclopedia/medical/)
48. LEBREC D. Pharmacological prevention of variceal bleeding. In: **Bosch J & Gorszmann RJ (eds)**. Portal Hypertension. Pathophysiology and treatment. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994, cap. 8, 124-39.
49. THALHEIMER U, MELA M, PATCH D, BURROUGHS AK. Monitoring target reduction in hepatic venous pressure gradient during pharmacological therapy of portal hypertension: a close look at the evidence. **Gut**, 2004; 53:143-8.
50. HUET PM, POMIER-LAYRARGUES G. The hepatic venous pressure gradient: remixed and revisited. **Hepatology**, 2004 ; 39: 295-98.
51. GROSZMANN RJ, WONGCHARATRAWEE S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. **Hepatology**, 2004; 39:280-5.
-

-
52. BRAILLON A, CALES P, VALLA D, GAUDY D, GEOFFROY P, LEBREC D. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. **Gut**, 1986 ; 27:1204-9.
53. CALES P, BRAILLON A, JIRON MI, LEBREC D. Superior portosystemic collateral circulation estimated by azygos blood flow in patients with cirrhosis. Lack of correlation with oesophageal varices and gastrointestinal bleeding. **J. Hepatol**, 1984; 1:34-46.
54. BOSCH J, BORDAS JM, RIGAU J, RIGAU J, VIOLA C, MASTAI R, KRAVETZ D, NAVASA M, RODES J. Noninvasive measurement of the pressure of esophageal varices using an endoscopic gauge: comparison with measurements by variceal puncture in patients undergoing endoscopic sclerotherapy. **Hepatology**, 1986; 6:667-72.
55. JACKSON FW, ADRAIN AL, BLACK M, MILLER LS. Calculation of esophageal variceal wall tension by direct sonographic and manometry measurements. **Gastrointest Endosc**, 1999; 50: 247-51.
56. PONTES JM, LEITAO MC, PORTELA F, NUNES A, FREITAS D. Endosonographic Doppler-guided manometry of esophageal
-

varices: experimentation validation and clinical feasibility.

Endoscopy, 2002 ; 34:966-72.

57.SAUERBRUCH T. Endoscopic manometry of esophageal varices : evaluation of a balloon technique compared with direct portal pressure measurement. **J Hepatol**, 1998 ; 29:94-102.

58.SCHEURLIN C, ROLEFF A, NEUBRAND M, SAUERBRUCH T. Noninvasive endoscopic determination of intravariceal pressure in patients with portal hypertension : clinical experience with a new balloon technique. **Endoscopy**, 1998 ; 30:326-32.

59.GERTSCH P, FISCHER G, KLEBER G, WHEATLEY AM, GEIGENBERGER G, SAUERBRUCH T. Manometry of esophageal varices : comparison of an endoscopic balloon technique with needle puncture. **Gastroenterology**, 1993 ; 105:1159-66.

60.RIGAU J, BORDAS JM, BOSCH J, RODES J. Desarrollo y validación de un método incruento para la medición endoscópica de la presión de las varices esofágicas. **Med Clin (Barcelona)**, 1985; 84: 507-11.

61.ESCORSELL A, BORDAS JM, FEU F, GARCIA-PAGAN JC, GINES A, BOSCH J, RODES J. Endoscopic assessment of

variceal volume and wall tension in cirrhotic patients: effects of pharmacological therapy. **Gastroenterology**, 1997; 113:1640-46.

62. GADANO A, HADENGUE A, VACHIERY F, MOREAU R, SOGNI P, SOUPISON T, YANG S, CAILMAIL S, LEBREC D. Relationship between hepatic blood flow, liver tests, haemodynamic values and clinical characteristics in patients with chronic liver cirrhosis. **J Gastroenterol Hepatol**, 1997; 12:167-71.

63. BOLONDI L, GANDOLFI L, ARIENTI V, CALETTI GC, CORCIONI E, GASBARRINI G, LABO G. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. **Radiology**, 1982; 142:167-72.

64. LAFORTUNE M, MARLEAU D, BRETON G, VIALLET A, LAVOIE P, HUET PM. Portal venous system measurements in portal hypertension. **Radiology**, 1984 ; 151: 27-30.

65. ALPERN MB, RUBIN JM, WILLIAMS DM, CAPEK P. Porta hepatis: duplex Doppler US with angiographic correlation. **Radiology**, 1987 ; 162:53-6.

-
66. CALETTI GC, BROCCHI E, ZANI L, BARBARA L. The important role of EUS in the assessment of patients with portal hypertention. **Gastrointest Endoscopy**, 1988; 34: 154-55.
67. CATALANO MF. Endosonographic evaluation of patient with portal hypertension. The Cleveland Experience. In: **Vam Dam J, Sivak MV (eds)**. Gastrointestinal endosonography. WB Saunders Company, Philadelphia, 1999:213-225.
68. BOUSTIERE C, DUMAS O, JOUFFRE C, LETARD JC, PATOUILLARD B, ETAIX JP, BARTHELEMY C, AUDIGIER JC. Endoscopic ultrasonographic classification of gastric varices in patients with cirrhosis: comparisson with endoscopic findings. **J Hepatol**, 1993; 19:268-72.
69. CALETTI G, BOCUS P, TOGLIANI T, RODA E, FERRARI A, BARBARA L. Endosonographic evaluation of the patient with portal hypertension. In: **Vam Dam J, Sivak MV (eds)**. Gastrointestinal endosonography. WB Saunders Company, Philadelphia: 203-211.
70. ZIEGLER K, GREGOR M, ZEITZ M, ZIMMER T, HABERMANN F, RIECKEN EO. Evaluation of endosonography in sclerotherapy of esophageal varices. **Endoscopy**, 1991; 23:247-50.
-

-
71. PONTES JM, LEITAO MC, PORTELA FA, ROSA AM, MINISTRO P, FREITAS DS. Endoscopic ultrasonography in the treatment of esophageal varices by injection sclerotherapy and band ligation: do we need it. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 1995; 7:41-6.
72. LIN CY, LIN PW, TSAI HM, LIN XZ, CHANG TT, SHIN JS. Influence of paraesophageal venous collaterals on efficacy of endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. **Hepatology**, 1993 ; 19: 602-8.
73. DE ANGELIS C, REPICI A, BARLETTI C. EUS after esophageal varices eradication with endoscopic sclerotherapy and band ligation. Program & abstracts. **11th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography**, 1998, 109.
74. DHIMAN RK, CHOUDHURI G, SARASWAT VA, AGARWAL DK, NAIK SR. Role of paraesophageal collaterals and perforating veins on outcome of endoscopic sclerotherapy for esophageal varices and endosonographic study. **Gut**, 1996; 38:759-64.
75. WIERSEMA MJ, CHAK A, KOPECKY KK, WIERSEMA LM. Doppler endosonography in the diagnosis of splenic vein, portal vein and portosystemic shunt thrombosis. **Gastrointest Endosc**, 1995 ; 42:19-26.
-

-
76. SARIN SK. Diagnostic issues: portal hypertensive gastropathy and gastric varices. In: **Franchis R (ed)**. Portal hypertension II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Blackwell Science Ltd. Oxford, 1996, 30-54.
77. BOLOGNESI M, SACERDOTI D, MERKEL, BOMBONATO G, ENZO E, GATTA A. Effects of chronic therapy with nadolol on portal hemodynamics and on splanchnic impedance indices with Doppler sonography: comparison between acute and chronic effects. **J Hepatol**, 1997; 26:305-11.
78. DEBATIN JF, ZAHNER B, MEYENBERGER C, ROMANOWSKI B, SCHOPKE W, MARINCEK B, FUCHS WA. Azygous blood flow: phase contrast quantitation in volunteers and patients with portal hypertension pre- and postintrahepatic shunt placement. **Hepatology**, 1996; 24:1109-15.
79. FEVERY J, NEVENS F. Oesophageal varices: assessment of the risk of bleeding and mortality. **J Gastroenterol Hepatol**, 2000; 15:842-8.
-

-
80. Cairo Working Group. The use of diagnostic ultrasound in schistosomiasis – attempts at standardization of methodology. **Acta Trop**, 1992; 51:45-63.
81. Niamey Working Group. Ultrasound in schistosomiasis. A practical guide to the standardized use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity. **World Health Organization/TDR/SCH/ultrason/document**, Geneva, Switzerland, 2000, 1:55.
82. IDEZUKI Y and Japanese Research Society for Portal Hypertension. **World J Surg**, 1995; 19:420-23.
83. DE FRANCHIS. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. **J Hepatol**, 2000; 33:846-52.
84. MORIYASU F, BAN N, NISHIDA O, NAKAMURA T, MIYAKE T, UCHINO H, KANEMATSU Y, KOIZUMI S. Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow. **J Clin Ultrasound**, 1986; 14:579-588.
-

-
85. MORIYASU F, NISHIDA O, BAN N, NAKAMURA T, SAKAI M, MIYAKE T, UCHINO H. "Congestion index" of the portal vein. **AJR**, 1986; 146:735-739.
86. D' AMICO G, PAGLIARO L, BOSCH J. Pharmacologic treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. **Semin Liver Dis**, 1999; 19:475-505.
87. DELL'ERA A, BOSCH J. Review article: the relevance of portal pressure and other risk factors in acute gastro-oesophageal variceal bleeding. **Aliment Pharmacol Ther**,. 2004; Suppl 3:8-15.
88. ROSS AG, BARTLEY PB, SLEIGH AC, OLDS GR, LI Y, WILLIAMS GM, MCMANUS DP. Schistosomiasis. **N Engl J Med**, 2002; 346:1212-20.
89. DA SILVA LC, CARRILHO FJ. Hepatosplenic schistosomiasis. Pathophysiology and treatment. **Gastroenterol Clin North Am**, 1992; 21:163-77.
90. BOGLIOLO L. The anatomical picture of the liver in hepato-splenic schistosomiasis mansoni. **Ann Trop Med Parasitol**, 1957; 51:1-14.
-

-
- 91.SAKAI P, BOAVENTURA S, CAPACCI ML, MACEDO TM, ISHIOKA S. Endoscopy sclerotherapy of bleeding esophageal varices. A comparative study of results in patients with schistosomiasis and cirrhosis. **Endoscopy**, 1988; 20:134-6.
- 92.CAMACHO-LOBATO L, BORGES DR. Early liver disfunction in schistosomiasis. **Hepatology**, 1996; 4:27.
- 93.KLOETZEL K. Natural history and prognosis of splenomegaly in schistosomiasis mansoni. **Am J Trop Med Hyg**, 1964; 13:541-4.
- 94.KLOETZEL, K, KLOETZEL, J. A síndrome hepatoesplênica na esquistossomose mansônica. Considerações sobre uma série de 119 casos. **Re Bras. Med**, 1958; 15: 172.
- 95.LYRA LG, REBOUÇAS G, ANDRADE ZA. Hepatitis B surface antigen carrier state in hepatosplenic schistosomiasis. **Gastroenterology**, 1976; 71:641-45.
- 96.SERUFO JC, ANTUNES CM, PINTO-SILVA RA, GERSPACHER-LARA R, RAYES AA, DRUMMOND SC, REIS CM, MARTINS MJ, MINGOTI SA, LAMBERTUCCI JR. Chronic carriers of hepatitis B
-

surface antigen in an endemic area for schistosomiasis mansoni in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 1998; 93, Suppl 1:249-53.

97. ABDEL-WAHAB MF, ESMAT G, FARRAG THE, EL-BORAEY Y, STRICKLAND GT. Ultrasonographic prediction of esophageal varices in schistosomiasis mansoni. **Am J Gastroenterol**, 1993; 88:560-3.

98. ELTOUM IA, TAHA TE, SAAD AM, SULIMAN SM, BEBBETT JL, NASH TE, HOMEIDA MM. Predictors of upper gastrointestinal bleeding in patients with schistosomal periportal fibrosis. **Br J Surg**, 1994; 81: 996-9.

99. SAAD AMA, HOMEIDA M, ELTOM I, NASH T, BENNETT JL, HASSAN MA. Oesophageal varices in a region of the Sudan endemic for *Schistosoma mansoni*. **Br J Surg**, 1991; 78:1252-3.

100. DENIE C, VACHIERY F, ELMAN A, SOUPISON T, GADANO A, MOREAU R, LEBREC D. Systemic and splanchnic hemodynamic changes in patients with hepatic schistosomiasis. **Liver**, 1996; 16:309-12.

-
101. BRAILLON A, MOREAU R, HADENGUE A, ROULOT D, SAYEGH R, LEBREC D. Hyperkinetic circulatory syndrome in patients with presinusoidal portal hypertension. Effect of propranolol. **J Hepatol**, 1989; 9:312-8.
102. Lacerda CM, Freire W, Melo PSV, Carvalho GL, Kizner CF. esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda na esquistossomose mansoni: efeito sobre a pressão das varizes de esôfago aferida por técnica não invasiva. **Rev Col Bras Cir**, 1999; 26: 15-9.
103. Pinto-Silva RA, Abrantes WL, Antunes CMF, Lambertucci Jr. Sonographic features of portal hypertension in schistosomiasis mansoni. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 1994; 36: 355-61
104. Vezozzo DCP, Cerri GG. Duplex hemodinamic evaluation of hepatosplenic mansoni schistosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 1992; 87: 149-51
105. MARTINS RD, SZEJNFELD J, LIMA FG, FERRARI AP. Endoscopic, ultrasonographic and US-Doppler parameters as indicators of variceal bleeding in patients with schistosomiasis. **Dig Dis Sci**, 2000; 45:1013-8.
-

-
106. DIETZE R, PRATA A. Rate of reversion of hepatosplenic schistosomiasis after specific therapy. **Rev Soc Bras Med Trop**, 1986; 19:69-73.
107. Wahab M, Abdel EG. The value of ultrasonography in assessment of portal hypertension in hepatosplenic schistosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 1992; 87: 143-7