

# Elastografia Hepática Transitória na Detecção de Varizes Esofágicas Clinicamente Significativas

## *Transient Hepatic Elastography and Detection of Clinically Significant Esophageal Varices*

Ana Cristino<sup>1</sup>, Carmen Pais<sup>1</sup>, Renata Silva<sup>1</sup>, Nuno Silva<sup>1</sup>, Paulo Carrola<sup>1</sup>, José Presa<sup>2</sup>

### Resumo

**Introdução:** As varizes esofágicas (VE) representam uma complicação da hipertensão portal, e a sua rotura associa-se a mortalidade elevada. A aplicação de métodos não invasivos no seu diagnóstico, incluindo a elastografia hepática, tem sido alvo de investigação.

**Objetivo:** Avaliar a utilidade da elastografia hepática transitória como método não invasivo de diagnóstico de VE, para evitar em doentes selecionados a realização sistemática de endoscopia digestiva alta.

**Material e Métodos:** Análise retrospectiva dos doentes da Unidade de Hepatologia com valores de elastância hepática >13 kPa que realizaram endoscopia digestiva alta até 18 meses após medição.

**Resultados:** Incluímos 259 doentes (80,7% homens), com idade média de  $57,9 \pm 9,8$  anos, dos quais 65,3% tinham VE (52,1% de grau II-III). Construímos curvas ROC correlacionando elastância hepática com presença de VE, obtendo área sob a curva (AUC) de 0,755, ponto de corte (PC) > 26,6 kPa (sensibilidade 81,1%, especificidade 64,4%) para VE de qualquer grau e AUC 0,68, PC > 28,1 kPa (sensibilidade 82,9%, especificidade 49,7%) para VE grau II-III. Na cirrose de etiologia vírica obtivemos AUC de 0,83 para presença de VE, PC > 19,8 kPa (sensibilidade 95,4%, especificidade 62,2%) e AUC de 0,69 para VE grau II-III, PC > 19,8 kPa (sensibilidade 94,7%, especificidade 42,0%). Nos doentes sem esplenomegalia ou trombocitopenia, a AUC foi 0,89, PC > 26,6 kPa (sensibilidade 86,3%, especificidade 81,8%) para presença de VE e 0,75, PC > 26,6 kPa (sensibilidade 90,9%, especificidade 60,6%) para VE grau II-III.

**Conclusão:** Verificou-se relação entre valores de elastância hepática e presença de VE, mais significativa nos grupos com cirrose de etiologia vírica e sem esplenomegalia ou

### Abstract

**Introduction:** Esophageal varices (EV) are a complication of portal hypertension, and its rupture is associated with a high mortality rate. The use of non-invasive diagnostic methods, including hepatic elastography, have been under investigation.

**Aim:** Evaluate the usefulness of transient hepatic elastography as a non-invasive test for the prediction of presence of EV, to avoid systematic screening with esophagogastro-duodenoscopy in a selected group of patients.

**Material and Methods:** Retrospective analysis of the patients of our Hepatology Unit with a hepatic elastography value > 13 kPa who underwent esophagogastroduodenoscopy within 18 months of its evaluation.

**Results:** We included 259 patients (80.7% males), with a medium age of  $57.9 \pm 9.8$  years; 65.3% had EV (52.1% grade II-III). We built ROC curves correlating hepatic elastography value and presence of EV, and obtained an area under the curve (AUC) for presence of EV of 0.755 (cut-off >26.6 kPa, sensitivity 81.1%, specificity 64.4%) and AUC of 0.68 (cut-off > 28,1 kPa, sensitivity 82.9%, specificity 49.7%) for grade II-III EV. For viral cirrhosis we obtained AUC of 0.83 for presence of EV (cut-off > 19.8 kPa, sensitivity 95.4%, specificity 62.2%) and AUC of 0.69 for grade II-III EV (cut-off > 19.8 kPa, sensitivity 94.7%, specificity 42.0%). In patients without splenomegaly or thrombocytopenia, AUC was 0.89 (cut-off > 26.6 kPa, sensitivity 86.3%, specificity 81.8%) for presence of EV and 0.75 (cut-off > 26.6 kPa, sensitivity 90.9%, specificity 60.6%) for grade II-III EV.

**Conclusion:** Hepatic elastography values and presence of EV were related, with a higher significance in the groups of viral cirrhosis and those without splenomegaly or thrombo-

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Hospital de Vila Real, Portugal

<sup>2</sup>Unidade de Hepatologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Hospital de Vila Real, Portugal

trombocitopenia. Os PC revelaram elevada sensibilidade, mostrando a potencial utilidade da elastografia hepática na identificação de doentes que poderão dispensar realização de endoscopia digestiva alta.

**Palavras-chave:** Cirrose Hepática; Hipertensão Portal; Técnicas de Imagem por Elasticidade; Varizes Esofágicas e Gástricas.

*cytopenia. Cut-off points had high sensitivity, illustrating the potential utility of transient hepatic elastography in identifying patients who may not need to undergo esophagogastroduodenoscopy.*

**Keywords:** Elasticity Imaging Techniques; Esophageal and Gastric Varices; Hypertension, Portal; Liver Cirrhosis.

## Introdução

O desenvolvimento de hipertensão portal (HTP) e complicações associadas é frequente nos doentes com cirrose hepática, representando a rotura de varizes esofágicas (VE) uma complicação particularmente grave. A HTP considera-se clinicamente significativa quando o gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) é  $\geq 10$  mmHg, estando associada a descompensação clínica e aparecimento de varizes esofágicas.<sup>1,2</sup> Um GPVH  $\geq 12$  mmHg associa-se a aparecimento de ascite e rotura de varizes.<sup>3-5</sup>

As VE estão presentes em 40% dos doentes com cirrose compensada e até 60% dos doentes com cirrose descompensada.<sup>3</sup> A evolução é progressiva, com uma incidência de novas varizes de 7% - 8% /ano, verificando-se uma taxa semelhante de transformação de VE pequenas em VE grandes.<sup>3,6,7</sup> O risco de hemorragia é de cerca de 4% ao ano, podendo aumentar até 15% em doentes com varizes grau II-III.<sup>3</sup> Os episódios de rotura de VE têm uma mortalidade elevada (10% - 20% às 6 semanas).<sup>1</sup>

O diagnóstico precoce é importante, pois as estratégias de profilaxia demonstraram redução de hemorragia e mortalidade em até 50%.<sup>8,9</sup> Assim, o rastreio e vigilância de VE assumem grande importância, permanecendo como exame de eleição a endoscopia digestiva alta (EDA), que apresenta algumas desvantagens na vigilância a longo prazo (técnica invasiva, desconfortável para o doente e com necessidade de material e pessoal especializado e gastos elevados).<sup>7</sup> Além disso, uma percentagem dos doentes não desenvolverá VE durante o seguimento a longo prazo.

Foram realizados vários estudos com o objetivo de encontrar um método não invasivo fiável na previsão da presença de varizes esofágicas, e na seleção dos doentes com benefício na realização de EDA.<sup>6,7,10</sup> O mais recente consenso sobre hipertensão portal (Baveno VI) contempla já a integração da elastância hepática nesta avaliação.<sup>1</sup>

A elastografia hepática é um teste não invasivo de avaliação da fibrose através da medição da rigidez hepática, estando em estudo a sua utilidade na deteção de complicações da cirrose hepática. Estudos recentes demonstraram correlação entre a elastância hepática, o GPVH e predição de HTP clinicamente significativa,<sup>11-14</sup> e com a presença e grau de VE e risco hemorrágico,<sup>6,7,11-16</sup> existindo já recomendações sobre a possibilidade de evitar EDA em doentes com cirrose compensada, sem trombocitopenia e com elastância hepática  $< 20$  kPa.<sup>1</sup>

Com este trabalho, pretendemos determinar a correlação entre o valor da elastografia hepática e a presença e grau de VE, e avaliar o seu papel como ferramenta não invasiva na deteção destas.

## Material e Métodos

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, dos doentes seguidos na consulta de Hepatologia. De um universo de 2206 doentes seguidos, foram selecionados aqueles que obtiveram um valor de elastância hepática superior a 13 kPa através da medição com um aparelho Fibrosan® (Echosens, Paris, França), sonda tamanho M, tendo todos obtido medições fidedignas (10 medições válidas, com taxa de sucesso  $\geq 60\%$  e IQR  $< 30\%$ ). Destes, foram incluídos os que realizaram EDA até 18 meses após a medição.

Foram avaliados parâmetros demográficos (sexo, idade), etiologia e scores de gravidade da doença hepática (CHILD, MELD-Na), coexistência de trombocitopenia (definida como um valor de plaquetas inferior a 150000/uL e esplenomegalia (definida como um baço com comprimento superior a 14 cm por método de imagem), e presença e grau de VE na EDA.

Os dados foram tratados com o programa *Statistical Package for the Social Science*® (SPSS), versão 20. Utilizamos o teste de qui-quadrado para a comparação de variáveis categóricas. A normalidade da distribuição das variáveis numéricas foi analisada através do teste de Kolmogorov-Smirnov, tendo-se verificado uma distribuição não-normal dos parâmetros a analisar (elastância e valor de plaquetas). Foram aplicados testes não paramétricos de diferenças entre médias na avaliação destas variáveis nos vários grupos de doentes (teste U de Mann-Whitney para comparação entre dois grupos e teste de Kruskal Wallis para comparação de 3 ou mais grupos). Construímos curvas ROC relacionando o valor da elastância hepática com a presença e grau de VE para testar a capacidade do valor de elastância hepática na predição da presença destas, sendo posteriormente escolhidos os pontos de corte ótimos para maximizar a sensibilidade e especificidade. Em todos os testes usados, a significância estatística foi estabelecida para um valor de p igual ou inferior a 0,05.

## Resultados

Foram incluídos 259 doentes (11,7% dos doentes seguidos na consulta de Hepatologia), dos quais a maioria (209 - 80,7%) era do sexo masculino. As características da população estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Caracterização demográfica da amostra, etiologia e estadios da doença hepática, presença de varizes esofágicas

Idade (anos) média $\pm$ DP		57,9 $\pm$ 9,8		
Meld-Na médio $\pm$ DP		10,9 $\pm$ 4,94		
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) média $\pm$ DP		120 $\pm$ 69		
Elastância (kPa) média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	41,1 $\pm$ 21,4		
	Mediana	35,8		
		N (%)		
Classe etária (anos)	31-40	4 (1,5%)		
	41-50	66 (25,5%)		
	51-60	89 (34,4%)		
	61-70	75 (28,9%)		
	71-80	23 (8,9%)		
	81-90	2 (0,8%)		
Sexo	Masculino	209 (80,7%)		
	Feminino	50 (19,3%)		
Etiologia	VHB	10 (3,9%)		
	VHC	51 (19,7%)		
	Álcool	152 (58,7%)		
	Co-infecção VIH/VHC	13 (5,0%)		
	NASH	7 (2,7%)		
	VHC + álcool	14 (5,4%)		
	Outra	12 (4,6%)		
Child-Pugh	A	162 (62,5%)		
	B	73 (28,2%)		
	C	24 (9,3%)		
Child-Pugh x Etiologia	Child-Pugh	A	B	C
	VHB	8 (80,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)
	VHC	46 (90,2%)	4 (7,8%)	1 (2,0%)
	Álcool	82 (53,9%)	52 (34,2%)	18 (11,8%)
	Co-infecção VIH/VHC	7 (57,6%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)
	NASH	5 (71,4%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)
	VHC + álcool	9 (64,3%)	5 (35,7%)	-
	Outra	5 (41,7%)	6 (50,0%)	1 (8,3%)
	Sim - 169 (65,3%)			
Varizes esofágicas	Grau I	81 (47,9%)		
	Grau II/III	88 (52,1%)		
	Episódio de rotura VE	37 (21,9%)		
Trombocitopenia		191 (73,7%)		
Esplenomegalia		145 (56,0%)		

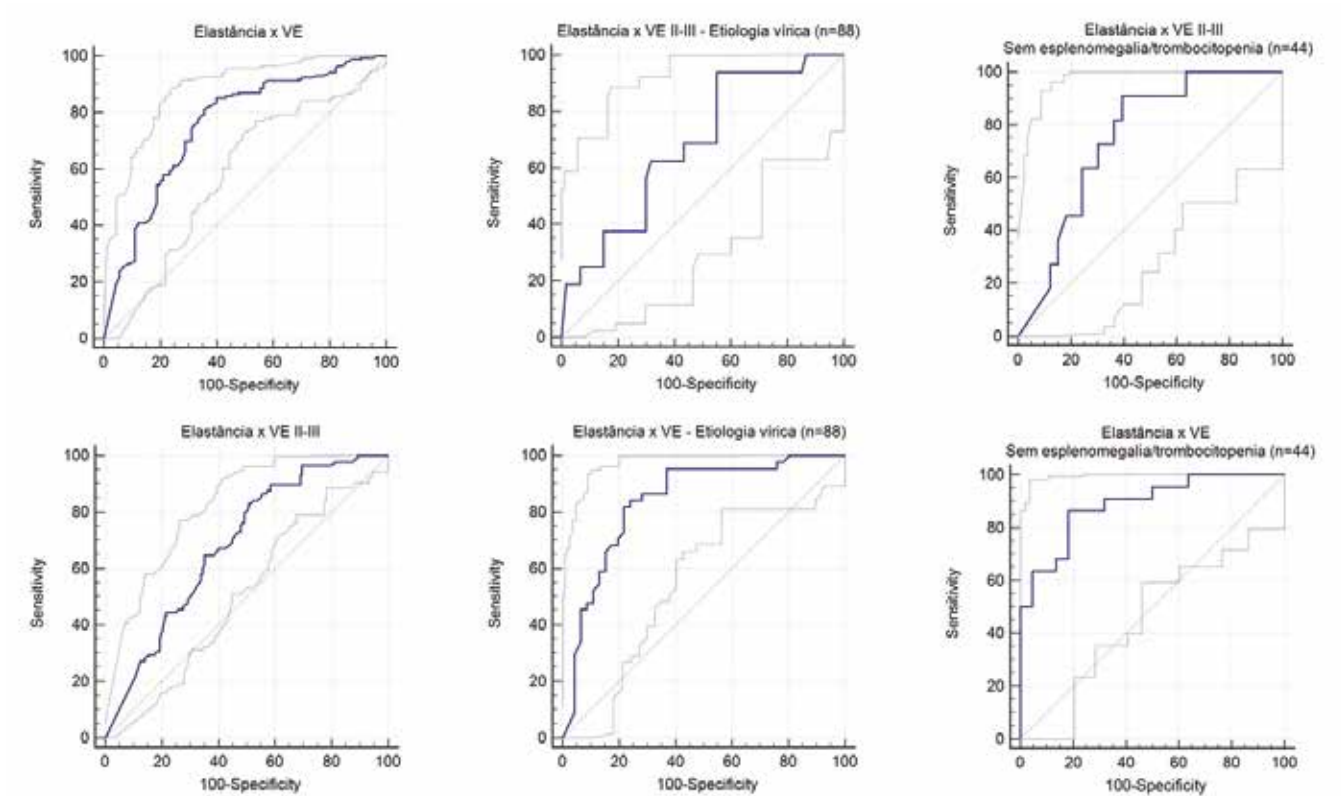


Figura 1: Representação gráfica das curvas ROC construídas.

Tabela 2: Proporção de doentes com varizes esofágicas nos vários grupos.  $\chi^2$  – resultados do teste qui-quadrado; df – graus de liberdade

		Varizes esofágicas		$p$ $\chi^2$
		N	%	
Etiologia	VHC	27	52,9%	$p = 0,00$ (df 4)
	VHB	2	20,0%	
	Álcool	113	74,3%	
	NASH	4	57,1%	
Child-Pugh	A	93	57,4%	$p = 0,002$ (df 2)
	B	56	76,7%	
	C	20	83,3%	
Esplenomegalia	Sim	111	76,6%	$p = 0,00$ (df 1)
	Não	57	51,4%	
Trombocitopenia	Sim	131	68,6%	$p = 0,059$ (df 1)
	Não	38	55,9%	

**Tabela 3:** Valores de elastância e proporção de doentes com VE por etiologia (álcool versus vírica) e classe de Child-Pugh.  $\chi^2$  – resultados do teste qui-quadrado; MWU – resultados do teste U de Mann-Whitney; df – graus de liberdade

Child-Pugh A			
Etiologia	Álcool	Vírica	<i>p</i>
Elastância média	39,8 ± 20,5	28,9 ± 16,3	MWU <i>p</i> = 0,002 df 1
Presença de VE	n = 55 (67,1%)	n = 25 (46,3%)	$\chi^2$ 0,016 df 1
Child-Pugh B			
Etiologia	Álcool	Vírica	<i>p</i>
Elastância média	53,6 ± 19,8	27,26 ± 17,6	MWU <i>p</i> = 0,009 df 1
Presença de VE	n = 43 (82,8%)	n = 3 (60,0%)	$\chi^2$ <i>p</i> = 0,219 df 1
Child-Pugh C			
Etiologia	Álcool	Vírica	<i>p</i>
Elastância média	56,1 ± 20,7	19,6 ± 7,8	MWU <i>p</i> = 0,021 df 1
Presença de VE	n = 15 (83,3%)	n = 1 (50,0%)	$\chi^2$ <i>p</i> = 0,264 df 1

A idade média foi de 57,9 ± 9,8 anos e a maioria (n = 164; 63,3%) tinha idade compreendida entre os 51 e os 70 anos. A etiologia principal da cirrose hepática foi a alcoólica (n = 152; 58,7%), seguida pela infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) (n = 51; 19,7%). A maioria estava na classe A do score de Child-Pugh (n = 162 62,5%) e o MELD-Na médio foi de 10,9 ± 4,9.

Em 191 casos (73,7%) verificou-se trombocitopenia, sendo o valor médio de plaquetas de 120467 ± 69427/uL. Em 145 casos (56,0%) foi documentada esplenomegalia.

A maioria dos doentes (169 - 65,3%) apresentava VE na EDA, de grau I em 81 casos (47,9%) e de grau II ou III em 88 casos (52,1%), correspondentes a 34,0% da amostra total analisada. Trinta e sete doentes (21,9%) tinham história de um ou mais episódios de hemorragia digestiva por rotura de VE.

A presença de VE diferiu entre grupos etiológicos e classificação Child-Pugh (Tabela 2). No grupo de etiologia alcoólica, a maioria dos doentes apresentava VE (74,3%), contra 20,0% no grupo de infeção por vírus da hepatite B (VHB). Os doentes com Child-Pugh A apresentaram a menor proporção de VE (57,4%), seguidos pelos doentes classe B (76,7%) e C (83,3%). Quando ajustado para a gravidade (Tabela 3), verificamos que o grupo de etiologia alcoólica apresentava maior proporção de varizes esofágicas que o de etiologia vírica em todas as classes de Child-Pugh, com diferença estatisticamente significativa apenas nos doentes Child-Pugh A (67,1 vs 46,3%, *p* = 0,016, df 1).

Os doentes com esplenomegalia apresentaram maior proporção de VE que os doentes sem esplenomegalia (76,6% contra 51,4%).

**Tabela 4:** Elastância média, valor de plaquetas e presença ou ausência de esplenomegalia em diferentes grupos de doentes; DP – desvio padrão; TKW – resultados do teste Kruskal-Wallis;  $\chi^2$  – resultados do teste qui-quadrado; MWU – resultados do teste U de Mann-Whitney - df – graus de liberdade

Child-Pugh						
		A	B	C		
Elastância (Kpa)	Média ± DP	36,1 ± 19,7	48,3 ± 21,8	52,6 ± 21,1	TKW $p = 0,000$ (df 2)	
	Mediana	29,9	49,6	54,3		
Plaquetas ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	Média ± DP	118259 ± 68563	121027 ± 67307	133667 ± 82247	TKW $p = 0,77$ (df 2)	
	Mediana	99500	104000	109500		
Com esplenomegalia		n = 82 (51,2%)	n = 46 (63,9%)	n = 17 (70,8%)	$\chi^2$ $p = 0,067$ (df 2)	
Etiologia						
		VHB	VHC	Álcool	NASH	
Elastância (Kpa)	Média ± DP	19,1 ± 4,9	30,3 ± 16,9	46,5 ± 21,4	44,2 ± 22,6	TKW $p = 0,000$ (df 4)
	Mediana	19,1	25,7	45,7	44,3	
Plaquetas ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	Média ± DP	101700 ± 41617	103333 ± 65002	125677 ± 72189	140857 ± 93438	TKW $p = 0,22$ (df 4)
	Mediana	109000	88000	107500	85000	
Com esplenomegalia		n = 2 (20,0%)	n = 36 (72,0%)	n = 82 (54,7%)	n = 3 (42,9%)	$\chi^2$ $p = 0,031$ (df 3)
Varizes						
		Sim	Não			
Elastância (Kpa)	Média ± DP	47,2 ± 20,5	29,6 ± 18,1	MWU $p = 0,000$ (df 1)		
	Mediana	45,7	21,4			
Plaquetas ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	Média ± DP	109650 ± 63888	140777 ± 75026	MWU $p = 0,000$ (df 1)		
	Mediana	91000	128000			
Com esplenomegalia		n = 111 (66,1%)	n = 34 (38,6%)	$\chi^2$ $p = 0,004$ (df 1)		
Varizes II-III						
		Sim	Não			
Elastância (Kpa)	Média ± DP	49,5 ± 19,8	36,7 ± 20,9	MWU $p = 0,000$ (df 1)		
	Mediana	46,4	29,1			
Plaquetas ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	Média ± DP	106420 ± 64573	127695 ± 70900	MWU $p = 0,0007$ (df 1)		
	Mediana	90500	118000			
Com esplenomegalia		n = 60 (69,0%)	n = 85 (50,3%)	$\chi^2$ $p = 0,004$ (df 1)		



Rotura de Varizes Esofágicas				
		Sim	Não	
Elastância (Kpa)	Média ± DP	46,1 ± 21,9	40,2 ± 21,2	MWU $p = 0,156$ (df 1)
	Mediana	45,7	35,3	
Plaquetas ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	Média ± DP	108864 ± 66825	122400 ± 69810	MWU $p = 0,173$ (df 1)
	Mediana	92000	106000	
Com esplenomegalia		n = 28 (77,8%)	n = 117 (53,2%)	$\chi^2$ $p = 0,006$ (df 1)

O valor médio de elastância hepática foi de  $41,1 \pm 21,4$  kPa, e diferiu igualmente de forma significativa entre grupos etiológicos, como podemos observar na Tabela 4; o grupo com infecção crónica por vírus da hepatite B (VHB) apresentava os menores valores ( $19,1 \pm 4,9$  kPa), enquanto o grupo da cirrose de etiologia alcoólica apresentava os valores mais elevados ( $46,5 \pm 21,4$  kPa). Esta diferença manteve-se quando comparamos a elastância hepática entre a cirrose de etiologia alcoólica e vírica nas várias classes de Child-Pugh (Tabela 3), com valores superiores no grupo da cirrose alcoólica (Child-Pugh A  $39,8 \pm 20,5$  kPa contra  $28,9 \pm 16,3$  kPa ( $p = 0,002$ , df 1); Child-Pugh B  $53,6 \pm 19,8$  kPa contra  $27,26 \pm 17,6$  kPa ( $p = 0,009$ , df 1); Child-Pugh C,  $56,1 \pm 20,7$  kPa contra  $19,6 \pm 7,8$  kPa ( $p = 0,021$ , df 1) 0,05).

Os doentes com VE apresentaram valores de elastância mais elevados comparativamente com o grupo sem VE ( $47,2 \pm 20,5$  kPa contra  $29,6 \pm 18,1$  kPa,  $p = 0,00$ , df 1), sendo estes valores ainda mais elevados no grupo de doentes com VE grau II-III em comparação com doentes sem VE clinicamente significativas ( $49,5 \pm 19,8$  kPa contra  $36,7 \pm 20,9$  kPa,  $p = 0,00$ , df 1). Os doentes com história de hemorragia digestiva alta não apresentaram diferença estatisticamente significativa no valor de elastância hepática ( $p = 0,156$ , df 1).

O valor médio de plaquetas foi inferior no grupo com VE comparado com os doentes sem VE ( $109650 \pm 63888 \times 10^9/\mu\text{L}$  contra  $140777 \pm 75026 \times 10^9/\mu\text{L}$ ,  $p = 0,00$ , df 1).

Dentro do grupo de doentes com Child-Pugh A, plaquetas  $> 150000 \times 10^9/\mu\text{L}$  e elastância hepática  $< 20$  kPa ( $n = 11$ ), que, de acordo com o novo consenso de Baveno, poderiam evitar o rastreio com EDA, apenas um apresentava VE, neste caso de grau I.

A Tabela 5 mostra os diferentes pontos de cortes e respetiva sensibilidade, especificidade, *likelihood ratio* (LR) e valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) obtidos através das curvas ROC (Fig. 1).

A curva ROC relacionando a elastância com a presença de VE de qualquer grau revelou uma área sob a curva (AUC) de 0,75, e para um ponto de corte de 26,6 kPa apresentava uma sensibilidade de 81,1% e uma especificidade de 64,4% para o diagnóstico de VE. A curva para a presença de

varizes de grau II-III apresentou uma AUC mais baixa (0,68), com uma sensibilidade de 83,0% e uma especificidade de 49,7% para o ponto de corte de 28,1 kPa, e um VPN de 84,8%.

Os melhores valores obtiveram-se no grupo de doentes com cirrose de etiologia vírica, com uma AUC da curva ROC relacionando a elastância com a presença de VE de 0,83, apresentando para o ponto de corte de 19,8 kPa uma sensibilidade de 95,4% e uma especificidade de 62,2%, e um VPN de 93,3% para a presença de VE. No diagnóstico da presença de varizes de grau II-III, a curva ROC revelou uma AUC baixa (0,69), e para o mesmo ponto de corte de 19,8 kPa o valor de sensibilidade foi de 94,7% e de especificidade de 42,0%, com um VPN de 96,7%.

No grupo dos doentes com cirrose de etiologia alcoólica os valores de AUC foram mais baixos, e os pontos de corte ótimos de elastância para a deteção de VE foram mais elevados, como se pode observar na Tabela 5.

Considerando apenas os doentes que não apresentavam trombocitopenia ou esplenomegalia ( $n = 44$ ), obtivemos uma AUC de 0,89 (contra AUC de 0,72 nos restantes doentes), com uma sensibilidade de 86,3% e uma especificidade de 81,8% para um ponto de corte de 26,6 kPa, com VPP 82,6% e VPN 85,7% para a presença de varizes de qualquer grau, e uma AUC de 0,75, com uma sensibilidade de 90,9% e uma especificidade de 60,6% para o mesmo ponto de corte, com um VPP 43,5% e VPN de 95,2% para a presença de varizes grau II-III. Os pontos de corte de  $> 17,3$  kPa (VE qualquer grau) e  $> 18,8$  kPa (VE grau II-III) apresentaram sensibilidade de 100% neste grupo de doentes, valor de elastância muito próximo do considerado nas últimas recomendações de Baveno VI.

## Discussão

A aplicação da medição de elastância hepática na avaliação da fibrose hepática foi já amplamente estudada, estando a realizar-se cada vez mais trabalhos na sua relação com complicações da cirrose (nomeadamente presença de VE e sua rotura, hepatocarcinoma e descompensação clínica).<sup>6,7,11-18</sup>

Os trabalhos que relacionam a elastância hepática com a

**Tabela 5:** Valores de sensibilidade (S), especificidade (E), *likelihood ratio* (+LR/-LR), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para vários pontos de corte das diferentes curvas ROC. \* - ponto de corte ótimo (*Youden Index*)

Todos os doentes (n=259)							
	Ponto de corte (kPa)	S	E	+LR	-LR	VPP	VPN
Elastância x VE qualquer grau AUC = 0,76 (IC95% 0,70-0,81)	>19,8	90,5	43,3	1,6	0,22	75,0	70,9
	>26,6*	81,1	64,4	2,28	0,29	81,1	64,4
Elastância x VE qualquer grau AUC = 0,68 (IC95% 0,62-0,74)	>19,8	96,6	30,4	1,39	0,11	41,7	94,5
	>28,1*	83,0	49,7	1,63	0,35	45,6	84,8
Cirrose etiologia vírica (n=88)							
Elastância x VE qualquer grau AUC = 0,83 (IC95% 0,74-0,91)	>19,8	95,4	62,2	2,52	0,075	70,7	93,3
	>23,4*	83,7	75,6	3,42	0,22	76,6	82,9
Elastância x VE grau II-III AUC = 0,69 (IC95% 0,59-0,79)	>19,8*	94,7	42,0	1,63	0,13	31,0	96,7
	>24,5	73,7	55,1	1,64	0,48	31,1	88,4
Elastância x HDA AUC = 0,70 (IC95% 0,59-0,79)	>24,5	77,8	51,9	1,62	0,43	15,6	95,3
	>45,7*	66,7	84,8	4,39	0,39	33,3	95,7
Cirrose etiologia alcoólica (n=152)							
Elastância x VE qualquer grau AUC = 0,68 (IC95% 0,59-0,74)	>26,6*	83,2	48,7	1,62	0,35	82,5	50,0
Elastância x VE grau II-III AUC = 0,65 (IC95% 0,57-0,73)	>27,4*	89,8	38,7	1,47	0,26	48,2	85,7
Sem esplenomegalia ou trombocitopenia (n=44)							
Elastância x VE qualquer grau AUC = 0,89 (IC95% 0,76-0,96)	>17,3	100	36,4	1,57	0,0	61,1	100
	>26,6*	86,3	81,8	4,75	0,17	82,6	85,7
	>36,8	68,2	86,4	5,0	0,37	83,3	73,1
Elastância x VE grau II-III AUC = 0,75 (IC95% 0,60-0,87)	>18,8	100	36,4	1,57	0,0	34,4	100
	>26,6*	90,9	60,6	2,31	0,15	43,5	95,2
	>34,3	81,8	63,6	2,25	0,43	42,9	91,3

deteção de varizes mostram uma boa capacidade de predição. Embora não tenha sido demonstrada possibilidade de substituir totalmente a EDA pelo valor da elastância hepática na deteção de varizes, têm ocorrido avanços, estando já contemplada no consenso de Baveno VI a possibilidade de evitar EDA em doentes com cirrose compensada, sem trombocitopenia e com elastância hepática < 20 kPa (considerados um grupo com baixo risco de VE clinicamente significativas).<sup>1</sup> No nosso trabalho, nenhum doente do grupo com estas características apresentava varizes grau II-III.

A técnica apresenta algumas limitações, tais como a dificuldade ou impossibilidade de realização em doentes obesos ou com ascite<sup>3</sup> e a interferência da inflamação hepática ou estados congestivos (como a insuficiência cardíaca), uma vez que aumentam o valor de elastância obtido e podem diminuir a sua acuidade em até 50%.<sup>16</sup> Verifica-se heterogeneidade

de resultados entre os vários estudos publicados,<sup>16,18</sup> com uma meta-análise recente<sup>18</sup> a revelar variabilidade: AUC entre 0,6 e 0,9 e pontos de corte ótimos entre 14,5 e 48 kPa na deteção de VE grandes. Esta variabilidade foi dependente da etiologia (com melhor correlação nos grupos de etiologia vírica) e da origem geográfica da população estudada. Os valores de ponto de corte são geralmente mais elevados no grupo de cirrose de etiologia alcoólica,<sup>14,16</sup> com menor correlação elastância /presença de VE, o que pode ser parcialmente explicado pela influência da inflamação no valor da elastância em doentes com consumo etílico ativo.<sup>16</sup> As VE representam apenas um componente da circulação colateral, e as diferenças encontradas na sua correlação com a elastância hepática podem depender das dinâmicas circulatórias das diferentes populações.<sup>19</sup>

Os nossos resultados estão de acordo com a literatura



atual. A elastância hepática teve valores mais elevados nos grupos de cirrose hepática alcoólica, e também foi mais elevada nos doentes com VE, com diferença estatisticamente significativa. O valor de elastância mostrou uma boa capacidade de diagnóstico de VE de qualquer grau (AUC de 0,76), com os melhores resultados na população com cirrose de etiologia vírica (AUC de 0,83) e doentes sem esplenomegalia e trombocitopenia (AUC de 0,89). Os PC ótimos situaram-se entre os 23,4 e os 26,6 kPa.

A capacidade de predição de varizes grau II-III foi inferior, com AUC < 0,7 em todos os grupos exceto nos doentes sem esplenomegalia ou trombocitopenia (AUC 0,75). A relação entre elastância e rotura de VE verificou-se apenas no grupo de cirrose de etiologia vírica (AUC de 0,70, ponto de corte de 45,7 kPa). Isolando o grupo de doentes com cirrose hepática de etiologia alcoólica, as curvas apresentaram uma correlação inferior, com AUC < 0,70, provavelmente pela interferência causada pelo consumo ativo de álcool e o valor de elastografia.

Os melhores resultados na população sem esplenomegalia e trombocitopenia podem relacionar-se com o facto de, embora inicialmente a fibrose hepática seja a causa do aumento da resistência ao fluxo portal e HTP, nos estados mais avançados existe uma interação de vários fatores extra-hepáticos (vasodilatação esplâncnica, circulação hiperdinâmica, circulação colateral) que contribuem independentemente para o aumento da pressão portal.<sup>17,19,21-22</sup> A rigidez hepática parece relacionar-se apenas com o componente estático da HTP, e não representar de forma suficiente as alterações dinâmicas subsequentes,<sup>21</sup> não sendo o determinante principal da HTP após o desenvolvimento de circulação colateral.<sup>3,21-22</sup> Trabalhos recentes apontam que a otimização da avaliação não-invasiva da HTP e suas complicações passa pela conjugação de vários métodos,<sup>21</sup> nomeadamente a elastografia esplênica e a elastografia esplênica modificada (com medições de elastância até 150 kPa).<sup>14,19,21-22</sup>

Os pontos de corte ótimos apresentam sensibilidade e VPN elevados, com especificidade mais baixa. Dado que a aplicação da elastografia hepática se destina a seleccionar um grupo de doentes com risco baixo de existência de VE, que poderiam evitar a realização de EDA de rastreio, a alta sensibilidade é, na nossa opinião, uma característica desejável, poupando a realização de exames invasivos e com pouca incidência de falsos negativos. Como podemos observar na Tabela 4, pontos de corte mais baixos apresentam sensibilidades mais elevadas, sendo que no grupo dos doentes sem esplenomegalia ou trombocitopenia, os pontos de corte de > 17,3 kPa e > 18,8 kPa identificaram todos os doentes com VE e VE grau II-III, respetivamente. A principal utilidade potencial seria a seleção de um grupo de doentes que poderiam evitar a EDA de forma segura, ou seja, doentes com baixa probabilidade de presença de VE clinicamente significativas (grau II-III), embora seja difícil com estes

dados definir um valor preciso para utilizar na prática clínica.

Conclusão: Com este trabalho, concluímos que, de acordo com a literatura, a medição da elastância hepática se correlaciona com a presença e grau de VE, podendo fornecer informações úteis sobre a probabilidade pré-teste. Os nossos pontos de corte ótimos para a presença de VE de qualquer grau foram de > 26,6 kPa para a amostra geral, > 23,4 kPa para o grupo com cirrose de etiologia vírica e > 26,6 kPa nos doentes sem esplenomegalia ou trombocitopenia. A relação foi maior nos doentes com cirrose de etiologia vírica e nos doentes sem outros sinais de HTP (trombocitopenia e esplenomegalia), tornando este exame particularmente útil nestes grupos. Os valores de corte com maior sensibilidade apresentam especificidade baixa. Provavelmente a adição de outros parâmetros não invasivos pode melhorar a capacidade de predição da existência de VE clinicamente significativas. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Correspondência: Ana Cristino - acristino@chtmad.min-saude.pt  
Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Hospital de Vila Real  
Av. Noruega – Lordelo, 5000-508 Vila Real

Recebido: 11/01/2017

Aceite: 07/09/2017

## REFERÊNCIAS

1. Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743-52.
2. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2006;26:348-62.
3. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol.* 2008;48:S68-S92.
4. 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.
5. D'Amico G, Luca A. Natural history clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1997;11:243-56.
6. Bințintan A, Chira RI, Mircea PA. Non-invasive ultrasound-based diagnosis and staging of esophageal varices in liver cirrhosis. A systematic review of the literature published in the third Millennium. *Med Ultrason.* 2013;15:116-24.
7. Bințintan A, Chira RI, Bințintan VV, Nagy GA, Mânzat-Săplăcan MR, Lupșor-Platon M, et al. Value of hepatic elastography and Doppler indexes for predictions of esophageal varices in liver cirrhosis. *Med Ultrason.* 2015;17:5-11.
8. Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324:1532-8.

9. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology*. 2001;33:802-7.
10. Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Screening for esophageal varices: Endoscopy, other tools, or endoscopy and other tools? *Hepatology*. 2008;47:1434-6.
11. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol*. 2012;56:696-703.
12. Zykus R, Jonaitis L, Petrenkienė V, Pranculis A, Kupcinskis L. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:183.
13. Abralades JG, Araujo IK, Turón F, Berzigotti A. Diagnosing and monitoring cirrhosis: Liver biopsy, hepatic venous pressure gradient and elastography. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:488-95.
14. Şirli R, Sporea I, Popescu A, Dănilă M. Ultrasound-based elastography for the diagnosis of portal hypertension in cirrhotics. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11542-51.
15. Sporea I, Raţiu I, Şirli R, Popescu A, Bota S. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2011;17: 2206-10.
16. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepat Med*. 2010;2:49-67.
17. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-7.
18. Li T, Qu Y, Yang B, Xue Y, Wang L. Evaluation of large esophageal varices in cirrhotics patients by transiente elastography: a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:464-72.
19. Mori K, Arai H, Abe T, Takayama H, Toyoda M, Ueno T, et al. Spleen stiffness correlates with the presence of ascites but not esophageal varices in chronic hepatitis C patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:857-62.
20. Stefanescu H, Procopet B. Noninvasive assessment of portal hypertension in cirrhosis: Liver stiffness and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014;20: 16811-19.
21. Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7857-67.
22. Kim TY, Kim TY, Kim Y, Lim S, Jeong WK, Sohn JH. Diagnostic performance of shear wave elastography for predicting esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *J Ultrasound Med*. 2016;35:1373-81.