

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Novos Conceitos e Perspetivas na Doença Hepática Crónica Avançada Compensada

Bruna Mariana Santos Abreu

M

2023



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Novos Conceitos e Perspetivas na Doença Hepática Crónica Avançada Compensada

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Estudante:

Bruna Mariana Santos Abreu

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço eletrónico: bmsa1999@live.com.pt

A orientadora:

Professora Doutora Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Assistente Graduada Sénior de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professora Catedrática Convidada da Unidade Curricular de Medicina I no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Diretora do Serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

A co-orientadora:

Dr^a. Ana Teresa Coutinho Frederico de Mendes Ferreira

Interna de Formação Específica no Centro Hospitalar Universitário de Santo António



U. PORTO

Porto, maio de 2023

A estudante,

Bruna Mariana Santos Abreu

(Bruna Mariana Santos Abreu)

Assinado por: **Isabel Maria Teixeira de Carvalho**
Pedroto

Num. de Identificação: 03964313
Data: 2023.05.31 19:11:05+01'00'

Sob orientação de,



(Professora Doutora Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto)

Sob coorientação de,

Ana Teresa Ferreira

(Dr^a. Ana Teresa Coutinho Frederico de Mendes Ferreira)

Agradecimentos

Agradeço à orientadora, Professora Doutora Isabel Pedroto, por ter aceite gentilmente a proposta de orientar a minha dissertação, pelo auxílio na escolha do tema e realização do trabalho e por toda a partilha de conhecimentos ao longo do ano.

Um agradecimento à Dra. Ana Teresa, a minha co-orientadora, por toda a disponibilidade, empatia e apoio ao longo da elaboração e evolução deste trabalho.

Um especial agradecimento à minha família, que mesmo longe, desde o primeiro dia sempre me apoiou e incentivou na concretização de todos os meus objetivos.

Ao meu namorado, que me acompanhou em grande parte do caminho, pela paciência, compreensão e orientação nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos e a todos aqueles que de uma maneira ou outra fizeram parte destes últimos 6 anos e partilharam comigo os melhores momentos e também os mais desafiantes.

Resumo

Em todo o mundo, a cirrose hepática é uma das principais causas de mortalidade e morbidade, correspondendo às 11^a e 15^a causas, respetivamente. A doença hepática crónica foi responsável por 1,32 milhões de mortes em 2017, dois terços das quais no sexo masculino.

A cirrose compensada é definida pela ausência de complicações atuais ou prévias. A hipertensão portal é o motor das descompensações, incluindo a ascite, a hemorragia digestiva alta por varizes e a encefalopatia hepática. A transição para cirrose descompensada acresce um risco significativo de mortalidade.

Neste contexto clínico adverso surgiu a necessidade de novos conceitos e recomendações, de forma a estratificarmos o risco individual de descompensação, prevenindo não só a primeira descompensação, como evitando descompensações futuras. As definições de doença hepática crónica avançada compensada (DHCAC-definida na conferência Baveno VI) e de Hipertensão Portal Clinicamente Significativa (HPCS), assumem uma importância clínica crescente. Porque, de facto, os doentes com DHCAC e HPCS apresentam um maior risco de descompensação hepática, carcinoma hepatocelular e mortalidade.

Apesar da medição do gradiente de pressão venosa hepática ser o método *Gold-standard*, é invasivo e de difícil aplicabilidade. Por outro lado, os métodos não invasivos como a elastografia hepática e esplénica (*Fibroscan*) demonstraram ser úteis, não só na quantificação da fibrose hepática e esplénicas, assim como marcadores indiretos de HPCS.

Em outubro de 2021, decorreu a última reunião de Baveno VII- "*Personalized Care for Portal Hypertension*", na qual foram definidos vários conceitos e emitidas novas recomendações com forte impacto na gestão clínica da doença hepática crónica avançada compensada. Desta reunião, que teve por base a revisão de evidências pré-existentes sobre a história natural, o diagnóstico e as modalidades terapêuticas da hipertensão portal (Baveno I a Baveno VI), emergiu o conceito da recompensação hepática, bem como novas orientações, particularmente, o papel da rigidez hepática no diagnóstico da doença hepática crónica avançada compensada e da hipertensão portal clinicamente significativa, a sua associação com a contagem de plaquetas e a prevenção da primeira descompensação.

Abstract

Worldwide, liver cirrhosis is one of the leading causes of mortality and morbidity, accounting for the 11th and 15th causes respectively. Chronic liver disease was responsible for 1.32 million deaths in 2017, two-thirds of which were male.

Compensated cirrhosis is defined by the absence of current or previous complications. Portal hypertension is the main promoter of decompensations, such as ascites, variceal bleeding, and hepatic encephalopathy. The transition to decompensated cirrhosis adds a significant risk of mortality.

With regard to this clinical context, the need for new concepts and recommendations has arisen, in order to stratify the individual risk of decompensation, preventing not only the first decompensation, but also avoiding future decompensations. The definitions of compensated advanced chronic liver disease (cACLD- defined at the Baveno VI conference) and clinically significant portal hypertension (CSPH) assumes increasing clinical importance. Furthermore, patients with cACLD and CSPH have a higher risk of hepatic decompensation, hepatocellular carcinoma and mortality.

Although hepatic venous pressure gradient measurement is the Gold-standard method for diagnosis, it is invasive and difficult to apply. On the other hand, non-invasive methods such as hepatic and splenic elastography (Fibroscan) have proven useful not only in quantifying hepatic and splenic fibrosis but also as indirect markers of HPCS.

In October 2021, the last meeting of Baveno VII- “Personalized Care for Portal Hypertension” took place. Several concepts were defined and new recommendations with a strong impact on the clinical management of Compensated Advanced Chronic Liver Disease were issued. From this meeting, which was based on the review of pre-existing evidence on the natural history, diagnosis and therapeutic modalities of portal hypertension (Baveno I to Baveno VI), emerged the concept of hepatic recompensation, as well as new guidelines, particularly, the role of hepatic stiffness in the diagnosis of cACLD and HPCS, its association with platelet count and the prevention of first decompensation.

Métodos

Este artigo de revisão bibliográfica tem por base a análise e sistematização dos novos consensos e recomendações definidos em Baveno, particularmente Baveno VI e VII, e ainda na pesquisa de artigos publicados nas bases de dados eletrônica *Journal of Hepatology*, *European Association for the Study of the Liver* (EASL), *PubMed*, e *Science Direct*, usando particularmente as palavras-chave inframencionadas.

A pesquisa restringiu-se a artigos publicados nos últimos 31 anos, nas línguas inglesa e portuguesa, com investigação realizada em humanos. Foram reunidos 107 artigos, sendo selecionados 86 para o presente trabalho. Destes, apenas 14 são datados de anos anteriores a 2015. A pesquisa bibliográfica terminou a 27 abril de 2023.

Palavras-chave: Doença Hepática Crônica Avançada Compensada; Cirrose Hepática; Hipertensão Portal; Hipertensão Portal Clinicamente Significativa; Gradiente de pressão venosa hepática; Descompensação; Recomendações; Diagnóstico; Elastografia hepática; Elastografia esplênica; Tratamento.

Methods

This literature review article is based on the analysis and systematization of new consensuses and recommendations defined in Baveno, particularly Baveno VI and VII, as well as on the research of articles published in the electronic databases *Journal of Hepatology*, *European Association for the Study of the Liver* (EASL), *PubMed*, and *Science Direct*, using the specific keywords mentioned below.

The research was limited to articles published in the last 31 years, in both english and portuguese languages, with investigations conducted in humans. A total of 107 articles were gathered, out of which 86 were selected. Only 14 out of the 86 articles used belong to a year earlier than 2015. The literature search was concluded on April 27, 2023.

Keywords: Compensated Advanced Chronic Liver Disease; Liver Cirrhosis; Hypertension Portal; Clinically Significant Portal Hypertension; Hepatic venous pressure gradient; Decompensation; Recommendations; Diagnosis; Hepatic elastography; Splenic elastography; Treatment.

Lista de abreviaturas

ACLF- *Acute-on-chronic liver failure*
AAD- Antivíricos de ação direta
ALD- Albumina de longa duração
BBNSs- Beta-bloqueadores não seletivos
BH- Biopsia hepática
CHC- Carcinoma hepatocelular
CH- Cirrose hepática
DHA- Doença hepática alcoólica
DHC- Doença hepática crônica
DHCAC- Doença hepática crônica avançada compensada
ECH- Encefalopatia hepática
EE- Elastografia esplênica
EH- Elastografia hepática
GHP- Gastropatia hipertensiva portal
GPVH- Gradiente de pressão venosa hepática
HDA- Hemorragia digestiva alta
HP- Hipertensão portal
HPCS- Hipertensão portal clinicamente significativa
HR- *Hazard Ratio* ou Risco Relativo
IC- Intervalo de confiança
INR- *International normalized ratio*
kPa- Quilopascal
LRA- Lesão renal aguda
MCDTs- Meios complementares de diagnóstico
NUC- Análogos de nucleosídeos
PBE- Peritonite bacteriana espontânea
SHR- Síndrome hepatorenal
TIPS- Shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular
TMP- Tratamento médico padrão
VCI- Veia cava inferior
VE- Varizes esofágicas
VGE- Varizes gastroesofágicas
VHB- Vírus da hepatite B
VHC- Vírus da hepatite C
VPN- Valor preditivo negativo
VPP- Valor preditivo positivo
WHVP- Pressão venosa hepática em cunha

Lista de figuras

Figura 1. Medição do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH): diferença entre pressão venosa hepática em cunha (WHVP) e a pressão venosa hepática livre (FHVP).

Figura 2. “Regra dos 5” - Algoritmo dos métodos não invasivos na determinação de Doença hepática crónica avançada compensada (DHCAC), hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) e varizes alto risco

Figura 3. Abordagem da HDA aguda hipertensiva (por varizes)

Figura 4. Representação esquemática do conceito Recompensação Hepática

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo	ii
Abstract.....	iii
Métodos.....	iv
Methods.....	iv
Lista de abreviaturas	v
Lista de figuras.....	vi
1 Introdução.....	1
2 História de Baveno	4
3 Avaliação e estratificação de risco de descompensação	5
3.1 Métodos Invasivos.....	5
3.1.1 Gradiente de Pressão Venosa Hepática como <i>Gold-Standard</i>	5
3.1.2 Biopsia Hepática	7
3.2 Os conceitos: Doença Hepática Crónica Avançada Compensada e Hipertensão Portal Clinicamente Significativa	8
3.3 Utilização de Métodos não invasivos	10
3.3.1 Na Doença Hepática Crónica Avançada compensada.....	10
3.3.2 Diagnóstico de Hipertensão Portal Clinicamente Significativa em doentes com Doença Hepática Crónica Avançada compensada	12
3.3.3 Varizes e endoscopia de rastreio	14
3.3.4 Elastografia hepática e Elastografia esplénica	15
4 Vigilância da doença hepática crónica avançada	18
4.1 Abordagem da doença hepática crónica avançada após remoção/supressão do fator etiológico primário	18
4.2 Terapêuticas não-etiológicas no decurso da Doença Hepática Crónica	21
4.2.1 Estatinas	21
4.2.2 Outras terapêuticas potenciais	22
5 Implicações clínicas	23
5.1 Prevenção da primeira descompensação	23
5.2 Episódio agudo de hemorragia digestiva alta por varizes.....	26
5.2.1 Ressuscitação hemodinâmica	26
5.2.2 Terapêutica médica	28
5.2.3 Timing da endoscopia digestiva alta e tratamentos endoscópicos	30
6 Prevenção de descompensações futuras.....	32

6.1	Se ascite	33
6.2	Profilaxia secundária da hemorragia digestiva alta por varizes	34
6.3	Profilaxia secundária da hemorragia digestiva alta por Gastropatia Hipertensiva Portal 34	
6.4	Papel das infeções, sarcopenia e desnutrição na descompensação futura	35
7	Conceito de Recompensação Hepática	36
8	Conclusão	40
	Bibliografia	41
	Anexos	48

1 Introdução

A cirrose hepática (CH) consiste no estadió final da Doença Hepática Crónica (DHC). Nos últimos anos tornou-se uma das principais causas de mortalidade e morbilidade em todo o mundo, correspondendo às 11ª e 15ª causas respetivamente. ¹ A DHC foi responsável por cerca de 1,32 milhões de mortes em 2017, dois terços das quais no sexo masculino. ²

A cirrose tem como principais etiologias a hepatite B, hepatite C, doença hepática alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica (NASH). ³ Apesar do declínio global da cirrose associada à hepatite vírica, sobretudo devido ao desenvolvimento e crescimento exponencial de medidas profiláticas, como a vacinação para o vírus da hepatite B (VHB) e da terapêutica antivírica, os vírus das hepatites C (VHC) e B, ainda são responsáveis por cerca de metade dos casos de cirrose hepática. ²

A CH é uma patologia com diferentes estadios prognósticos, destacando-se os dois principais, a cirrose compensada e descompensada, sendo a cirrose compensada definida pela ausência de complicações clínicas atuais ou prévias. A transição da fase compensada para a descompensada é marcada clinicamente pelo desenvolvimento de complicações como a ascite, a hemorragia digestiva alta (HDA), por varizes gastroesofágicas (VGE) e encefalopatia hepática (ECH), acrescentando o estadió descompensado um maior risco de mortalidade.

A identificação do ponto de transição de fibrose hepática severa para cirrose propriamente dita, é difícil. Por este motivo, na Reunião de Baveno VI, realizada em 2015, surgiu um novo termo denominado de “Doença Hepática Crónica Avançada Compensada (DHCAC)” ou “Cirrose Compensada”. Este conceito foi apresentado tendo por base a utilização de meios complementares de diagnóstico (MCDTs) não invasivos, preditivos do desenvolvimento de complicações clínicas no doente cirrótico. ⁴

A hipertensão portal (HP) é uma das principais consequências da doença hepática crónica e é responsável pelas suas complicações mais severas, acima mencionadas. ⁴ A HP é definida como um aumento patológico da pressão venosa portal. Em condições normais, o gradiente de pressão entre a veia porta e as veias hepáticas, que representa a pressão de perfusão portal do fígado, varia entre 1 e 5 mmHg, sendo que um gradiente superior a 10 mmHg é sinónimo de hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS). ^{3,5}

Os doentes com DHCAC que desenvolvem HPCS apresentam maior risco de futuras descompensações clínicas hepáticas, descompensações pós-cirúrgicas, carcinoma hepatocelular (CHC) e associam-se a maior morbimortalidade. Assim as definições de DHCAC e de HPCS assumem

uma importância clínica crescente, revelando-se a sua deteção precoce fundamental, tanto de um ponto de vista prognóstico, como terapêutico.

Atualmente o método *Gold-standard* para avaliação da HP é a medição do Gradiente de Pressão Venosa Hepática (GPVH). No entanto, este método apresenta um carácter invasivo e de difícil aplicabilidade, o que limita a sua utilização de uma forma generalizada.

Na HPCS é importante intervir o mais precocemente possível, por forma a evitar as descompensações ⁴. Por esta razão, a substituição da medição do GPVH pela utilização de MCDTs não invasivos na deteção de HPCS em doentes com DHCAC mostrou-se muito atrativa.

Neste contexto, a elastografia hepática (EH) e esplénica (EE) têm vindo a ganhar preponderância nesta área, já que demonstraram ser úteis, não só na quantificação da fibrose hepática e esplénicas, como também nos marcadores indiretos de HPCS.

Em outubro de 2021, decorreu a última reunião de Baveno VII- *“Personalized Care for Portal Hypertension”*, onde foram definidos vários conceitos e emitidas novas recomendações com forte impacto na gestão clínica da DHCAC. Esta reunião teve por base a revisão de evidências pré-existentes sobre a história natural, o diagnóstico e as modalidades terapêuticas da HP (Baveno I-VI). Também o novo conceito de recompensação hepática e o papel dos métodos não invasivos como a rigidez hepática no diagnóstico de DHCAC e HPCS tiveram grande destaque.

Historicamente, a progressão de cirrose compensada para descompensada marca um ponto de não retorno no curso natural da doença. Porém, esta visão tem vindo a ser desafiada nos últimos tempos. Diversos estudos realizados no âmbito de uma possível regressão da doença hepática após a supressão/cura do fator etiológico mostraram resultados surpreendentes. A cura/supressão etiológica subjacente levou a uma melhoria clínica significativa e a resultados muito favoráveis em doentes com descompensação hepática prévia, e em alguns casos permitiu mesmo a sua exclusão da lista de transplantes.

Estes resultados conduziram, na reunião Baveno VII, ao novo conceito de recompensação hepática, tendo por base certos critérios padronizados como: a remoção do fator etiológico primário, a resolução de qualquer evento descompensador e a melhoria sustentada da função hepática. ⁶

A presente revisão visa compreender os novos conceitos e perspetivas da doença hepática crónica avançada compensada abordados no consenso Baveno VII, comparando-os com os anteriores e dando enfoque a alguns aspetos, nomeadamente: a medição do GPVH como *Gold-standard*; a utilização de métodos não invasivos no diagnóstico da DHCAC e da HPCS; o impacto das terapêuticas etiológicas e não etiológicas no decurso da cirrose; a prevenção do primeiro

episódio de descompensação e de futuras descompensações; o conceito de recompensação hepática; e ainda a gestão do episódio agudo de HDA por VGE.⁴

O nível de evidência científica presente nas recomendações de Baveno VII foi avaliado e classificado de acordo com o sistema *GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system)*. A evidência científica foi classificada de A (alta) a D (muito baixa). A força das recomendações foi classificada em 1 (forte) e 2 (fraca). As recomendações foram ainda classificadas como inalteradas, alteradas e novas, comparativamente às recomendações do antigo Baveno VI.⁴

2 História de Baveno

A avaliação de testes diagnósticos e a realização de ensaios clínicos de alta qualidade continuam a representar limitações importantes no tratamento da hipertensão portal e das suas complicações. A consciência destas dificuldades levou à organização e realização de uma série de reuniões de consenso, denominadas de Baveno, que ocorreram de 5 em 5 anos, no período de 1990 a 2015.⁴

A primeira reunião concretizou-se em 1986, por Andrew Burroughs, em Groningen, Holanda. Em 1990 e 1995 seguiram-se as reuniões em Baveno, Itália (Baveno I e II, respetivamente); em 1992 em Milão (Itália); em 1996 em Reston (EUA); em 2000 em Stresa, Itália (Baveno III); em Baveno, em 2005 (Baveno IV); Atlanta (EUA) em 2007; Stresa em 2010 (Baveno V); e em Baveno em 2015 (Baveno VI).⁴

Em 2016, na sequência destas reuniões, foi criada a Cooperação Baveno, uma fundação com o propósito fundamental de investigação contínua por especialistas na área da HP. Em 2019 a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) aprovou a Cooperação Baveno como consórcio oficial da EASL.⁴

As reuniões em menção, tiveram sempre como principais objetivos a definição de conceitos-chave na hipertensão portal, a revisão da evidência pré-existente sobre a história natural da doença, do diagnóstico e modalidades terapêuticas da HP, bem como a emissão de novas recomendações baseadas em evidência para a realização e conduta de ensaios clínicos. Nestas reuniões surgiram vários conceitos fundamentais, particularmente na abordagem do doente com varizes e na hemorragia por varizes gastroesofágicas.⁴

Até ao encontro de Baveno V, o grande destaque das reuniões foi a hemorragia digestiva hipertensiva. As definições e critérios para avaliar a falência terapêutica no controlo da HDA e na prevenção de recidiva foram introduzidos em Baveno II e revistos em Baveno III. No entanto, uma vez que não refletiam adequadamente a prática clínica e possuíam difícil aplicabilidade, foram propostas novas definições e critérios em Baveno IV. Os principais domínios de discussão do workshop de Baveno V foram os mesmos que em Baveno I-IV, ou seja, a definição de conceitos-chave relativos ao episódio hemorrágico e as opções terapêuticas em doentes com HP.^{7; 8; 9}

A partir da VI reunião (*“Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension”*) ocorreram grandes avanços na compreensão da fisiopatologia da HP, bem como no desenvolvimento de novas estratégias na abordagem da cirrose avançada. Neste encontro

surgiram, de facto, novos conceitos, como por exemplo: o conceito de DHCAc, o papel da elastografia transitória na identificação precoce da DHC e o impacto da etiologia subjacente à cirrose.¹⁰

A reunião Baveno VII decorreu em outubro de 2021 e foi intitulada de “*Personalized Care for Portal Hypertension*” e consistiu numa continuação dos Workshops anteriores Baveno I-VI.⁴

3 Avaliação e estratificação de risco de descompensação

3.1 Métodos Invasivos

Como referido anteriormente, os métodos invasivos de aferição de hipertensão portal são ainda considerados como os principais métodos de diagnóstico de doença hepática crónica avançada.

Nos dias de hoje existem dois métodos invasivos correntemente utilizados na prática clínica para estabelecer o diagnóstico e estratificar a DHC e a CH, nomeadamente: a medição da pressão porta através do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) e a avaliação histológica do fígado através da biopsia hepática (BH). A medição da pressão hepática é importante, uma vez que a primeira consequência de um aumento da fibrose significativa do fígado é o desenvolvimento de hipertensão portal.

3.1.1 Gradiente de Pressão Venosa Hepática como *Gold-Standard*

A abordagem clínica de um doente com cirrose hepática (CH) apresenta desafios clínicos complexos, e a hipertensão portal (HP) é o principal motor das suas descompensações. Na reunião de Baveno VII foram exploradas a relevância e indicações da medição do GPVH como método *Gold-standard* no diagnóstico e tratamento da HP e definidos novos conceitos e recomendações, para a estratificação do risco individual de descompensação.¹¹

O método *Gold-Standard* para avaliação da HP é a medição do Gradiente de Pressão Venosa Hepática. Esta medição é obtida através da diferença entre a pressão venosa hepática em cunha (WHVP) e a pressão venosa hepática livre. O método mais indicado para medir a pressão na veia

porta é a WHVP, obtida através da colocação de um cateter num ramo pequeno da veia hepática insuflando um balão que oclui um ramo largo da veia hepática (ver figura 1).^{3; 12}

Baveno VII recomenda a medição da pressão livre da veia hepática na veia hepática, a cerca de 2-3 cm da sua confluência com a veia cava inferior (VCI). Caso seja 2 mmHg superior às pressões da VCI, deve ser excluída a presença de uma obstrução de saída da veia hepática com a utilização de uma pequena quantidade de contraste. (Nível de evidência A.1, nova recomendação).⁴

O gradiente de pressão da veia hepática livre tem um valor prognóstico clínico superior ao gradiente de pressão atrial direita e deve ser usado como referência padrão. (B.1) No entanto, a pressão atrial direita pode ser medida para excluir algum componente de hipertensão portal pós-hepático. (Nível de evidência B.1, nova recomendação)⁴

A medição do GPVH é um procedimento invasivo, no entanto seguro, e geralmente realizado em regime de ambulatório, o que permite avaliar a presença e a gravidade da HP, a extensão da fibrose hepática, a resposta à terapêutica e, portanto, prever os *outcomes* de cada doente.⁵ A prevenção da descompensação hepática, profilaxia e tratamento da HDA por VGE, avaliação do risco pós-operatório após ressecção hepática ou cirurgia não-hepática e o risco de descompensação após cura etiológica são outras das utilidades da avaliação do GPVH na gestão de um doente. Por isto, o GPVH é um marcador inestimável de gravidade e prognóstico na DHC avançada.^{5; 12}

Contudo, este método apresenta algumas limitações ao seu uso generalizado, como a sua natureza invasiva, custo elevado, necessidade de centros e profissionais especializados e a fragilidade da sua sistematização e consequente aplicabilidade clínica, de forma a assegurar medições credíveis e reproduzíveis.^{13; 14}

Na reunião de Baveno VII, foram definidas uma série de recomendações técnicas com o objetivo de padronizar a medição do gradiente de pressão portal e deste modo reduzir a probabilidade de erro associada a este procedimento.

A utilização de um cateter com balão de oclusão é preferível à aplicação de um cateter reto convencional, na medida em que reduz o número de erros aleatórios das medições da WHVP. (A.1). Quando o balão de oclusão estiver insuflado, deve ser injetado um pequeno volume de contraste para confirmar uma posição de oclusão satisfatória e excluir a presença de comunicações hepáticas venosas-venosas, porque a sua presença pode subestimar o valor da WHVP (Nível de evidência A.1, nova recomendação).⁴

A WHVP requer um tempo mínimo de estabilização de 1 minuto aquando do seu registo, com especial enfoque para os últimos 20-30 segundos, de modo a refletir de forma fiável a pressão venosa portal. Este registo deve ser realizado três vezes. (Nível de evidência D.1, nova recomendação). ⁴

A sedação é um aspeto a ter em consideração neste método, pelo seu caráter invasivo. As novas *guidelines* defendem que a sedação profunda dos doentes durante esta medição pode causar valores de GPVH imprecisos (subestimados). (B.1) Por esta razão, quando necessária, é sugerida uma sedação leve com 0,02 mg/kg de midazolam, para não interferir com o GPVH. (Nível de evidência B.1, nova recomendação). ⁴

Em conclusão, o exame *Gold-Standard* na avaliação da presença e gravidade da HP é a medição do GPVH. No entanto, de modo a minimizar os erros associados ao procedimento, esta técnica deve ser meticulosa e padronizada tendo em consideração as recomendações de Baveno VII supramencionadas.

3.1.2 Biopsia Hepática

A biopsia hepática (BH) é outro método invasivo na avaliação da progressão da DHC. É útil na confirmação diagnóstica, investigação etiológica e na distinção entre hepatite alcoólica severa e cirrose alcoólica descompensada. ^{15, 16}

A BH pode ser realizada por via percutânea ou transjugular, sendo que ambas fornecem amostras histológicas semelhantes. No entanto, a via transjugular tem a vantagem de permitir a medição concomitante do GPVH. ^{16, 17}

A medição da GPVH comparativamente à biopsia hepática é melhor preditora da probabilidade de desenvolver complicações clínicas cirróticas. Não obstante as duas técnicas são invasivas e, portanto, pouco adequadas para utilização diária na prática clínica. ^{3; 10, 18}

Deste modo, começam a existir mudanças no paradigma de utilização de MCDTs invasivos no diagnóstico e estratificação precoce de risco individual na DHC e os métodos não invasivos assumem cada vez mais importância clínica. As *guidelines* recomendam progressivamente mais investigação científica focalizada sobretudo na validação de preditores não invasivos de descompensação hepática.

Algumas técnicas não invasivas, que serão mencionadas adiante, demonstraram valor diagnóstico na previsão do risco de HPCS e descompensação.³

3.2 Os conceitos: Doença Hepática Crônica Avançada Compensada e Hipertensão Portal Clinicamente Significativa

O conceito de doença hepática crônica avançada compensada (DHCAC) emergiu na conferência Baveno VI, em 10-11 de abril de 2015.¹⁰

A DHCAC constitui os estádios iniciais da doença hepática crônica severa, incluindo doentes com fibrose extensa e doentes pré-cirróticos e a sua utilização revela-se muito útil, tanto na prática clínica, como a propósito de investigação científica, já que a identificação do ponto de transição entre fibrose hepática severa e cirrose propriamente dita, é difícil. Assim, nesta reunião o termo cirrose deixou de ser considerado um sinónimo de doença terminal e passou a ser aceite como um processo dinâmico.^{10, 19}

Atualmente, os dois termos "DHCAC" e "cirrose compensada" são aceitáveis, mas não permutáveis. (Nível de evidência B.1, recomendação alterada)⁴

O termo DHCAC foi proposto tendo por base a utilização de meios complementares de diagnóstico (MCDTs) não invasivos na prática clínica, como a Elastografia Hepática/Fibroscan, que veio a permitir a identificação precoce de doentes com DHC em risco de desenvolver HPCS e, consequentemente, em risco de descompensações cirróticas e/ou mesmo morte (Nível de evidência A.1, recomendação alterada).^{4; 10}

A hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) é definida por um GPVH ≥ 10 mmHg e encontra-se presente em cerca de 60% dos doentes com DHCAC, e em todos os doentes com cirrose descompensada.¹⁸ Por outro lado, valores de GPVH > 5 mmHg indicam hipertensão portal sinusoidal (definição mantida de Baveno VI).^{4; 10}

A HPCS pode ser considerada o marco para futuras descompensações, já que se associa a um maior risco de descompensação hepática, incluindo o desenvolvimento de varizes gastroesofágicas e de carcinoma hepatocelular e, portanto, aumento da mortalidade.^{10; 18} O risco de desenvolver descompensação e/ou eventos hepáticos significativos em 2-4 anos acresce em cerca de 11% com cada aumento de 1 mmHg a partir de um GPVH de 10 mmHg.³

Em doentes com cirrose hepática de etiologia vírica e/ou alcoólica, a medição do GPVH mantém-se o *Gold-standard* na deteção de HPCS, ou seja, com GPVH ≥ 10 mmHg (A.1), constatando-se que uma diminuição do seu valor após terapêutica com beta-bloqueadores não seletivos (BBNSs) associa-se a uma redução significativa do risco de HDA por varizes ou outras manifestações clínicas de descompensação hepática. (Nível de evidência A.1, recomendação alterada).⁴

Doentes com cirrose relacionada a NASH (esteatohepatite não alcoólica), a HPCS determina-se também por um valor de GPVH ≥ 10 mmHg. Contudo, os sinais clínicos de HP podem ser mais precoces e estar presentes para valores inferiores. (Nível de evidência C.2, nova recomendação).

Por outro lado, doentes com colangite biliar primária podem apresentar algum componente de HP pré-sinusoidal adicional não passível de avaliação pelo GPVH, e nestes casos a sua medição pode subestimar a prevalência e gravidade de HP. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).

Ademais, Baveno VII também sugere que no caso do valor de GPVH ser < 10 mmHg, associado a DHC e manifestações clínicas de HP (como por exemplo: HDA por VGE, ascite, colateralidade portossistémica), devemos excluir um distúrbio vascular porto-sinusoidal.⁴

A presença de HPCS apresenta ainda implicações cirúrgicas. Doentes com CH e submetidos a ressecção hepática por carcinoma hepatocelular (CHC), com valores de GPVH ≥ 10 mmHg ou clínica de HP, evidenciam maior risco de descompensação e morte. (A.1). Por outro lado, candidatos a cirurgia abdominal extra-hepática e GPVH ≥ 16 mmHg possuem um risco de morte pós-cirúrgico a curto prazo acrescido.⁴ (Nível de evidência C.1, nova recomendação).

Um estudo recente, de *Reverter et al.*, avaliou a utilidade da medição do GPVH para prever os resultados da cirurgia eletiva não hepática em 140 doentes com cirrose, dos quais 83% tinham HPCS. A duração do follow-up foi de 1 ano e estudou-se a mortalidade, morbilidade, transplante e descompensação pós-cirúrgica. As taxas de mortalidade de 90 dias e de 1 ano foram de 8% e de 17%, respetivamente. O GPVH, a cirurgia de alto risco (abdominal aberta e cardiovascular/ torácica) e a classe ASA (*American Society of Anesthesiologists*) foram associadas de forma independente à mortalidade pós-operatória num ano. Observou-se que valores de GPVH > 16 mmHg (HR > 2.5) associaram-se a risco de mortalidade elevado e valores ≥ 20 mmHg (HR 5.67, $p < 0.001$) identificaram doentes com risco de morte muito elevado (44%).²⁰

Portanto, o GPVH associa-se a *outcomes* de doentes cirróticos sujeitos a cirurgia extrahepática eletiva e permite uma melhor estratificação de risco nestes doentes.

Nestas circunstâncias, é inteligível que o conhecimento destes conceitos e uma correta abordagem na sua presença, assumam cada vez mais um papel de pedra basilar na prática clínica.

3.3 Utilização de Métodos não invasivos

3.3.1 Na Doença Hepática Crônica Avançada compensada

A cirrose implica várias alterações nas propriedades biomecânicas do fígado e do baço. Estas podem ser avaliadas por técnicas de EH e EE (elastografia esplénica), respetivamente. A fibrose consiste no principal determinante da elasticidade do tecido hepático e a sua presença ocorre devido à deposição de colagénio no fígado, que reflete o principal componente mecânico da resistência hepática.^{3; 14}

Há mais de 20 anos que a utilização de MCDTs não invasivos, particularmente a elastografia hepática, faz parte da prática clínica, como testes “*Point-of-Care*” no diagnóstico de fibrose hepática em doentes com DHC. Ao longo dos últimos 10 anos, esta temática tem sido objeto de vários estudos e por isso a sua utilização sofreu uma enorme evolução.²¹

A doença hepática crônica é um processo contínuo de fibrose e por consequência, de cirrose. A determinação exata da transição de uma para outra, como acima mencionado, é impraticável. Por sua vez, o termo DHCac permitiu ultrapassar esta adversidade, uma vez que reflete o processo dinâmico do curso natural da DHC.

Como referido anteriormente, o consenso Baveno VI- “*Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension*” - introduziu o termo de DHCac com base na utilização de técnicas não invasivas, permitindo uma identificação da doença hepática avançada numa fase precoce e assintomática, englobando o espectro de doentes com fibrose hepática grave até aqueles com cirrose compensada.¹⁰

Uma revisão extensa da literatura foi realizada e em Baveno VII foi documentada uma série de novos consensos e perspetivas acerca da DHCac e da utilização de métodos não invasivos no rastreio, diagnóstico e follow-up da hipertensão portal, discutidas na presente revisão.²¹

No consenso Baveno VII, a DHCac deixa de ser um diagnóstico histológico e passa a ser vista de forma mais pragmática e adequada à prática clínica corrente. A utilização de meios não invasivos como a EH, na avaliação da DHCac através da rigidez hepática, permite a estratificação precoce do risco individual de HPCS e consequentemente de futura descompensação, independentemente da fase histológica que o doente se encontra.⁴ (Nível de evidência B.1, recomendação alterada).

A medição da rigidez hepática apresenta, portanto, valor prognóstico na investigação e no follow-up da DHCac e da HP (independentemente da técnica utilizada na sua medição).⁴ (Nível de evidência A.1, nova recomendação).

Estudos recentes mostraram que doentes com valores de rigidez hepática inferiores a 10 kPa apresentam um risco insignificante ($\leq 1\%$) de descompensação e morte em 3 anos relacionada com o fígado. Em contrapartida, este risco aumenta substancialmente para cerca de cinco a dez vezes mais, em doentes com rigidez hepática superior a 15 kPa, independentemente da etiologia da DHC. ^{22; 23; 24}

Com base nos estudos em referência, na reunião Baveno VII, foi apresentado um novo algoritmo para a deteção de DHCAc e HPCS, utilizando métodos não invasivos. Este algoritmo visa estabelecer os *outcomes* e prognóstico da DHC através de uma regra, denominada “Regra dos 5” (10-15-20-25 kPa). A regra em menção deve ser utilizada para deteção do risco relativo individual de descompensação hepática e morte, independentemente da etiologia da DHC. (Ver Figura 2) ²³

Estas *guidelines* afirmam que valores de rigidez hepática medidos por fibroscan inferiores a 10kPa, na ausência de outros sinais clínicos/imagiológicos sugestivos, excluem DHCAc. ⁴ (Nível de evidência A.1, nova recomendação). Por outro lado, valores entre 10-15 kPa são sugestivos de DHCAc (em Baveno VI, estes valores sugeriam DHCAc mas necessitavam de mais testes confirmatórios). Por fim, valores superiores a 15kPa são altamente sugestivos de DHCAc. (Nível de evidência B.1, recomendação alterada). ^{4, 10}

Foram definidas também novas recomendações sobre a gestão clínica destes doentes. Nos doentes com valores de rigidez hepática de 7-10 kPa e lesão hepática ativa, a necessidade de monitorização da progressão da doença (para DHCAc) deve ser avaliada caso-a-caso. (Nível de evidência C.2, nova recomendação). ⁴ Por outro lado, os doentes com DHCAc já comprovada, podem repetir a medição da rigidez hepática a cada 12 meses, de modo a monitorizar a progressão da sua doença de forma mais apertada.

Doentes com uma diminuição clinicamente significativa nos valores de rigidez hepática, definida como qualquer diminuição para valores <10 kPa ou uma diminuição $\geq 20\%$ num valor inferior a 20 kPa, apresentam menor risco de descompensação hepática e morte. (Nível de evidência C.2, nova recomendação). ⁴

Estas conclusões baseiam-se em estudos recentes longitudinais que mostraram que doentes com valores <10 kPa apresentam um risco mínimo de eventos hepáticos e mortalidade, enquanto este risco em doentes com uma rigidez hepática >20 kPa permanece elevado. ^{21; 24; 25}

A complementar este facto, um estudo de *Petta et al.* mostrou uma redução significativa na taxa de eventos hepáticos em doentes com uma diminuição da rigidez hepática,

comparativamente àqueles com uma rigidez estável e crescente (3,8% vs. 6,2% vs. 14,4% respetivamente).²⁴

Logo, os MCDTs não invasivos têm vindo a aprimorar a capacidade prognóstica na DHCAc e de estratificação do risco individual de complicações cirróticas e de mortalidade. As mais recentes diretrizes recomendam, portanto, a monitorização da rigidez hepática, com recurso a elastografia transitória, de 12 em 12 meses.⁴

3.3.2 Diagnóstico de Hipertensão Portal Clinicamente Significativa em doentes com Doença Hepática Crónica Avançada compensada

A elastografia hepática (EH) emergiu como um avanço significativo na estratificação do risco de HPCS, apresentando maior precisão relativamente a outros métodos não invasivos existentes.²¹

Em 2015, o consenso Baveno VI determinou que valores de rigidez hepática superiores a 20-25 kPa poderiam ser utilizados para identificar a presença de HPCS em doentes com hepatite C ou B, não tratados.¹⁰ Nos anos seguintes, foram efetuados vários estudos e duas meta-análises que corroboraram estes valores como bons *cut-offs* no diagnóstico de HPCS em doentes com DHCAc de etiologias diferentes.^{26; 27; 28}

Embora a HPCS seja definida através da medição do GPVH, de acordo com as *guidelines* mais recentes, os métodos não invasivos são suficientemente fidedignos e precisos na avaliação da HPCS. (Nível de evidência A.1, nova recomendação).

Segundo Baveno VII, nos doentes com DHCAc de qualquer etiologia e rigidez hepática ≤ 15 kPa associada a um número de plaquetas igual ou superior a $150 \times 10^9/L$, podemos excluir HPCS [com uma sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP) $>90\%$]. (Nível de evidência B.2, nova recomendação).⁴

Adicionalmente, no caso da DHCAc causada por doença hepática alcoólica (DHA), hepatite B/C crónica, e/ou esteatohepatite não alcoólica (NASH) em doentes não obesos ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$), o valor *cut-off* estabelecido para determinar a presença de HPCS é de ≥ 25 kPa (especificidade e VPP $>90\%$). Este grupo de doentes tem, por conseguinte, maior risco de descompensação hepática e de evidência endoscópica de HPCS. (Nível de evidência B.1, recomendação alterada).⁴ Contudo, num estudo coorte internacional com 836 pacientes, de *Pons et al*, mostrou-se que, em doentes obesos com NASH, o VPP para detetar HPCS com rigidez hepática ≥ 25 kPa) foi mais baixo, cerca de 62,8%.²⁶

Nas recomendações de Baveno VII foi referido que em doentes com DHCAc de etiologia vírica/alcoólica, NASH não obesos e com valores de rigidez hepática <25 kPa, o modelo *ANTICIPATE* pode ser aplicado na previsão do risco de HPCS. Este modelo tem por base a medição dos valores de rigidez hepática e a contagem de plaquetas. Com base no mesmo, doentes com uma rigidez hepática de 20-25 kPa e contagem plaquetária <150x10⁹/L ou uma rigidez hepática entre 15-20 kPa e plaquetas < 110x10⁹/L têm um risco acrescido de HPCS, de pelo menos 60%. (Nível de evidência B.2, nova recomendação). ⁴ O estudo *ANTICIPATE* forneceu o modelo como uma ferramenta adicional na estratificação do risco de HPCS em doentes com valores de rigidez hepática intermédios/na zona cinzenta (entre 15 e 25 kPa). (ver fig. 2) ^{4; 21}

De acordo com as mesmas *guidelines*, é também possível prever o risco de HPCS em doentes obesos com DHCAc e NASH com base no modelo *ANTICIPATE-NASH*, que inclui: a medição da rigidez hepática com fibroscan, a contagem plaquetária e o índice de massa corporal (IMC). Todavia são necessários mais estudos para validação adicional deste modelo. (Nível de evidência C.2, nova recomendação). ⁴

Segundo a reunião de Baveno VII, a NASH apresenta diferenças significativas no que diz respeito ao diagnóstico não invasivo e avaliação prognóstica, quando comparada com outras etiologias de doença hepática. ⁴

Um estudo de *Sanyal et al*, com um período de follow-up de 24 meses de duração, demonstrou que a presença de HPCS em doentes com NASH e cirrose compensada associou-se a uma taxa mais alta de eventos hepáticos comparativamente a doentes sem HPCS (*HR*, 2,83; IC 95%, 1,33–6,02; *p*=0,007). Também na DHCAc causada por NASH há tendencialmente uma maior incidência de descompensação hepática para qualquer valor de GPVH, comparativamente à infeção por VHC. Outros autores também mostraram que doentes com NASH apresentam valores mais baixos de WHVP e GPVH, comparativamente a outras etiologias. Conclui-se assim que, tipicamente os doentes com NASH apresentam uma doença hepática mais grave, apesar de valores de GPVH relativamente baixos. ^{4; 29}

Em síntese, a utilização de métodos não invasivos no contexto da DHCAc e HP continua a aumentar e a EH tem demonstrado cada vez mais ser um exame prático e exequível nas atitudes necessárias ao diagnóstico e abordagem destes doentes. No entanto, existem ainda alguns domínios com limitações, nomeadamente cerca de 40%-50% dos doentes pertencem à "zona cinzenta" (15-25 kPa), na qual não é possível estimar com exatidão o risco de HPCS.

Logo, são necessários mais ensaios clínicos neste campo de investigação e continuar a aperfeiçoar estes métodos nas diversas etiologias, particularmente, na doença hepática não-alcoólica em obesos e em doentes com DHC de etiologia mista.

3.3.3 Varizes e endoscopia de rastreio

A HP é uma complicação progressiva da cirrose e as varizes e hemorragia hipertensiva são as suas consequências mais diretas. As varizes gastroesofágicas (VGE) são observadas em cerca de 50% dos doentes cirróticos e a sua presença correlaciona-se com a gravidade da doença e podendo estas, complicar com hemorragia hipertensiva, dependendo de fatores como o tamanho e forma das varizes ou mesmo do estadio da cirrose. Por esse motivo, doentes que possuem varizes com características de alto risco devem ser identificados com a maior brevidade, para que por forma a iniciar o tratamento médico profilático (profilaxia primária da hemorragia varicosa).³⁰

Até recentemente, as diretrizes clínicas recomendavam a realização de uma endoscopia digestiva alta (EDA) de rastreio de VGE de alto risco em todos os doentes cirróticos.^{10; 31} No entanto, este não deixa de ser um procedimento invasivo, dispendioso e não isento de riscos.

Como tal, com o objetivo de evitar o excesso de iatrogenia inerente aos procedimentos endoscópicos de rastreio, ao longo dos últimos anos vários estudos investigaram formas não invasivas de determinar a presença de HPCS e de varizes de alto risco, isto é, com necessidade de terapêutica profilática.

Estudos recentes avaliaram o valor preditivo da elastografia transitória, combinada ou não com a contagem plaquetária, para detetar a presença de varizes esofágicas em doentes com cirrose hepática, e foram propostos vários valores de *cut-off*.^{10; 30}

O consenso Baveno VI afirmou que doentes com DHCAc e EH <20 kPa e >150.000 plaquetas apresentam muito baixo risco (<5%) de varizes com necessidade terapêutica, podendo por isso, evitar a endoscopia de rastreio com segurança. (ver Fig. 2)¹⁰

No seguimento da publicação de Baveno VI, foram realizados inúmeros estudos com intuito de validar os seus critérios. Numa meta-análise de 28 estudos, os critérios foram totalmente validados com a obtenção de um valor preditivo negativo (VPN), na exclusão de varizes de alto risco, de 99%. Por outro lado, cerca de 16 estudos avaliaram os critérios alargados de Baveno VI. No entanto, verificou-se que estes classificaram um número significativo de doentes de forma errada, não cumprindo o *cut-off* de segurança mandatório [perda de <5% de doentes com varizes esofágicas (VE)]. Assim, devido a este desempenho subótimo, os critérios clássicos (e não os

alargados) de Baveno VI mantêm-se o padrão na identificação de doentes com DHCAc e muito baixa probabilidade de varizes de alto risco, ou seja, sem necessidade de rastreio endoscópico.³²

O consenso Baveno VII, trouxe ainda outras novidades, recomendando o tratamento da HPCS no momento do diagnóstico, em vez de esperar pelo desenvolvimento de varizes de alto risco para iniciar a profilaxia primária da HDA. Ou seja, passa a dar enfoque na prevenção da descompensação hepática, marcando uma mudança de paradigma na hepatologia clínica.⁴

Esta reunião definiu que a presença de HPCS deve agora ser avaliada com recurso a métodos não invasivos, ou quando disponível, através da medição do GPVH após o diagnóstico de DHCAc, de modo a iniciar precocemente a profilaxia primária com BBNS. Segundo Baveno VII, a sua utilização tem como intuito não só a prevenção de HDA hipertensiva, mas também a prevenção de uma primeira descompensação hepática, que mais comumente é a ascite.^{4; 17}

Baveno VII acrescentou também que os doentes não candidatos a terapêutica com BBNSs e com critérios para realização de uma EDA segundo Baveno VI (ou seja, plaquetas $\leq 150.000/\text{UI}$ ou $\text{EH} \geq 20 \text{ kPa}$) e elastografia esplénica $\leq 40 \text{ kPa}$, apresentam baixa probabilidade de varizes de alto risco e por isso este exame pode ser evitado. (Nível de evidência C.2, nova recomendação).⁴

Neste contexto clínico, surgiram também novas recomendações acerca do *follow-up*. As mesmas sugerem que devemos considerar repetir a endoscopia, de preferência após 1-2 anos, em doentes com DHCAc e a fazer terapêutica com BBNSs e sem HPCS evidente, ou seja, com uma rigidez hepática $< 25 \text{ kPa}$. Em caso de ausência de varizes, podemos considerar descontinuar o tratamento com BBNS. (Nível de evidência C.2, nova recomendação).

De salientar que, uma vez que a profilaxia primária com os BBNSs é agora indicada em todos os doentes com DHCAc e HPCS, os critérios de Baveno VI só podem ser aplicados no subgrupo de doentes com contraindicações ou intolerância aos BBNSs, nos quais a endoscopia será necessária, não só para rastreio, mas também como terapêutica endoscópica profilática primária.

3.3.4 Elastografia hepática e Elastografia esplénica

A avaliação da fibrose hepática e hipertensão portal através de métodos não invasivos é uma forma validada de diagnóstico e follow-up em doentes com DHC.

Recentemente, a medição da rigidez do baço através da elastografia esplénica (EE) foi provada como um marcador mais direto de HP, comparativamente à EH. A EE traduz o aumento da

congestão e pressão intra-esplénica devido à obstrução do fluxo esplénico, à hiperativação do tecido linfóide esplénico e aumento da angiogénese e fibrogénese pela HP. ²¹

Enquanto a EH tem principalmente em consideração o componente fixo da resistência intra-hepática, a EE reproduz de forma adicional o aumento do fluxo portal associado a uma circulação esplénica hiperdinâmica. Este facto torna a elastografia esplénica um método não invasivo sensível na avaliação da HPCS.

Um estudo realizado em 2017, de *Roccarina et al*, referiu que a incorporação da medição da rigidez do baço nos algoritmos diagnósticos com recurso a *softwares* validados e escalas de medição melhoradas poderia vir a aprimorar a abordagem diagnóstica não invasiva da HP nos 5 anos seguintes. ¹⁴

Em 2021, Baveno VII introduziu a EE como instrumento possível na identificação de HPCS e na avaliação de risco de HDA por VGE em doentes com hepatite B e C. Também recomendou que nos doentes que não preencham os critérios Baveno VI (ou seja, evicção de endoscopia se: EH <20 kPa e >150.000 plaquetas), podemos avaliar a rigidez esplénica, de modo a identificar aqueles com baixa probabilidade de varizes com risco hemorrágico (se EE ≤40 kPa) e assim com possibilidade de preferir a EDA. ⁴

A evidência nos últimos 10 anos demonstrou que a EE tem uma capacidade discriminatória de VGE de alto risco e de HPCS superior a outros métodos, como a EH. Além disso, contrariamente à EH, a EE tem a potencialidade de orientar e monitorizar a resposta terapêutica ^{33; 34}

Uma meta-análise, de 16 estudos, demonstrou que a EE tem uma sensibilidade e especificidade superior à EH no diagnóstico de VGE [EE: sensibilidade (S)- 0,88 / especificidade (E)- 0,78 vs. EH: S- 0,83/ E-0,66)]. ³⁵

A elastografia esplénica demonstrou-se um substituto valioso na avaliação de HP. Uma meta-análise de 9 estudos, de *Song et al.*, concluiu que a rigidez do baço medida com a EE tem boa correlação com o GPVH na deteção de HPCS (S:0,88 e E:0,92) e HP severa (S:0,92 e E:0,79). ³⁶

Inicialmente alguns estudos reportaram uma associação entre a presença de HPCS e valores de rigidez esplénica de 50 kPa. ³⁶ No entanto, evidências atuais demonstraram que valores mais baixos de rigidez esplénica, nomeadamente ≤41-46 kPa, permitem excluir a presença de hipertensão portal clinicamente significativa e de varizes com alto risco hemorrágico. ^{36; 37; 38}.

A EE revelou-se também um marcador direto de HPCS em indivíduos com DHC avançada relacionada a infeção por VHC e tratados com fármacos antivíricos de ação direta (AAD). ¹³

Adicionalmente, a EE contém informação prognóstica e ultrapassa a EH na predição de uma primeira hemorragia por varizes e prevê uma primeira descompensação clínica com mais precisão que a elastografia hepática.²¹

Em adição aos critérios definidos no consenso Baveno VI, certos estudos destacaram as vantagens da utilização da EE na proporção de pacientes que evitavam a endoscopia de rastreio com segurança. Um estudo de *Colecchia et al.*, realizado em 498 doentes com DHCAc, demonstrou que a combinação dos critérios de Baveno VI com o modelo de EE ≤ 46 kPa, teria evitado com segurança 37,4% das endoscopias, comparativamente a 16,5% utilizando unicamente os critérios de Baveno VI.³⁷ Além disso, nos doentes com cirrose associada a infeção pelo VHB tratados com fármacos antivíricos, as EDA evitadas passaram de 37% para 61,6% ao adicionar a medição da rigidez do baço (com recurso a EE de 50Hz) aos critérios de Baveno VI, com uma taxa de classificação incorreta <5%.³⁹

Na sequência da evidência pré-existente, as *guidelines* mais recentes concluíram que a medição da rigidez esplénica pode ser utilizada na DHCAc de etiologia vírica (seja por infeção do VHC não tratada ou do VHB não tratada/ tratada) para incluir ou descartar a presença de HPCS. Verifica-se nestes casos a presença de HPCS se rigidez baço >50kPa e exclui-se se a EE<21kPa.⁴

Em suma, as opções terapêuticas disponíveis para os doentes com DHCAc e HPCS são limitadas e por isso, existe uma necessidade clínica crescente no seu desenvolvimento. No entanto, os ensaios clínicos de novos tratamentos requerem a validação de valores de *outcomes* e, portanto, de formas de avaliação com fácil reprodutibilidade. Os procedimentos atuais para determinar a gravidade da HP na DHCAc, tais como o GPVH e a biopsia, são invasivos, caros e restritos a centros especializados, o que limita a sua utilização tanto na prática clínica como em ensaios clínicos. As medições não invasivas da EH e EE correlacionam-se bem com o GPVH e oferecem alternativas valiosas para a monitorização da HPCS. A EE consiste num substituto direto e dinâmico da HP com potencial de avaliar a sua evolução e por isso, pode ser uma ferramenta superior à EH para a monitorização da resposta terapêutica em ensaios clínicos.

As áreas de investigação futura neste campo incluem: uma validação adicional da EE em etiologias não víricas, validação do melhor *cut-off*, usando uma sonda de elastografia transitória específica (de 100 Hz), bem como a utilização de outros métodos (“*pointshear wave elastography*” e “*2D-shear wave elastography*”) na avaliação da DHCAc. (Nível de evidência B.2, nova recomendação).⁴

4 Vigilância da doença hepática crônica avançada

4.1 Abordagem da doença hepática crônica avançada após remoção/supressão do fator etiológico primário

A progressão da doença hepática difere de doente para doente e depende de cofatores capazes de acelerar ou retardar o processo fibrótico.

Entre os fatores que comprovadamente contribuem para acelerar a fibrose e consequentemente para a progressão significativa da DHC estão o consumo etílico crônico, diabetes e o excesso de peso/ obesidade. Por este motivo, recomenda-se a gestão destas problemáticas em todos os doentes hepáticos.⁴

A remoção/supressão do fator etiológico primário na DHC inclui a resposta virológica sustentada (RVS) nos doentes com infecção por VHC, a supressão do VHB (na ausência de coinfeção com o vírus da hepatite D), e a abstinência alcoólica em doentes com doença hepática alcoólica. (Nível de evidência A.1, nova recomendação).⁴

A remoção/supressão do fator etiológico primário da DHC potencia uma diminuição importante do GPVH e reduz substancialmente o risco de descompensação hepática, na maioria dos doentes. No entanto, atualmente ainda não foi estabelecido um valor ótimo de diminuição percentual/absoluta do GPVH, associado a redução de descompensações hepáticas após a remoção/supressão do fator etiológico primário em doentes com DHCac e HPCS. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).⁴

Do mesmo modo, sabe-se que a ausência/resolução da HPCS após a remoção/supressão do fator etiológico primário previne descompensações hepáticas futuras. (Nível de evidência B.1, recomendação alterada).⁴

Doentes com infecção por VHC (cirróticos ou não) devem realizar terapêutica anti-VHC, cujo objetivo principal é a erradicação do vírus do organismo. A cura da infecção é obtida em 99% dos doentes que atingem a resposta virológica sustentada, definida como RNA-VHC indetetável 3 meses após o término da terapêutica. Os doentes com cirrose e cura da hepatite C apresentam uma progressão mais lenta da doença, embora mantenham o risco de complicações. Logo, todos os doentes com DHC compensada e sem contraindicações devem ser considerados para tratamento.⁴⁰

Um estudo retrospectivo português, de *Pereira Guedes et al.*, avaliou um total de 237 doentes com hepatite C crônica com cirrose ou fibrose avançada, que iniciaram tratamento com

antivíricos de ação direta (AAD) de 2015 a 2017. Dos doentes que mantiveram a terapêutica, cerca de 97.8% atingiu a RVS. Cerca de 67.2% dos doentes curados eram cirróticos (64.2% *Child-Pugh A* e 3.1 % *Child-Pugh B*), com um *follow-up* médio de 28 meses. A incidência de manifestações de descompensação hepática e de CHC foi de 25/1000 pessoas-ano e 11.6/1000 pessoas-ano, respetivamente. Os resultados deste estudo revelaram que a RVS se associa a uma melhoria significativa na função hepática, à redução da progressão da fibrose e de cirrose hepática, à diminuição do risco de CHC (não o eliminando) e a menos complicações cirróticas. Neste estudo verificou-se ainda, um aumento sustentado dos valores plaquetários séricos em 2 anos de *follow-up*. Demonstrou também que a história de descompensação hepática prévia, bem como os níveis basais de plaquetas e albumina sérica pré-tratamento associavam-se à ocorrência de eventos hepáticos adversos após o fim dos AAD. Houve de facto uma redução na morbimortalidade relacionada à doença hepática nos doentes com RVS, corroborando os benefícios a longo prazo do tratamento com antivíricos de ação direta.⁴¹

A reunião de Baveno VII sugere que na ausência de cofatores, doentes com infeção por VHC e RVS que mostram consistentemente valores de rigidez hepática <12kPa e plaquetas >150.000/uL, não necessitam de vigilância de HP (nomeadamente com EH e EDA), dado que não têm HPCS e, portanto, apresentam um risco de descompensação hepática negligenciável. No entanto, estes doentes devem manter o rastreio de CHC. Estas recomendações salientaram ainda que os critérios de Baveno VI (EH <20 kPa e plaquetas >150x10⁹/L) podem ser utilizados para exclusão de varizes de alto risco em doentes com DHCAc de etiologia vírica (VHC e VHB) que consigam obter uma RVS e supressão vírica, respetivamente. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).

Uma análise retrospectiva de *Vutien et al.* demonstrou que, após 27.3 meses, o aumento do risco de descompensação hepática ocorreu apenas para valores de rigidez hepática >20kPa após uma RVS (*HR* ajustado 3,85 vs. ≤12,5 kPa). Adicionalmente, este valor associou-se a um aumento do risco de morte, à necessidade de transplante hepático e a carcinoma hepatocelular.⁴² Além disso, um estudo prospetivo de coorte, de *Pons et al.*, mostrou que uma rigidez hepática ≥20 kPa e sem melhoria durante o *follow-up*, associava-se a um risco 40 vezes superior de descompensação hepática.⁴³

Um outro estudo retrospectivo de coorte português, de *Piedade et al.*, mostrou uma redução da rigidez hepática ≥20% após uma resposta virológica sustentada e também, uma diminuição do risco de eventos hepáticos adversos e morte subsequentes.⁴⁴

No entanto, existe uma proporção de doentes que permanecem descompensados apesar de uma intervenção eficaz (ex.: cura de infeção por VHC). As taxas de descompensação em doentes

com DHCAc e RVS são de 0,34/100 doentes-ano. Este facto pode ser causado por certos fatores imprevisíveis como por exemplo, a *compliance* do doente ou o consumo etílico concomitante.^{43; 45}

O papel dos métodos não invasivos após uma supressão vírica adequada na infeção por VHB também tem sido alvo de estudo nos últimos anos.

Um estudo prospetivo de coorte, *Kim et al.*, avaliou as alterações na rigidez hepática em 103 doentes com DHCAc de etiologia vírica (VHB), 6 meses após o início de terapêutica antivírica e utilizou o limiar de 11,6 kPa como valor “*baseline*” e de *follow-up*. Neste estudo foi verificado que doentes com valores $\geq 11,6$ kPa, ou aqueles com valores prévios $< 11,6$ kPa e que passaram para valores superiores após a terapêutica, apresentaram maior risco de eventos hepáticos, comparativamente àqueles que exibiram valores consistentemente baixos/decrescentes durante o *follow-up*.⁴⁶

Um estudo de *Manolakopoulos et al.*, avaliou o GPVH após 12 meses de tratamento com lamivudina em monoterapia, em 19 pacientes com hepatite B crónica e verificou uma diminuição no GPVH de 14,4 para 12,4 mmHg, sendo que apenas constatou o aumento neste gradiente num único doente. O GPVH sofreu uma diminuição $> 20\%$ ou foi inferior ao limiar de 12 mmHg em 10 de 13 doentes com valores iniciais de GPVH ≥ 12 mm Hg. Adicionalmente, 74% dos doentes com cirrose compensada e hepatite B crónica mostraram uma regressão da doença para estadios não cirróticos, após um tratamento com duração superior a 5 anos. Apenas 1% dos doentes sem cirrose, aquando do início da terapêutica antivírica progrediram para cirrose. De destacar que os doentes com cirrose no final da terapêutica de longo-prazo tinham valores de índice de massa corporal (IMC) consideravelmente mais elevados e uma prevalência de obesidade quatro vezes superior, o que corrobora a importância dos cofatores neste contexto clínico.⁴⁷

Concluindo, existe uma vasta evidência acerca do impacto das terapêuticas etiológicas na diminuição do risco de descompensação. O impacto das mesmas parece ser particularmente mais elevado nas etiologias cujo fator causal (replicação do VHB, infeção por VHC ou consumo etílico) é inteiramente removido. No entanto, nos doentes que já progrediram para HPCS, as terapêuticas etiológicas específicas ainda apresentam importantes limitações na regressão da hipertensão portal clinicamente significativa e na prevenção de uma descompensação hepática.

4.2 Terapêuticas não-etiológicas no decurso da Doença Hepática Crónica

4.2.1 Estatinas

Até recentemente, a DHC (especialmente se avançada) era considerada uma contraindicação relativa à utilização de estatinas, especialmente pelo seu efeito hepatotóxico.⁴⁵ Todavia, um número crescente de estudos experimentais constatou que estes fármacos apresentam efeitos benéficos na doença hepática crónica.⁴⁸

As estatinas atuam inibindo a atividade da HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase), levando à inibição da génese de colesterol e na diminuição dos seus níveis séricos. Os efeitos benéficos demonstrados pelas estatinas na DHC foram associados a uma diminuição da inflamação hepática, com redução da fibrogénese e disfunção endotelial sinusoidal subjacente a esta doença. Desta forma permitem a melhoria da função hepática e da hipertensão portal e, conseqüentemente, ajudam na prevenção da ACLF (*Acute-on-Chronic Liver Failure*), de carcinoma hepatocelular e de cirrose de qualquer etiologia.⁴⁹

Por estes motivos e pelo facto de melhorarem a sobrevida global, as novas *guidelines* incentivam a sua utilização em doentes cirróticos e a sua aprovação como indicação formal.⁴

Um ensaio clínico randomizado, *Abraldes et al.*, em 59 pacientes com hipertensão portal (GPVH ≥ 12 mm Hg; n=55 elegíveis; 38% com DHCAC) demonstrou uma redução significativa no gradiente após um mês de terapêutica com sinvastatina 40 mg/dia, tanto em doentes compensados como em doentes descompensados, com ou sem terapêutica com BBNSs concomitante.⁵⁰ Um outro estudo controlado e randomizado estimou que doentes medicados com sinvastatina 40 mg/dia durante 3 meses, apresentaram uma maior redução nos valores do GPVH comparativamente aos placebos.⁵¹

O estudo randomizado de *Bishnu et al.*, realizado em 23 doentes, por sua vez, verificou que a associação de atorvastatina 20 mg/dia e propranolol era mais vantajosa comparativamente à utilização isolada de propranolol, após 30 dias de tratamento. Os doentes sujeitos a esta associação obtiveram uma diminuição no GPVH mais pronunciada do que aqueles medicados apenas com betabloqueadores não seletivos. Este facto confirmou que há sinergismo entre estatinas e o propranolol na redução da pressão portal.⁵²

Por outro lado, doentes com cirrose *Child-Pugh B* e *C*, devem utilizar estatinas numa dose mais baixa (sinvastatina, máximo de 20 mg/dia) e devem ser seguidos regularmente para avaliar a toxicidade muscular e hepática, inerente às estatinas. (A.1). O benefício destes fármacos ainda não

foi provado na cirrose Child-Pugh C, e por isso, a sua utilização deve ser mais restritiva nestes doentes. (Nível de evidência D.1, recomendação alterada). ⁴

4.2.2 Outras terapêuticas potenciais

Existem outras terapêuticas médicas com potencial para prevenir uma primeira descompensação hepática, particularmente através da diminuição da pressão portal e/ou da inflamação sistémica.

Recentemente, a evidência científica tem demonstrado que a administração de albumina de longa duração (ALD) na cirrose melhora a sobrevida em doentes não transplantados, previne complicações cirróticas, diminui o número de hospitalizações e facilita a gestão da ascite. (Nível de evidência B.2, nova recomendação). ⁴

Num estudo multicêntrico randomizado denominado *ANSWER* (“*Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis*”), 431 doentes com ascite não complicada e persistente (apesar do uso de diuréticos) foram distribuídos aleatoriamente para receber tratamento médico padrão (TMP) ou TMP e albumina (40g, 2 vezes/semana durante 2 semanas e depois 40g/semana), durante 18 meses. Os doentes que receberam TMP e albumina apresentaram uma sobrevida global significativamente mais elevada (77%) em relação aos que receberam apenas o TMP (66%) com consequente menor risco de mortalidade no primeiro grupo de doentes. Também a necessidade de paracentese foi inferior e a incidência de ascite refratária diminuiu cerca de 50% no grupo de doentes que administrou também a ALD. A incidência cumulativa de complicações cirróticas incluindo a peritonite bacteriana espontânea (PBE) e outras infeções, episódios de disfunção renal (com creatinina >1.5 mg/dL), síndrome hepatorenal e encefalopatia hepática severa (grau III/IV) reduziu em 27%-70% neste mesmo grupo de doentes. ⁵³

Consequentemente, houve uma diminuição do número de hospitalizações por patologia hepática e por isso a utilização da ALD foi também estimada como uma medida custo-efetiva. No entanto, são necessários mais estudos e ensaios clínicos para uma recomendação formal da sua utilização.

Por outro lado, a administração de albumina de curta duração é indicada na PBE, em paracenteses de grande volume (A.1), na lesão renal aguda (LRA) >estadio 1A (C.1) e combinada com terlipressina na síndrome hepatorenal. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).

Outras abordagens terapêuticas têm vindo a demonstrar-se interessantes na prevenção de uma primeira descompensação, nomeadamente a profilaxia antibiótica, a utilização de aspirina e de rifaximina. As novas recomendações, segundo Baveno VII destas terapêuticas são as seguintes:

- Recomenda-se a profilaxia antibiótica primária em doentes selecionados, como por exemplo, com hemorragia gastrointestinal, cirrose *Child-Pugh C* com líquido ascítico com poucas proteínas e com alto risco de PBE. (B.1).

- A profilaxia antibiótica secundária é indicada em doentes com PBE prévia. (A.1).

- A aspirina, por sua vez, demonstrou reduzir o risco de CHC, complicações hepáticas e morte, e a sua utilização não deve ser desencorajada nos doentes cirróticos. (B.2).

- A rifaximina é indicada como profilaxia secundária de encefalopatia hepática. (A.1) e deve ser considerada como profilaxia de encefalopatia hepática evidente em doentes com ECH prévia já submetidos a TIPS eletiva. (B.2). No entanto, este antibiótico não está indicado em mais nenhuma situação, sem ser nas situações supracitadas (incluindo profilaxia primária/secundária de PBE). (C.1)

5 Implicações clínicas

5.1 Prevenção da primeira descompensação

A cirrose compensada é definida como a ausência de complicações clínicas, seja no presente como no passado. Esta entidade clínica pode ser dividida em 2 estadios tendo em consideração a presença de HPCS: um estadio sem HPCS e outro com HPCS (com ou sem varizes). Como supramencionado, a progressão da doença hepática para DHCAC ocorre em paralelo com um aumento do GPVH e doentes com valores iguais ou superiores a 10 mmHg, ou seja, com HPCS, podem desenvolver complicações clínicas cirróticas com maior probabilidade.⁵⁴

O principal objetivo do tratamento da DHCAC é impedir o desenvolvimento de complicações clínicas que definam uma descompensação.

No consenso Baveno VII, o conceito de descompensação foi definido como a presença de ascite clinicamente significativa (ou derrame pleural com aumento do gradiente albumina soro-ascítico [$>1,1$ g/dl]), de encefalopatia hepática (*West Haven* grau $\geq$ II) e de HDA por varizes. (B.1). No entanto, não existe evidência suficiente que considere como uma descompensação a presença de ascite de pequeno volume detetada apenas por exames imagiológicos, de encefalopatia hepática ligeira e/ou de hemorragia por gastropatia hipertensiva portal (GHP) oculta. (Nível de evidência D.1, nova recomendação).⁴

A complicação clínica mais frequente numa primeira descompensação é a ascite, seguida de hemorragia digestiva varicosa e encefalopatia hepática. Quando estas surgem, marcam a transição de uma cirrose compensada para descompensada e conferem inevitavelmente um maior risco de mortalidade (risco que aumenta de 14% para 93% em 20 anos). Este conceito é particularmente importante, já que reconhece que geralmente a morte num doente com DHCAc é precedida de uma descompensação hepática, ou seja, apesar do risco de mortalidade após 20 anos de *follow-up* ser 63%, nos doentes que permanecem compensados, este risco é dogmaticamente mais baixo. ^{4; 55; 45}

Uma descompensação hepática pode ser precipitada pela sobreposição aguda de hepatite alcoólica, hepatite tóxica, hepatite vírica (vírus da hepatite E e A) ou por *flares* de infeção por VHB num doente com DHC previamente estabelecida (Nível de evidência A.1, nova recomendação).

As infeções bacterianas, por sua vez, são frequentes em doentes com DHCAc e HPCS e podem, do mesmo modo, levar a descompensação hepática e consequentemente, afetar negativamente a história natural da doença. Outros fatores, como o carcinoma hepatocelular e as cirurgias *major* também podem precipitar uma descompensação em doentes com HPCS. (Nível de evidência B.1, nova recomendação). ⁴

Uma vez ocorrida a primeira descompensação, o papel da terapêutica visa diminuir o risco de mortalidade através da prevenção de descompensações adicionais e de ACLF. Esta prevenção é especialmente relevante em doentes com HPCS e/ou VGE devido ao seu maior risco de descompensação hepática. (Nível de evidência B.1, nova recomendação). ^{4;56}

Apesar dos estudos e avanços importantes dos últimos anos, as terapêuticas modificadoras de doença da atualidade nomeadamente, os BBNSs, as estatinas, os anticoagulantes, a antibioterapia, o transplante de microbiota, a administração albumina de longa-duração e o TIPS, apresentam algumas limitações na sua eficácia e ainda não existe nenhum tratamento considerado “ideal” na prevenção de descompensações futuras. ⁴⁵

As novas *guidelines*, afirmaram uma mudança no tratamento da HP, que passou de uma visão centrada na prevenção da hemorragia digestiva alta e das suas recidivas para uma visão muito mais abrangente. Esta nova visão atende que em vez de aguardar o desenvolvimento de varizes gastroesofágicas (de alto risco) para iniciar a profilaxia hemorrágica, esta deve ser iniciada logo no momento do diagnóstico de HPCS. ^{4; 45; 57}

Esta mudança de paradigma na hepatologia clínica surgiu graças ao estudo *PREDESCI*, um estudo multicêntrico e randomizado, duplamente cego e controlado por placebo. Este estudo

demonstrou que os doentes com DHCAc e HPCS sem varizes ou presença de varizes de pequenas dimensões tratados com BBNSs, apresentaram taxas de descompensação clínica significativamente mais baixas comparativamente aos placebos (de 27% a 17% num seguimento mediano de 37 meses: *HR* de 0,51; IC de 95%: 0,26-0,97). O principal impacto da utilização de BBNSs foi uma redução na incidência de ascite de 20% para 9%.^{21, 54}

Por este facto, as recomendações Baveno foram redefinidas, e presentemente, os BBNSs devem ser considerados na prevenção de descompensação hepática em todos os doentes com DHCAc e HPCS (Nível de evidência B.1, nova recomendação), independentemente da presença de varizes, com preferência pelo carvedilol que é o fármaco mais eficaz na redução do GPVH (Nível de evidência A.1, recomendação alterada).⁴

O carvedilol, comparativamente aos BBNSs convencionais (propanolol e nadolol), possui melhor tolerância e efeitos vasodilatadores anti-alfa adrenérgicos intrínsecos que contribuem para o seu maior efeito na redução da pressão portal com aumento da vasodilatação periférica e diminuição da resistência vascular periférica. Adicionalmente, a sua utilização demonstrou melhorar a sobrevida comparativamente aos doentes com HPCS compensados sem qualquer terapêutica ativa (Nível de evidência B.1, recomendação alterada).⁴

Nos doentes com contraindicações ou intolerância a BBNSs e varizes de alto risco concomitantemente, recomenda-se a laqueação elástica para prevenir o primeiro episódio de HDA por varizes. (Nível de evidência A.1, recomendação alterada).

Não há evidência de que as terapêuticas endoscópicas (laqueação elástica ou cola) previnam a ascite ou a encefalopatia hepática (D.1), logo doentes com DHCAc e medicados profilaticamente com BBNSs, não necessitam de endoscopia de rastreio (para detetar varizes), uma vez que este exame não mudará a abordagem nestes doentes (Nível de evidência B.2, nova recomendação).

O momento de ocorrência da primeira descompensação hepática marca, de facto, um momento crítico na história natural da doença hepática crónica avançada. Porém, a morbimortalidade relacionada com a cirrose pode ser marcadamente reduzida ao atrasar ou mesmo impedir que haja esta primeira descompensação. Os BBNSs têm vindo a demonstrar cada vez mais relevância neste contexto clínico e são atualmente indicados como terapêutica profilática de descompensação hepática em todos os doentes com DHCAc e HPCS, preferencialmente com carvedilol.

5.2 Episódio agudo de hemorragia digestiva alta por varizes

O episódio agudo de HDA por varizes é uma complicação da HPCS potencialmente fatal, e representa um problema de saúde populacional e económico major. O motor da hemorragia hipertensiva aguda, são as varizes esofágicas (VE), que representam uma das causas mais comuns de hemorragia digestiva alta aguda em todo o mundo.⁵⁸

No mundo ocidental, a cirrose é a principal responsável pelo desenvolvimento de VE. Aproximadamente 85% dos doentes cirróticos desenvolvem VE em alguma altura da sua vida. Na DHCAc, a taxa anual de desenvolvimento de VE é de 7-8%. Por outro lado, a progressão de varizes de pequeno para grande calibre ocorre a uma taxa de 10%-12% ao ano, sendo a cirrose descompensada um preditor independente desta progressão. Além disso, um terço dos doentes com VE tem um episódio agudo de HDA.^{18; 54}

O controlo da hemorragia digestiva alta aguda por varizes divide-se em três fases: o controlo geral inicial, o qual inclui a ressuscitação hemodinâmica, a proteção da via aérea e a prevenção de potenciais complicações como a infeção; a terapêutica primária que engloba os fármacos vasoconstritores e o tratamento endoscópico; e a eventual necessidade de uma terapêutica de resgate, para doentes com falência terapêutica endoscópica e farmacológica, que passa pela colocação urgente de um shunt transjugular intrahepático portossistémico (TIPS) nas primeiras 72 horas (ver figura 3).

5.2.1 Ressuscitação hemodinâmica

As VGE normalmente apresentam um curso assintomático até à sua rutura. Quando rompem apresentam-se com hemorragia severa caracterizada por hematémeses e/ou melenas, anemia severa, ou mesmo perda de consciência. Este estado representa uma emergência médica e requer uma intervenção imediata numa unidade de cuidados adequada (como as unidades de cuidados intensivos ou intermédios).^{10; 58}

A ressuscitação hemodinâmica permite preservar a perfusão tecidual, restituir o volume do doente e prevenir a falência orgânica, pelo que deve ser iniciada com brevidade de modo a restaurar e manter a estabilidade hemodinâmica. A transfusão de eritrócitos pode ser um passo fundamental necessário à estabilidade hemodinâmica do doente e deve ser realizada de forma conservadora, com um nível de hemoglobina-alvo de 7-8 g/dl. No entanto, a política de transfusão

não se rege apenas nestes valores, mas envolve outros fatores, como a presença de doenças cardiovasculares, a idade, o estado hemodinâmico e a hemorragia contínua. Estes conceitos e perspectivas foram apresentados na reunião Baveno V em 2010 e até hoje se mantêm.³¹

Até à data, inúmeros estudos têm sido realizados no âmbito da ressuscitação hemodinâmica no episódio aguda de HDA por varizes com surgimento de novas diretrizes, em Baveno VII acerca desta temática.

Relativamente à proteção da via aérea, Baveno VII recomenda a intubação dos doentes com alteração do estado de consciência ou com hematêmeses ativas antes da realização da EDA (D.1), não devendo esta ser realizada de forma rotineira na prática clínica. A extubação, por sua vez, deve ser efetuada o mais rapidamente possível pós-endoscopia pelo risco de infecção respiratória associado. A manipulação da via aérea com sonda nasogástrica, também deve ser realizada com precaução, pelo mesmo risco. (Nível de evidência D.2, nova recomendação).

Outra nova orientação que deve passar a ser seguida na prática clínica é a realização, em momento oportuno, de exames imagiológicos abdominais como a tomografia computadorizada ou ressonância magnética, preferencialmente com contraste para exclusão de trombose venosa esplâncnica, CHC e para mapear os vasos colaterais porto-sistêmicos. (Nível de evidência D.1, nova recomendação).

Não é recomendada a transfusão de plasma fresco congelado na hemorragia aguda por varizes, em virtude de poder provocar sobrecarga de volume e agravamento da HP, bem como não corrige a coagulopatia. (B.1). Também não está recomendada a utilização de fator VIIa e ácido tranexâmico. (A.1). No episódio agudo de hemorragia digestiva alta, a anticoagulação, por sua vez, deve ser suspensa temporariamente, durante um período que deve ser ponderado caso-a-caso (Nível de evidência D.2, nova recomendação).

De salientar que na HDA aguda por doença hepática crónica avançada, os testes de coagulação como o tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, não refletem a coagulopatia associada. (Nível de evidência B.1, recomendação alterada).⁴ Deve ser tido ainda em consideração que a realização de exames e terapêuticas, como a correção da coagulopatia, não devem atrasar a administração da terapêutica médica e endoscópica efetiva na HDA.

5.2.2 Terapêutica médica

A hemorragia por varizes é devida à hipertensão portal, logo, o objetivo principal do tratamento médico na abordagem do episódio agudo por HDA deve centrar-se na redução da pressão portal em vez de corrigir a coagulopatia. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).

Existem alguns fármacos vasoativos com papel relevante na diminuição da pressão sanguínea portal através da vasoconstrição do território esplâncnico. De acordo com Baveno VII, em caso de suspeita de HDA por varizes, devemos iniciar o mais rapidamente possível fármacos vasoativos (terlipressina, somatostatina, octreótido) e mantê-los durante 2-5 dias (Nível de evidência A.1, recomendação alterada), ligeiramente diferente de Baveno VI que recomendava que o tratamento deveria ser utilizado em combinação com a terapêutica endoscópica e com uma duração até 5 dias.^{4; 10}

Uma revisão sistemática e meta-análise, *Huaringa-Marcelo et al.*, avaliou a eficácia e segurança dos fármacos vasoativos na hemorragia aguda por varizes e verificou que estes superam qualquer outra terapêutica vasoativa em aspetos como a mortalidade global e intra-hospitalar, o controlo hemorrágico de varizes e re-sangramento e a necessidade de transfusão sanguínea. Concluiu também que o octreótido apresenta uma eficácia semelhante à terlipressina e outros agentes, no entanto tem menos efeitos secundários.⁵⁹

As novas *guidelines* referem que, em doentes sob terlipressina, devemos monitorizar os níveis de sódio, particularmente aqueles com uma função hepática preservada, uma vez que podem desenvolver hiponatremia. (Nível de evidência B.1, recomendação inalterada).³¹

Outros fatores, como a desnutrição, aumentam o risco de efeitos adversos em doentes com cirrose e hemorragia digestiva aguda por VGE. Por este motivo, a nutrição oral deve ser reiniciada o mais rapidamente possível. (Nível de evidência D.2, nova recomendação).⁴

Doentes com DHC avançada que se apresentam com HDA aguda por varizes estão mais predispostos a infeções bacterianas, particularmente infeções do foro respiratório. Por sua vez, as infeções bacterianas aumentam o risco de re-sangramento e de mortalidade no geral.⁵⁸

Tendo em consideração o risco infeccioso acrescido em doentes com cirrose e HDA aguda hipertensiva, a profilaxia antibiótica constitui parte integrante da terapêutica médica e deve ser instituída logo na admissão.^{10;31} Na cirrose compensada (*Child-Pugh A*), o risco de infeção bacteriana e mortalidade é muito baixo e o papel da profilaxia antibiótica neste subgrupo de

doentes ainda não está bem estabelecido, pelo que são necessários mais estudos neste domínio que avaliem se a profilaxia pode ser evitada nestes doentes.¹⁰

Num estudo multicêntrico de coorte, *Lee et al.*, doentes receberam profilaxia antibiótica. Apesar da profilaxia, cerca de 14% dos doentes desenvolveram uma infeção bacteriana em 14 dias, sendo que mais de 50% das infeções eram do foro respiratório. Este estudo demonstrou ainda que uma elevada proporção das infeções foi provocada por microrganismos resistentes à antibioterapia recomendada (cefalosporinas de 3ª geração e fluorquinolonas).⁶⁰

O estudo controlado randomizado (n=111), *Fernandez et al.*, demonstrou uma superioridade das cefalosporinas de 3ª geração em relação às fluoroquinolonas na profilaxia de infeção bacteriana. A ceftriaxona intravenosa foi significativamente melhor que a norfloxacin na prevenção de infeções bacterianas, bacteriemia, PBE em doentes com DHCAc e de hemorragia por VGE (11% vs. 33%, P = 0,003; 11% vs. 26%, P = 0,03; e 2% vs. 12%, P = 0,03, respetivamente).⁶¹

Portanto, a antibioterapia com ceftriaxona intravenosa 1 g/24h deve ser considerada como primeira linha em doentes com cirrose avançada (A.1) particularmente em ambientes hospitalares de elevada prevalência de infeções bacterianas resistentes a quinolonas e em doentes com profilaxia prévia com quinolonas (e sempre de acordo com os padrões de resistência e políticas antimicrobianas locais). (Nível de evidência D.2, recomendação alterada).

Alguns estudos indicam uma maior probabilidade de ECH e menor sobrevida nos doentes com DHC parenquimatosa sob inibidores da bomba de protões (IBP).^{62, 63} Por este motivo, quando iniciados antes da EDA, estes fármacos devem ser interrompidos imediatamente após o procedimento, a não ser que haja uma indicação formal para a sua toma. (Nível de evidência D.2, nova recomendação).

Eventualmente, há casos em que a terapêutica médica falha e/ou não é suficiente para controlar a hemorragia ou evitar uma nova recidiva. A falência terapêutica de 5 dias define-se, quer pela ausência de controlo hemorrágico, quer pela recidiva hemorrágica nos primeiros 5 dias. (Nível de evidência D.1, recomendação alterada).⁴

5.2.3 Timing da endoscopia digestiva alta e tratamentos endoscópicos

Após a ressuscitação hemodinâmica, doentes com suspeita de episódio agudo de HDA por varizes devem ser submetidos a EDA em 12 horas pós-apresentação (B.1), sendo que no caso de instabilidade hemodinâmica, a endoscopia deve ser realizada o mais rapidamente possível. (Nível de evidência D.1, recomendação alterada). (figura 3)

Uma revisão sistemática/meta-análise, de *Bai et al.*, comparou os *outcomes* da endoscopia precoce (<12horas) versus da endoscopia tardia (>12horas) em 2824 doentes com DHCAc e hemorragia aguda por varizes gastroesofágicas e concluiu que a mortalidade geral foi significativamente mais baixa nos doentes submetidos a endoscopia precoce.⁶⁴

De acordo com a *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), o timing da endoscopia não deve ser influenciado pelos valores do INR no momento da apresentação.⁶⁵

À semelhança de Baveno VI, Baveno VII manteve que, na ausência de contraindicações (ex.: prolongamento do intervalo QT), deve ser considerada a infusão pré-endoscópica de eritromicina (250 mg IV, 30-120 minutos antes da endoscopia), como pró-cinético, de forma a melhorar a qualidade da visualização durante a endoscopia.

Outras recomendações relevantes não se alteraram no tocante à reunião de 2015. A terapêutica endoscópica, a laqueação elástica e os adesivos tissulares mantêm-se a terapêutica de escolha, dependendo da tipologia das varizes. A terapêutica recomendada e preferida na hemorragia por VE continua a ser a laqueação elástica. Por outro lado, os adesivos (n-butil-cianoacrilato /trombina) são reservados para varizes gástricas isoladas e varizes gastroesofágicas tipo 2 (varizes que se estendem do esófago em direção ao fundo gástrico), sendo que ambos os procedimentos podem ser utilizados na hemorragia por VGE tipo 1 (varizes esofágicas que se estendem ao longo da pequena curvatura).^{4; 10}

A laqueação elástica demonstra-se eficaz no controlo da hemorragia varicosa ativa em aproximadamente 90% dos casos.⁶⁶ Vários ensaios clínicos randomizados compararam a sua eficácia com a escleroterapia e uma meta-análise verificou que a laqueação foi superior à escleroterapia em termos de re-sangramento, complicações e erradicação de varizes, mas sem diferenças significativas na mortalidade.⁶⁷ As suas principais complicações incluem disfagia transitória, dor retrosternal, hemorragia, estenose esofágica, ulcerações esofágicas, perfuração esofágica e infeção.⁵⁸

Num outro ensaio com doentes cirróticos e hemorragia aguda hipertensiva, foi comparada a aplicação precoce (às 2h) de pó hemostático/*hemospray* com a endoscopia precoce (12-24 h) e os autores demonstraram uma melhoria significativa da hemóstase com o *hemospray*. Contudo, por falta de evidência o pó hemostático ainda não é recomendado como terapêutica endoscópica de primeira linha na hemorragia hipertensiva por varizes. (Nível de evidência D.1, nova recomendação).⁴

A estratificação de risco e a indicação de TIPS preemptivo foi a principal recomendação nos últimos anos no algoritmo terapêutico de doentes com hemorragia digestiva aguda varicosa. (Fig.3).

Na hemorragia digestiva hipertensiva, o TIPS preemptivo com stent revestido de politetrafluoroetileno (PTFE) é indicado após uma EDA eficaz em 72 horas (idealmente antes das 24 horas), em doentes com VE/ VGE do tipo 1 ou 2 com um ou mais dos seguintes critérios: *Child-Pugh C* <14 pontos; *Child-Pugh B* >7 com hemorragia ativa na EDA inicial; *Child-Pugh B* >7 e com GPVH >20mmHg à data da hemorragia. (Nível de evidência A.1, recomendação alterada). A ACLF, ECH e hiperbilirrubinemia não devem ser consideradas contraindicações ao TIPS preemptivo. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).

Uma meta-análise, *Fortune et al.*, demonstrou que os doentes com *Child-Pugh B* >7 e *C* ≤ 13 pontos e hemorragia varicosa ativa na EDA apresentam piores *outcomes*, e por isso, podem beneficiar da colocação de um TIPS preemptivo.⁶⁸

A não ser que esteja previsto um transplante hepático a curto prazo, o TIPS pode ser uma conduta fútil se *Child-Pugh C* ≥ 14 pontos, *Model For End-Stage Liver Disease (MELD)* >30 ou lactatos >12mmol/L (B.1), e por isso a decisão da sua realização deve ser analisada caso-a-caso. (Nível de evidência D.1, nova recomendação).

Nos casos de HDA aguda por VGE não controlada e refratária ao tratamento farmacológico e endoscópico, pode ser considerado um TIPS de resgate para controlo hemorrágico.⁴

Num estudo retrospectivo, *Maimone et al.*, o TIPS falhou em 16% dos 144 doentes com hemorragia por VE refratária. Em 6 semanas e 12 meses, as taxas de mortalidade foram de 36% e de 2%, respetivamente, porquanto a taxa de mortalidade nos doentes com *Child-Pugh* ≥ 13 foi de 100%. Estes resultados confirmaram que, nos doentes com HDA não controlada com tratamento médico/endoscópico, deve ser considerada uma intervenção urgente com TIPS de resgate.⁶⁹

Na hemorragia não controlada com as restantes terapêuticas, devemos considerar o tamponamento com balão ou stents metálicos autoexpansíveis como tratamento ponte até um

tratamento definitivo com TIPS, sendo que os stents são tão eficazes como o balão e são uma opção mais segura.

Novas discussões terapêuticas foram consideradas como possíveis em Baveno VII. Doentes com varizes gastroesofágicas tipo 2, varizes gástricas isoladas tipo 1 (localizadas no fundo) e varizes ectópicas, podem ter como alternativa a BRTO (*Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration*) em relação ao tratamento endoscópico ou ao TIPS, desde que seja tecnicamente e localmente viável.^{4; 70} O TIPS pode ser combinado com a embolização para controlo hemorrágico ou para reduzir o risco de recorrência de hemorragia por varizes gástricas ou ectópicas, particularmente nos casos em que, apesar de uma diminuição do gradiente de pressão porto-sistémico, o fluxo portal permanece desviado para vasos colaterais. (Nível de evidência D.2, nova recomendação).

Na hemorragia hipertensiva aguda, o sangue do trato gastrointestinal deve ser rapidamente removido como forma de prevenção de encefalopatia hepática (B.1) e por isso, os doentes que se apresentam com hemorragia e ECH concomitante, devem ser tratados com lactulose (oral ou enemas). (Nível de evidência D.1, nova recomendação).

Em suma, a correta abordagem e follow-up do doente na suspeita de HDA aguda por VGE é crucial e existem 4 pontos chave a reter, nomeadamente a importância da ressuscitação hemodinâmica e de uma endoscopia precoce (em 12h) no sucesso da abordagem diagnóstica e terapêutica, a administração de profilaxia antibiótica logo à admissão e o início fármacos vasoativos o mais cedo possível, devendo continuá-los por 2-5 dias.

6 Prevenção de descompensações futuras

A descompensação da cirrose pode ter 2 formas de apresentação, a crónica ou a aguda. Geralmente, as primeiras descompensações manifestam-se de forma crónica, enquanto as descompensações subsequentes, tendencialmente se apresentam como episódios agudos (como a ACLF).⁷¹

As descompensações cirróticas subsequentes constituem um estadio prognóstico associado a maior morbimortalidade que uma primeira descompensação e por isso a sua prevenção assume um papel essencial na melhoria dos *outcomes* da doença hepática crónica descompensada.

Uma novidade de Baveno VII foi o conceito de descompensação futura na cirrose. Esta é definida pelos seguintes eventos específicos:

- a)** 2º evento de descompensação associado a HP (ascite, HDA por varizes, ECH) e/ou icterícia.
- b)** Hemorragia por varizes recorrente; ascite recorrente (≥ 3 paracenteses de grande volume num ano); ECH recorrente; PBE e/ou SHR-LRA.
- c)** Desenvolvimento de ascite, ECH ou icterícia após recuperação de um 1º evento de hemorragia por varizes.

6.1 Se ascite

As novas *guidelines* recomendam a colocação de shunt transjugular intrahepático portossistémico se ocorrer a presença da ascite recorrente (ou seja, se ≥ 3 paracenteses de grande volume num ano) independentemente da presença /ausência de varizes ou história de hemorragia digestiva por varizes. (Nível de evidência A.1, nova recomendação).

De acordo com Baveno VII, a abordagem preventiva de descompensações futuras nos doentes com DHC varia consoante alguns aspetos. Por exemplo, doentes que se apresentem com ascite e varizes de baixo risco ($< 5\text{mm}$, não *Child-Pugh C* ou sem sinais de alarme) podem ser tratados com BBNSs para prevenção de um primeiro episódio de HDA (B.2). Por outro lado, se a ascite estiver associada a varizes de alto risco ($\geq 5\text{ mm}$, *Child-Pugh C* ou com sinais de alarme) existe indicação formal para a prevenção de uma primeira HDA por varizes, sendo que os BBNSs são preferíveis em relação à laqueação elástica. (Nível de evidência B.1, recomendação alterada).

Por outro lado, os doentes que não estiverem sob BBNSs devem realizar uma EDA de rastreio, segundo Baveno VII. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).

Doentes com ascite e pressão arterial persistentemente baixa (Pressão arterial sistólica $< 90\text{mmHg}$ ou pressão arterial média $< 65\text{mmHg}$ e/ou SHR-LRA) devem reduzir ou suspender os BBNSs tradicionais/ carvedilol. Quando a SHR-LRA resolver e/ou a pressão arterial retornar aos valores basais, estes fármacos podem ser reiniciados. No caso de intolerância aos betabloqueadores, recomenda-se a prevenção de HDA por varizes com tratamento endoscópico, nomeadamente laqueação elástica. (Nível de evidência B.1, recomendação alterada).⁴

6.2 Profilaxia secundária da hemorragia digestiva alta por varizes

A 1ª linha na profilaxia secundária da HDA por varizes é a associação de BBNSs (tradicionais ou carvedilol) e laqueação elástica. (Nível de evidência A.1, recomendação alterada). Em doentes com hemorragia digestiva apesar de profilaxia primária com BBNSs tradicionais/carvedilol, é recomendada a combinação destes com laqueação elástica, e a colocação de TIPS deve ser considerada se ascite recorrente. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).

Nos doentes com intolerância ou contraindicações à laqueação elástica ou BBNSs/carvedilol, qualquer uma destas terapêuticas pode ser realizada em monoterapia. (Nível de evidência A.1, recomendação alterada). ⁴

Assim, após um episódio de hemorragia varicosa existem 2 principais cenários: se o doente já fazia betabloqueador associa-se a terapêutica endoscópica; se não fazia qualquer terapêutica farmacológica inicia ambos (BBNSs e laqueação elástica).

6.3 Profilaxia secundária da hemorragia digestiva alta por Gastropatia Hipertensiva Portal

Surgiram novas terapêuticas para utilização no tratamento local da hemorragia aguda por gastropatia hipertensiva portal (PHG), nomeadamente a coagulação com árgon plasma, ablação por radiofrequência ou a laqueação elástica para PHG e ectasia vascular antral gástrica. No entanto, a 1ª linha de tratamento na prevenção de uma recorrência hemorrágica na PHG continuam a ser os BBNSs. ^{4; 10}

Por outro lado, em caso de re-sangramento, Baveno VII recomenda a utilização de terapêutica endoscópica (árgon-plasma; hemospray). (Nível de evidência D.1, nova recomendação).

Nos doentes dependentes de transfusões de unidades de concentrado eritrocitário, apesar de terapêutica prévia farmacológica (BBNSs) e endoscópica deve ser considerada a colocação de um TIPS. (Nível de evidência C.1, recomendação alterada).

6.4 Papel das infecções, sarcopenia e desnutrição na descompensação futura

As infecções bacterianas são comuns em doentes cirróticos descompensados e podem causar descompensações adicionais. Por isso, é de realçar a importância de descartar uma infecção bacteriana em todos os doentes hospitalizados, com uma avaliação diagnóstica que no mínimo deve incluir: paracentese, radiografia do tórax, hemoculturas, exame de urina e uma avaliação cutânea. (Nível de evidência A.1, nova recomendação).

Os doentes devem ser tratados de imediato com antibioterapia empírica, sempre adequada à epidemiologia, resistências bacterianas locais e gravidade da infecção. (A.1) Em caso de ausência de resposta terapêutica, deve ser equacionada a possibilidade da presença de outras infecções, como fúngicas ou víricas. (Nível de evidência C.1, recomendação alterada).

Por outro lado, pela primeira vez, Baveno deu enfoque a complicações clínicas como a desnutrição, fragilidade e sarcopenia (perda massa corporal magra devido a atrofia muscular/perda células musculares) e o seu impacto na sobrevida dos doentes com cirrose descompensada.

Segundo um artigo de revisão bibliográfica de 2019, de *Bunchorntavakul et al.*, a prevalência de desnutrição e sarcopenia na cirrose é de 23%-60%. O fator fragilidade, por sua vez, está associado a maior morbimortalidade comparativamente à desnutrição e sarcopenia. Este estudo menciona que doentes cirróticos devem realizar uma avaliação nutricional e naqueles com alto risco de sarcopenia, devem ser realizados testes mais específicos. Segundo o mesmo estudo, a patogénese da desnutrição e sarcopenia na cirrose é complexa e multifatorial e não se limita à redução da ingestão calórica ou proteica. A hiperamonemia por outro lado, parece ser o principal fator de sarcopenia na cirrose através de várias vias de sinalização molecular. Tendo por base estes resultados, concluiu-se que a desnutrição, sarcopenia e a fragilidade são problemas únicos, inter-relacionados e multidimensionais na cirrose com impacto significativo na morbimortalidade e requerem por isso uma avaliação e abordagem adequada. A gestão nutricional de doentes cirróticos desnutridos deve, portanto, ser realizada por uma equipa multidisciplinar a fim duma ingestão proteica e calórica adequada.⁷²

Baveno VII também é concordante com este estudo e recomenda um aconselhamento nutricional e atividade física regular nos doentes cirróticos. Salienta ainda a importância da nutrição por via oral, que deve ser ponderada assim que possível. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).

Alguns doentes, revelam uma melhoria da sarcopenia após a colocação de um TIPS. No entanto, a sarcopenia pré-procedimento também foi associada a piores *outcomes* (a título de exemplo: ECH, resolução de ascite mais lenta etc.) e a maior mortalidade. Logo, a sarcopenia não deve ser considerada, por si só, uma indicação para a realização de TIPS. (Nível de evidência C.2, nova recomendação).

Atualmente estão a ser investigadas novas estratégias terapêuticas na sarcopenia, nomeadamente, a suplementação hormonal, agentes redutores de amónia a longo prazo e os antagonistas da miostatina.⁷²

7 Conceito de Recompensação Hepática

Nos últimos anos, a progressão de cirrose compensada para cirrose descompensada representava um ponto de não retorno na história natural da doença hepática crónica. Porém, esta perspetiva tem vindo a sofrer algumas alterações recentemente, principalmente através da remoção/supressão do fator etiológico subjacente na diminuição da inflamação e fibrose hepática, e ainda da hipertensão portal.

Os conhecimentos iniciais sobre este conceito provieram de estudos em doentes com descompensação hepática prévia que demonstraram uma melhoria clínica significativa, melhores *outcomes* ou mesmo a saída da lista de transplante hepático após a cura/supressão do fator etiológico implícito na sua doença.

De maneira a elaborar um conceito de recompensação hepática uniforme e global, e facilitar assim a sua utilização na prática clínica, a reunião Baveno VII estabeleceu critérios padronizados incluindo a remoção do fator etiológico primário, resolução de potenciais eventos descompensadores do fígado e a melhoria sustentada da função hepática. A recompensação hepática é então definida como uma regressão parcial ou total das alterações estruturais e funcionais causadas pela cirrose hepática (após a remoção da etiologia subjacente). (A.1)⁴

Clinicamente a definição deste conceito exige o preenchimento de todos os critérios seguintes (ver fig. 4) :

- Remoção/supressão/cura do fator etiológico (erradicação do VHC; supressão virológica sustentada VHB, abstinência alcoólica na DHA);
- Resolução de ascite (sem diuréticos), resolução de ECH (sem lactulose/ rifaximina), ausência de recorrência de hemorragia por varizes (durante pelo menos 12 meses);
- Melhoria das provas de função hepática (albumina, INR, bilirrubina).

Baveno VII destacou que a HPCS pode persistir, mesmo após a recompensação hepática e por este motivo, os BBNSs devem ser mantidos até à resolução da HPCS. (Nível de evidência B.1, nova recomendação).⁴

A eliminação da etiologia subjacente à doença hepática alcoólica, ou seja, a abstinência alcoólica sustentada tem sido associada a uma melhoria prognóstica significativa. No entanto, apesar dos claros benefícios globais da abstinência, o conhecimento sobre as implicações clínicas da melhoria induzida pela abstinência em doentes descompensados ainda é escasso.^{73; 74; 75}

As primeiras perspetivas acerca da recompensação hepática foram publicadas por *Aravinthan et al.*, que estudou a saída de doentes da lista de candidatos a transplante hepático após a recompensação hepática. De um modo geral, 16,5% dos doentes com DHA (47/284) alcançou a recompensação hepática, definida pela ausência de ascite e ECH (apesar da descontinuação terapêutica) e uma diminuição do MELD para <15. Os fatores independentes associados a maior probabilidade de saída da lista após uma recompensação foram: valor de MELD baixo e albumina sérica elevada no momento de entrada na lista de transplante hepático.⁷⁶

Foram ainda fornecidos mais dados no estudo de *Giard et al.*, que também avaliou a saída da lista de transplantes em doentes recompensados. Cerca de 64 000 candidatos a transplante hepático com cirrose de etiologia não-alcoólica foram comparados com mais de 19 000 doentes com DHA também incluídos na lista de transplante. Sensivelmente 1,6% dos doentes do primeiro grupo e 2% dos doentes com DHA saíram da lista devido a uma melhoria da sua DHC. Este facto corresponde a uma probabilidade de 2,91 vezes superior de saída da lista nos doentes com uma etiologia específica (alcoólica) comparativamente aos restantes. Os fatores idade jovem, sexo feminino, IMC baixo, ausência de diabetes, ausência de ascite/ECH ou um MELD baixo foram associados a maior probabilidade de saída da lista de transplante.

Assim, conclui-se que a cessação dos hábitos etílicos contribui para melhores *outcomes* e permite uma regressão das alterações hepáticas, logo uma recompensação hepática.

Numa era de regimes terapêuticos altamente eficazes com antivíricos de ação direta sem interferção, a cura das infeções por VHC passou a ser a regra. Embora a eficácia desta seja mais elevada em doentes sem doença hepática prévia ou naqueles com doença compensada, verificou-se ser possível obter uma RVS nos doentes descompensados após tratamento com sofosbuvir em 80%-90% dos casos.⁷⁷

Os primeiros fundamentos sobre a associação da recompensação hepática com tratamento da infeção por VHC foram publicados por *El-Sherif et al.*, após a avaliação retrospectiva de 4 ensaios clínicos em doentes descompensados tratados com sofosbuvir. Na generalidade, 31,6% dos doentes *Child-Pugh B* e 12,3% dos *Child-Pugh C* que atingiram a RVS após terapêutica regrediram para o *estadio Child-Pugh A*, ou seja, passaram de um estadio descompensado para compensado. Os principais fatores associados a esta regressão incluíram: um IMC baixo, a ausência de ascite/ECH, níveis elevados de albumina e de alanina transaminase e baixos de bilirrubina. Ademais, a obtenção de RVS associou-se a uma diminuição do risco de transplantação e morte.⁷⁸

Da mesma maneira um estudo de *Gentile et al.* avaliou prospectivamente 89 doentes com cirrose *Child-Pugh B* a fazer terapêutica antivírica e demonstrou que 61,8% dos doentes regrediram num período de observação médio de 11 meses para um estadio de doença compensada.⁷⁹

O ensaio *ASTRAL-4*, avaliou o impacto de regimes terapêuticos baseados em sofosbuvir em doentes descompensados e verificou melhorias no score de *MELD* e *Child-Pugh* às 12 semanas após o início da terapêutica, particularmente, em 81% dos doentes com score de *MELD* ≥ 15 e 51% com score *MELD* < 15 .⁸⁰

Embora o tratamento antivírico direto (sem interferão) permita a erradicação de infeção por VHC, até hoje, nas infeções por VHB ainda não conseguimos alcançar este mesmo feito. No entanto, as terapêuticas atuais para infeção por VHB permitem uma supressão virológica sustentada, conseguida praticamente em todos os que cumprem a terapêutica devidamente.⁸¹

Atualmente, as terapêuticas recomendadas na diminuição dos níveis de DNA-VHB são os análogos de nucleosídeos (NUC). Os NUC permitem esta diminuição para níveis indetetáveis em até 80% num ano, após o início da terapêutica.^{82; 83}

Um estudo observacional prospetivo multicêntrico realizado por *Jang et al.*, avaliou o impacto dos NUC na história natural da cirrose descompensada por infeção por VHB em 707 doentes com uma primeira descompensação. Efetivamente a terapêutica antivírica melhorou a

função hepática e a sobrevida nos doentes sem transplante. Este estudo também determinou que 12% dos doentes tratados (45/375) com score basal *Child-Pugh* ≥ 7 regrediram para *Child-Pugh* A aos 60 meses de tratamento. Além disso, dos 375 doentes candidatos a transplante hepático, 33,9% foram retirados da lista por melhoria clínica em 12 meses pós- terapêutica.⁸⁴

Em 2022, *Wang et al.* aplicaram pela primeira vez os critérios Baveno VII. Neste estudo multicêntrico, 320 doentes com cirrose descompensada por VHB foram tratados com entecavir. Após 120 semanas de *follow-up*, 60,4% obtiveram uma resolução sustentada de ascite e ECH. Além disso, 91,2% dos doentes que mantiveram o *follow-up* após as 120 semanas permaneceram compensados durante um período de seguimento médio de 144 semanas.⁸⁵

Em suma, os conhecimentos da atualidade têm desafiado cada vez mais o modelo tradicional evolutivo unidirecional da cirrose e o conceito de recompensação hepática introduzido em Baveno VII constituiu um passo crucial na mudança desta visão.

No futuro é necessária uma aprofundar a investigação nesta área, particularmente em aspetos como a recompensação hepática na DHC de outras etiologias que não apenas, por VHC, VHB e DHA, bem como, a avaliação de fatores modificadores e potenciais biomarcadores não invasivos de recompensação hepática. Também será fundamental estudos acerca da estratificação de doentes, distinguindo os doentes com elevada probabilidade de recompensação daqueles com risco elevado de progressão da doença e que podem, em última análise, necessitar de um transplante hepático.

8 Conclusão

O desenvolvimento de hipertensão portal consiste no *hallmark* mais crítico na história natural da doença hepática crónica avançada compensada, na medida em que é responsável pela maioria das suas descompensações hepáticas.

Durante as últimas seis décadas, o GPVH tem sido o método preferido para avaliar a hipertensão portal e o melhor preditor de descompensação cirrótica. Contudo, a natureza invasiva e difícil exequibilidade e acessibilidade inerentes a este exame sempre foram grandes limitações à sua utilização.

Foram realizados vários progressos consideráveis em relação à fisiopatologia e abordagem da hipertensão portal e consequentemente entrou-se numa nova era da hepatologia clínica. A elastografia transitória/*fibroscan* demarcou-se nesta era, abrindo portas para a utilização crescente de testes não invasivos no diagnóstico e estadiamento da doença hepática crónica.

Os métodos não invasivos começaram por ter um papel importante na reunião Baveno VI, que definiu critérios para a sua utilização na estratificação de doentes com varizes de alto risco e com possibilidade de evitar endoscopias de rastreio. No entanto, na passada reunião Baveno VII estes métodos ganharam ainda mais preponderância e foram designados particularmente relevantes na identificação precoce de hipertensão portal clinicamente significativa, prognóstico, estratificação de risco e para início de terapêutica profilática com betabloqueadores.

Uma estratificação correta do risco de descompensação hepática permite a conceção de estratégias terapêuticas personalizadas. O tratamento com betabloqueadores não seletivos e a supressão do fator etiológico demonstraram melhorar a hipertensão portal e diminuir assim o risco de descompensações futuras.

Finalmente, o conceito de recompensação hepática introduzido em Baveno VII foi uma das maiores novidades dos últimos tempos. A remoção/supressão/cura do fator etiológico primário na cirrose representa o pré-requisito fundamental para alcançar a recompensação hepática e, até aos dias de hoje, apenas foi definida para a cirrose por VHC, VHB e de etiologia alcoólica.

Urge a necessidade de ampliar a investigação nesta área com intuito de complementar o paradigma da cirrose, que apesar de incurável, demonstra-se controlável e que num contexto de *follow-up* e terapêutica adequados, pode revelar taxas de sobrevida muito consideráveis.

Bibliografia

1. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clinical liver disease*, 2021, v. 17, n. 5: 365-370.
2. Ye F, Zhai M, Long J, et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Frontiers in public health*, 2022, v. 10: 909455.
3. Reiberger T. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. *Hepatology communications*, 2022, v. 6, n. 5: 950–964.
4. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of hepatology*, 2022, v. 76, n. 4: 959-974
5. Delgado, M.G., Bosch, J. HVPG Measurements as a Surrogate of Clinical Events in Cirrhosis: Experience from Clinical Trials. *Current Hepatology Reports*, 2019, v. 18, n. 2: 164-173.
6. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 2023, v. 55, n. 4: 431–441.
7. de Franchis, R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 2005, v. 43, n. 1: 167-176.
8. de Franchis R. Updating Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *Journal of Hepatology*; 2000, v. 33, n. 5: 846-852.
9. de Franchis, R. Developing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 1996; v. 25, n. 3: 390-394.
10. de Franchis R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*, 2015, v. 63, n. 3: 743-752.
11. Li L, Liu S, Wu H, Qi X. Standardized HVPG measurement: call for action. *Hepatology International*, 2022; v. 16, n. 4: 737-740.
12. Garcia-Pagàn, J.C. et al. HVPG as a Gold Standard: Accuracy Is Essential | SpringerLink. 2022. In: de Franchis, R. (eds) *Portal Hypertension VII*, 2022, 45–60.
13. Ravaioli F, Colecchia A, Dajti E, et al. Spleen stiffness mirrors changes in portal hypertension after successful interferon-free therapy in chronic-hepatitis C virus patients. *World journal of hepatology*, 2018, v. 10, n. 10: 731-742.
14. Roccarina D, Rosselli M, Genesca J, Tsochatzis EA. Elastography methods for the non-invasive assessment of portal hypertension, 2018, v. 12, n. 2: 155-164.
15. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*, 2012, v. 57, n. 2: 399-420.

16. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterology report*, 2017, v. 5, n. 2: 79-89
17. Reiberger T, Schwabl P, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Mandorfer M. Measurement of the Hepatic Venous Pressure Gradient and Transjugular Liver Biopsy. *Journal of visualized experiments: JoVE*, n. 160, 2020.
18. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2017, v. 65, n. 1: 310-335.
19. Good Clinical Practice NETWORK. Vuppalanchi R. Non-invasive Evaluation of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease by Assessment of Spleen Stiffness Using Vibration Controlled Transient Elastography. *Indiana University 2022*: Disponível em: < <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03778411>>. Consultado pela última vez a 2023/02/21.
20. Reverter E, Cirera I, Albillos A, et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *Journal of hepatology*, 2019, v. 71, n. 5: 942-950.
21. Segna D, Mendoza YP, Lange NF, Rodrigues SG, Berzigotti A. Non-invasive tools for compensated advanced chronic liver disease and portal hypertension after Baveno VII - an update. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 2022, v.55, n.3: 326-335.
22. Mendoza Y, Cocciolillo S, Murgia G, et al. Noninvasive Markers of Portal Hypertension Detect Decompensation in Overweight or Obese Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2020, v. 18, n. 13: 3017-3025.e6.
23. Rasmussen DN, Thiele M, Johansen S, et al. Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*, 2021, v. 75, n. 5: 1017-1025.
24. Petta S, Sebastiani G, Viganò M, et al. Monitoring Occurrence of Liver-Related Events and Survival by Transient Elastography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2021, v. 19, n. 4: 806-815.e5.
25. Semmler G, Binter T, Kozbial K, et al. Noninvasive Risk Stratification After HCV Eradication in Patients With Advanced Chronic Liver Disease. *Hepatology*, 2021, v. 73, n. 4: 1275-1289.
26. Pons M, Augustin S, Scheiner B, et al. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *The American journal of gastroenterology*, 2021, v. 116, n. 4: 723-732.
27. You MW, Kim KW, Pyo J, et al. A Meta-analysis for the Diagnostic Performance of Transient Elastography for Clinically Significant Portal Hypertension. *Ultrasound in medicine & biology*, 2017, v. 43, n. 1: 59-68.

28. Kumar A, Khan NM, Anikhindi SA, et al. Correlation of transient elastography with hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhotic portal hypertension: A study of 326 patients from India. *World journal of gastroenterology*, 2017, v. 23, n. 4: 687-696.
29. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology*, 2019, v. 70, n. 6: 1913-1927
30. Silva MJ, Bernardes C, Pinto J, et al. Baveno VI Recommendation on Avoidance of Screening Endoscopy in Cirrhotic Patients: Are We There Yet? *GE Portuguese journal of gastroenterology*, 2017, v. 24, n. 2: 79–83.
31. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 2010, v. 53, n. 4: 762-768.
32. Bai W, Abraldes JG. Noninvasive assessment oesophageal varices: impact of the Baveno VI criteria. *Current opinion in gastroenterology*, 2022, v. 38, n. 3: 206-215.
33. Marasco G, Dajti E, Ravaioli F, et al. Spleen stiffness measurement for assessing the response to β -blockers therapy for high-risk esophageal varices patients. *Hepatology international*, 2020, v. 14, n. 5: 850-857.
34. Kim HY, So YH, Kim W, et al. Non-invasive response prediction in prophylactic carvedilol therapy for cirrhotic patients with esophageal varices. *Journal of hepatology*, 2019, v. 70, n. 3: 412-422.
35. Ma X, Wang L, Wu H, et al. Spleen Stiffness Is Superior to Liver Stiffness for Predicting Esophageal Varices in Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2016, v. 11, n. 11: e0165786
36. Song J, Huang J, Huang H, Liu S, Luo Y. Performance of spleen stiffness measurement in prediction of clinical significant portal hypertension: A meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2018, v. 42, n. 3: 216-226.
37. Colecchia A, Ravaioli F, Marasco G, et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *Journal of hepatology*, 2018, v. 69, n. 2: 308-317.
38. Stefanescu H, Marasco G, Calès P, et al. A novel spleen-dedicated stiffness measurement by FibroScan® improves the screening of high-risk oesophageal varices. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2020, v. 40, n. 1: 175–185.
39. Wang H, Wen B, Chang X, et al. Baveno VI criteria and spleen stiffness measurement rule out high-risk varices in virally suppressed HBV-related cirrhosis. *Journal of hepatology*, 2021, v.74, n.3: 584-592.
40. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*, 2014, v. 60, n. 2: 392-420.
41. Pereira Guedes T, Fragoso P, Lemos C, et al. Long-Term Follow-Up of Advanced Liver Disease after Sustained Virological Response to Treatment of Hepatitis C with Direct-Acting Antivirals:

Outcomes from a Real-World Portuguese Cohort. *GE Portuguese journal of gastroenterology*, 2020, v. 27, n. 3, 2020 Apr 2020: 149-159

42. Pereira Guedes T, Fragoso P, Lemos C, et al. Fibroscan liver stiffness after anti-viral treatment for hepatitis C is independently associated with adverse outcomes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2020, v. 52, n. 11-12: 149-159.
43. Pons M, Rodríguez-Tajes S, Esteban JI, et al. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals. *Journal of hepatology*, 2020, v. 72, n. 3: 472-480.
44. Piedade J, Pereira G, Guimarães L, et al. Liver stiffness regression after sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the risk of outcomes. *Scientific reports*, 2021, v.11, n. 1: 11681.
45. Mandorfer M, Simbrunner B. Prevention of First Decompensation in Advanced Chronic Liver Disease. *Clinics in liver disease*, 2021, v. 25, n. 2: 291-310.
46. Kim BK, Oh HJ, Park JY, et al. Early on-treatment change in liver stiffness predicts development of liver-related events in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2013, v. 33, n. 2: 180–189.
47. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *Journal of hepatology*, 2009, v. 51, n. 3: 468-474.
48. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2017, v. 15, n. 10: 1521-1530.e8.
49. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as new indication for statins. *Gut*, 2020, v. 69, n. 5: 953-962.
50. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2009, v. 136, n. 5: 1651-1658.
51. Pollo-Flores P, Soldan M, Santos UC, et al. Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 2015, v. 47, n. 11: 957-963.
52. Bishnu S, Ahammed SM, Sarkar A, et al. Effects of atorvastatin on portal hemodynamics and clinical outcomes in patients with cirrhosis with portal hypertension: a proof-of-concept study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2018, v. 30, n. 1: 54-59.
53. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet (London, England)*, 2018, v. 391, n. 10138: 2417-2429.

54. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 2019, v. 393, n. 10181: 1597-1608.
55. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology*, 2018, v. 68, n. 3: 563-576.
56. Abraldes JG, Trebicka J, Chalasani N, et al. Prioritization of Therapeutic Targets and Trial Design in Cirrhotic Portal Hypertension. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2019, v. 69, n. 3: 1287-1299.
57. Semmler G, Jachs M, Mandorfer M. Non-invasive tests-based risk stratification: Baveno VII and beyond. *Clinical and molecular hepatology*, 2023, v. 29, n. 1: 105-109.
58. Pallio S, Melita G, Shahini E, et al. Diagnosis and Management of Esophagogastric Varices. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 2023, v. 13, n. 6: 1031.
59. Huaranga-Marcelo J, Huaman MR, Brañez-Condorena A, et al. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*, 2021, v. 30, n. 1: 110-121.
60. Lee S, Saxinger L, Ma M, et al. Bacterial infections in acute variceal hemorrhage despite antibiotics-a multicenter study of predictors and clinical impact. *United European gastroenterology journal*, 2017, v. 5, n. 8: 1090-1099.
61. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*, 2006, v. 131, n. 4: 1049-1285.
62. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2019, v. 70, n. 2: 640-649.
63. De Roza MA, Kai L, Kam JW, et al. Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 2019, v. 25, n. 33: 4933-4944.
64. Bai Z, Wang R, Cheng G, et al. Outcomes of early versus delayed endoscopy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review with meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2021, v. 33, n. 15 Suppl 1: e868-e876.
65. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 2022, v. 76, n. 5: 1151-1184.
66. Nett A, Binmoeller KF. Endoscopic Management of Portal Hypertension-related Bleeding. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 2019, v. 29, n. 2: 321-337.
67. Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology*, 2015, v. 21, n. 8: 2534-2541.
68. Fortune BE, Garcia-Tsao G, Ciarleglio M, et al. Child-Turcotte-Pugh Class is Best at Stratifying Risk in Variceal Hemorrhage: Analysis of a US Multicenter Prospective Study. *Journal of clinical gastroenterology*, 2017, v. 51, n. 5: 446-453.

69. Maimone S, Saffioti F, Filomia R, et al. Predictors of Re-bleeding and Mortality Among Patients with Refractory Variceal Bleeding Undergoing Salvage Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS). *Digestive diseases and sciences*, 2019, v. 64, n. 5: 1335-1345
70. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 1992, v. 16, n. 6: 1343-1349.
71. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 2022, v. 76, n. 1: 202-207.
72. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2020, v. 51, n. 1: 64-77.
73. Pearson MM, Kim NJ, Berry K, et al. Associations Between Alcohol Use and Liver-Related Outcomes in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis. *Hepatology communications*, 2021 v. 5, n. 12: 2080-2095
74. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*, 2017, v. 66, n. 3: 610-618.
75. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 2010, v. 51, n. 5: 1675-1682.
76. Aravinthan AD, Barbas AS, Doyle AC, et al. Characteristics of liver transplant candidates delisted following recompensation and predictors of such delisting in alcohol-related liver disease: a case-control study. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 2017, v. 30, n. 11: 1140-1149.
77. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series[☆]. *Journal of hepatology*, 2020, v. 73, n. 5: 1170-1218.
78. El-Sherif O, Jiang ZG, Tapper EB, et al. Baseline Factors Associated With Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*, 2018, v. 154, n. 8: 2111-2121.e8.
79. Gentile I, Scotto R, Coppola C, et al. Treatment with direct-acting antivirals improves the clinical outcome in patients with HCV-related decompensated cirrhosis: results from an Italian real-life cohort (Liver Network Activity-LINA cohort). *Hepatology international*, 2019, v. 13, n. 1: 66-74.
80. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England journal of medicine*, 2015, v. 373, n. 27: 2618-2628.
81. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*, 2017, v. 67, n. 2: 370-398.
82. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *Journal of hepatology*, 2012, v. 57, n. 2: 442-450

83. Kim SS, Hwang JC, Lim SG, Ahn SJ, Cheong JY, Cho SW. Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*, 2014, v. 109, n. 8: 1223-1233.
84. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2015, v. 61, n. 6: 1809-1820
85. Wang Q, Zhao H, Deng Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, v. 77, n. 6: 1564-1572.
86. Sharma S, Roy A. Recompensation in Cirrhosis: Current Evidence and Future Directions. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2023, v.13, n. 2 :329-334.

Anexos

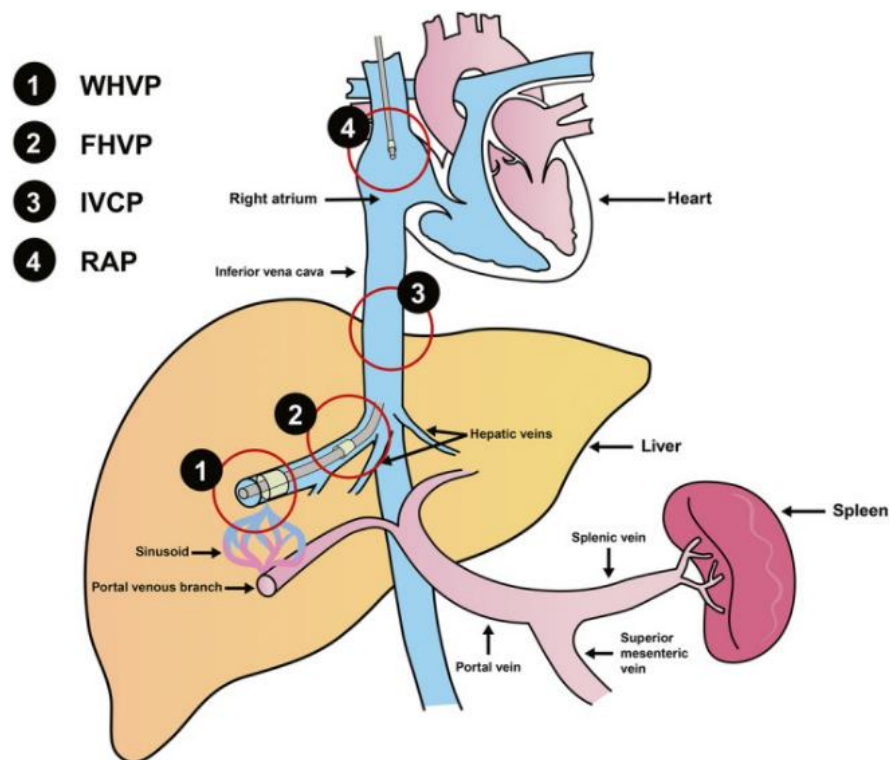


Figura 1: Medição do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH): diferença entre pressão venosa hepática em cunha (WHVP) e a pressão venosa hepática livre (FHVP).

Abreviaturas: FHVP, free hepatic venous pressure; IVCP, inferior vena cava pressure; RAP, right atrium pressure; WHVP, wedged hepatic venous pressure.

Imagem Retirada de: [3] Reiberger T. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. *Hepatology communications*, 2022, v. 6, n. 5: 950–964.

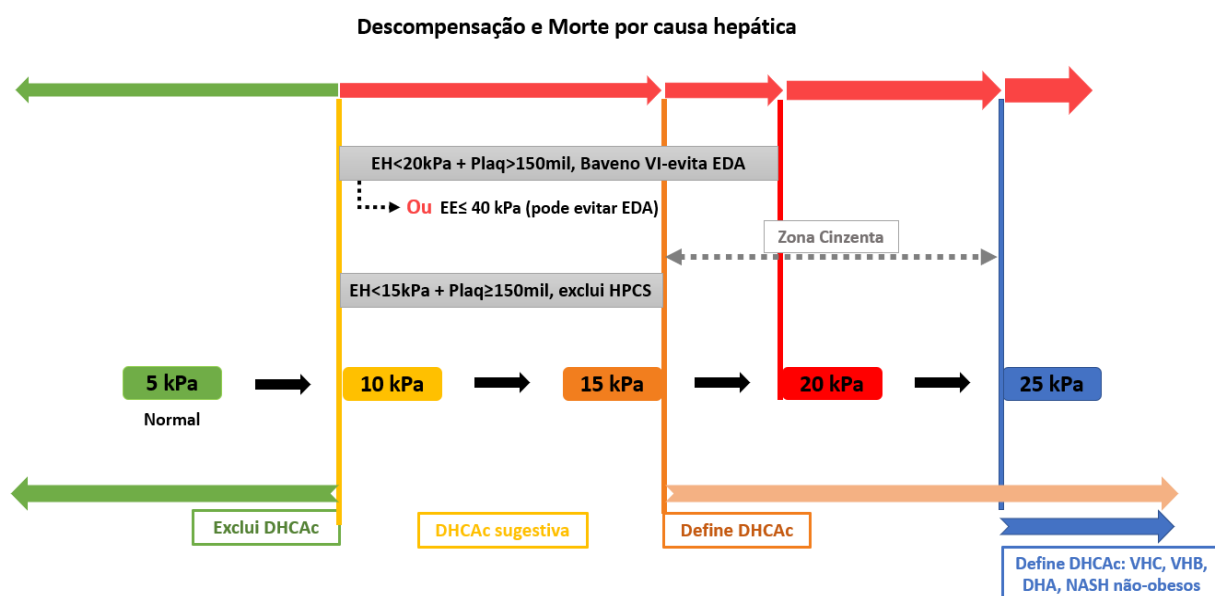


Figura 2: “Regra dos 5” - Algoritmo de métodos não invasivos na determinação de doença hepática crónica avançada compensada (DHCAC), hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) e varizes alto risco.

Abreviaturas: EH, Elastografia Hepática; DHCAC, Doença Hepática Crónica Avançada Compensada; HPCS, Hipertensão Portal Clinicamente Significativa; NASH, Esteatohepatite não-alcoólica; DHA, Doença Hepática Alcoólica; VHC, vírus hepatite C; VHB, vírus hepatite B

Imagem adaptada de: [4] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. Journal of hepatology, 2022, v. 76, n. 4: 959-974.; [21] Segna D, Mendoza YP, Lange NF, Rodrigues SG, Berzigotti A. Non-invasive tools for compensated advanced chronic liver disease and portal hypertension after Baveno VII - an update. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 2022, v.55, n.3: 326-335.

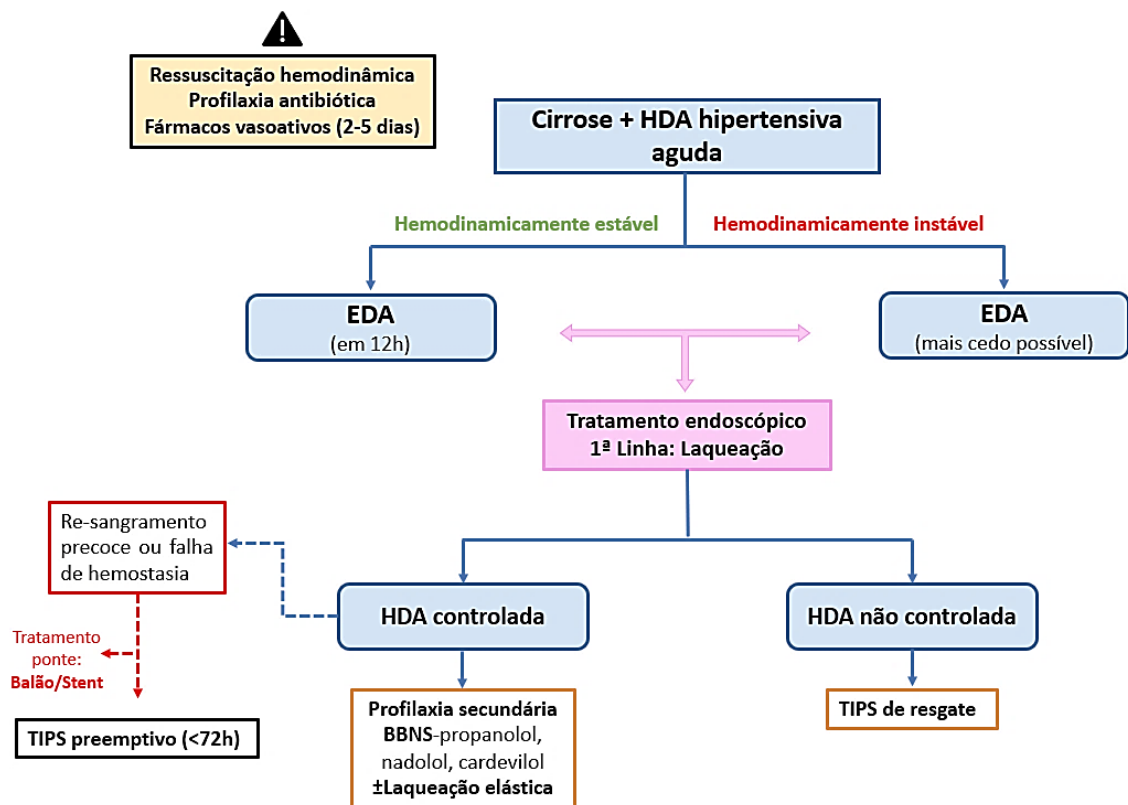


Figura 3: Abordagem da HDA aguda hipertensiva por varizes.

Abreviaturas: HDA, Hemorragia Digestiva Alta; EDA, Endoscopia Digestiva Alta; TIPS, shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular; BBNS, Betabloqueadores não seletivos.

Imagem adaptada de: [4] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. Journal of hepatology, 2022, v. 76, n. 4: 959-974.

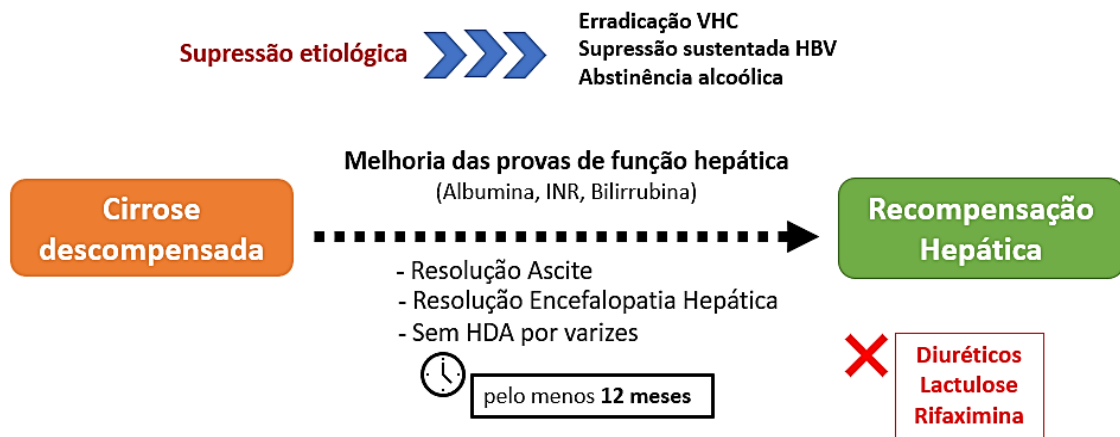


Figura 4: Representação esquemática do conceito Recompensação Hepática.

Abreviaturas: HDA, Hemorragia Digestiva Alta; VHC, vírus hepatite C; VHB, vírus hepatite B; INR- *International normalized ratio*

Imagem adaptada de: [86] Sharma S, Roy A. Recompensation in Cirrhosis: Current Evidence and Future Directions. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2023, v.13, n. 2 :329-334.