

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Humberto Oliva Galizzi

**ACURÁCIA DE MÉTODOS/MODELOS NÃO INVASIVOS PARA
PREDIÇÃO DE VARIZES DE ESÔFAGO EM PACIENTES COM
DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA AVANÇADA COMPENSADA
SECUNDÁRIA À DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO-
ALCOÓLICA**

Belo Horizonte

2019

Humberto Oliva Galizzi

**ACURÁCIA DE MÉTODOS/MODELOS NÃO INVASIVOS PARA
PREDIÇÃO DE VARIZES DE ESÔFAGO EM PACIENTES COM
DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA AVANÇADA COMPENSADA
SECUNDÁRIA À DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO-
ALCOÓLICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela
Coorientadora: Profa. Dra. Cláudia Alves Couto

Belo Horizonte

2019

Galizzi, Humberto Oliva.

G161a Acurácia de métodos/modelos não invasivos para predição de varizes de Esôfago em pacientes com Doença Hepática Crônica avançada compensada secundária à Doença Hepática Gordurosa Não-alcoólica [manuscrito]. / Humberto Oliva Galizzi. - - Belo Horizonte: 2019.

85f.: il.

Orientador (a): Eduardo Garcia Vilela.

Coorientador (a): Cláudia Alves Couto.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 2. Varizes Esofágicas e Gástricas. 3. Técnicas de Imagem por Elasticidade. 4. Cirrose Hepática. 5. Dissertação Acadêmica. I. Vilela, Eduardo Garcia. II. Couto, Cláudia Alves. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 255



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO



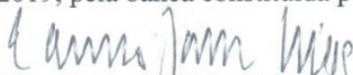
FOLHA DE APROVAÇÃO

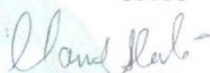
**AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE MÉTODOS/MODELOS NÃO INVASIVOS PARA
PREDIÇÃO DE VARIZES DE ESÔFAGO EM PACIENTES COM DOENÇA
HEPÁTICA CRÔNICA AVANÇADA COMPENSADA SECUNDÁRIA À DOENÇA
HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA**

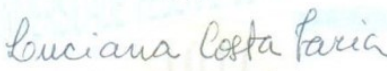
HUMBERTO OLIVA GALIZZI

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 10 de dezembro de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Eduardo Garcia Vilela - Orientador
UFMG


Profa. Claudia Alves Couto - Coorientadora
UFMG


Profa. Luciana Costa Faria
UFMG


Profa. Renata de Mello Perez
UFRJ

Belo Horizonte, 10 de dezembro de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Valéria Maria Augusto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Luciana Diniz Silva

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Representantes discentes

Fernanda Aziz Barbosa (Discente Titular)

Mariana Benevides Paiva Machado (Discente Suplente)

*À Beth e ao João,
pela vida.*

*À Gláucia, à Gabi e ao Bê,
pelo viver.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela, um apaixonado pela ciência que foi não apenas um orientador nesta caminhada, mas um mestre e um amigo. Minha admiração e gratidão, Eduardo, pelos ensinamentos, pelo comprometimento, pela competência e pela paciência;

À Profa. Dra. Cláudia Alves Couto, por me abrir as portas do Ambulatório de DHGNA do Instituto Alfa de Gastroenterologia e pelas valorosas sugestões;

À Associação Brasileira dos Portadores de Hepatites (ABPH), por disponibilizar seu Fibroscan[®] e suas dependências para a realização das elastografias. Agradeço especialmente às funcionárias Wlany e Marina por sua prestatividade;

À Dra. Daniela Oliveira de Lima Taranto pela gentileza na realização de ultrassonografias;

Ao acadêmico Samuel Inácio Oliveira Araújo pela inestimável e sempre pronta ajuda na coleta de dados;

A toda a equipe do Ambulatório de DHGNA do Instituto Alfa de Gastroenterologia e à equipe do SAME do Ambulatório Bias Fortes, em especial à funcionária Simone;

Ao meu pai, Prof. João Galizzi Filho, pela inspiração, pelo incentivo e, sobretudo, pelo exemplo de profissional e de homem; e à minha mãe, Beth, por seu enorme coração e as palavras de aconchego de sempre;

Ao amor da minha vida, Gláucia, por seu companheirismo, sua generosidade, sua energia sempre positiva e pelos vários momentos de renúncia. Você é corresponsável;

À Gabriela e ao Bernardo, minhas maiores realizações, por significarem estímulo à constante busca pelo melhor;

Aos meus irmãos, cunhadas, sobrinho e sobrinhas pela alegria desta família;

E a todos que, de alguma forma, contribuíram ou torceram para o êxito deste trabalho.

*“Sonhos não morrem, apenas adormecem
na alma da gente.”*

Chico Xavier

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a hepatopatia crônica mais prevalente no mundo e sua forma agressiva, esteatohepatite não alcoólica, progride para cirrose em cerca de 20% dos casos; nesta situação ocorre estágio assintomático (compensado) em que já existem varizes de esôfago (VE), mas não mais que 20% destes pacientes apresentam VE que requerem tratamento. **OBJETIVO:** avaliar a acurácia de métodos/modelos não invasivos para predição de VE em pacientes com doença hepática crônica avançada compensada (DHCAC) secundária à DHGNA. **MÉTODOS:** trata-se de um estudo transversal que avaliou 21 pacientes com DHCAC comprovada por biópsia, secundária à DHGNA. Foram coletados dados demográficos, clínicos e propedêuticos e avaliada acurácia da medida da rigidez hepática pela elastografia transitória, “platelet count/spleen diameter ratio - PSR”, “LSM-spleen diameter to platelet ratio score - LSPS”, “Varices risk score - VRS”, medida da rigidez esplênica pela elastografia transitória, critérios de Baveno VI, Baveno VI expandido e “NAFLD cirrhosis” para predição de quaisquer VE e VE que requerem tratamento. Também foram avaliados os desempenhos destes modelos para evitar a realização de EDAs com risco mínimo de perda diagnóstica de até 10% para quaisquer VE e de até 5% para VE que requerem tratamento. **RESULTADOS:** a idade média foi de 61 ($\pm$ 6,6) anos; 81% dos pacientes eram do sexo feminino; 29% apresentavam quaisquer varizes e, 14%, VE que requerem tratamento. As variáveis estatisticamente associadas à presença de quaisquer VE foram diâmetro do baço ($p = 0,017$), rigidez hepática ($p = 0,011$), “LSPS” ($p = 0,003$), “VRS” ($p = 0,004$) e critério de Baveno VI expandido ($p = 0,031$). As variáveis associadas à presença de VE que requerem tratamento foram albumina ($p = 0,012$), rigidez hepática ($p = 0,035$), “PSR” ($p = 0,033$), “LSPS” ($p = 0,007$) e “VRS” ($p = 0,003$). Para detecção de quaisquer VE, o “LSPS” e o “VRS” apresentaram AUROC acima de 0,9 (0,905 ambos) e os pontos de corte foram 1,18 e -4,35, respectivamente. A AUROC da rigidez hepática foi de 0,850 e o ponto de corte foi 21,8 kPa. Para detecção de VE que requerem tratamento, “LSPS” e o “VRS” tiveram desempenho semelhante (AUROC de 0,961 para ambos) e os pontos de corte foram 1,81 e -2,27. A rigidez hepática apresentou AUROC de 0,889 e o ponto de corte de 21,8 kPa, também. O desempenho de todos os modelos foi melhor para excluir que para diagnosticar quaisquer VE. A razão de

verossimilhança negativa (LR-) variou entre 0 e 0,71 e a razão de verossimilhança positiva (LR+) entre 2,08 e 6,99. Em relação a VE que requerem tratamento, a LR- foi de 0 a 0,75 e a LR+ de 3,0 a 16,9. O “LSPS” e o “VRS” possibilitaram evitar 55% e 60% de EDAs para quaisquer VE e 75% e 80% para VE que requerem tratamento, respectivamente, sem risco de perda de VE. Dentre os critérios com parâmetros pré-determinados, o critério de Baveno VI expandido apresentou o melhor desempenho, permitindo evitar 71% das EDAs com risco de perda de 9,5% e 4,8% de quaisquer VE e VE que requerem tratamento, respectivamente. CONCLUSÃO: o “LSPS” e o “VRS” apresentaram excelente desempenho tanto para prever VE quanto para evitar EDAs sem risco de perda de quaisquer VE e VE que requerem tratamento. Dentre os critérios com parâmetros pré-determinados, o critério de Baveno VI expandido apresentou o melhor desempenho para evitar EDAs com risco mínimo de perda de quaisquer VE e VE que requerem tratamento. O ponto de corte da rigidez hepática foi estabelecido e pode ser usado para comparações futuras.

Palavras-chave: DHGNA; DHCAc; varizes de esôfago; rigidez hepática; modelos não invasivos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent chronic liver disease worldwide and its aggressive form, nonalcoholic steatohepatitis, progresses to cirrhosis in about 20% of cases. In these there is an asymptomatic (compensated) stage in which esophageal varices are already present. However, no more than 20% of these patients have varices needing treatment (VNT).

OBJECTIVE: to evaluate the accuracy of non-invasive methods/models for predicting esophageal varices in patients with compensated advanced chronic liver disease (cACLD) secondary to NAFLD.

METHODS: this is a cross-sectional study that evaluated 21 patients with biopsy-proven cACLD secondary to NAFLD. Demographic, clinical and propaedeutic data were collected and it was evaluated the accuracy of liver stiffness measurement (LSM) by transient elastography (TE), platelet count/spleen diameter ratio (PSR), LSM-spleen diameter to platelet ratio score (LSPS), Varices risk score (VRS), spleen stiffness measurement (SSM) by TE, Baveno VI, Expanded Baveno VI and NAFLD cirrhosis criteria for predicting any varices and VNT. It was also evaluated the performances of these models for sparing EGD with risk of missing VNT less than 5%.

RESULTS: mean age was 61 ($\pm$ 6.6) years; 81% of the patients were female; 29% presented any varices and 14% presented VNT. Variables statistically associated with the presence of any varices were spleen diameter ($p = 0.017$), LSM ($p = 0.011$), LSPS ($p = 0.003$), VRS ($p = 0.004$) and Expanded Baveno VI criteria ($p = 0.031$). Variables associated with the presence of VNT were albumin ($p = 0.012$), LSM ($p = 0.035$), PSR ($p = 0.033$), LSPS ($p = 0.007$), and VRS ($p = 0.003$). For detection of any varices, LSPS and VRS presented AUROC above 0.9 (0.905 for both) and cutoff points were 1.18 and -4.35, respectively. The AUROC of LSM was 0.850 and cutoff point was 21.8 kPa. For detection of VNT, LSPS and VRS performed similarly (AUROC 0.961 for both) and cutoff points were 1.81 and -2.27. LSM presented AUROC of 0.889 and cutoff point of 21.8 kPa, too. The performance of all models was better to exclude than to diagnose any varices. The negative likelihood ratio (LR-) ranged from 0 to 0.71 and the positive likelihood ratio (LR+) from 2.08 to 6.99. For VNT, the LR- ranged from 0 to 0.75 and the LR+ from 3.0 to 16.9. LSPS and VRS made it possible to avoid 55% to 60% EGDs for any varices and 75% to 80% for VNT, with risk of missing no varices. Among the criteria with predetermined parameters, Expanded Baveno VI

presented the best performance, allowing to spare 71% of EGDs with risk of 9.5% and 4.8% of missing any varices and VNT, respectively. CONCLUSION: LSPS and VRS presented excellent performance for both predicting varices and sparing EGD with no risk of missing any varices and VNT. Among the criteria with predetermined parameters, Expanded Baveno VI showed the best performance to avoid EGDs with minimal risk of missing any varices and VNT. LSM cutoff point was established and can be used for future comparisons.

Key words: NAFLD; cACLD; esophageal varices; LSM; non-invasive models.

LISTA DE FIGURAS

PACIENTES E MÉTODOS

Figura 1 - Universo amostral, exclusões e número final de participantes **57**

ARTIGO

Figure 1 - Sample universe, exclusions and final number of participants **65**

Figures 2, 3 and 4 - ROC curves of LSM, LSPS and VRS for the detection of any varices **72**

Figures 5, 6 and 7 - ROC curves of LSM, LSPS and VRS for the detection of VNT **74**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - NAFLD Activity Score (NAS)	26
Quadro 2 - Correlação entre diferentes valores do GPVH e ocorrência de complicações da HP	28
Quadro 3 - Sistemas de estadiamento histológico semiquantitativo	29

LISTA DE TABELAS

Table 1 - Demographic, clinical, propedeutical and score data	69
Table 2 - Results of univariate analysis regarding any varices and VNT	71
Table 3 - Performance of non-invasive models for predicting any varices	73
Table 4 - Performance of non-invasive models for predicting VNT	74
Table 5 - Performance of non-invasive models for screening EGD	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D-SWE: *2D-shear wave elastography*

ALT: alanina aminotransferase

ARFI: *acoustic radiation force impulse*

AST: aspartato aminotransferase

AUROC: *area under receiver operating characteristic*

CAP: *controlled attenuation parameter*

DHCAc: doença hepática crônica avançada compensada

DHGNA: doença hepática gordurosa não-alcoólica

E: especificidade

EDA: endoscopia digestiva alta

eNOS: *endothelial nitric oxide synthase*

GPVH: gradiente de pressão venosa hepática

HDAV: hemorragia digestiva alta varicosa

HDL: *high-density lipoprotein*

HP: hipertensão porta

HPCS: hipertensão porta clinicamente significativa

IMC: índice de massa corporal

IQR/M: *interquartile range to the median*

LSM: *liver stiffness measurement*

LSPS: *LSM-spleen diameter to platelet ratio score*

NAFL: *nonalcoholic fatty liver*

NAFLD: *nonalcoholic fatty liver disease*

NAS: *NAFLD Activity Score*

NASH: *nonalcoholic steatohepatitis*

PNPLA3: *Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*

PSR: *platelet count/spleen diameter ratio*

p-SWE: *point shear wave elastography*

ROC: *receiver operating characteristic*

S: *sensibilidad*

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

SSM: *spleen stiffness measurement*

UNOS: *United Network for Organ Sharing*

US: *ultrasonografia*

VCTE: *Vibration-controlled transient elastography*

VLDL: *very low-density lipoprotein*

VPN: *valor predictivo negativo*

VPP: *valor predictivo positivo*

VRS: *Varices risk score*

SUMÁRIO

1 TÍTULO	19
2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	20
3 REVISÃO DA LITERATURA	23
3.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO-ALCOÓLICA (DHGNA)	23
3.2 DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA AVANÇADA COMPENSADA (DHCAC)	26
3.3 MÉTODOS/MODELOS NÃO INVASIVOS PARA PREDIÇÃO DE VARIZES DE ESÔFAGO	30
3.3.1 Elastografia transitória	31
3.3.2 Modelos não invasivos	39
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
5 OBJETIVOS	55
5.1 OBJETIVO GERAL	55
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
6 PACIENTES E MÉTODOS	56
6.1 ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA	57
6.2 MODELOS NÃO INVASIVOS	58
6.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	59
6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
6.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
7 ARTIGO	61
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
ANEXO - FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	86

1 TÍTULO

Acurácia de métodos/modelos não invasivos para predição de varizes de esôfago em pacientes com doença hepática crônica avançada compensada secundária à doença hepática gordurosa não-alcoólica

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As doenças hepáticas crônicas, independentemente da etiologia, podem evoluir para estágio final comum, a cirrose hepática. Tal afecção é definida histologicamente como “processo difuso caracterizado por fibrose e conversão da arquitetura hepática normal em nódulos estruturalmente anormais”.¹ O estabelecimento da cirrose acarreta, num primeiro momento, aumento da resistência vascular intra-hepática e, posteriormente, vasodilatação esplâncnica secundária à produção de substâncias vasodilatadoras, sobretudo óxido nítrico, que determina diminuição da resistência ao fluxo sanguíneo e consequente hiperfluxo neste território. O aumento da resistência vascular intra-hepática e o aumento do fluxo sanguíneo no território esplâncnico geram hipertensão porta (HP).²

A HP é a mais precoce e importante consequência da cirrose. Definida hemodinamicamente a partir de valores de gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) acima de 5 mmHg, somente valores iguais ou maiores que 10 mmHg relacionam-se ao desenvolvimento de varizes de esôfago (VE), ascite, disfunção renal e encefalopatia hepática. Esta situação é denominada “hipertensão porta clinicamente significativa (HPCS)”.³⁻⁵ A ocorrência de, pelo menos, um dos seguintes eventos: hemorragia digestiva alta varicosa (HDAV), ascite, encefalopatia hepática e icterícia caracteriza cirrose “descompensada”, situação na qual a sobrevida média é de, aproximadamente, 2 anos. Ao contrário do que se verifica na doença hepática crônica “compensada”, na qual a sobrevida média é de 12 anos.⁶

Sob ponto de vista histopatológico, a HP pode estar presente anteriormente à fase na qual a fibrose forma nódulos constituindo ilhas de hepatócitos. Esta fase, denominada fibrose avançada, equivale aos estágios 4-5 da classificação de Ishak *et al* ou estágio 3 das classificações METAVIR e de Brunt *et al*.⁷⁻¹¹ Sabidamente, existem limitações da biópsia em retratar o contínuo remodelamento tecidual e vascular que ocorre na evolução das hepatopatias crônicas. Não bastasse isto, não é infrequente o estadiamento histológico incorreto, seja em razão de amostragem inadequada (tanto por tamanho insuficiente da amostra obtida, quanto pela distribuição heterogênea de fibrose no fígado), seja em razão da interpretação pelo patologista.¹²⁻¹⁶

O advento de métodos não invasivos para avaliação de fibrose hepática, principalmente a elastografia transitória, bem como o avanço de sua utilização tem permitido, cada vez mais, a possibilidade de identificar fibrose avançada/cirrose em pacientes com doenças hepáticas crônicas, assim como a presença de HPCS em uma parcela destes pacientes.^{17,18} Em 2015, o consenso internacional de Baveno VI propôs que, para fins de investigação de HPCS em pacientes assintomáticos, ou “compensados”, a nomenclatura “cirrose compensada” fosse modificada para “doença hepática crônica avançada compensada” (DHCAc).¹⁹

Como já mencionado, uma das principais consequências da HP é o surgimento de VE. A incidência de VE em portadores de DHCAc é de cerca de 7% a 8% ao ano e o risco anual do primeiro sangramento por ruptura de VE de, aproximadamente, 10% a 15%.^{20,21} Este risco relaciona-se ao grau de disfunção hepática, ao maior calibre das VE e à presença de manchas vermelhas na parede destes vasos.²¹ Apesar dos avanços terapêuticos verificados nos últimos anos, a mortalidade da HDAV permanece em torno de 10% a 20% dentro das primeiras seis semanas após sua ocorrência.²² O risco de ressangramento é superior a 60% no primeiro ano e a mortalidade é de cerca de 20% para cada episódio de ressangramento.²³

Tal cenário denota a importância de se identificar VE em portadores de DHCAc no sentido de intervir terapêuticamente e possibilitar a redução da morbimortalidade. O padrão-ouro para o diagnóstico de VE é a endoscopia digestiva alta (EDA). No entanto, é exame invasivo. Em um contexto no qual o objetivo maior seria detectar HP antes do surgimento de suas complicações, e sabendo que menos da metade dos portadores de DHCAc (30% a 40%) apresentam VE e uma proporção ainda menor destes indivíduos (10% a 20%) apresenta VE de alto risco que requerem tratamento (médio/grande calibre, ou pequeno calibre com manchas vermelhas), é desejável a implementação de métodos não invasivos que possam prever presença (ou ausência) de VE (especialmente as que requerem tratamento).²⁴

A elastografia transitória, seja isoladamente, seja incorporada a modelos que a combinam à contagem de plaquetas com ou sem o diâmetro longitudinal do baço, tem sido extensamente avaliada nos últimos anos. Contudo, os estudos têm sido realizados, mais comumente, em pacientes com hepatopatias crônicas de etiologia viral ou alcoólica.^{17,20,22,25-29} Sabidamente, a doença hepática gordurosa não-

alcoólica (DHGNA), por estar associada às desordens metabólicas, afecções muito prevalentes, afeta cerca de um quarto da população adulta mundial.³⁰ Nos Estados Unidos é a causa de transplante de fígado que aumenta mais rapidamente e, desde 2017, ocupa o segundo lugar dentre todas as etiologias.³¹ Apenas recentemente foi publicado o primeiro trabalho que analisou modelos não invasivos para predição de VE em DHCAc secundária à DHGNA em pacientes norte-americanos, europeus e asiáticos.³² Considerando as diferentes características étnicas de cada população, é justificável que sejam estudados pacientes brasileiros portadores de DHCAc secundária à DHGNA.^{33,34}

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA (DHGNA)

A DHGNA é a afecção hepática crônica mais prevalente no planeta, acometendo aproximadamente 25% de sua população.³⁰ Tal fato decorre de sua associação com as desordens metabólicas que incluem obesidade/sobrepeso, diabetes do tipo 2, dislipidemia, resistência à insulina e a própria síndrome metabólica - DHGNA “primária”.³⁵ De forma menos significativa sob o ponto de vista epidemiológico, pode também ser causada por outros fatores tais como medicamentos e substâncias químicas, distúrbios hereditários, hepatite C (genótipo 3), doença de Wilson, nutrição parenteral e desnutrição grave. Nestas situações, é denominada “secundária”.

A DHGNA caracteriza-se pelo acúmulo de gordura em mais de 5% dos hepatócitos à análise histológica ou por uma fração de gordura hepática maior que 5,6% à ressonância magnética. Para seu diagnóstico, é necessário excluir consumo significativo de álcool, caracterizado pela ingesta igual ou superior a 30 gramas/dia em homens e igual ou superior a 20 gramas/dia nas mulheres.³⁶ Também devem ser afastadas outras causas de doença hepática crônica, tais como infecções crônicas por vírus hepatotrópicos, medicamentos, doenças hereditárias e autoimunes/colestáticas.

A doença compreende duas categorias histopatológicas distintas que apresentam prognósticos distintos e que são definidas da seguinte forma:^{36, 37}

1- fígado gorduroso não-alcoólico (“non alcoholic fatty liver – NAFL”) ou “esteatose pura”: caracteriza-se histologicamente pela presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos, sem evidências de lesão hepatocelular (como balonização de hepatócitos) ou de inflamação lobular significativa, e sem evidência de fibrose; o risco de progressão para cirrose, descompensação e carcinoma hepatocelular é considerado baixo;

2- esteatohepatite não-alcoólica - ENA (“non alcoholic steatohepatitis – NASH”): caracteriza-se histologicamente pela presença de esteatose em mais de 5% dos hepatócitos conjuntamente com achados de lesão hepatocelular (balonização, corpúsculos hialinos de Mallory e necrose) e infiltrado inflamatório lobular misto, com ou sem a presença de fibrose em seus estágios variados; há risco significativo de progressão para cirrose, descompensação e carcinoma hepatocelular.

As características histológicas da DHGNA e da doença hepática alcoólica são semelhantes. A primeira observação de esteatose associada a lesão hepatocelular e fibrose em indivíduos não consumidores de álcool foi feita por Ludwig *et al* em 1980, quando então foi proposta a denominação “esteatohepatite não-alcoólica”.³⁸ Neste artigo, foi relatada associação de tais achados com manifestações clínicas de distúrbios metabólicos, tais como obesidade e diabetes mellitus.³⁸ A DHGNA vem sendo considerada “manifestação hepática da síndrome metabólica” e está estabelecida sua associação com obesidade, diabetes do tipo 2 e dislipidemia (triglicérides elevados e/ou HDL-colesterol reduzido). A obesidade é a principal condição predisponente para a DHGNA. Cerca de 95% de pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica apresentam DHGNA.³⁷ Também de forma relevante, estima-se que até dois terços dos portadores de diabetes do tipo 2 e até 50% dos dislipidêmicos apresentem DHGNA.³⁷

Acerca de sua fisiopatologia a resistência à insulina desempenha papel central, à medida em que promove lipólise periférica sustentada, com subsequente aumento do aporte de ácidos graxos não-esterificados (livres) para as células parenquimatosas hepáticas. Também ocorre nestes pacientes lipogênese hepática “de novo”, a partir da glicose. Tais fenômenos, associados ao aporte dietético de gorduras e à secreção insuficiente de VLDL pelo hepatócito, produzem acúmulo de triglicérides nestas células – esteatose hepática propriamente dita. Neste cenário pode haver estresse oxidativo a partir da geração de espécies reativas de oxigênio. Estas, por sua vez, promovem peroxidação lipídica com subsequente produção de citocinas pró-inflamatórias, estresse do retículo endoplasmático e disfunção mitocondrial com consequente apoptose, ativação de células estreladas hepáticas, fibrose e, finalmente, cirrose.³⁹

Apenas uma parcela pequena dos portadores de DHGNA apresenta esteatohepatite. Enquanto a prevalência global de DHGNA (determinada exclusivamente por exames de imagem) é de, aproximadamente, 25%, a prevalência global de ENA (diagnosticada por meio de biópsia) varia de 1,5% a 6,5%.³⁰ Há várias possíveis razões para esta observação, incluindo a metodologia empregada nos vários estudos. Mas, certamente, há atuação de fatores diversos, ambientais e individuais, que interagem simultaneamente para produzir determinado fenótipo da doença, como por exemplo: alimentação rica em carboidratos, sedentarismo, padrão de

expressão de adipocinas, presença de polimorfismos genéticos como a variante rs738409 do gene PNPLA3, modificações epigenéticas e o perfil da microbiota intestinal. Todos estes elementos formam a teoria dos “múltiplos hits” para a produção de ENA, em uma complexa fisiopatogênese cujo entendimento encontra-se em constante progresso.³⁹ No entanto, já se demonstrou que a presença de componentes da síndrome metabólica, principalmente obesidade e diabetes do tipo 2, bem como idade acima de 50 anos e relação aspartato aminotransferase (AST) / alanina aminotransferase (ALT) maior que 1 são preditores independentes de ENA e fibrose hepática.⁴⁰

O diagnóstico e classificação definitivos da DHGNA são feitos por meio de biópsia hepática, procedimento que possibilita avaliar as diversas características que compõem o espectro da doença, ao mesmo tempo em que permite excluir outras possibilidades diagnósticas.⁴¹ Com a finalidade de facilitar e uniformizar, sobretudo em trabalhos científicos, a interpretação dos achados histológicos que caracterizam esteatohepatite (forma agressiva da DHGNA), os patologistas do “National Institutes of Health NASH Clinical Research Network” desenvolveram escore de pontos (NAFLD Activity Score) para diagnóstico de ENA a partir de três variáveis: esteatose, inflamação lobular e balonização.⁴² Para cada uma delas, de acordo com sua intensidade, há uma pontuação (esteatose: 0-3; inflamação lobular: 0-3; balonização: 0-2). O resultado final é obtido pela soma dos pontos de cada variável e o diagnóstico de esteatohepatite é definido por um resultado igual ou maior que 5 pontos.⁴² A fibrose é classificada de forma separada, em estágios progressivos numerados de 1 a 4. O estágio 4 representa cirrose (Quadro 1).

Quadro 1 - NAFLD Activity Score (NAS)

Esteatose	Inflamação	Balonização
0: < 5% 1: 5%-33% 2: >33%-66% 3: >66%	0: Nenhuma 1: < 2 focos/campo 200X 2: 2-4 focos/campo 200X 3: > 4 focos/campo 200X	0: Nenhuma 1: Poucas células 2: Várias células / balonização proeminente
Pontuação: 0-2: Ausência de ENA 3-4: Indeterminado para ENA 5-8: Diagnóstico de ENA		
Estágios de fibrose: 0: Ausência de fibrose 1A: Leve, zona 3, perissinusoidal 1B: Moderada, zona 3, perissinusoidal 1C: Portal/periportal 2: Perissinusoidal e portal/periportal 3: Fibrose em ponte 4: Cirrose		

Há várias evidências que confirmam diferença prognóstica entre a “esteatose pura” e a ENA. A esteatose sem lesão hepática aparenta ter curso favorável, cuja progressão para cirrose não ultrapassa 4% dos casos.³⁵ Por outro lado a presença, à biópsia, de balonização, hialinos de Mallory e/ou fibrose relaciona-se ao desenvolvimento de cirrose em cerca de 20% dos casos e, também, à mortalidade por causa hepática.⁴³⁻⁴⁶ Uma recente meta-análise que envolveu dados de pacientes oriundos de 22 países (n= 8.515.431) verificou mortalidade por causa hepática de 0.77 por 1.000 pessoas-ano na DHGNA e de 11.77 por 1.000 pessoas-ano na ENA. A mortalidade geral foi de 15,44 por 1.000 pessoas-ano na DHGNA e de 25,56 por 1.000 pessoas-ano na ENA. Além disso, verificou-se incidência de carcinoma hepatocelular de 0,44 por 1.000 pessoas-ano na DHGNA e de 5,29 por 1.000 pessoas-ano na ENA.³⁰

3.2 DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA AVANÇADA COMPENSADA (DHCAc)

Agressão crônica ao fígado, de qualquer etiologia, é capaz de estimular a fibrogênese hepática em um contexto de reparação/cicatrização no qual ocorre tanto deposição de matriz extracelular de colágeno fibrilar, quanto sua remoção. Se o ritmo de deposição superar o de remoção, desenvolve-se fibrose progressiva que

culmina no que se convencionou denominar “cirrose”.⁴⁷ Assim, em 1977, um painel internacional de especialistas patrocinado pela Organização Mundial de Saúde definiu cirrose a partir de achados histológicos como “processo difuso caracterizado por fibrose e conversão da arquitetura hepática normal em nódulos estruturalmente anormais”.¹ Além da conceituação histológica, a presença de manifestações clínicas de insuficiência hepática e/ou HP também infere a presença de cirrose.⁸ Finalmente, o termo “cirrose” é tradicionalmente associado a irreversibilidade e inexorável má evolução.

Entretanto, a cirrose representa mais que uma entidade histológica estática; ao contrário, trata-se de situação dinâmica em que a progressão do processo fibrosante determina alterações hemodinâmicas progressivas – HP. O paciente cirrótico pode estar “compensado”, ou seja, sem manifestações clínicas de insuficiência hepática e/ou HP (paciente assintomático), ou “descompensado”, quando apresenta pelo menos uma dessas manifestações, quais sejam: HDAV, ascite, encefalopatia hepática ou icterícia. D’Amico *et al* demonstraram que estas duas categorias apresentam prognósticos distintos. A sobrevida média da fase “compensada” é superior a 12 anos, ao passo que na fase “descompensada” a sobrevida é de, aproximadamente, 2 anos.⁶ Mais ainda, ao estudar uma coorte de 494 pacientes com cirrose de etiologias variadas (70% secundários a hepatites virais crônicas), o mesmo grupo propôs a subclassificação da cirrose em cinco estágios – dois na fase compensada e três na fase descompensada – de acordo com as características clínicas e o prognóstico, a saber:⁴⁸

- Estágio 1 (fase compensada): ausência de VE e de ascite. Mortalidade anual de 1,5%;
- Estágio 2 (fase compensada): presença de VE, sem HDAV e sem ascite. Mortalidade anual de 2%;
- Estágio 3 (fase descompensada): presença de HDAV, sem outras manifestações de descompensação. Mortalidade anual de 10%;
- Estágio 4 (fase descompensada): primeiro episódio de descompensação não-hemorrágica: ascite, encefalopatia ou icterícia. Mortalidade anual de 21%;
- Estágio 5 (fase descompensada): segundo episódio de descompensação de qualquer natureza. Mortalidade anual de 27%; mortalidade em 5 anos de 87%.

Cirrose compensada evolui para fase descompensada a uma taxa aproximada de 5% a 7% ao ano⁶, e o mecanismo fisiopatológico determinante para que ocorra descompensação é o desenvolvimento de HPCS, definida pela medida do GPVH igual ou maior a 10 mmHg.³⁻⁵ A medida do GPVH é procedimento invasivo hemodinâmico que permite aferir de forma indireta, através da cateterização de veia hepática, a pressão na veia porta, sendo o padrão-ouro para o diagnóstico e estratificação da HP.⁴⁹ Diversos trabalhos demonstraram correlação entre valores específicos do GPVH e complicações da HP (Quadro 2).^{3-5,50-52}

Quadro 2 - Correlação entre diferentes valores do GPVH e ocorrência de complicações da HP

Valor do GPVH	Significado clínico
3 mmHg - 5 mmHg	Normal
6 mmHg – 9 mmHg	HP leve
≥ 10 mmHg	HP clinicamente significativa (HPCS): - Desenvolvimento de VE ^{4,5} - Descompensação ³ - Carcinoma hepatocelular ⁵⁰ - Descompensação após ressecção hepática ⁵¹
≥ 12 mmHg	HDAV ³
> 16 mmHg	Aumento da mortalidade ²⁰
≥ 20 mmHg	Falha no controle da HDAV / ressangramento precoce ⁵²

A HP, contudo, pode estar presente em uma fase que precede as características histológicas definidoras de cirrose (desarranjo arquitetural com conjunto de hepatócitos circundados por septos fibrosos formando nódulos).^{7,53,54} Isto significa que, na fibrose avançada (ou fibrose “em ponte”, que corresponde aos estágios 4-5 da classificação de Ishak *et al* ou estágio 3 das classificações METAVIR e de Brunt

et al), a HP pode estar presente (Quadro 3).⁹⁻¹¹ Algumas possíveis explicações são o erro de amostragem em razão do tamanho insuficiente da amostra e da distribuição heterogênea da fibrose no fígado, bem como variações na concordância inter e intraobservador no exame histopatológico.¹²⁻¹⁶

Quadro 3 - Sistemas de estadiamento histológico semiquantitativo

ESTÁGIO	ISHAK <i>et al</i> - hepatites crônicas ⁹	METAVIR - hepatite C crônica ¹⁰	BRUNT <i>et al</i> - esteatohepatite não-alcoólica ¹¹
0	Ausência de fibrose	Ausência de fibrose	Ausência de fibrose
1	Expansão fibrosa de alguns tratos portais, com ou sem septos curtos	Fibrose portal sem septos	Fibrose perissinusoidal ou periportal
2	Expansão fibrosa da maioria dos tratos portais, com ou sem septos curtos	Fibrose portal com raros septos	Fibrose perissinusoidal e portal/periportal
3	Expansão fibrosa da maioria dos tratos portais, com ocasionais pontes porta-porta	Numerosos septos, sem cirrose	Fibrose em ponte
4	Expansão fibrosa de tratos portais com fibrose em ponte porta-porta ou porta-veia centrolobular	Cirrose	Cirrose
5	Fibrose em ponte (porta-porta ou porta-veia centrolobular) com nódulos ocasionais ("cirrose incompleta")	—	—
6	Cirrose (provável ou definida)	—	—

O caráter dinâmico das hepatopatias crônicas fibrosantes e as limitações do exame histopatológico muitas vezes tornam imprecisa a diferenciação entre fibrose avançada e cirrose “compensada”. Reconhecendo esses aspectos, o “International Liver Pathology Study Group” propôs, em 2012, que nos laudos histopatológicos se substituísse a palavra “cirrose” pelo termo “doença hepática crônica em estágio avançado” para as amostras que apresentassem as características classicamente definidoras de “cirrose” e para as que evidenciassem fibrose “em ponte”, porém sem formação de nódulos.⁵⁵

Além disso, o advento de métodos não invasivos para avaliação de fibrose hepática, sobretudo a elastografia transitória, tem permitido identificar, cada vez mais, grupos de hepatopatas crônicos assintomáticos (“compensados”) com resultados indicativos da presença de fibrose avançada ou de cirrose, uma parcela destes já apresentando HPCS.^{17,18}

Diante de todas estas observações, o consenso internacional de Baveno propôs, em sua última revisão, que o termo “doença hepática crônica avançada compensada (DHCAC)” seja mais apropriado quando se verificar, em hepatopatas crônicos assintomáticos, achados de fibrose avançada ou de cirrose na biópsia hepática e, ainda, de HP pela medida do GPVH maior que 5 mmHg, ou pela presença de VE à EDA. O consenso também definiu que DHCAC deve ser suspeitada quando o valor da rigidez hepática medido por meio da elastografia transitória for igual ou maior que 10 quilopascals (kPa) e altamente provável quando este valor estiver acima de 15 kPa.^{19,22}

3.3 MÉTODOS/MODELOS NÃO INVASIVOS PARA PREDIÇÃO DE VARIZES DE ESÔFAGO

No curso evolutivo das hepatopatias crônicas fibrosantes é fundamental a identificação de pacientes assintomáticos que já apresentem fibrose avançada ou cirrose (DHCAC), sobretudo aqueles com HPCS ou VE (uma vez que sua presença define HPCS).⁴ A caracterização de HPCS ou de VE possibilita a adoção de medidas terapêuticas ou profiláticas com o objetivo de diminuir as taxas de descompensação, seja esta por HDAV, seja por ascite e/ou encefalopatia hepática.^{20,22}

A incidência de VE em portadores de DHCAc é de cerca de 7% a 8% ao ano e o risco anual de um primeiro sangramento por ruptura de VE de, aproximadamente, 10% a 15%.^{20, 21} Este risco se associa ao aspecto endoscópico das VE, estando aumentado quando seu calibre é médio/grande e, também, nas VE de pequeno calibre em que existam manchas vermelhas.²¹ A progressão do calibre das VE de pequeno para médio/grande ocorre a uma taxa anual aproximada de 12%.⁵⁶

A despeito dos avanços terapêuticos verificados nos últimos anos, a HDAV permanece associada a mortalidade de 10% a 20% dentro das primeiras seis semanas após sua ocorrência.²² O risco de ressangramento é superior a 60% no primeiro ano e mortalidade é de cerca de 20% a cada episódio de ressangramento.²³ Historicamente, todo paciente com cirrose recém-diagnosticada deve ser submetido a EDA para o rastreio de VE.⁵⁷ A presença de VE de alto risco impõe a realização de profilaxia de sangramento por meio de beta-bloqueadores não seletivos ou de ligadura elástica endoscópica.^{20,22}

3.3.1 Elastografia transitória

As limitações da biópsia hepática para o estadiamento e acompanhamento evolutivo das hepatopatias crônicas têm motivado a investigação de métodos não-invasivos que possam desempenhar este papel com acurácia adequada, fácil execução e boa reprodutibilidade. A avaliação não invasiva de fibrose hepática pode ser dividida em dois tipos, a partir dos princípios utilizados:⁵⁸

- princípio “físico”: baseado na premissa de que a fibrose aumenta a rigidez hepática e esta é passível de ser mensurada através da medida da elasticidade do parênquima do fígado, ou seja, através de elastografia;
- princípio “biológico”: fundamentado na mensuração de biomarcadores de presença de fibrose que podem ser diretos (substâncias diretamente envolvidas no processo de deposição e remoção da matriz extracelular de colágeno) e indiretos (parâmetros bioquímicos que refletem a capacidade funcional do fígado, bem como sua inflamação).

As avaliações baseadas nestes princípios são complementares e relacionam-se a propriedades diferentes. Enquanto a rigidez hepática corresponde a uma propriedade física genuína e intrínseca do parênquima hepático, os biomarcadores

séricos compreendem parâmetros clínicos e laboratoriais, nem sempre específicos do fígado, associados ao estágio de fibrose à biópsia.⁵⁹

Existem duas técnicas principais de elastografia hepática, quais sejam: baseada em ultrassonografia (US) e por meio de ressonância magnética. A elastografia baseada em US compreende três modalidades principais: elastografia transitória (Fibroscan®, Echosens, Paris, França); elastografia “point shear wave” (pSWE), também conhecida por “acoustic radiation force impulse imaging - ARFI” (Virtual touch tissue quantification™, Siemens; Elastography point quantification, ElastPQ™, Philips); e elastografia “2D-shear wave (2D-SWE)” (Aixplorer™ Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, França).⁵⁹

A primeira modalidade descrita de elastografia hepática foi a elastografia transitória (Fibroscan®) que, por seu pioneirismo e praticidade, é também a mais estudada. O procedimento baseia-se na tecnologia VCTE™ (“Vibration-controlled transient elastography”), que permite medir a velocidade de propagação de uma onda de cisalhamento* (ver nota) elástica (“elastic shear wave”) através do tecido hepático.⁶⁰ No Fibroscan®, uma sonda de transdutor de US é montada no eixo de um vibrador. Com o paciente em decúbito dorsal e com abdução máxima do membro superior direito, esta sonda é posicionada em um espaço intercostal na topografia do lobo direito do fígado em um ponto em que, habitualmente, se realizaria uma biópsia (uma referência é a interseção entre a linha axilar média e uma linha transversal paralela aos rebordos costais, ao nível do apêndice xifóide). Ao se pressionar um botão na sonda, vibrações de leve amplitude e baixa frequência (50 Hz) são transmitidas pelo transdutor, induzindo uma onda de cisalhamento elástica que se propaga através dos tecidos subjacentes. Uma aquisição de US “pulso-eco” é utilizada para acompanhar a propagação da onda de cisalhamento e medir sua velocidade, que está diretamente relacionada à rigidez tecidual, chamada de módulo elástico (‘E’), expresso como $E = 3\rho V^2$, onde ‘V’ é a velocidade de cisalhamento e ‘ ρ ’ é a densidade de massa (constante para tecidos): quanto mais rígido o tecido, mais rapidamente a onda de cisalhamento se propaga. A elastografia transitória mede a rigidez do fígado em um volume que se aproxima de um cilindro de 1cm de largura e

*Nota: “Cisalhamento” é a deformação que sofre um corpo quando sujeito à ação de forças cortantes (Fonte: Novo Aurélio Século XXI: o dicionário da língua portuguesa. 3 ed. totalmente revista e ampliada. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1999).

4 cm de comprimento, entre 25 mm e 65 mm abaixo da superfície da pele. Este volume é pelo menos 100 vezes maior do que uma amostra de biópsia, sendo, portanto, mais representativo do parênquima hepático.^{60,61}

São necessárias dez medições válidas, caracterizadas pela penetração adequada no parênquima hepático, com taxa de sucesso, medida pela razão entre o número de medições válidas e o número de medições realizadas, maior ou igual a 60% e amplitude interquartil ou índice de dispersão (IQR/M) das dez medições inferior a 30% para que um exame seja considerado confiável. O resultado final da elastografia é a mediana dos valores de rigidez obtidos nas dez medições válidas, sendo expresso em unidades quilopascas (kPa). O Fibroscan[®] mensura valores de rigidez hepática que vão de 2,5 kPa até 75,0 kPa.⁶¹ O valor da média da rigidez hepática em indivíduos saudáveis foi obtido por meio de estudo com 429 controles sem doença hepática obtendo-se resultado de $5,5 \pm 1,6$ kPa. Valores mais elevados foram observados no sexo masculino e, também, na presença de obesidade ou síndrome metabólica.⁶²

Além de medir a rigidez hepática, a tecnologia VCTE[™] também permite a mensuração da atenuação ultrassônica do parênquima hepático que ocorre quando há esteatose. A este princípio físico o fabricante denominou “parâmetro de atenuação controlada” (“controlled attenuation parameter”, ou simplesmente “CAP”).⁶³ As medidas de atenuação são obtidas simultaneamente às de rigidez, no mesmo exame. Os valores de atenuação variam de 100 dB/m a 400 dB/m. Uma meta-análise que envolveu hepatopatias crônicas de etiologias diversas (20% DHGNA) relacionou pontos de corte de 248 dB/m, 268 dB/m e 280 dB/m a graus de esteatose $\geq 11\%$, $\geq 33\%$ e $\geq 66\%$ e cujo desempenho mensurado pela área sob a curva ROC (AUROC) foi de 0,82, 0,86 e 0,88, respectivamente. Entretanto, os valores do “CAP” foram influenciados por algumas covariáveis, incluindo DHGNA, diabetes e índice de massa corporal.⁶⁴

A elastografia transitória foi inicialmente estudada na hepatite C crônica e, posteriormente, nas hepatopatias crônicas de etiologias diversas. A biópsia hepática foi utilizada como padrão-ouro para diagnóstico e estadiamento de fibrose. Desta forma, pôde-se relacionar valores específicos de rigidez hepática (pontos de corte) aos diferentes estágios histológicos de fibrose.⁶¹

O método apresenta limitações. Determinados fatores são capazes de aumentar a rigidez hepática independentemente da presença e grau de fibrose, tais como atividade inflamatória (caracterizada por ALT > 5 vezes o limite superior da normalidade), colestase extra-hepática, congestão venosa hepática, período pós-prandial, ingestão excessiva recente de etanol e presença de esteatose em grau acentuado (> 66% dos hepatócitos).^{59,65} Além disso, a presença de obesidade (índice de massa corporal – IMC ≥ 30 kg/m²) e a inexperiência do examinador relacionaram-se à falha ou à não obtenção de medições confiáveis em 19% de 13.369 exames.⁶⁶

A fim de superar a limitação técnica da elastografia transitória em pacientes obesos, desenvolveu-se uma sonda específica para esse perfil de indivíduos (sonda XL), que apresenta propriedades diferentes em relação à sonda padrão (ou sonda M). A frequência de ultrassom central é de 2,5 MHz versus 3,5 MHz, o comprimento focal do transdutor do US é de 50 mm versus 35 mm, a amplitude de vibração (pico a pico) de 3 mm versus 2 mm, o diâmetro externo da ponta da sonda de 12 mm versus 9 mm e a profundidade de medição de 35 mm a 75 mm versus 25 mm a 65 mm, respectivamente.⁶⁷ de Lédinghen *et al* demonstraram que, em relação à sonda M, o emprego da sonda XL permite a obtenção de aproximadamente 70% mais medições bem-sucedidas e confiáveis em pacientes obesos.⁶⁷ Em um estudo com 193 pacientes portadores de DHGNA, Wong *et al* verificaram AUROC da sonda M e da sonda XL de 0,83 e 0,80 para o diagnóstico de fibrose significativa ($\geq$ F2), e de 0,89 e 0,91 para o diagnóstico de cirrose (F4), respectivamente.⁶⁸ Entretanto, nestes dois estudos os valores dos pontos de corte para cada estágio de fibrose tenderam a ser de 1,1 kPa a 1,7 kPa menores para a sonda XL em relação aos valores para a sonda M.^{67,68}

A elastografia transitória é método confiável para o diagnóstico de cirrose. Apresenta valor preditivo positivo (VPP) de 74% e valor preditivo negativo (VPN) de 96%, o que traduz seu melhor rendimento em excluir do que confirmar sua presença.⁶⁹ Em relação aos diferentes estágios de fibrose, meta-análises de estudos realizados, principalmente, em pacientes com doença hepática de etiologia viral, evidenciaram que a precisão da elastografia transitória é tanto maior quanto mais avançado for o estágio histológico de fibrose. Para detecção de fibrose significativa (F2), fibrose avançada (F3) e cirrose (F4) verificaram-se valores de AUROC de 0,84 a 0,87; 0,88

a 0,89; e 0,93 a 0,96 com valores de pontos de corte de 7,3 kPa a 7,9 kPa; 8,8 kPa a 10,2 kPa; e 11,7 kPa a 15,6 kPa, respectivamente.⁷⁰⁻⁷⁴ A maior destas meta-análises, que analisou 50 estudos envolvendo hepatopatias crônicas de diversas etiologias (maioria viral), encontrou o valor do ponto de corte de 13,0 kPa como ótimo para o diagnóstico de cirrose.⁷¹ Xiao *et al* realizaram meta-análise que avaliou, especificamente, estudos em etiologia DHGNA, verificando resultados semelhantes às meta-análises anteriormente mencionadas, com valores de AUROC para detecção de fibrose significativa (F2), fibrose avançada (F3) e cirrose (F4) de, respectivamente, 0,83, 0,87 e 0,92 para a sonda M; e de 0,82, 0,86 e 0,94 para a sonda XL.⁷⁵ Estes resultados evidenciam o bom desempenho da elastografia transitória na DHGNA, incluindo a sonda XL.

Dois estudos recentes, prospectivos e multicêntricos, o primeiro realizado nos Estados Unidos (NASH Clinical Research Network) e o segundo no Reino Unido avaliaram o desempenho da elastografia transitória na caracterização de fibrose e de esteatose em portadores de DHGNA, utilizando novo modelo de Fibroscan®, dotado de recurso que seleciona automaticamente o tipo de sonda a ser utilizada (M ou XL) com base na distância entre a pele e a cápsula hepática, ou seja, quando esta distância é $\geq 35\text{mm}$, o aparelho automaticamente indica o uso da sonda XL.^{76,77} O primeiro estudo avaliou 393 pacientes e, o segundo, 383. Em cada um deles os valores da AUROC e os pontos de corte de rigidez hepática para fibrose significativa (F2) foram de 0,79 / 8,6 kPa e 0,77 / 8,2 kPa; para fibrose avançada (F3), 0,83 / 8,6 kPa e 0,80 / 9,7 kPa; para cirrose (F4), 0,93 / 13,1 kPa e 0,89 / 13,6 kPa, respectivamente. Já para a determinação de esteatose os valores da AUROC e valores dos pontos de corte do “CAP” no primeiro e no segundo estudos foram, respectivamente, 0,76 / 285 dB/m e 0,87 / 302 dB/m para esteatose leve (S1); 0,70 / 311 dB/m e 0,77 / 331 dB/m para esteatose moderada (S2); e 0,58 / 306 dB/m e 0,70 / 337 dB/m para esteatose acentuada (S3). Os resultados destes dois estudos retrataram valores de AUROC para caracterização de fibrose pouco menores em relação aos verificados na meta-análise de Xiao *et al* e, para caracterização de esteatose, inferiores aos de meta-análise específica para este parâmetro.^{64,75} Observou-se ainda que os valores de AUROC e dos pontos de corte tanto para fibrose, quanto para esteatose, foram diferentes entre os estudos. Entretanto,

confirmou-se que o desempenho da elastografia transitória é tanto melhor quanto mais avançados os graus de fibrose e de esteatose.

A aplicabilidade da elastografia transitória na detecção de HPCS e VE baseia-se na fisiopatogênese da HP, que é determinada pela fibrogênese progressiva do tecido hepático e por alterações hemodinâmicas que ocorrem tanto dentro do fígado, como no compartimento esplâncnico. Num primeiro momento ocorre aumento da resistência intra-hepática ao fluxo portal em razão de dois fatores: (1) obstrução mecânica ao fluxo sanguíneo devido ao desarranjo fibrótico da arquitetura (componente “estrutural”); (2) contração ativa das células da musculatura lisa vascular e das células estreladas ativadas, miofibroblastos, que caracteriza o componente “dinâmico”. Neste momento, ocorre vasoconstrição mediada pela redução da atividade da enzima endotelial óxido nítrico sintetase (eNOS), com consequente diminuição na produção local de óxido nítrico. Num segundo momento ocorre vasodilatação arterial esplâncnica secundária ao aumento da produção de óxido nítrico neste território, com conseqüente hiperfluxo portal e desenvolvimento de circulação hiperdinâmica (baixas resistência vascular sistêmica e pressão arterial média, associadas a alto débito cardíaco).² A elastografia transitória, ao mensurar a rigidez hepática, avalia o componente “estrutural” (fibrótico) do aumento da resistência intra-hepática ao fluxo portal que, como dito, é o principal determinante da pressão portal nos estágios iniciais da HP. Em razão desta característica, o método passou a ser extensamente estudado em portadores de DHCAc como alternativa não invasiva para diagnosticar HPCS e VE.⁷⁸

A partir de 2006 vários estudos verificaram bom desempenho da elastografia transitória em detectar a presença de HPCS, quando comparada à medida do GPVH. Shi *et al*, em meta-análise publicada em 2013, composta por 5 estudos que incluíram 420 pacientes com diagnóstico de hepatopatia crônica de etiologia viral ou alcoólica em sua quase totalidade, relataram sensibilidade (S) de 90% e especificidade (E) de 79%, relacionados a curva ROC sumarizada de 0,93.⁷⁹ Entretanto, os valores dos pontos de corte da elastografia para HPCS foram bastante variados entre os estudos, de 13,6 kPa a 34,9 kPa. O grau de heterogeneidade desta meta-análise foi 98,05%.

Em 2011, Robic *et al* avaliaram o desempenho de pontos de corte previamente estabelecidos para GPVH (10 mmHg) e rigidez hepática (21,1 kPa) visando prever descompensação clínica em 100 hepatopatas crônicos assintomáticos. Nesta amostra, 72% eram de etiologia viral e/ou alcoólica e os pacientes foram acompanhados por 2 anos ou até que fosse realizado transplante de fígado ou ocorresse o óbito.⁸⁰ A capacidade discriminativa prognóstica foi semelhante entre ambos os métodos: AUROC de 0,815 para o GPVH e de 0,837 para a elastografia transitória. Curiosamente, nenhum dos pacientes com rigidez hepática < 21,1 kPa desenvolveu descompensação. Este estudo foi o primeiro a demonstrar, de forma clara e prospectiva, que a elastografia transitória tem o potencial de ser tão informativa quanto a medida do GPVH na estratificação do risco de descompensação em cirróticos compensados.⁸⁰ No estudo de Vizzutti *et al* verificou-se que a correlação entre GPVH e elastografia transitória parece ótima para valores de GPVH ≤ 10 mmHg e ≤ 12 mmHg, ao passo que, para valores maiores que 12 mmHg, o comportamento parece não ser o mesmo.⁸¹ É possível que, com a progressão da cirrose, os mecanismos que produzem HP dependam cada vez menos da resistência intra-hepática ao fluxo portal devida à fibrose tecidual e passem a depender, cada vez mais, de fatores extra-hepáticos, ou seja, circulação hiperdinâmica e vasodilatação esplâncnica. Esta observação limita a utilização da medida da rigidez hepática como substituto não invasivo do GPVH além da predição de HPCS (GPVH ≥ 10 mmHg) e HP grave (GPVH ≥ 12 mmHg). É improvável, por conseguinte, que a elastografia hepática seja útil no monitoramento da resposta hemodinâmica à administração de beta-bloqueadores ou da progressão da doença na fase descompensada.⁸²

Em relação à predição de VE, é provável que o desempenho da elastografia transitória seja inferior ao verificado para HPCS. Shi *et al* também avaliaram a predição da presença de “qualquer” VE por meio de meta-análise que incluiu 12 estudos com 2.049 pacientes e a predição da presença de VE que requerem tratamento em 9 estudos com 2.168 pacientes.⁷⁹ A grande maioria destes estudos foi constituída por pacientes com doença hepática crônica de etiologia viral ou alcoólica. Para predição da presença de “qualquer” VE, a curva ROC sumarizada foi 0,840 (S= 87% e E= 53%) e, para predição de VE que requerem tratamento, a curva ROC sumarizada foi 0,780 (S= 86% e E= 59%). Apesar do rendimento das

curvas ROC sumarizadas terem sido próximos a 0,8, o que significa que foi bom, os valores dos pontos de corte foram bastante heterogêneos entre os estudos, variando de 15,1 kPa a 28,0 kPa para “quaisquer” VE, e de 17,8 kPa a 48,0 kPa para VE que requerem tratamento.⁷⁹

As características gerais destes estudos, quais sejam, retrospectivos, de centro único, etiologia das hepatopatias e estágios da progressão da doença heterogêneos e avaliação subjetiva do tamanho das VE à EDA, não permitem qualquer conclusão sólida sobre a utilidade da avaliação da rigidez hepática na predição de VE.⁸² Uma meta-análise mais recente, que incluiu 22 estudos cujas principais etiologias das hepatopatias eram viral ou alcoólica, evidenciou resultados semelhantes.⁸³ A curva ROC sumarizada para a predição da presença de “quaisquer” VE foi 0,804 (S= 84% e E= 64%) e, para predição de VE que requerem tratamento, 0,826 (S= 84% e E= 65%). Da mesma forma, os valores dos pontos de corte foram heterogêneos, variando de 6,8 kPa a 29,7 kPa para “quaisquer” VE, e de 14,6 a 48,0 kPa para VE que requerem tratamento.⁸³ Diante destes resultados, que denotam larga amplitude dos valores dos pontos de corte, não se poderia recomendar a elastografia transitória como método isolado para predizer VE.

Esplenomegalia é um achado comum na cirrose hepática, sendo causada por hiperplasia do tecido linfóide esplênico e aumento da angiogênese secundárias à congestão passiva do órgão devida ao aumento da resistência intrahepática ao fluxo sanguíneo portal.⁸⁴ Supondo que estas alterações aumentassem a rigidez esplênica e que este parâmetro pudesse ser mensurado pela elastografia transitória, vários estudos foram realizados procurando correlacionar a rigidez esplênica com a presença e o grau de HP. Para a medida da rigidez esplênica são realizadas medições em espaço intercostal esquerdo ao nível da linha axilar posterior, aplicando-se os mesmos parâmetros de sucesso e qualidade da elastografia hepática (IQR/M $\leq$ 30% / número de medições válidas $\geq$ 10 / taxa de sucesso $\geq$ 60%). Em meta-análise que envolveu 9 publicações (maioria de etiologia viral) nas quais foram realizadas elastografias transitórias hepática e esplênica, houve superioridade da medida da rigidez esplênica para a detecção de “quaisquer” VE. O rendimento da medida da rigidez hepática de acordo com a curva ROC sumarizada foi 0,810 (S= 83% e E= 65%) e, da rigidez esplênica, 0,880 (S= 87% e E= 75%). Os

valores dos pontos de corte para medida da rigidez esplênica que melhor predisseram “quaisquer” VE variaram de 40,8 kPa a 65 kPa.⁸⁵

Para predição de VE que requerem tratamento a meta-análise identificou apenas 2 estudos baseados na elastografia transitória que demonstraram, cada um, S= 73% e 89% e E= 54% e 56% para medida da rigidez hepática, e S= 81% e 89% e E= 51% e 70% para a medida da rigidez esplênica. Os valores da AUROC não foram reportados.⁸⁵ Os autores destes estudos concluíram que o rendimento da medida da rigidez esplênica é significativamente superior ao da medida da rigidez hepática para identificar a presença de “quaisquer” VE; entretanto, para VE que requerem tratamento os resultados indicaram que a medida da rigidez tanto do fígado quanto do baço apresentou precisão diagnóstica limitada.⁸⁵ Um aspecto a ser comentado é que, além das limitações técnicas inerentes à elastografia transitória do fígado, a elastografia transitória do baço possui uma limitação específica, qual seja, a necessidade de realização prévia de ultrassonografia para garantir que o feixe de ultrassom permaneça dentro do parênquima esplênico, para o quê se faz necessário um diâmetro ântero-posterior do baço igual ou maior que 4 cm.⁸⁶ Outro entrave é que o limite máximo de rigidez hepática aferido pela elastografia transitória é de 75 kPa e, no contexto da HP, a rigidez esplênica poderia superar este valor, mas fica restrita ao “efeito teto” do Fibroscan® - o que, em tese, prejudica sua capacidade de estratificar a doença.⁸²

3.3.2 Modelos não invasivos

Na era “pré-elastografia” alguns estudos procuraram identificar maneiras não invasivas de prever VE na DHCAc. Dentre os principais parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos associados à presença de HP destacam-se a esplenomegalia e a trombocitopenia, pois caracteristicamente são de mais fácil aplicabilidade.^{87,88} Na referência mais citada, Giannini *et al*, em 2003, estudaram 145 pacientes cirróticos cuja etiologia era viral ou alcoólica e, após realização de análise multivariada, a razão entre contagem de plaquetas e diâmetro bipolar do baço à ultrassonografia (“platelet count/spleen diameter ratio”, ou “PSR”) permaneceu como único parâmetro associado à presença de VE. O valor do ponto de corte foi 909 e se relacionou a S= 100%, E= 93%, VPP= 74% e VPN= 100%.²⁵

Com o advento da elastografia transitória, passou-se a avaliar modelos não invasivos combinados que incluíam este método. No primeiro desses estudos, Kim *et al*, em 2010, avaliaram 280 pacientes com cirrose secundária a hepatite B e foi proposto um novo índice que combinava a medida da rigidez hepática aferida pela elastografia transitória à contagem de plaquetas e ao diâmetro bipolar do baço à US (“LSM - spleen diameter to platelet ratio score”, ou “LSPS”) para prever VE que requerem tratamento. No subgrupo de pacientes com classe funcional Child-Pugh ‘A’, a AUROC foi 0,941, sendo identificado ponto de corte $< 3,5$ para excluir a presença de VE que requerem tratamento ($S = 87,7\%$ / $VPN = 94\%$). Para determinar sua presença, o ponto de corte foi $> 5,5$ ($E = 97,8\%$ / $VPP = 94,2\%$).²⁶

Estudo publicado por Colecchia *et al* em 2012 avaliou, em 100 pacientes cirróticos pelo vírus C, compensados, o desempenho da rigidez hepática por elastografia transitória, do “LSPS”, do “PSR” e da rigidez esplênica por elastografia transitória para prever “quaisquer” VE e HPCS. No que diz respeito à predição da ausência de VE foram encontrados os seguintes pontos de corte: rigidez hepática menor que 16,4 kPa (AUROC= 0,899; $S = 96,2\%$; razão de verossimilhança negativa= 0,063); “LSPS” menor que 1,32 (AUROC= 0,940; $S = 98,1\%$; razão de verossimilhança negativa= 0,030); “PSR” maior que 1883 (AUROC= 0,857, $S = 98,1\%$; razão de verossimilhança negativa= 0,074) e rigidez esplênica menor que 41,3 kPa (AUROC= 0,941, $S = 98,1\%$; razão de verossimilhança negativa= 0,029). Os melhores desempenhos foram do “LSPS” e da elastografia esplênica.⁸⁹

Em 2013, Berzigotti *et al* publicaram estudo que avaliou, em 117 pacientes com cirrose comprovada por biópsia, compensados e de diferentes etiologias (76% viral; 14% alcoólica), a correlação entre parâmetros não invasivos tais como medida da rigidez hepática pela elastografia transitória, dados laboratoriais, diâmetro bipolar do baço à US, além dos índices “PSR” e “LSPS”, e a medida do GPVH (predição de HPCS) e a presença/ausência de “quaisquer” VE à EDA. Após realização da regressão logística foram identificadas variáveis (rigidez hepática, diâmetro do baço, contagem de plaquetas e sexo) que permitiram a formulação de dois novos modelos não invasivos: um para a predição de HPCS (“PH risk score”) e, outro, para a predição de VE (“Varices risk score”, ou “VRS”). Estes novos modelos foram aplicados nesta população de pacientes de modo paralelo à medida da rigidez hepática, ao “PSR” e ao “LSPS”. Para a predição de HPCS, os valores da AUROC

para “PSR”, rigidez hepática, “LSPS” e “PH risk score” foram, respectivamente, 0,811, 0,883, 0,918 e 0,935. Considerando-se valores de S e E maiores que 80% foi possível identificar pontos de corte dicotômicos únicos para o “LSPS” (1,72) e para o “PH risk score” (0,63). O ponto de corte de 1,72 para o “LSPS” classificou corretamente 84% dos pacientes. Com o ponto de corte de 0,63 para o “PH risk score”, 85% dos pacientes foram adequadamente classificados. Para a predição de “quaisquer” VE, os valores da AUROC para “PSR”, rigidez hepática, “LSPS” e “VRS” foram, respectivamente, 0,814, 0,794, 0,882 e 0,909. Por meio da análise da curva ROC os autores verificaram que, tanto o ponto de corte de 3,21 para o “LSPS”, quanto o ponto de corte de -0,16 para o “VRS” apresentaram VPP de 73,2% e VPN de 90,8%, classificando corretamente 84,6% dos pacientes. Entretanto, os melhores pontos de corte do “LSPS” e do “VRS” para excluir VE, foram, respectivamente, 2,06 (S= 91,9% e VPN= 94,5%) e -0,71 (S= 91,9% e VPN= 95,4%).²⁷

Estes estudos evidenciaram que modelos que combinam rigidez hepática, contagem de plaquetas e diâmetro do baço possuem acurácia superior à da rigidez hepática isolada para a predição de HPCS e de VE. Entretanto, as populações estudadas foram heterogêneas, sobretudo em relação à etiologia da hepatopatia, e os pontos de corte encontrados foram bastante diversos. Outra questão importante refere-se ao fato de que estes modelos não invasivos combinados requerem cálculos mais ou menos complexos e memorização de pontos de corte para serem aplicados à prática clínica diária. Combinações mais simples, visuais e práticas que utilizassem estes parâmetros poderiam ser igualmente úteis e mais facilmente implementáveis. Desta forma, alguns estudos avaliaram a capacidade da rigidez hepática associada à contagem de plaquetas em excluir a presença de VE na DHCAc de modo a reduzir a quantidade de EDAs desnecessárias. No estudo de Augustín *et al*, constituído por uma amostra de 250 pacientes com DHCAc (84% de etiologia viral C) selecionada a partir do valor de rigidez hepática $\geq 13,6$ kPa, foi demonstrado que, para valores de rigidez hepática menores que 25,0 kPa, o VPN foi 93% para a presença de “quaisquer” VE e permitiria-se evitar 61% das EDAs. Ao se associar a contagem de plaquetas $\geq 150.000/\text{mm}^3$, o VPN elevou-se para 100%.¹⁷ Ding *et al* estudaram 271 hepatopatas crônicos compensados, cuja etiologia viral perfazia 70% da amostra, e que foram selecionados por meio do valor de rigidez hepática $> 13,6$ kPa. Foi constatado que, para valores de rigidez hepática menores que 25,0 kPa e contagem

de plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, obtinha-se VPN de 100% para a presença de VE que requerem tratamento, o que permitiria evitar 42% das EDAs.⁹⁰

O estudo “Anticipate”, multicêntrico e retrospectivo, procurou validar a medida da rigidez hepática isoladamente, o “PSR”, o “LSPS” e modelo combinando rigidez hepática e plaquetas através da proposição de modelos de predição de risco (normogramas) para HPCs, “quaisquer” VE e VE que requerem tratamento, em 542 portadores DHCAc de etiologia predominantemente viral (aproximadamente 10% de etiologia DHGNA).²⁸ O critério de seleção de pacientes foi o valor de rigidez hepática ≥ 10 kPa, estabelecido pelo consenso de Baveno VI como sugestivo da presença de DHCAc.²² A finalidade dos normogramas seria identificar valores associados a um risco de até 10% de não diagnosticar “quaisquer” VE, e de até 5% de não diagnosticar VE que requerem tratamento. Na população estudada, as prevalências à EDA de “quaisquer” VE e de VE que requerem tratamento foram, respectivamente, de 42% e 13%. Neste cenário, o único modelo que conseguiu predizer risco $\leq 10\%$ de perda diagnóstica de “quaisquer” VE foi o LSPS, relacionado ao ponto de corte de 0,63 (AUROC= 0,79). Para a presença de VE que requerem tratamento todos os quatro modelos foram capazes de predizer risco $\leq 5\%$, com os seguintes pontos de corte: “LSPS”= 1,33 (AUROC= 0,79); rigidez hepática= 20 kPa mais contagem de plaquetas= $150.000/\text{mm}^3$ (AUROC= 0,73); “PSR”= 1.644 (AUROC= 0,74); e rigidez hepática (isoladamente)= 14,0 kPa (AUROC= 0,67). Com base nestes resultados pode-se observar que a rigidez hepática isoladamente foi o único parâmetro com AUROC abaixo de 0,70. O estudo concluiu que o “LSPS”, a combinação de rigidez hepática e contagem de plaquetas e o “PSR” poderiam ser usados para identificar um subgrupo relevante de pacientes com DHCAc com muito baixa probabilidade de apresentar VE que requerem tratamento ($< 5\%$), nos quais a EDA poderia ser evitada. Além disso, poder-se-ia estabelecer o emprego de normogramas como modelo contínuo de predição de risco que permite individualizar a decisão de realizar EDA.²⁸

A partir destes resultados o consenso de Baveno VI determinou que, para hepatopatas crônicos de etiologia viral que apresentassem valores de rigidez hepática sugestivos de DHCAc (≥ 10 kPa) porém inferiores a 20 kPa, e com contagem de plaquetas $> 150.000/\text{mm}^3$, o risco de existirem VE que requerem tratamento é muito baixo ($\leq 5\%$), o que permitiria prescindir da realização de EDA de

rastreamento.²² Tal modelo combinando rigidez hepática e contagem de plaquetas passou a ser conhecido como “critério de Baveno VI”.

Diversos estudos foram realizados para validar o critério de Baveno VI. De forma geral, foi constatado excelente desempenho deste critério, podendo-se evitar cerca de 20% das EDAs em portadores de DHCAc, com muito baixo risco de perda diagnóstica de VE que requerem tratamento (até 1,7%). Entretanto, até 40% de EDAs desnecessárias ainda seriam realizadas, um número excessivo para o que a estratégia se propõe. Assim, tornou-se evidente a necessidade de se aprimorar o critério de Baveno, seja por meio da mudança dos valores de pontos de corte de rigidez hepática e/ou contagem de plaquetas, seja pela adição de outros parâmetros não invasivos.⁹¹ Como informação adicional, em estudo conduzido por Maurice *et al* que incluiu 310 pacientes selecionados pela medida da rigidez hepática ≥ 10 kPa, 42 (14%) deles com doença hepática crônica relacionada à DHGNA, o critério de Baveno VI apresentou VPN de 100%. Contudo, na amostra estudada o número de pacientes com VE que requerem tratamento à EDA foi muito baixo - apenas um paciente.⁹²

Neste contexto, em um estudo de validação do critério de Baveno VI, Jangouk *et al* avaliaram 262 pacientes com DHCAc, em que 80% possuíam etiologia viral C ou etanólica. Os pacientes foram divididos em duas coortes (americana e italiana) e o critério de seleção foi a medida da rigidez hepática ≥ 10 kPa. Dos pacientes dentro do critério de Baveno VI (41/161 na coorte americana, 16/101 na coorte italiana) nenhum apresentou VE que requerem tratamento (VPN de 100%) e poderiam ser evitadas 26% das EDAs na coorte americana e 16% na coorte italiana. Na coorte americana a contagem de plaquetas e o escore MELD também discriminaram adequadamente os pacientes com e sem VE que requerem tratamento ($p= 0,001$). Esta observação permitiu a construção de uma estratégia que excluiria da realização de EDA pacientes com contagem de plaquetas $\geq 150.000/\text{mm}^3$ ou com contagem de plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$ mais MELD= 6 pontos. Neste modelo, o número de EDAs que poderiam ser evitadas elevou-se para 54%, sem risco de perda diagnóstica de VE que requerem tratamento. Assim, este estudo propôs uma nova e acurada estratégia que não inclui a medida da rigidez hepática.⁹³

Também com o objetivo de aprimorar o critério de Baveno VI, outro grande estudo avaliou a performance de diferentes pontos de corte de rigidez hepática e contagem de plaquetas em 499 pacientes oriundos do estudo “Anticipate”. Tais valores foram validados em duas coortes, uma de Londres (309 pacientes, oriundos do estudo de Maurice *et al*) e outra de Barcelona (117 pacientes).²⁹ Todos os pacientes foram selecionados pela medida da rigidez hepática ≥ 10 kPa e a principal etiologia era viral C (em 42 pacientes na coorte de Londres a etiologia era DHGNA). Dentre os pontos de corte testados na coorte do estudo “Anticipate”, a contagem de plaquetas $> 110.000/\text{mm}^3$ e a rigidez hepática < 25 kPa maximizaram o número de EDAs potencialmente evitadas, mantendo o risco de perda diagnóstica de VE que requerem tratamento abaixo do limite predefinido de 5%. Este novo critério foi denominado “critério de Baveno VI expandido”. Com a aplicação deste novo critério nas coortes de Londres e Barcelona, 40% das EDAs passariam a ser evitadas, quando comparado com a taxa de 21% obtida por meio do critério de Baveno VI original, o que representou quase 100% a mais de EDAs evitadas. O risco de perda diagnóstica de VE que requerem tratamento foi de, apenas, 1,6%. Nesta mesma população, quando foi acrescentado o critério MELD= 6 aos pacientes fora do critério de Baveno VI expandido, houve aumento de 5,4% no número de EDAs evitadas, mantendo muito baixo o risco de perda diagnóstica de VE que requerem tratamento (1,7%). Entretanto, outro modelo sequencial empregando contagem de plaquetas e MELD= 6 (sem utilização da elastografia transitória) apresentou risco de 7% de perda de VE que requerem tratamento, valor acima do limite aceitável de 5%. Em relação à etiologia da hepatopatia o desempenho do novo critério foi semelhante entre as principais etiologias, quais sejam: viral C, alcoólica e DHGNA. Especificamente em relação à DHGNA, 90 pacientes com a doença participaram do estudo. Nestes, o critério de Baveno VI expandido permitiu que se evitassem 49% das EDAs, com risco de perda de VE que requerem tratamento de 2,2%.²⁹

Uma lacuna na avaliação dos critérios de Baveno VI e de Baveno VI expandido era ainda a sua falta de validação em uma população significativa de pacientes com hepatopatia crônica secundária exclusivamente à DHGNA. Estudo recente que incluiu 10 centros, realizado por Petta *et al*, avaliou 790 pacientes com DHGNA e DHCAc - definida por biópsia em 34,4% da casuística e, no restante, pela medida da rigidez hepática maior que 11,5 kPa (sonda M) ou maior que 11,0 kPa (sonda XL).³²

Nos pacientes sem o estudo histológico, o diagnóstico da DHGNA exigia a detecção de esteatose ultrassonográfica e, pelo menos, um critério da síndrome metabólica. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro composto por 314 pacientes nos quais foram avaliados pontos de corte de rigidez hepática e de contagem de plaquetas que maximizassem o número absoluto de EDAs que poderiam ser evitadas, mantendo o risco de perda diagnóstica de VE que requerem tratamento abaixo de 5%, tanto para a sonda M quanto para a sonda XL; o segundo grupo foi estabelecido para validar os pontos de corte encontrados no primeiro grupo, considerando o tipo de sonda empregado (338 pacientes para a sonda M e 138 pacientes para a sonda XL). Além disso, os critérios de Baveno VI e de Baveno VI expandido foram avaliados nos dois grupos. Os autores propuseram um novo critério com os seguintes pontos de corte: contagem de plaquetas $> 110.000/\text{mm}^3$ e medidas de rigidez hepática variando de acordo com a sonda utilizada: $< 30 \text{ kPa}$ para a sonda M e $< 25 \text{ kPa}$ para a sonda XL. Este critério foi denominado “NAFLD cirrhosis criteria”. Na comparação entre os três critérios (Baveno VI, Baveno expandido e NAFLD cirrhosis criteria), todos foram capazes de poupar EDAs mantendo risco de perda de VE que requerem tratamento $< 5\%$. Além disso, o risco de perda de “quaisquer” VE foi de 10%-15%. Entretanto, a proporção de EDAs que poderiam ser evitadas foi diferente para cada critério: 33% a 34% para o critério de Baveno VI, 54% a 58% para o critério de Baveno VI expandido e 62% a 68% (sonda M) / 46% a 65% (sonda XL) para o “NAFLD cirrhosis criteria”. Em uma subanálise, realizada a partir da estratificação do IMC ($< 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), verificou-se que, nos pacientes com IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$, apenas o critério de Baveno VI original seria capaz de evitar a realização de EDA (21%) com risco de perda de VE que requerem tratamento $< 5\%$. Os outros dois critérios associaram-se a risco de perda de VE que requerem tratamento entre 10% e 13%. Tal fato não foi constatado nos pacientes obesos (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), em que os três critérios permitiriam evitar a realização de EDA com risco de perda de VE que requerem tratamento $< 5\%$. Os autores postularam que as diferenças de resultados relacionadas ao critério utilizado e ao IMC poderiam estar associadas à possível influência da esteatose e da distância pele-cápsula sobre a medida da rigidez hepática.³²

Há apenas um relato na literatura acerca do emprego de modelos não invasivos em pacientes brasileiros. Perazzo *et al* aplicaram o critério de Baveno VI em 97

pacientes cirróticos de etiologia viral C que se submeteram a elastografia transitória e EDA no mesmo dia. Oitenta por cento dos pacientes eram Child 'A' e 54% apresentavam VE à EDA. O critério de Baveno VI foi validado nesta amostra, ao permitir que se evitassem 22% de EDAs com nenhuma perda diagnóstica de VE que requerem tratamento e perda de 6% de "quaisquer" VE.⁹⁴

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anthony P, Ishak K, Nayak N, Poulsen H, Scheuer P, Sobin L. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31: 395-414
2. Sanyal A, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008; 134: 1715-28
3. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481 –488
4. Garcia-Tsao G, Groszmann R, Fisher R, Conn H, Atterbury C, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-424
5. Groszmann R, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-2261.
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231
7. van Leeuwen D, Howe S, Scheuer P, Sherlock S. Portal hypertension in chronic hepatitis: relationship to morphological changes. *Gut* 1990; 31: 339–343
8. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1445-1449
9. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699
10. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293
11. Brunt E, Janney C, Di Bisceglie A, Neuschwander-Tetri B, Bacon B. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474
12. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39: 239-244
13. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457
14. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-1906

15. Bejarano P, Koehler A, Sherman K. Second opinion pathology in liver biopsy interpretation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3158-3164
16. Rousselet M, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, et al; Hepatitis Network 49. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 257-264
17. Augustin S, Millán L, González A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2014; 60: 561–569
18. Chen T, Wong R, Wong P, Rollet-Kurhajec K, Alshaalan R, Deschenes M, et al. Occult cirrhosis diagnosed by transient elastography is a frequent and under-monitored clinical entity. *Liver Int* 2015; 35: 2285-2293
19. Augustin S, Pons M, Santos B, Ventura M, Genescà J. Identifying compensated advanced chronic liver disease: when (not) to start screening for varices and clinically significant portal hypertension. In: de Franchis R, ed. *Portal Hypertension VI. Proceedings of the Sixth Baveno Consensus Workshop: Stratifying Risk and Individualizing Care*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016: 39–49
20. Garcia-Tsao G, Abraldes J, 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* 2017; 65: 310-335
21. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989
22. 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. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752
23. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952-954
24. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 82-88
25. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1200-1205
26. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik IH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1382-1390

27. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144:102-111
28. Abraldes J, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al; Anticipate Investigators. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology* 2016; 64: 2173-2184
29. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017; 66: 1980-1988
30. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84
31. Cholaneril G, Wong R, Hu M, Perumpail R, Yoo E, Puri P, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the US: temporal trends and outcomes. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2915–2922
32. Petta S, Sebastiani G, Bugianesi E, Viganò M, Wong VW, Berzigotti A, et al. Non-invasive prediction of esophageal varices by stiffness and platelet in non-alcoholic fatty liver disease cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 878-885
33. Lim U, Monroe KR, Buchthal S, Fan B, Cheng I, Kristal BS, et al. Propensity for intra-abdominal and hepatic adiposity varies among ethnic groups. *Gastroenterology* 2019; 156: 966-975
34. Vigitel Brazil 2018: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates offrequency and sociodemographic distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District in 2018. Available at: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>
35. Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 2263-2273
36. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402
37. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357
38. Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Ott B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–443

39. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048
40. Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362
41. Younossi Z, Loomba R, Anstee Q, Rinella M, Bugianesi E, Marchesini G et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018; 68: 349-360
42. Kleiner D, Brunt E, Van Natta M, Behling C, Contos M, Cummings O et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321
43. Teli M, James O, Burt A, Bennett M, Day C. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-1719
44. Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T, Boparai N, Liu Y, McCullough A. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–1419
45. Argo C, Northup P, Al-Osaimi A, Caldwell S. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 371-379
46. Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Agrawal R, Kaur I, Younossi Z, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3017-3023
47. Friedman S. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669
48. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1180-1193
49. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573-582
50. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009; 50: 923-928
51. Berzigotti A, Reig M, Abraldes J, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015; 61: 526-536
52. Moitinho E, Escorsell A, Bandi J, Salmerón J, García-Pagán JC, Rodés J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117: 626-631

53. Kumar M, Kumar A, Hissar S, Jain P, Rastogi A, Kumar D, et al. Hepatic venous pressure gradient as a predictor of fibrosis in chronic liver disease because of hepatitis B virus. *Liver Int* 2008; 28: 690-698
54. Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006; 43: 492-499
55. Hytiroglou P, Snover D, Alves V, Balabaud C, Bhathal P, Bioulac-Sage P, et al. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 5-9
56. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, DeSantis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-272
57. 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. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768
58. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010; 59: 861-866
59. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-264
60. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713
61. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-847
62. Roulot D, Czernichow S, Le Cle´siau H, Costes J-L, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48: 606–613
63. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-1835
64. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédighen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-1030
65. Petta S, Maida M, Macaluso F, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 62: 1101-1110

66. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-835
67. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010; 30: 1043-1048
68. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1862-1871
69. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44: 1511-1517
70. Talwalkar J, Kurtz D, Schoenleber S, West C, Montori V. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1214–1220.
71. Friedrich-Rust M, Ong M, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960–974.
72. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 214–219.
73. Tsochatzis E, Gurusamy K, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson B, Burroughs A. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650–659
74. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e44930
75. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501
76. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M, et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 156-163
77. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1717-1730
78. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012; 56: 696-703

79. Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 62-71
80. Robic M, Procopet B, Métivier S, Péron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011; 55: 1017-1024
81. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-1297
82. Castera L. How to screen? In: de Franchis R, ed. *Portal Hypertension VI. Proceedings of the Sixth Baveno Consensus Workshop: Stratifying Risk and Individualizing Care*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016: 51-62
83. Manatsathit W, Samant H, Kapur S, Ingviya T, Esmadi M, Wijarnpreecha K, et al. Accuracy of liver stiffness, spleen stiffness, and LS-spleen diameter to platelet ratio score in detection of esophageal varices: systemic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1696-1706
84. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. The role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig. Liver Dis* 2002; 34: 144–150
85. Ma X, Wang L, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H, et al. Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0165786
86. Abrales J, Reverter E, Berzigotti A. Spleen stiffness: toward a noninvasive portal sphygmomanometer? *Hepatology* 2013; 57: 1278-1280
87. Berzigotti A, Piscaglia F. Ultrasound in portal hypertension – part 1. *UltraschallMed* 2011; 32: 548-568
88. McCormick PA, Murphy KM. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 1009-1031
89. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 646-654
90. Ding NS, Nguyen T, Iser DM, Hong T, Flanagan E, Wong A, et al. Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices. *Liver Int* 2016; 36: 240-245
91. Augustin S, Pons M, Genesca J. Validating the Baveno VI recommendations for screening varices. *J Hepatol* 2017; 66: 459-460

92. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol* 2016; 65: 899-905
93. Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, Schepis F, Villa E, Garcia-Tsao G. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int* 2017; 37: 1177-1183
94. Perazzo H, Fernandes FF, Castro EC, Perez RM. Points to be considered when using transient elastography for diagnosis of portal hypertension according to the Baveno VI consensus. *J Hepatol* 2015; 63: 1048–1049

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a acurácia de métodos/modelos não invasivos para predição de VE em pacientes com doença hepática crônica avançada compensada secundária à DHGNA.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Determinar os valores dos pontos de corte de rigidez hepática, “platelet count/spleen diameter ratio” (“PSR”), “LSM-spleen diameter to platelet ratio score” (“LSPS”), “Varices risk score” (“VRS”) e rigidez esplênica para a predição de quaisquer VE e VE que requerem tratamento;
- 2) Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança de rigidez hepática, “PSR”, “LSPS”, “VRS”, rigidez esplênica, critério de Baveno VI, critério de Baveno VI expandido e “NAFLD cirrhosis criteria” (sonda M) para a predição de quaisquer VE e VE que requerem tratamento;
- 3) Avaliar a proporção de endoscopias que poderiam ser evitadas e o risco de não diagnosticar quaisquer VE e VE que requerem tratamento por meio de rigidez hepática, “PSR”, “LSPS”, “VRS”, rigidez esplênica, critério de Baveno VI, critério de Baveno VI expandido e “NAFLD cirrhosis criteria” (sonda M).

6 PACIENTES E MÉTODOS

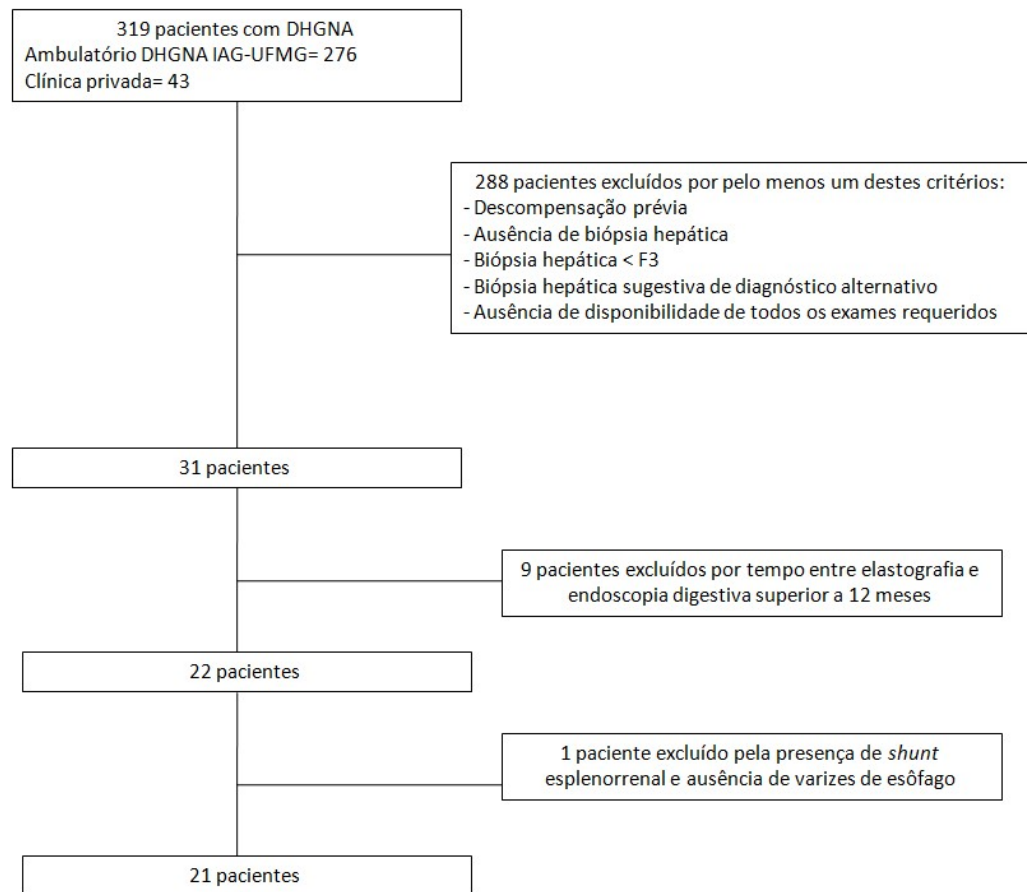
Trata-se de estudo transversal realizado a partir de universo amostral de 319 pacientes, sendo 276 pacientes acompanhados no Ambulatório de DHGNA do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e 43 pacientes acompanhados na clínica privada do autor principal. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou maior a 18 anos com diagnóstico de doença hepática crônica avançada compensada (DHCAc) confirmado pela presença de fibrose F3 ou F4 à biópsia hepática, secundária à DHGNA.²⁰ Os critérios adotados para o diagnóstico de DHGNA foram: presença de fígado hiperecogênico à ultrassonografia, consumo de etanol < 30 gramas/dia para homens e < 20 gramas/dia para mulheres, sorologia negativa para hepatite B e hepatite C e ausência de critérios laboratoriais definidores de hepatite autoimune, colangite biliar primária, hemocromatose hereditária, doença de Wilson e deficiência de alfa-1 antitripsina.

Os dados foram obtidos por meio de prontuário médico e também por meio da realização de exames considerados essenciais para o estudo. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, grau de fibrose na biópsia hepática, quaisquer VE, VE que requerem tratamento, índice de massa corporal, hiperglicemia (glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL), dislipidemia (HDL-colesterol < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres; triglicérides ≥ 150 mg/dL), hipertensão arterial, síndrome metabólica²¹, parâmetros laboratoriais (contagem de plaquetas, relação alanina aminotransferase/valor de referência, bilirrubina total, albumina sérica, RNI), MELD, diâmetro do baço, rigidez hepática, “PSR”, “LSPS”, “VRS”, rigidez esplênica, critério de Baveno VI, critério de Baveno VI expandido, e “NAFLD cirrhosis criteria” (sonda M). O intervalo de tempo entre a coleta de dados demográficos e clínicos, elastografia transitória, ultrassonografia abdominal e endoscopia digestiva alta não poderia ser superior a 12 meses. Alguns parâmetros laboratoriais foram atualizados antes da realização da elastografia (hemograma com contagem de plaquetas, alanina aminotransferase, bilirrubina total, glicemia de jejum, colesterol total e fracionado, triglicérides, albumina, RNI e creatinina).

Os critérios de exclusão foram episódio prévio de descompensação caracterizado pela ocorrência de ascite ou hemorragia digestiva ou encefalopatia hepática ou

icterícia; presença de circulação colateral portossistêmica que pudesse impedir a ocorrência de VE por descomprimir o sistema porta; e gravidez. A Figura 1 retrata o universo amostral do estudo. O número final de pacientes estudados foi de 21.

Figura 1- Universo amostral, exclusões e número final de participantes



DHGNA, doença hepática gordurosa não-alcoólica
IAG, Instituto Alfa de Gastroenterologia
UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais

6.1 ELASTOGRAFIA TRANSITÓRIA

Para realização da elastografia transitória foi utilizado o equipamento Fibroscan® 502 (Echosens, Paris, França), sonda M ou, na impossibilidade de obtenção de medições válidas, sonda XL. Após jejum de pelo menos 3 horas, o paciente era colocado em decúbito dorsal com o braço direito em abdução máxima. A sonda era posicionada no espaço intercostal sobre o lobo direito do fígado, usualmente na interseção entre a linha axilar média e linha transversal, paralela aos rebordos

costais, ao nível do apêndice xifóide. Ao ser acionada pelo operador, a sonda emitia onda de cisalhamento (“shear wave”) transitória com profundidade de 25 mm a 65 mm abaixo da pele, penetrando no parênquima hepático. Em cerca de 10 segundos obtinha-se a medição de rigidez do parênquima hepático. Apenas foram considerados os exames que atendessem aos padrões de qualidade determinados pelo fabricante, quais sejam: dez medições válidas (ou seja, com penetração adequada no parênquima hepático); taxa de sucesso (razão entre o número de medições válidas e o número de medições realizadas) maior ou igual a 60% e amplitude interquartil - IQR/M (índice de dispersão das dez medições) inferior a 30%. O resultado final da elastografia era obtido por meio do cálculo da mediana dos valores de rigidez nas dez medições válidas.

Para a medida da rigidez esplênica foram realizadas aquisições elastográficas em espaço intercostal esquerdo ao nível da linha axilar posterior, aplicando-se os mesmos parâmetros de sucesso e qualidade da elastografia hepática.

As elastografias, exceto em dois pacientes, foram realizadas pelo mesmo examinador (o autor principal do estudo), que possui ampla experiência com o método.

6.2 MODELOS NÃO INVASIVOS

Foram avaliados os seguintes modelos não invasivos:

- “PSR” (de acordo com Giannini *et al*): contagem de plaquetas/mm³/diâmetro longitudinal do baço (mm);³
- “LSPS” (de acordo com Kim *et al*): rigidez hepática (kPa) x diâmetro longitudinal do baço (cm)/contagem de plaquetas ($\times 10^9/L$);⁴
- “VRS” (de acordo com Berzigotti *et al*): $- 4,364 + 0,538 \times \text{diâmetro longitudinal do baço (cm)} - 0,049 \times \text{contagem de plaquetas (x } 10^9/L) - 0,044 \times \text{rigidez hepática (kPa)} + 0,001 \times (\text{rigidez hepática} \times \text{contagem de plaquetas})$; ⁵
- Critério de Baveno VI: rigidez hepática < 20 kPa e contagem de plaquetas > 150.000/mm³; ⁶
- Critério de Baveno VI expandido: rigidez hepática < 25 kPa e contagem de plaquetas > 110.000/mm³; ⁷
- “NAFLD cirrhosis criteria” (sonda M): rigidez hepática < 30 kPa e contagem de plaquetas > 110.000/mm³. ⁸

6.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

A endoscopia digestiva alta (EDA) foi eleita como padrão-ouro para diagnóstico de VE. Quando presentes, foram classificadas como quaisquer VE ou como VE que requerem tratamento (definidas por médio ou grande calibre, e pequeno calibre com presença de manchas vermelhas em sua parede).⁵

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, CAAE 74559317.4.0000.5149.

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados demográficos, clínicos e propedêuticos foram armazenados no Statistical Package for Social Sciences version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade (teste de Shapiro-Wilk) para a seleção da apresentação dos dados. Os resultados das variáveis numéricas que apresentaram distribuição gaussiana foram apresentados como médias e desvio-padrão e, aqueles cuja distribuição não foi gaussiana, como medianas e sua amplitude. As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e percentuais. A relação entre as variáveis quantitativas foi feita por meio do teste de T de Student ou Mann-Whitney, quando a distribuição não foi gaussiana. O teste de chi-quadrado foi utilizado para estudar a relação entre as variáveis categóricas e, o teste exato de Fisher, quando houvesse caselas com valor menor que 5. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significantes. Curvas ROC foram construídas para estabelecer, com maior acurácia, valores de pontos de corte de rigidez hepática, “LSPS” e “VRS” para predizer presença de quaisquer VE e VE que requerem tratamento. Foram calculadas as taxas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razões de verossimilhança positiva e negativa dos modelos não invasivos cuja área sob a curva ROC foi maior que 0,5. Foi determinada a porcentagem de EDAs que poderiam ser evitadas, expressa pela proporção de pacientes com valores abaixo dos pontos de corte obtidos no estudo para “LSPS”, “VRS” e rigidez hepática e pela proporção de pacientes dentro dos parâmetros pré-estabelecidos para os critérios de Baveno VI, Baveno VI expandido e “NAFLD cirrhosis criteria” (sonda M). Também foi determinada a porcentagem de perda de diagnóstico de quaisquer VE e de VE que requerem tratamento, por meio da razão entre o número de pacientes com valores abaixo dos pontos de corte ou

dentro dos critérios pré-estabelecidos nos quais a EDA evidenciou a presença de quaisquer VE ou VE que requerem tratamento; e o número total de pacientes do estudo.

6.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunt E, Janney C, Di Bisceglie A, Neuschwander-Tetri B, Bacon B. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474
2. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645
3. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count / spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1200-1205
4. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik IH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1382-1390
5. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abrales JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:102-111
6. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of theBaveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752
7. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding theBaveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017; 66: 1980-1988
8. Petta S, Sebastiani G, Bugianesi E, Viganò M, Wong VW, Berzigotti A, et al. Non-invasive prediction of esophageal varices by stiffness and platelet in non-alcoholic fatty liver disease cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 878-885

7 ARTIGO

Accuracy of non-invasive methods/models for predicting esophageal varices in patients with compensated advanced chronic liver disease secondary to nonalcoholic fatty liver disease

ABSTRACT

INTRODUCTION: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent chronic liver disease worldwide and its aggressive form, nonalcoholic steatohepatitis, progresses to cirrhosis in about 20% of cases. In these there is an asymptomatic (compensated) stage in which esophageal varices are already present. However, no more than 20% of these patients have varices needing treatment (VNT).

OBJECTIVE: to evaluate the accuracy of non-invasive methods/models for predicting esophageal varices in patients with compensated advanced chronic liver disease (cACLD) secondary to NAFLD.

METHODS: this is a cross-sectional study that evaluated 21 patients with biopsy-proven cACLD secondary to NAFLD. Demographic, clinical and propaedeutic data were collected and it was evaluated the accuracy of liver stiffness measurement (LSM) by transient elastography (TE), platelet count/spleen diameter ratio (PSR), LSM-spleen diameter to platelet ratio score (LSPS), Varices risk score (VRS), spleen stiffness measurement (SSM) by TE, Baveno VI, Expanded Baveno VI and NAFLD cirrhosis criteria for predicting any varices and VNT. It was also evaluated the performances of these models for sparing EGD with risk of missing VNT less than 5%.

RESULTS: mean age was 61 ($\pm$ 6.6) years; 81% of the patients were female; 29% presented any varices and 14% presented VNT. Variables statistically associated with the presence of any varices were spleen diameter ($p = 0.017$), LSM ($p = 0.011$), LSPS ($p = 0.003$), VRS ($p = 0.004$) and Expanded Baveno VI criteria ($p = 0.031$). Variables associated with the presence of VNT were albumin ($p = 0.012$), LSM ($p = 0.035$), PSR ($p = 0.033$), LSPS ($p = 0.007$), and VRS ($p = 0.003$). For detection of any varices, LSPS and VRS presented AUROC above 0.9 (0.905 for both) and cutoff points were 1.18 and -4.35, respectively. The AUROC of LSM was 0.850 and cutoff point was 21.8 kPa. For detection of VNT, LSPS and VRS performed similarly (AUROC 0.961 for both) and cutoff points were 1.81 and -2.27. LSM presented AUROC of 0.889 and cutoff point of 21.8 kPa, too. The performance of all models was better to exclude than to

diagnose any varices. The negative likelihood ratio (LR-) ranged from 0 to 0.71 and the positive likelihood ratio (LR+) from 2.08 to 6.99. For VNT, the LR- ranged from 0 to 0.75 and the LR+ from 3.0 to 16.9. LSPS and VRS made it possible to avoid 55% to 60% EGDs for any varices and 75% to 80% for VNT, with risk of missing no varices. Among the criteria with predetermined parameters, Expanded Baveno VI presented the best performance, allowing to spare 71% of EGDs with risk of 9.5% and 4.8% of missing any varices and VNT, respectively. CONCLUSION: LSPS and VRS presented excellent performance for both predicting varices and sparing EGD with no risk of missing any varices and VNT. Among the criteria with predetermined parameters, Expanded Baveno VI showed the best performance to avoid EGDs with minimal risk of missing any varices and VNT. LSM cutoff point was established and can be used for future comparisons.

Key words: NAFLD; cACLD; esophageal varices; LSM; non-invasive models.

INTRODUCTION

Chronic liver diseases of various etiologies can progress to cirrhosis, leading to worsening of prognosis, mainly because of the development of portal hypertension and its complications.¹ During disease evolution there is an asymptomatic phase in which clinically significant portal hypertension (CSPH) is already present. This phase is characteristically marked by imminent risk of decompensation (i.e., the occurrence of variceal bleeding, ascites, hepatic encephalopathy or jaundice).^{2,3} Classically, measurement of hepatic venous pressure gradient (HVPG) is the gold-standard for the diagnosis of CSPH and esophagogastroduodenoscopy (EGD) for diagnosing esophageal varices (surrogate marker of CSPH and risk factor for decompensation by variceal bleeding). Once CSPH and esophageal varices are established, prophylactic measures can be initiated to avoid decompensation, such as non-selective beta blockers or endoscopic band ligation to prevent variceal bleeding.⁴ However, both HVPG measurement and EGD are invasive and require a more complex apparatus to be done, especially the first one.

In the last decade several non-invasive methods and models have been studied to identify CSPH or varices in compensated advanced chronic liver disease patients (cACLD). Initially, platelet count and spleen diameter were proposed as the two most

relevant variables to identify CSPH or varices non-invasively.⁵ With the advent of transient elastography (TE) for non-invasive diagnosis of liver fibrosis, the paradigm has shifted to this method. Various studies have shown correlation between liver stiffness and presence of CSPH and varices.⁶⁻¹² Regarding varices, TE have better performance to exclude than to diagnose them.¹³ Besides that, the prevalence of varices in cACLD, especially high-risk varices that need treatment (i.e., medium-large or small with red signs) is quite low.¹⁴ So, it is more appropriate to exclude its presence in order to avoid unnecessary EGD.

However, the majority of the studies addressed cACLD related to viral or alcoholic liver disease. Today, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent chronic liver disease worldwide, once it associates to obesity, type 2 diabetes and metabolic syndrome.¹⁵ It is also the most rapidly growing indication for liver transplantation in the United States.¹⁶ Consequently, more and more patients with NAFLD are progressing to cACLD. Only recently, the first study related to non-invasive evaluation of esophageal varices exclusively in NAFLD patients was published. It was a multicentric study that included patients of North American, European and Chinese origin. There were no participants of Latin/South American origin.¹⁷ In Brazil, as in North America, Europe and Asia, obesity epidemics is present. Concomitantly, there are reports of a high prevalence of NAFLD.^{13,18} Considering the different ethnic characteristics for intra-abdominal and hepatic adiposity, it is justifiable to study non-invasive methods/models to diagnose/exclude esophageal varices in Brazilian patients with cACLD due to NAFLD.¹⁹

OBJECTIVES

The main objective was to evaluate the accuracy of non-invasive methods/models for predicting esophageal varices in patients with cACLD secondary to NAFLD. The specific objectives were: a) determine liver stiffness measurement (LSM), platelet count/spleen diameter ratio (PSR), LSM-spleen diameter to platelet ratio score (LSPS), Varices risk score (VRS) and spleen stiffness measurement (SSM) cutoff values to predict any varices and varices needing treatment (VNT); b) determine sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive and negative likelihood ratio for LSM, PSR, LSPS, VRS, SSM, Baveno VI criteria, Expanded Baveno VI criteria and NAFLD cirrhosis criteria (M probe) for detecting any

varices and VNT; c) evaluate the proportion of endoscopies that could be spared and the risk of not diagnosing any varices and VNT by LSM, PSR, LSPS, VRS, SSM, Baveno VI criteria, Expanded Baveno VI criteria and NAFLD cirrhosis criteria (M probe).

PATIENTS AND METHODS

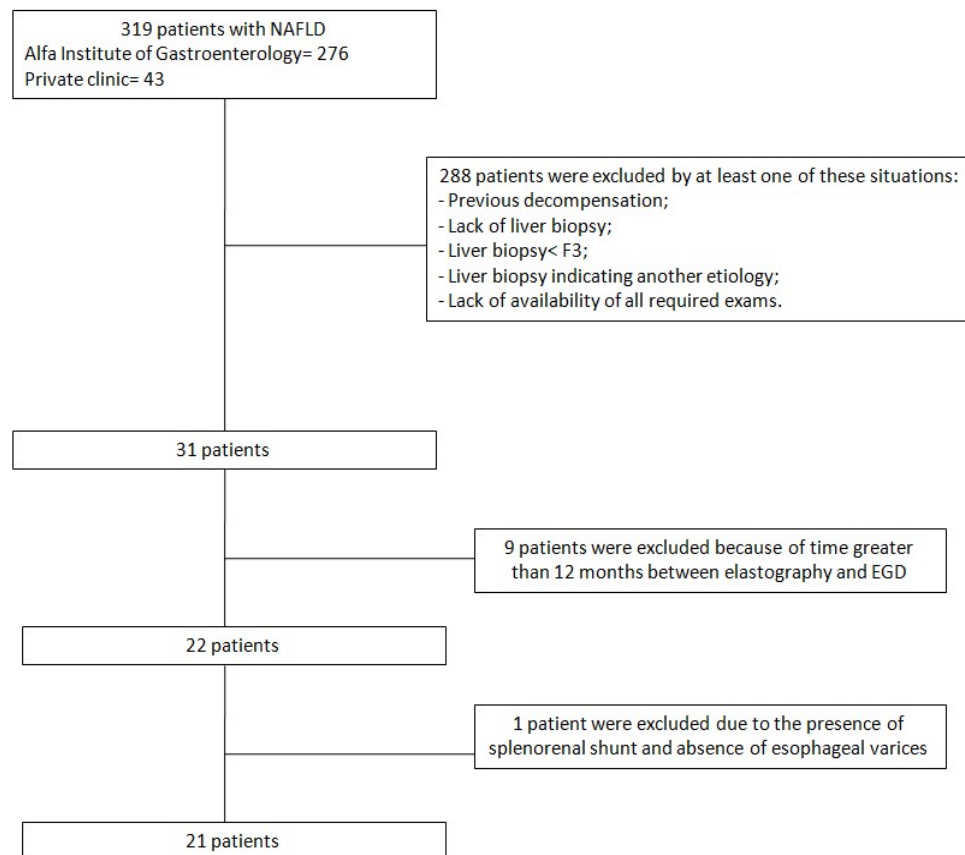
This was a cross-sectional study based on a sample universe of 319 patients, of which 276 patients were followed at the NAFLD Outpatient Clinic of the Alfa Institute of Gastroenterology of the Federal University of Minas Gerais and 43 patients followed at the private clinic of the main author. It were included patients of both sexes, aged 18 years and over, diagnosed with cACLD confirmed by the presence of F3 or F4 fibrosis on liver biopsy, secondary to NAFLD.²⁰ The criteria adopted for the diagnosis of NAFLD were: presence of hyperechogenic liver on ultrasound, ethanol consumption less than 30 grams/day for men and 20 grams/day for women, hepatitis B and C negative serology and absence of defining laboratory criteria for autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, hereditary hemochromatosis, Wilson's disease and alpha-1 antitrypsin deficiency.

Data were obtained by means of medical records and performed exams considered essential for the study. The included variables were: age, gender, presence of F3 or F4 fibrosis on liver biopsy, any varices, VNT, body mass index, hyperglycemia (fasting glucose ≥ 100 mg/dL), dyslipidemia (HDL-cholesterol < 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women; triglycerides ≥ 150 mg/dL), systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg, metabolic syndrome²¹, laboratory parameters (platelet count, alanine aminotransferase/reference value ratio, total bilirubin, serum albumin, INR, MELD, spleen diameter, LSM, PSR, LSPS, VRS, SSM, Baveno VI criteria, Expanded Baveno VI criteria, and NAFLD cirrhosis criteria (M probe). The time interval between demographic and clinical data collection, transient elastography, abdominal ultrasound, and EGD could not exceed 12 months. Laboratory parameters were updated prior to elastography (platelet count, alanine aminotransferase, total bilirubin, fasting glucose, total and fractionated cholesterol, triglycerides, albumin, INR and creatinine).

Exclusion criteria were previous episode of decompensation characterized by ascites or gastrointestinal bleeding or hepatic encephalopathy or jaundice, presence of

portosystemic collateral circulation that could prevent the occurrence of varices by decompressing the portal system, and pregnancy. Figure 1 depicts the sample universe of the study. The final number of patients studied was 21.

Figure 1 - Sample universe, exclusions and final number of participants



NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; EGD; esophagogastroduodenoscopy

Transient elastography

TE was performed using Fibroscan[®] 502 (Echosens, Paris, France), M probe or, in the absence of valid measurements, XL probe. After fasting for at least 3 hours, the patient was placed supine with the right arm in maximum abduction. The probe was positioned in a intercostal space over the right lobe of the liver, usually at the intersection between the middle axillary line and a transverse line, parallel to the costal edges, at the level of the xiphoid appendix. When triggered by the operator, the probe emitted transient shear wave 25 mm to 65 mm depth below the skin, penetrating the liver parenchyma. In about 10 seconds the liver stiffness

measurement was obtained. Only exams that met the quality standards determined by the manufacturer were considered, namely: ten valid measurements (ie, adequate penetration of the liver parenchyma), success rate (ratio of number of valid measurements to total number of measurements) greater than or equal to 60% and interquartile range - IQR/M (dispersion index of ten measurements) less than 30%. The final result of the elastography was obtained by calculating the median stiffness values in the ten valid measurements.

For spleen stiffness measurement elastographic acquisitions were performed in a left intercostal space at the level of the posterior axillary line, applying the same parameters of success and quality of liver stiffness measurement.

All elastographies, except in two patients, were performed by the same examiner (the main author of this study), who has extensive experience with the method.

Non-invasive models

The following non-invasive models were evaluated:

- "PSR" (according to Giannini *et al*): platelet count/mm³/spleen longitudinal diameter (mm);⁵
- "LSPS" (according to Kim *et al*): LSM (kPa) x spleen longitudinal diameter (cm)/platelet count (x 10⁹/L);⁶
- "VRS" (according to Berzigotti *et al*): - 4.364 + 0.538 x spleen longitudinal diameter (cm) - 0.049 x platelet count (x 10⁹/L) - 0.044 x LSM (kPa) + 0.001 x (LSM x platelet count);⁷
- Baveno VI criteria: LSM < 20 kPa and platelet count > 150,000/mm³;⁹
- Expanded Baveno VI criteria: LSM < 25 kPa and platelet count > 110,000/mm³;¹²
- "NAFLD cirrhosis criteria" (M probe): LSM < 30 kPa and platelet count > 110,000/mm³.¹⁷

Esophagogastroduodenoscopy

EGD was elected as the gold standard for diagnosis of esophageal varices. When present, they were classified as any varices and as VNT, defined by medium or large caliber or small caliber with red spots on their wall.⁹

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, CAAE 74559317.4.0000.5149.

Statistical analysis

Demographic, clinical and propaedeutic data were stored in the Statistical Package for Social Sciences version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Numerical variables were evaluated for normality (Shapiro-Wilk test) for data presentation selection. Numerical variables that presented Gaussian distribution were presented as means and standard deviation and those whose distribution was not Gaussian, as medians and range. Categorical variables were presented in absolute numbers and percentages. The relationship between quantitative variables was made by Student's t test or Mann-Whitney test, when the distribution was not Gaussian. Chi-square test was used to study the relationship between categorical variables and Fisher's exact test when there were caselles with a values less than 5. P values less than 0.05 were considered significant. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to more accurately establish cutoff values for LSM, PSR, LSPS and VRS in order to predict the presence of any varices and VNT. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and positive likelihood ratio (LR+) and negative likelihood ratios (LR-) of non-invasive models whose area under the ROC curve was greater than 0.5 were calculated. It was determined, yet, the percentage of EGDs that could be spared, expressed as the proportion of patients with values below the cutoff points obtained in the study for LSM, PSR, LSPS and VRS, and the proportion of patients within the pre-established parameters for the Baveno VI criteria, Expanded Baveno VI criteria and NAFLD cirrhosis criteria (M probe). It was also determined the percentage of missing any varices and VNT by the ratio between number of patients below the cutoff points or within the pre-established criteria presenting any varices or VNT at EGD and the total number of patients.

RESULTS

It were included 21 patients. Seventeen (81%) were female and mean age was 61 ± 6.6 years. Seven (33%) patients were F3 and 14 (67%) were F4 on liver biopsy. Six patients (29%) had any varices and three patients (14%) had VNT. The following variables were also analyzed: body mass index (BMI), hyperglycemia, dyslipidemia, blood pressure, metabolic syndrome, platelet count, ALT- times above upper limit of

normal (ULN), total bilirubin, albumin, INR, MELD, spleen diameter, LSM, PSR, LSPS, VRS, SSM, Baveno VI criteria, Expanded Baveno VI criteria and NAFLD cirrhosis criteria (M probe). The main demographic, clinical, propedeutical and score data are described in Table 1.

Table1 - Demographic, clinical, propedeutical and score data

Variable (number of patients)	N (%) Positivity	Mean (SD) / Median (range)
Female	17 (81)	-
Age, years (21)		61 (6.6)
Liver biopsy (21)		-
Fibrosis F3	7 (33.3)	-
Fibrosis F4	14 (66.7)	-
EGD (21)		
Any varices	6 (29)	-
VNT	3 (14)	-
BMI, kg/m² (21)	-	31.4 (4.8)
Hyperglycemia (21)	17 (81)	-
Dyslipidemia (21)	18 (85.7)	-
Arterial hypertension (21)	12 (57.1)	-
Metabolic syndrome (21)	15 (71.4)	-
Platelet count, n x 10³/mm³ (21)	-	169 (36)
ALT - times above ULN (21)	-	0.81 (0.4-2.6)
Total bilirubin, mg/dL (17)	-	0.7 (0.51-2.39)
Albumin, g/L (20)	-	4.5 (3.6-4.9)
INR (19)	-	1.05 (0.97-1.28)
MELD (17)	-	8 (6-11)
Spleen diameter, cm (20)	-	10.88 (2.15)
LSM, kPa (21)	-	16.9 (7.9-75)
PSR (20)	-	1630 (550)
LSPS (20)	-	0.94 (0.4-8.8)
VRS (20)	-	- 4.4 (2.8)
SSM, kPa (12)	-	30.8 (17.3-62.7)
Baveno VI criteria (21)	10 (47.6)	-
Expanded Baveno VI criteria (21)	15 (71.4)	-
NAFLD cirrhosis criteria (21)	18 (85.7)	-

EGD, esophagogastroduodenoscopy; VNT, varices needing treatment; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; LSM, liver stiffness measurement; PSR, platelet count/spleen diameter ratio; LSPS, LSM-spleen diameter to platelet ratio score; SSM, spleen stiffness measurement; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease. For Baveno VI criteria, Expanded Baveno VI criteria and NAFLD cirrhosis criteria, it is described the number of patients within each criteria.

Univariate analysis was performed to assess possible association between the variables studied and presence of any varices and VNT. Regarding the presence of any varices, the variables that reached significance were spleen diameter ($p= 0.017$), LSM ($p= 0.011$), LSPS ($p= 0.003$), VRS ($p= 0.004$) and Expanded Baveno VI criteria ($p= 0.031$). Serum albumin level showed statistical trend ($p= 0.062$). In relation to VNT, the following variables presented significance: albumin ($p= 0.012$), LSM ($p= 0.035$), PSR ($p= 0.033$), LSPS ($p= 0.007$), and VRS ($p= 0.003$). The p value of spleen diameter was 0.05, platelet count was 0.059 and INR was 0.085. The results are listed in Table 2.

Table 2 - Results of univariate analysis regarding any varices and VNT

Variables	Any varices	VNT
	Frequency / Mean (SD) / Median (range) (p value)	Frequency / Mean (SD) / Median (range) (p value)
Female, %	66.7 (0.544)	66.7 (0.489)
Mege, years	60.7 (9.1) (0.81)	60 (14) (0.875)
BMI, kg/m ²	29.7 (28.4-38.8) (0.682)	29.9 (1.6) (0.555)
Hyperglycemia, %	66.7 (0.544)	33.3 (0.08)
Dyslipidemia, %	83.3 (1.0)	66.7 (0.386)
Arterial hypertension, %	66.7 (0.659)	66.7 (1.0)
Metabolic syndrome, %	83.3 (0.623)	66.7 (1.0)
Platelet count, n x 10 ³ /mm ³	160 (35) (0.454)	133 (11) (0.059)
ALT- times above ULN	0.91 (0.51) (0.970)	0.91 (0.65) (0.887)
Total bilirubin, mg/dL	0.94 (0.57) (0.871)	1.27 (0.74) (0.235)
Albumin, g/L	4.2 (0.4) (0.062)	3.9 (0.4) (0.012)
INR	1.08 (0.09) (0.966)	1.16 (0.07) (0.085)
MELD	8 (2) (0.549)	9 (2) (0.441)
Spleen diameter, cm	12.6 (1.9) (0.017)	13.1 (0.9) (0.05)
LSM, kPa	27.9 (14-75) (0.011)	42.2 (28.6) (0.035)
PSR	1328 (507) (0.108)	1019 (148) (0.033)
LSPS	2.96 (1.3-8.8) (0.003)	4.48 (3.75) (0.007)
VRS	-1.86 (2.58) (0.004)	-0.28 (2.88) (0.003)
SSM, kPa	49.5 (18.7) (0.121)	62.7 (0) (0.167)
Baveno VI criteria, %	16.7 (0.149)	0 (0.214)
Expanded Baveno VI criteria, %	33.3 (0.031)	33.3 (0.184)
NAFLD cirrhosis criteria, %	66.7 (0.184)	66.7 (0.386)

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; LSM, liver stiffness measurement; PSR, platelet count/spleen diameter ratio; LSPS, LSM-spleen diameter to platelet ratio score ; SSM, spleen stiffness measurement; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

Performance of non-invasive models for predicting any varices and VNT

Regarding any varices, once the ROC curves were performed, the cutoff point for LSM was 21.8 kPa. Sensitivity and specificity rates were 83.3% and 86.7%

respectively, and were associated with LR+ of 6.26 and LR- of 0.19. Area under the ROC curve (AUROC) was 0.850 (Figure 2). False negative rate was 16.7% and it meant that 1 in each 6 patients wouldn't have varices detected. PSR did not reach statistical significance ($p= 0.108$), so it was not performed ROC curve. The cutoff point of the LSPS values that presented the best accuracy to predict the presence of any varices was 1.18. This value was associated with sensitivity and specificity rates of 100% and 85.7%, respectively. The LR+ was 6.99 and LR- was 0 (zero). AUROC was 0.905 (Figure 3). None patient with negative test presented varices (false negative rate: 0%). For the VRS, the cutoff point was -4.35. Sensitivity and specificity rates were 100% and 78.6%, respectively. LR+ was 4.67 and LR- was 0.19. AUROC was 0.905 (Figure 4). None patient with negative test presented varices (false negative rate: 0%). SSM (which was available for only 12 patients) did not reach statistical significance ($p= 0.121$), so it was not performed ROC curve.

Figure 2 - ROC curve of LSM for the detection of any varices

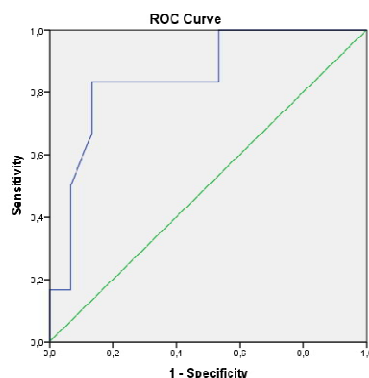


Figure 3 - ROC curve of LSPS for the detection of any varices

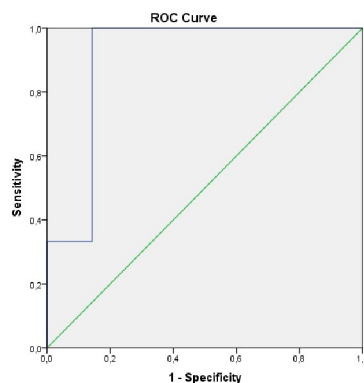
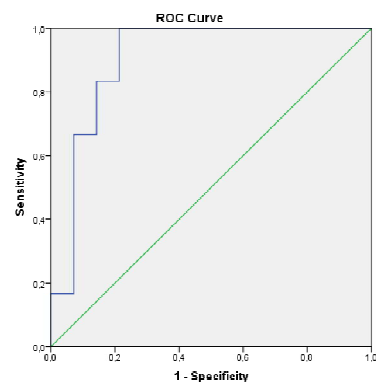


Figure 4 - ROC curve of VRS for the detection of any varices



Among the other established criteria, Baveno VI had 83% and 60% of sensitivity and specificity, respectively. LR+ was 2.08 and LR- 0.27. False negative rate was 10%. In relation to Expanded Baveno VI, sensitivity and specificity rates was 67.7% and 86.7%, respectively. LR+ was 5.07 and LR- 0.38. False negative rate was 13.3%. And for NAFLD cirrhosis criteria sensitivity and specificity rates were 33.3% and 93.3%, respectively, LR+ was 4.97 and LR- 0.71. False negative rate was 22.2% (Table 3).

Table 3 - Performance of non-invasive models for predicting any varices

Any varices (29%)	cutoff	AUROC	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
LSM (kPa)	21.8	0.850	83.3	86.7	71.4	92.9	6.26	0.19
LSPS	1.18	0.905	100	85.7	75	100	6.99	0
VRS	- 4.35	0.905	100	78.6	66.7	100	4.67	0.19
Baveno VI criteria	LSM < 20 kPa and platelets > 150 x 10 ³ /mm ³		83.3	60	45.5	90	2.08	0.27
Expanded Baveno VI criteria	LSM < 25 kPa and platelets > 110 x 10 ³ /mm ³		66.7	86.7	66.7	86.7	5.07	0.38
NAFLD cirrhosis criteria	LSM < 30 kPa and platelets > 110 x 10 ³ /mm ³		33.3	93.3	66.7	77.8	4.97	0.71

AUROC, area under the receiver operating characteristic; Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; LSM, liver stiffness measurement; LSPS, LSM-spleen diameter to platelet ratio score; VRS, Varices risk score; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

Regarding VNT, the cutoff point for LSM was again 21.8 kPa. Sensitivity and specificity rates were 100% and 77.8% and were associated with LR+ of 4.5 and LR- of 0 (zero); AUROC was 0.889 (Figure 5). None patient with negative test presented varices (false negative rate: 0%). Although PSR reached statistical significance ($p=0.033$), its AUROC was below 0.5 (0.098), so it was not possible to identify cutoff for predicting VNT. Of note, PSR mean values in patients with and without VNT were, respectively, 1019 and 1738. The cutoff point of the LSPS value that presented the best accuracy to predict its presence was 1.81. This value was associated with sensitivity and specificity rates of 100% and 88.2%, respectively, and LR+ of 8.47 and LR- of 0 (zero). AUROC was 0.961 (Figure 6). None patient with negative test presented varices (false negative rate: 0%). For the VRS, the cutoff point was -2.27. Sensitivity and specificity rates were 100% and 94.1%, respectively. LR+ was 16.9 and LR- was 0 (zero). AUROC was 0.961 (Figure 7). None patient with negative test presented varices (false negative rate: 0%). Once again, SSM did not reach statistical significance ($p=0.167$), so it was not performed ROC curve.

Figure 5 - ROC curve of LSM for the detection of VNT

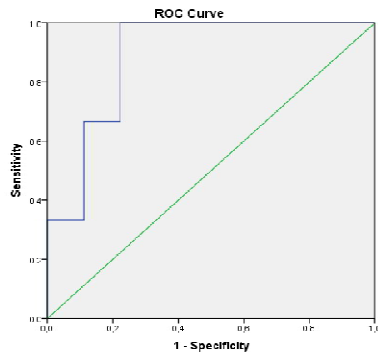


Figure 6 - ROC curve of LSPS for the detection of VNT

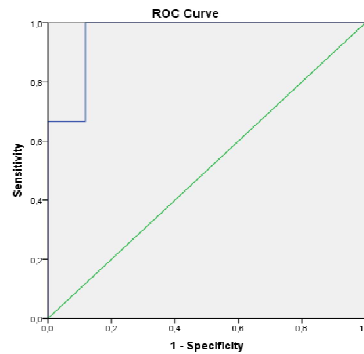
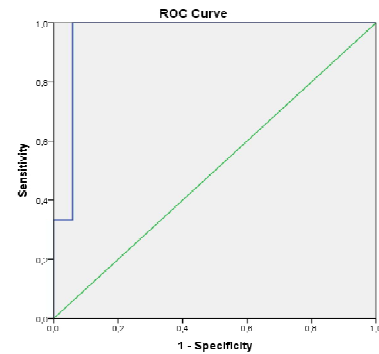


Figure 7 - ROC curve of VRS for the detection of VNT



Among the other established criteria, Baveno VI had 100% and 55.6% of sensitivity and specificity, respectively. LR+ was 2.25 and LR- 0. False negative rate was 0%. It means that none patient with negative test presented varices (false negative rate: 0%). In relation to Expanded Baveno VI, sensitivity and specificity rates were 67.7% and 77.8%, respectively. LR+ was 3 and LR- 0.43. False negative rate was 6.7%. And for NAFLD cirrhosis criteria sensitivity and specificity rates were 33.3% and 88.9%, respectively, LR+ was 3 and LR- 0.75. False negative rate was 11.1%.

Table 4 - Performance of non-invasive models for predicting VNT

VNT (14%)	cutoff	AUROC	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
LSM (kPa)	21.8	0.889	100	77.8	42.9	100	4.50	0
LSPS	1.81	0.961	100	88.2	60	100	8.47	0
VRS	- 2.27	0.961	100	94.1	75	100	16.9	0
Baveno VI criteria	LSM < 20 kPa and platelets > 150 x 10 ³ /mm ³		100	55.6	27.3	100	2.25	0
Expanded Baveno VI criteria	LSM < 25 kPa and platelets > 110 x 10 ³ /mm ³		66.7	77.8	33.3	93.3	3.00	0.43
NAFLD cirrhosis criteria	LSM < 30 kPa and platelets > 110 x 10 ³ /mm ³		33.3	88.9	33.3	88.9	3.00	0.75

VNT, varices needing treatment; AUROC, area under the receiver operating characteristic; Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; LSM, liver stiffness measurement; LSPS, LSM-spleen diameter to platelet ratio score; VRS, Varices risk score; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

SSM was available for only 12 patients, and it did not reach statistical significant association with the presence of varices. Of note, the median of SSM of the 10 patients without varices was 28.9 kPa, while mean SSM of the two patients with varices was 49.5 kPa. In the only patient with VNT, SSM was 62.7 kPa.

Non-invasive models were evaluated for their ability to avoid EGD without missing any varices or VNT. All calculations were based on cutoff values obtained (LSM, LSPS and VRS) or on previous established criteria (Baveno VI, Expanded Baveno VI and NAFLD cirrhosis). Regarding LSM, 67% of patients would not meet EGD criteria with a 5% risk of missing any varices and there would be no risk of missing VNT. Considering LSPS, 60% of patients would not meet EGD criteria and there would be no risk of missing any varices. In relation to VNT, 75% of patients would not meet EGD criteria and there would be no risk of missing varices. The VRS had similar behavior. Fifty-five percent of patients would not meet EGD criteria and there would be no risk of missing any varices. In relation to VNT, 80% of patients would not meet EGD criteria and there would be no risk of missing varices. Regarding Baveno VI criteria, 48% would not meet EGD criteria and 4.8% of patients with any varices would not be identified. No patient with VNT would be unidentified. In relation to Expanded Baveno VI criteria, 71% would not meet EGD criteria and risk of missing any varices would be 9.5%, and risk of missing VNT would be 4.8%. Regarding NAFLD cirrhosis criteria, eighty-six percent of patients would not perform EGD and risk of missing any varices would be 19%, and risk of missing VNT would be 9.5%.

Table 5 - Performance of non-invasive models for screening EGD

Non-invasive models with cutoffs	Any varices missed §	VNT missed §	EGD spared #
<u>LSM</u> < 21.8 kPa	5%	0	67%
<u>LSPS</u> < 1.18 (for any varices)	0	-	60%
< 1.80 (for VNT)	-	0	75%
<u>VRS</u> < - 4.35 (for any varices)	0	-	55%
< - 2.27 (for VNT)	-	0	80%
<u>Baveno VI criteria:</u> LSM < 20 kPa and platelet count > 150 x 10 ³ /mm ³	4.8%	0	48%
<u>Expanded Baveno VI criteria:</u> LSM < 25 kPa and platelet count > 110 x 10 ³ /mm ³	9.5%	4.8%	71%
<u>NAFLD cirrhosis criteria:</u> LSM < 30 kPa and platelet count > 110 x 10 ³ /mm ³	19%	9.5%	86%

VNT, varices needing treatment; EGD, esophagogastroduodenoscopy; LSM, liver stiffness measurement; LSPS, LSM-spleen diameter to platelet ratio score; VRS, Varices risk score; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease.

§ Percentage of any varices and VNT missed by applying each non-invasive model: number of patients within each criteria with EGD showing any varices or VNT (false negatives) / total number of patients;

Percentage of patients within each criteria.

DISCUSSION

In patients with cACLD of any etiology it is important to identify which of them are prone to decompensate. In this context, it is necessary to recognize patients with clinically significant portal hypertension and esophageal varices, mainly VNT. The gold standard procedures for such evaluation are HVP measurement and EGD. It is known that they are invasive and, moreover, the first one has limited availability in the Brazilian public healthcare system. Besides, no more than 30% to 40% of patients with cACLD have esophageal varices and a smaller proportion of them (10% to 20%) have VNT. So, it is advisable to study non-invasive methods to predict esophageal varices, selecting patients that could be spared of unnecessary EGD.

Since the last decade several non-invasive models were proposed, mostly using LSM alone or in combination with platelet count with or without spleen diameter. However, samples studied were consisted of patients whose liver disease was principally due to viral or alcoholic etiology. So, the applicability of non-invasive

models was restricted to those etiologies.⁹ This represented an unmet need regarding the most prevalent chronic liver disease worldwide, NAFLD. In 2018, Petta *et al* published a multicentric study that included 790 patients with NAFLD from six different countries in Europe, Asia and North America, and proposed a new criteria for excluding varices, the NAFLD cirrhosis criteria.¹⁷

Considering the high prevalence of obesity and NAFLD in Brazil and the phenotypic differences among ethnic groups, we studied non-invasive models for predicting esophageal varices in Brazilian patients with NAFLD-related cACLD. Moreover, it was decided to include only patients with biopsy-proven disease. Only biopsy can both ascertain NAFLD etiology and confirm cACLD by finding F3-F4 histologic fibrosis.⁹ The studies that examined the Baveno VI criteria¹¹, the Expanded Baveno VI criteria¹² and the NAFLD cirrhosis criteria¹⁷ did not establish liver biopsy as inclusion criteria; instead, they used LSM ≥ 10 kPa to suspect cACLD for Baveno VI criteria and Expanded Baveno VI criteria studies and LSM ≥ 11.0 -11.5 kPa for NAFLD cirrhosis criteria study. In that sense, the present study was more rigorous once it required the gold standard for liver fibrosis as inclusion criteria. At the same time, it is largely known that LSM can be overestimated by different factors, mainly inflammatory activity and, possibly, steatosis grade.^{22,23} On the other hand, this strict selection criterion made the study sample reduced.

In this sample of patients with NAFLD with biopsy-proven cACLD, the mean body mass index was 31.4 kg/m² and the majority of patients (71%) had metabolic syndrome or, at least, one of its criteria. Hyperglycemia was present in 81%, 86% had dyslipidemia and 57% had blood pressure criteria. These findings corroborate the correlation between metabolic syndrome or its components and advanced stages of NAFLD. Interestingly, even in such a small sample the prevalence of any varices (29%) and of VNT (14%) are in line with the previous reports.¹⁴

The mean platelet count was not reduced. All patients were Child-Pugh A as well as MELD was below 12. Mean spleen diameter was normal, too. So all these parameters denote that we are dealing with a sample of patients with no major criteria of decompensation, even though with some risk of bleeding.

The variables best associated with the presence of any varices and VNT were LSM and the models combining LSM, platelet count and spleen diameter (i.e., LSPS and

VRS). Platelet count and spleen diameter, which are the variables most related to the presence of clinically significant portal hypertension and esophageal varices, did not have the same statistical behavior as LSM, LSPS and VRS. However, spleen diameter was associated with the presence of any varices and showed a statistical trend for the presence of VNT, and platelet count showed a statistical trend for the presence of VNT. Interestingly, the model combining platelet count and spleen diameter without LSM (PSR) did not present the same association as the models that include LSM. Probably the small sample size might have contributed for these results. However, even in this small sample, LSM and the models that include it showed a consistent association with any varices (p values of 0.011, 0.003 and 0.004 for LSM, LSPS and VRS, respectively) and VNT (p values of 0.035, 0.007 and 0.003 for LSM, LSPS and VRS, respectively), which suggests the importance of LSM for predicting varices.

When the accuracy of LSM and each non-invasive model was evaluated for the prediction of any varices, LSPS and VRS presented the best diagnostic performance; AUROC of both were 0.905; cutoff point for LSPS was 1.18 and for VRS it was -4.35. LSM presented AUROC of 0.850 and cutoff point was 21.8 kPa. As the objective became the ability of these tests to exclude varices, the yield was even better. For the mentioned cutoff points the negative likelihood ratio (LR-) was 0 (zero) for LSPS and 0.19 for both VRS and LSM. These results were better than models designed to exclude varices. The LR- was 0.27 for Baveno VI criteria, 0.38 for Expanded Baveno VI criteria and 0.71 for NAFLD cirrhosis criteria. Of note, the cutoff point for LSM (21.8 kPa) is in line with literature data that comprise liver disease mainly of viral etiology, as acknowledged by Baveno VI consensus.⁹ For the prediction of VNT, which is more important from a practical point of view because this kind of varices is amenable to specific prophylactic measures such as beta blockers and endoscopic band ligation, again LSPS and VRS presented the best performance. AUROC of both were 0.961; cutoff point for LSPS was 1.8 and for VRS it was -2.27. LSM presented AUROC of 0.889 and cutoff point was 21.8 kPa. Once more, all of the models studied had better performance for excluding than for diagnosing varices. For the mentioned cutoff points LR- was 0 (zero) for LSPS, VRS and LSM. The LR- is was the same for Baveno VI criteria and it was better when compared to Expanded Baveno VI criteria and NAFLD cirrhosis criteria, for which LR- was 0.43 and 0.75, respectively.

Importantly, for the prediction of any varices, the cutoff point for LSPS (1.18) also corresponded to the best value for excluding varices according to AUROC (NPV 100%) and with LR- of zero. In previous studies, Colecchia *et al* and Berzigotti *et al* found LSPS cutoff points of 1.32 (LR- 0.03) and 2.06 (LR- 0.13) for excluding any varices, respectively.^{24,7} For the prediction of VNT, the cutoff points for LSM (21.8 kPa), LSPS (1.81) and VRS (-2.27) also corresponded to the best values for excluding VNT according to AUROC (NPV 100%) and with LR- of zero for all of these parameters. In the study that formulated the LSPS score, Kim *et al* found cutoff point for excluding VNT of 3.5 (NPV 94.7%; LR- not reported).⁶

These differences in cutoff points may be related to differences in etiologies, stages of liver disease and inclusion criteria of each study. In the study by Colecchia *et al*, both compensated and decompensated cirrhotic patients were included and etiology was chronic hepatitis C. In the study by Berzigotti *et al* cirrhotics of viral or alcoholic etiology were studied. Kim *et al*, included compensated and decompensated cirrhotic patients secondary to chronic hepatitis B.^{24, 7, 6}

Regarding the possibility of sparing EGDs while missing an acceptable number of any varices (below 10%, as suggested by the “Anticipate” Investigators¹⁰), the model that could spare the largest number of EGDs was the Expanded Baveno VI criteria (71% EGDs spared with a 9.5% risk of missing any varices), followed by LSM alone using the 21.8 kPa cutoff point (67% EGDs spared with a 5% risk of missing any varices) and LSPS using the 1.18 cutoff point (60% EGDs spared with no risk of missing any varices). NAFLD cirrhosis criteria could spare the maximum number of EGDs (86%). However it presented an unacceptable risk of 19% of missing any varices, making this model inappropriate. It should be emphasized the very satisfactory performance of LSM as an isolated method.

For VNT, the model that could spare the largest number of EGDs while missing an acceptable number of VNT (below 5%, as per Baveno VI consensus recommendations⁹) was the VRS (80% EGDs spared with no risk of missing VNT), followed by LSPS (75% EGDs spared with no risk of missing VNT), and by Expanded Baveno VI criteria (71% EGDs spared with a 4.8% risk of missing VNT). Again, the model that could spare the maximum number of EGDs was NAFLD cirrhosis criteria,

but with an unacceptable 9.5% risk of missing VNT. LSM again exhibited good performance (67% EGDs spared with no risk of missing VNT).

Despite the excellent performance of both LSPS and VRS, the variability of cutoffs in different studies precludes the clinical applicability of these models. Moreover, LSPS and mainly VRS are calculated using not so simple mathematical formulas. Thus, from a practical point of view, Expanded Baveno VI criteria proved to be a reliable and simple way to avoid screening EGDs in this NAFLD-related cACLD population. LSM isolated, without platelet count or spleen diameter, also had a good performance.

In the present study, it was performed spleen stiffness measurement (SSM) in 12 (57%) of the 21 patients. In two of the 21 patients LSM was done without SSM at same time. In the remaining 19 patients SSM was technically feasible and successful in 12 (63%), probably because exams were performed without ultrasonographic guidance. In the 12 patients SSM did not reach statistical significance for predicting varices; however, only 2 of these patients had varices. SSM values verified for patients with and without varices showed a tendency to get higher values the worse the portal hypertension, what is in line with previously reported data.²⁴

This study has limitations. Despite a sample universe of 319 patients, only 21 patients were eligible. There were several reasons for excluding patients. Even after 31 patients with biopsy-proven cACLD secondary to NAFLD were selected, it was decided to exclude 9 of them because time between elastography and EGD was longer than 12 months. One patient was also excluded by the presence of collateral circulation on abdominal Doppler ultrasound. LSM was 46.4 kPa but there were no varices on EGD. It was postulated that the absence of varices in this patient was due to decompression of the portal system by splenorenal shunt demonstrated by Doppler ultrasound, configuring a confounding factor in the application of non-invasive models.

A time of up to 12 months was allowed between each exam (LSM, EGD, abdominal ultrasound and laboratory tests), although ideally the exams should be performed on the same day. However, this interval between exams has been accepted in other studies, such as the Baveno VI criteria validation study by Maurice *et al* and the Expanded Baveno VI criteria study by Augustin *et al*.^{11,12} Besides that, the

endoscopies were performed at different services by different endoscopists. In relation to LSM, all examinations except for two patients were performed by the same examiner (the main author of this study), who has extensive experience with TE.

Other important point is about lack of padronization of the type of Fibroscan[®] probe to be used. All exams were initially attempted with M probe. In case of failure, mainly because of obesity, XL probe was used. Of the 21 LSM performed, 13 was done with the M probe and 8 with the XL probe. It must be emphasized that, regarding the NAFLD cirrhosis criteria, we decided to evaluate only the model proposed for the M probe (LSM < 30 kPa and platelet count > $110 \times 10^3/\text{mm}^3$) because of the small sample of our study and also because the XL probe model is exactly the same as the Expanded Baveno VI criteria (LSM < 25 kPa and platelet count > $110 \times 10^3/\text{mm}^3$); in addition, two large recent studies showed no significant difference between LSM obtained with M and XL probes.^{25,26}

In conclusion, this study showed that non-invasive methods/models for predicting esophageal varices in a sample of brazilian patients with NAFLD-related cACLD performed as good as evidenced by literature data for cACLD of viral etiology, regarding different ethnic groups, too. Its performance to exclude was better than to diagnose varices. Absence of validated cutoff points and need to use mathematical formulas to calculate LSPS and VRS limit their applicability. Expanded Baveno VI criteria proved to be either reliable and practical for clinical use in this situation. LSM in this study was very close to the values acknowledged by the Baveno VI consensus for viral etiology and can be used for future comparisons.

REFERENCES

1. Sanyal A, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008; 134: 1715-28
2. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1445-1449
3. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1180-1193
4. Garcia-Tsao G, Abraldes J, 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* 2017; 65: 310-335

5. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count / spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1200-1205

6. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik IH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1382-1390

7. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes J, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144:102-111

8. Augustin S, Millán L, González A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2014; 60: 561–569

9. 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. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752

10. Abraldes J, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al; Anticipate Investigators. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology* 2016; 64: 2173-2184

11. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol* 2016; 65: 899-905

12. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017; 66: 1980-1988

13. Manatsathit W, Samant H, Kapur S, Ingviya T, Esmadi M, Wijarnpreecha K, et al. Accuracy of liver stiffness, spleen stiffness, and LS-spleen diameter to platelet ratio score in detection of esophageal varices: systemic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1696-1706

14. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 82-88

15. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84

16. Cholanteril G, Wong R, Hu M, Perumpail R, Yoo E, Puri P, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the US: temporal trends and outcomes. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2915–2922
17. Petta S, Sebastiani G, Bugianesi E, Viganò M, Wong VW, Berzigotti A, et al. Non-invasive prediction of esophageal varices by stiffness and platelet in non-alcoholic fatty liver disease cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 878-885
18. Vigitel Brazil 2018: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates offrequency and sociodemographic distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District in 2018. Available at: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>
19. Lim U, Monroe KR, Buchthal S, Fan B, Cheng I, Kristal BS, et al. Propensity for intra-abdominal and hepatic adiposity varies among ethnic groups. *Gastroenterology* 2019; 156: 966-975
20. Brunt E, Janney C, Di Bisceglie A, Neuschwander-Tetri B, Bacon B. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474
21. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645
22. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-264
23. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Cammà C, Cabibi, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 62: 1101-1110
24. Colecchia A, Montrone L, Scafoli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 646-654
25. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M, et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 156-163
26. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness

measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1717-1730

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo mostrou que métodos/modelos não invasivos para prever VE em uma amostra de pacientes brasileiros com doença hepática crônica avançada compensada (DHCAC) secundária à DHGNA tiveram um desempenho tão bom quanto evidenciam os dados da literatura para DHCAC de etiologia viral ou em diferentes grupos étnicos. Seu desempenho para excluir foi melhor do que para diagnosticar VE. A ausência de pontos de corte validados, bem como a necessidade de usar fórmulas matemáticas para calcular o “LSPS” e o “VRS” limitam a aplicabilidade destes modelos. O critério de Baveno VI expandido demonstrou ser confiável e prático para uso clínico. O valor da rigidez hepática obtido neste estudo esteve muito próximo dos valores reconhecidos pelo consenso de Baveno VI para etiologia viral e pode ser usado para comparações futuras.

ANEXO - FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE 74559317.4.0000.5149

Interessado(a): Prof. Eduardo Garcia Vilela
Depto. Clínica Médica
Faculdade de Medicina- UFMG

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de novembro de 2017, o projeto de pesquisa intitulado “**Estudo da correlação entre métodos/modelos não invasivos e a medida do gradiente de pressão venosa hepática em pacientes com doença hepática crônica avançada compensada**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.


Profª. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG