

GASTROPATIA HIPERTENSIVA PORTAL

Autor

Lincoln Eduardo Villela Vieira
de Castro Ferreira¹

RESUMO

A gastropatia hipertensiva portal (GHP) é uma patologia descrita recentemente sendo uma importante causa de hemorragia digestiva alta. Sua principal forma de apresentação é a perda crônica de sangue pelo trato gastrointestinal, algumas vezes com intensa anemia. Todavia, não são raros os casos de hematêmese e melena com instabilidade hemodinâmica. O tratamento clínico adequado e preventivo pode evitar deterioração da função hepática. Através deste manuscrito o autor define GHP, descreve as classificações propostas e reve os aspectos fisiopatológicos, histológicos e endoscópicos da GHP. A sua correlação com os níveis de pressão portal e a função hepática também são abordados bem como suas manifestações clínicas e tratamento.

UNITERMOS

1 - Gastropatias. 2 - Hipertensão portal. 3 - Esquistossomose. 4 - Cirrose hepática.

Correspondência:

Rua Dr. Antônio Carlos, 233/401
Bairro Granbery
Juiz de Fora - Minas Gerais
Tel.: 232-3959
Fax: 216-1607

1 - Médico endoscopista do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário - UFJF. Mestre em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo.

O conceito de gastropatia congestiva foi inicialmente estabelecido por McCormack et al. em 1985⁽²⁶⁾. Contudo, alterações endoscópicas da mucosa gástrica em pacientes com hipertensão portal já haviam sido previamente descritas. Desta forma, Palmer et al.⁽³¹⁾ observaram dilatação de vasos da mucosa e submucosa em estômago de cães após ligadura da veia porta. Taor et al.⁽⁵²⁾ compararam os achados histológicos e endoscópicos de pacientes com hipertensão portal, buscando identificar uma relação entre gastrite histológica e seu aspecto endoscópico.

McCormack et al.⁽²⁶⁾, descreveram os achados clínicos, endoscópicos e histológicos em 127 pacientes com hipertensão portal. A endoscopia mostrou que 65 pacientes (51%) tinham gastrite, classificada em 2 grupos (Tabela 1). A gastrite leve, definida como transitória e sem nenhum significado clínico, foi observada em 37 pacientes, sendo que em apenas dois casos houve progressão para gastrite intensa. A gastrite intensa foi persistente, quando observada por período superior a 8 se-

manas, e, quase sempre, associou-se a sangramento importante. O estudo histológico revelou dilatação das veias da submucosa (peças cirúrgicas e autópsia) e ectasia vascular da mucosa (biópsia endoscópica). Segundo os autores, embora gastrite crônica, caracterizada por infiltrado inflamatório, estivesse ocasionalmente presente, as alterações vasculares observadas à histologia eram mais intensas que o esperado para aquele grau de atividade inflamatória. Por outro lado, a gastrite endoscópica observada nos pacientes com hipertensão portal, não respondia à terapêutica clínica convencional e melhorava com propranolol. Por estes motivos, e em decorrência das alterações vasculares observadas, os autores introduziram o termo gastropatia congestiva como o mais apropriado. Também concluíram que o "cherry red spots" (pontos vermelho-cereja) era o único aspecto endoscópico específico de gastropatia congestiva e que os outros achados poderiam ser observados, com aparência idêntica, em gastrites sem hipertensão portal.

Tabela 1

Classificação endoscópica da "gastrite" segundo McCormack et al. (1985).

Gastrite Leve

- 1) Fino pontilhado róseo ou enantema escarlatiniforme.
- 2) Hiperemia na superfície das pregas com aparência estriada.
- 3) Padrão mosaico ou pele de cobra - Fina rede esbranquiçada separando áreas de mucosa edemaciada e hiperemiada lembrando o aspecto de pele de cobra.

Gastrite intensa

- 1) Pequenos pontos vermelho-cereja (cherry red spots).
 - 2) Gastrite hemorrágica difusa.
-

Alguns autores identificaram alterações congestivas das mucosas do jejuno, íleo e cólon^(29,55), sendo que Viggiano e Gostout⁽⁵⁷⁾, ressaltaram o fato que a gastropatia congestiva ou gastropatia hipertensiva portal (GHP) não deveria ser considerada como uma patologia localizada e sim como o achado mais freqüente de uma vasculopatia hipertensiva portal, cujo espectro de acometimento envolveria também o intestino delgado (enteropatia hipertensiva portal) e o cólon (colopatia hipertensiva portal).

Novas classificações para GHP tem sido utilizadas por outros autores^(27,51). Mais recentemente, o "Novo Clube Endoscópico Italiano" (NCEI) organizou uma conferência de consenso⁽⁴⁹⁾, sobre os achados endoscópicos da mucosa gástrica na hipertensão portal, com a participação de outros centros europeus, americanos e asiáticos. Na discussão, chegou-se a conclusão que o sinal mosaico é sensível mas não muito específico como indicativo de hipertensão portal e optou-se pela denominação de sinais vermelhos (red marks) tanto para os "cherry red spots" como para "red spots". Os chamados "black brown spots" foram considerados como não tendo significância específica como sinal de hipertensão portal, sendo

apenas considerados como sinal de hemorragia recente.

No final do encontro, a classificação de consenso foi a seguinte:

1. Sinal mosaico: Presença de pequenas áreas poligonais, levemente protusas no centro, circundadas por uma borda deprimida branco-amarelada.

Leve: A área poligonal é difusamente rósea. Moderado: No centro da área poligonal rósea encontra-se um ponto vermelho plano, que não toca a borda branco-amarelada.

Intenso: Toda área poligonal tem coloração avermelhada.

2. Sinais vermelhos: São lesões vermelhas, de tamanho variado, planas ou levemente protusas, dentro da luz gástrica e que podem ser isoladas ou confluentes. Por fim, concluiu-se que o padrão mosaico é um sinal de gastropatia hipertensiva portal, prevalente no fundo e corpo do estômago. As marcas vermelhas, quando difusas, também seriam sinal de GHP.

No entanto, ainda não existe uma classificação de GHP aceita universalmente. Espera-se que com o conhecimento mais profundo da fisiologia, dos aspectos endoscópicos e histológicos, e da história natural destes pacientes e de suas lesões, uma classificação definitiva possa surgir.

FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos fisiopatológicos da GHP permanecem ainda obscuros.

Uma reduzida oxigenação da mucosa gástrica foi encontrada em estudos clínicos e experimentais^(24,43). A diminuição encontrada, tanto na concentração de hemoglobina, como na saturação de oxigênio, foi revertida com o transplante hepático ortotópico, assim como os achados endoscópicos de GHP⁽²⁴⁾.

Resultados conflitantes foram observados nos estudos sobre o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica. Enquanto alguns autores notaram redução significativa do fluxo, tanto no corpo como no antro, de pa-

cientes com cirrose hepática quando comparados com indivíduos normais^(17,30,59), Panés et al.⁽¹⁷⁾ notaram aumento deste fluxo em pacientes portadores de cirrose com GHP, proporcional à intensidade endoscópica das lesões gástricas. Kawano et al.⁽²⁰⁾, observaram que o volume sanguíneo da mucosa gástrica de pacientes cirróticos com varizes de esôfago foi significativamente maior que em controles, enquanto o índice de oxigenação da mucosa gástrica destes pacientes foi significativamente menor que os controles, indicando congestão e hipóxia da mucosa gástrica.

Para Yamamoto et al.⁽⁶¹⁾ a intensida

de do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica depende da hemodinâmica venosa portal, que por sua vez depende do tipo de colateral extra-hepática.

Outro fator que tem sido relacionado à GHP é o nível circulante de gastrina. Níveis significativamente maiores de gastrina sérica e menores de pepsinogênio I, foram observados em pacientes portadores de cirrose e lesões gástricas do que nos cirróticos sem lesões gástricas⁽³⁸⁾. Em outro estudo, pacientes com cirrose e pontos vermelhos gástricos apresentaram níveis significativamente maiores de gastrina e menores de pepsinogênio I que pacientes cirróticos com mucosa gástrica normal⁽³⁵⁾. Em contrapartida, Vigneri et al.⁽⁵⁸⁾, não encontraram correlação entre os níveis de gastrina e os achados endoscópicos de GHP.

Lam⁽²³⁾, relatou que a hipergastrinemia em pacientes com cirrose estava associada com hipoacidez gástrica, e que não havia correlação das alterações da mucosa gástrica, seja com a hipoacidez, seja com a hipergastrinemia. O autor sugere que a hipoacidez gástrica resulta da presença de excessivas quantidades de peptídeos intestinais ácido-inibidores circulantes, os quais

teriam metabolização reduzida pela doença hepática.

A relação potencial entre prostaglandinas e vasculopatia vista na GHP tem sido examinada. Alguns autores, notaram que a redução do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica de ratos e a sensibilidade diminuída da secreção ácida ao estímulo da pentagastrina poderiam ser revertidas com indometacina, sugerindo que estas alterações seriam mediadas por aumento da prostaglandina endógena⁽³⁶⁾.

Devido ao seu efeito vasodilatador e ácido-inibidor, níveis elevados de prostaglandinas E2 poderiam exercer algum papel na patogênese da ectasia vascular gástrica de cirróticos⁽⁴¹⁾. Todavia, níveis diminuídos de PGE2 na mucosa gástrica de pacientes com hipertensão portal foram descritos^(1,60), e a congestão da mucosa poderia ser o fator responsável por esta diminuição⁽⁶⁰⁾.

A associação do *Helicobacter pylori* (HP) com os achados endoscópicos e histológicos de GHP tem sido investigado por vários autores, não parecendo haver qualquer relação entre as lesões da GHP e a presença do HP^(2,9,25,26,28,33,37).

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

A importância do estudo histológico no diagnóstico da GHP permanece por ser definida. No estudo de McCormack et al.⁽²⁶⁾, a análise histológica dos fragmentos de biópsia endoscópica, obtidos com fórceps padrão, revelou ectasia de capilares e vênulas da mucosa em todas as áreas do estômago, sendo mais exuberantes na região proximal do corpo e fundo. Este achado, no entanto, esteve presente em 3 de 9 pacientes sem sinais endoscópicos de gastropatia e, ausente em 4 de 14 pacientes com achados endoscópicos de gastropatia leve. A gastrite crônica, caracterizada por um infiltrado mononuclear, ocorreu ocasionalmente na GHP leve, mas as alterações vasculares foram mais inten-

sas que a esperada para o grau de atividade inflamatória. Os autores chamaram atenção para o fato das amostras obtidas pelo fórceps de biópsia padrão poderem ser muito pequenas e superficiais.

A ausência de correlação entre os achados endoscópicos e histológicos de GHP foi observada em vários estudos^(8,22,28,45). De fato, entre os pacientes por nós estudados⁽¹⁰⁾, a ectasia vascular foi notada em 44,3% dos pacientes com GHP, e a presença da gastropatia não se correlacionou, seja com o infiltrado inflamatório de mononucleares, seja com o infiltrado inflamatório de polimorfonucleares ou mesmo com a atrofia da mucosa gástrica. Em dois estudos^(38,40), utilizando-se frag-

mentos de macrobiópsia, obtidos por alça de polipectomia, notou-se correlação positiva entre os aspectos endoscópicos e histopatológicos da GHP. Segundo Sarin et al.⁽⁴⁵⁾, as alterações mais significativas da GHP se encontram nos vasos da submucosa, e as biópsias endoscópicas obtidas com fórceps padrão podem ser por demais superficiais. O ideal, portanto, seria realizar macrobiópsias com alça de polipectomia. Porém, a maior complexidade do método e o riscos inerentes ao procedimento, dificultam seu uso rotineiro e em estudos envolvendo grande número de pacientes. Desta forma, a falta de correlação entre os sinais endoscópicos de GHP e os achados histológicos de processo inflamatório demonstram que os aspectos endoscópicos de gastropatia não podem ser explicados por alterações inflamatórias da mucosa gástrica, fato este, já bem

determinado pela literatura e responsável pela distinção dos termos gastropatia e gastrite.

A utilização de métodos não invasivos também tem sido estudada. Saverymattu et al.⁽⁴⁷⁾, avaliaram a espessura do estômago ao ultra-som transabdominal em pacientes com e sem hipertensão portal, e acharam uma diferença significativa na espessura média do antro e corpo do estômago naqueles com hipertensão portal. Por sua vez, Caletti et al.⁽⁵⁾, não identificaram correlação entre GHP, o calibre endoscópico de varizes esofageanas e a detecção de varizes gástricas pelo ultra-som endoscópico. Viggiano e Gostout⁽⁵⁷⁾, usando tomografia computadorizada abdominal, notaram espessamento da parede gástrica e aumento do número de vasos colaterais perigástricos em aproximadamente 60% dos pacientes com GHP.

ASPECTOS ENDOSCÓPICOS

Acada dia, fica mais evidente a importância clínica da GHP como fonte potencial de hemorragia digestiva alta (HDA), aguda ou crônica⁽⁹⁾. Portanto, a procura de critérios diagnósticos morfológicos, assim como a identificação dos pacientes com maior risco de sangramento, são fundamentais para que se possa buscar, através de medidas terapêuticas, uma eventual redução da morbidade e um melhor prognóstico.

Na ausência de um "padrão ouro" para o diagnóstico da GHP, vários autores baseiam-se nos aspectos endoscópicos da mucosa gástrica. Neste sentido, foram realizados trabalhos avaliando a prevalência dos achados endoscópicos da GHP. No entanto, a frequência do aspecto em mosaico ou da gastropatia nos diversos estudos mostra uma ampla variabilidade. Em um estudo⁽³²⁾, observou-se mucosa com padrão mosaico em 94 de 100 pacientes portadores de cirrose e hipertensão portal, enquanto varizes de esôfago foram vis-

tas em apenas 78% destes. Apenas um dos controles tinha mucosa com padrão mosaico. Os autores concluíram que o aspecto em mosaico da GHP apresentava sensibilidade de 94% e especificidade de 99% para o diagnóstico da hipertensão portal, e sugeriram que o padrão mosaico da mucosa gástrica poderia ser uma lesão mucosa de base, a partir da qual a hemorragia se originaria. Entretanto, em outros dois estudos, o aspecto em mosaico foi notado em apenas 7,4%⁽⁴⁵⁾ e 14%⁽²⁸⁾ dos pacientes com hipertensão portal, sugerindo que os achados endoscópicos da mucosa gástrica em pacientes com hipertensão portal são de baixa sensibilidade e não específicos e, portanto, não deveriam ser utilizados para o diagnóstico da hipertensão portal.

Nos diversos estudos publicados na literatura, encontra-se uma grande variação na frequência dos sinais endoscópicos de gastropatia leve e intensa, com números que variam de 32% a 80,4% para a

leve e de 9,4% a 42% para a GHP intensa^(58,9,4,15,33,53).

Nós avaliamos 167 pacientes com doença hepática crônica e hipertensão portal (69 com cirrose alcoólica, 60 com esquistossomose hepato-esplênica e 38 com cirrose não alcoólica). A prevalência da gastropatia hipertensiva portal, em nosso estudo⁽¹⁰⁾, foi de 44,3% (31,1% de GHP leve e 13,2% de gastropatia intensa). A prevalência dos sinais endoscópicos de GHP intensa entre os três grupos foi semelhante.

A explicação para resultados, às vezes, tão discrepantes observados nos vários estudos, pode estar no emprego de diferentes metodologias utilizadas nos mesmos, o que dificulta a comparação entre eles. A diversidade entre os grupos étnicos examinados, a variabilidade de observador(es), e diferenças na técnica endoscópica são outros fatores que podem estar envolvidos na ausência de resultados mais uniformes. Somam-se a estes, variáveis como o tipo de endoscópio utilizado (se fibroscópio ou videoendoscópio), subgrupos de pacientes (com ou sem shunts naturais), administração prévia de beta-bloqueadores ou história recente de sangramento digestivo alto (a queda do hematócrito pode alterar o aspecto endoscópico).

Além do alto grau de subjetividade⁽²¹⁾ do aspecto de hiperemia superficial, o qual sobre as pregas gástricas, produz uma aparência estriada, este achado seria o menos significativo para o diagnóstico de GHP⁽⁵⁶⁾ e teria muito menor valor diagnóstico que os pontos vermelhos, o enantema escarlatiforme ou o padrão mosaico⁽⁵⁷⁾.

Segundo Yamamoto et al.⁽⁶¹⁾ na hemodinâmica normal do corpo gástrico, o sangue flui desta área para a veia esplênica, via veias gástrica esquerda e gástrica curta. Todavia, em casos de hipertensão portal com varizes de esôfago, o sangue flui do corpo gástrico para dentro das varizes esofageanas. Portanto, dependendo da intensidade do fluxo via varizes de esôfago, têm-se mais ou menos congestão da mucosa gástrica com

mais ou menos lesões gástricas. Neste estudo⁽⁶¹⁾, os autores encontraram uma incidência de pontos vermelhos gástricos de 95% nos cirróticos com colaterais via varizes esofageanas e apenas 22% dos cirróticos com outra colaterais que não varizes de esôfago. A partir desta observação, eles concluíram que o tipo de colateral extra-hepática exerce um importante papel não só na formação de varizes como também no desenvolvimento das lesões da mucosa gástrica.

O relato de consenso do NCEI⁽⁴⁹⁾ diz que o sinal mosaico está associado com baixo risco de sangramento, enquanto os sinais vermelhos estão associados à gastropatia intensa, a qual tem maior tendência a sangramento. Ainda assim, foi frisado a importância de realizar-se estudos para avaliar a história natural da gastropatia. Em nosso meio, Chaves et al.⁽⁷⁾ estudaram 33 pacientes com varizes de esôfago (16 esquistossomóticos e 17 cirróticos), avaliando seu aspecto endoscópico e histológico através de macrobiopsia, observando o padrão mosaico em 33% dos pacientes e mosaico com pontos vermelhos gástricos em 15%, resultados semelhantes aos nossos.

No entanto, ainda há muito para se fazer nesta área, onde mesmo em países com melhores condições de pesquisa, as dúvidas persistem e os estudos se multiplicam.

Além de peculiaridades próprias dos pacientes e da forma de agressão hepática, a presença de esquistossomose mansônica (forma hepato-esplênica), como uma das patologias mais prevalentes entre as causas de hipertensão portal, torna-se necessário, em nosso meio, estudos avaliando os aspectos da gastropatia nesta população e comparando-os com outros grupos de pacientes portadores de hipertensão portal.

Posteriores avaliações prospectivas utilizando metodologia e terminologias uniformes para descrições endoscópicas e histológicas, são necessárias para estabelecer critérios para o diagnóstico acurado da gastropatia, sua história natural, e sua resposta ao tratamento.

CORRELAÇÃO COM ASPECTOS ENDOSCÓPICOS DAS VARIZES ESOFAGO-GÁSTRICAS

Os trabalhos analisando a correlação entre os aspectos das varizes esofago-gástricas e presença de gastropatia tem resultados controversos. Alguns estudos não identificaram qualquer relação entre os achados das varizes esofago-gástricas e a presença da GHP^(4,28). Entretanto, associação positiva da presença de GHP com o calibre das varizes do esôfago⁽⁹⁾, ou com varizes gástricas⁽⁴⁶⁾ ou

ambas as variáveis^(33,53) foram relatados. Em nosso estudo⁽¹⁰⁾, não encontramos correlação entre as características das varizes esofago-gástricas (quanto ao calibre, sinais da cor vermelha etc.) e a presença da gastropatia e, embora tivéssemos observado uma maior frequência de GHP nos portadores de varizes de fundo gástrico, este achado não alcançou significância estatística.

GASTROPATIA HIPERTENSIVA PORTAL

X

ESCLEROSE/LIGADURA ELÁSTICA DE VARIZES

A influência dos procedimentos endoscópicos de oclusão das varizes no aparecimento da gastropatia foi estudada por vários autores. O aspecto em mosaico foi significativamente mais frequente em pacientes submetidos a escleroterapia que naqueles sem escleroterapia^(9,45), fato este também observado por nós⁽¹⁰⁾.

Enquanto alguns autores^(46,51) relataram aumento da prevalência e/ou nítido agravamento dos sinais endoscópicos de GHP, nos pacientes submetidos a escleroterapia de varizes esofageanas, McCormick et al.⁽²⁷⁾, relataram que a intensidade da gastropatia endoscópica pareceu não se correlacionar com a história prévia de escleroterapia endoscópica.

A explicação para a maior frequência de gastropatia nos pacientes submetidos a escleroterapia de varizes foi sugerida por Sarin et al.⁽⁴⁶⁾. Os autores propuseram que a oclusão das varizes pela escleroterapia ocasiona um considerável fluxo colateral ao nível do cárdia, o qual precisaria ser acomodado. Isto ocorreria pela redistribuição do fluxo sanguíneo na microcirculação gástrica, aumentando o fluxo através da rede venosa peri-esofágica, ou redirecionando o fluxo venoso esofágico da mucosa para a submucosa. Embora o mecanismo exato ainda perma-

neça elusivo, é plausível que um estado de congestão aguda desenvolva-se na microcirculação gástrica decorrente da obstrução do fluxo venoso pela escleroterapia. Corroborando com esta idéia, Yamamoto et al.⁽⁶¹⁾ observaram que o tipo de colateral extra-hepática se relaciona com a hemodinâmica venosa portal, com a pressão portal e com fluxo sanguíneo da mucosa gástrica. Portanto, nos pacientes portadores de varizes de esôfago, a interrupção do fluxo por esta via, através da escleroterapia de varizes, poderia piorar o estado de congestão da mucosa, com conseqüente maior incidência de lesões gástricas e de sangramento por estas lesões. Estudos sobre o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica poderiam colaborar para a compreensão da fisiopatologia da GHP. Contudo, estudos realizados até o presente, como enfatizado anteriormente, são contraditórios. Um aumento marcante nos episódios de hemorragia por gastropatia após a realização de escleroterapia, tem sido descrito, o que justifica a importância clínica dessa associação⁽⁹⁾.

Para Yoshikawa et al.⁽⁶²⁾ a ligadura elástica de varizes é segura e não leva, pelo menos precocemente, a piora da GHP, o que não acontece com a esclerose de varizes⁽³⁾.

O agravamento da GHP pós-esclerose seria devido a congestão da circulação da mucosa gástrica e a presença de grandes varizes de fundo gástrico parece exercer um papel atenuador no desenvolvimento desta congestão pós-esclerose⁽⁵⁴⁾.

A correlação entre procedimentos endoscópicos de oclusão das varizes e GHP

poderia ter implicações no acompanhamento e terapêutica destes pacientes. Seria importante, pois, saber quais pacientes desenvolverão gastropatia pós-esclerose ou pós-ligadura. Da mesma forma, definir quanto tempo após estes procedimentos poderia surgir gastropatia e, finalmente, quais os pacientes que poderiam vir a sangrar pela gastropatia.

CORRELAÇÃO COM A RESERVA FUNCIONAL HEPÁTICA E COM OS NÍVEIS DE DEPRESSÃO PORTAL

A relação entre presença da gastropatia e grau de disfunção hepática foi avaliada em diversos estudos, e os resultados são conflitantes. Papazian et al.⁽³²⁾ observaram que o grau de disfunção hepática medido pela classificação de Child não se correlacionou com a presença do aspecto em mosaico. Similarmente, não houve correlação entre os achados endoscópicos da gastropatia e a condição clínica dos pacientes portadores de hipertensão portal, quando expressa pela classificação de Child-Pugh^(4,26,58).

Por outro lado, Sarin et al.⁽⁴⁶⁾, reportaram que os sinais endoscópicos positivos de GHP surgiram, após escleroterapia, em 87% dos pacientes Child C, em 35% dos Child B e em 13% dos Child A. Como a diferença entre Child C e A foi significativa, os autores sugeriram que a gravidade da doença hepática poderia atuar no surgimento da GHP, fato este referendado por D'Amico et al.⁽⁹⁾.

No estudo publicado por Iwao et al.⁽¹⁵⁾, pacientes com GHP intensa tinham uma atividade metabólica do fígado reduzida, pela avaliação do clareamento intrínseco do verde indocianina, quando comparados a cirróticos sem gastropatia.

Em duas recentes publicações, a intensidade do sinal mosaico correlacionou-se significativamente com o grau de disfunção hepática quando avaliado pelo escore de Child-Pugh. No entanto, esta mesma associação não pode ser demons-

trada para os pontos vermelhos da mucosa gástrica^(33,53). Em nosso estudo⁽¹⁰⁾, a GHP não correlacionou-se linearmente com o grau de disfunção hepática. Não obstante, foi possível notar uma maior frequência da gastropatia nos pacientes com menor reserva hepática. Quando comparou-se pacientes portadores de cirrose Child A, com pacientes Child B e C, uma diferença estatisticamente significativa foi observada. A maior prevalência da GHP nos casos de doença hepática crônica mais avançada permaneceu evidente, mesmo quando excluídos da análise estatística, os portadores de cirrose submetidos a esclerose de varizes.

A prevalência aumentada de GHP em pacientes com doença hepática crônica, e função hepática reduzida, poderia possivelmente estar relacionada à substâncias humorais não metabolizadas pelo fígado. Assim, a liberação local de bradicinina, secundária à endotoxemia, uma ocorrência relativamente comum em pacientes cirróticos⁽¹³⁾, poderia aumentar a permeabilidade vascular da mucosa⁽⁴⁸⁾. Níveis circulantes aumentados de substâncias vasodilatadoras⁽¹²⁾ e óxido nítrico⁽⁶⁾ podem contribuir para maior prevalência de GHP nestes pacientes.

As implicações clínicas da associação gastropatia e estado funcional hepático, determinado pela classificação de Child-Pugh, necessitam de maiores investigações. Seria interessante verificar se pacientes com

doença hepática mais avançada apresentam uma taxa de sangramento por gastropatia superior a dos pacientes com melhor reserva hepática, fato este, bem estabelecido para o risco de sangramento por varizes.

Os trabalhos realizados para investigar a correlação entre níveis de pressão portal e sinais endoscópicos de gastropatia não permitem uma conclusão definitiva. McCormack et al.⁽²⁶⁾, mediram a pressão venosa portal em cunha de 18 pacientes com varizes de esôfago. Não houve diferença significativa da pressão média entre os 12 pacientes com GHP, comparados com outros 6 que não apresentavam GHP. Quinteros et al.⁽³⁸⁾, também não observa-

ram correlação entre a presença dos pontos vermelhos no antro e o grau de hipertensão portal. Mais recentemente, Sarin et al.⁽⁴⁶⁾, não observaram correlação entre a pressão intravascular e a presença dos sinais endoscópicos de GHP, antes e após a escleroterapia. Iwao et al.⁽¹⁵⁾, no entanto, relataram em pacientes portadores de cirrose com GHP intensa, um gradiente de pressão venosa portal significativamente aumentado quando comparado com cirróticos sem GHP ou com aqueles onde a GHP leve foi observada. Para Taranto et al.⁽⁵³⁾, a intensidade do sinal mosaico correlacionou-se com a hipertensão portal quando avaliado pela pressão intravascular esofageana.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E TRATAMENTO DA GASTROPATIA HIPERTENSIVA PORTAL

A importância clínica da GHP reside no fato de ser a mesma responsabilizada por até 50% dos episódios de hemorragia digestiva alta (HDA) em pacientes portadores de hipertensão portal. O trabalho de McCormack et al.⁽²⁶⁾, por exemplo, mostrou que pacientes com GHP intensa evoluíram quase todos com sangramento clinicamente significativo, sendo a mesma, responsabilizada por 25% dos sangramentos digestivos altos. No estudo de Papazian et al.⁽³²⁾, dos 32 pacientes com HDA submetidos à endoscopia dentro de 24 horas, sete foram por ruptura de varizes, 20 (62%) por lesão aguda da mucosa gástrica (14 de fundo e 6 difusa), e 5 casos de úlcera gástrica ou duodenal. Nos casos de lesão aguda da mucosa gástrica, os autores observaram uma mucosa mosaica marcada por pontos vermelhos ou enantema petequeial.

Outro dado relevante, refere-se ao fato da GHP poder cursar com sangramento digestivo crônico, sem repercussão hemodinâmica imediata, podendo com o tempo, levar o paciente a um quadro de anemia intensa⁽⁹⁾. Através da microscopia eletrônica, demonstrou-se que pacientes

com pontos vermelhos gástricos apresentavam ectasia vascular, sem infiltração celular inflamatória, e extravasamento de hemácias através das células endoteliais⁽¹⁶⁾. No entender de Gostout e Viggiano⁽¹¹⁾, a GHP pode ser a causa mais freqüente de hemorragia gastrointestinal crônica em cirróticos com hipertensão portal.

A recidiva de sangramento por GHP não parece ser pequena. Foi relatado que após o primeiro episódio de HDA por gastropatia, a probabilidade de ressangramento decorrente da mesma causa é de 62% em 12 meses⁽³⁴⁾ e, apesar da hemorragia por gastropatia não evoluir com alta taxa de mortalidade, a deterioração da função hepática, que eventualmente segue-se, pode comprometer o prognóstico do paciente.

Em 1981, Sarfeh et al.⁽⁴⁴⁾ relataram alta incidência de sangramento, ressangramento e morte em pacientes com doença hepática nos quais varizes de esôfago e gastrite hemorrágica coexistiram. Posteriormente, em 1982, o mesmo autor⁽⁴²⁾ relatou que a descompressão portal reduziu o risco de hemorragia por gastrite. Assim,

concluíram que a gastrite hemorrágica em pacientes com varizes deveria ser vista como um sangramento hipertensivo portal, e o tratamento deveria ser direcionado para redução da pressão portal.

A idéia de se utilizar o propranolol na GHP foi descrita inicialmente pelo próprio McCormick em 1985⁽²⁶⁾. No ano seguinte, Sankary et al.⁽³⁹⁾ observaram que o propranolol foi efetivo na redução da extensão da lesão da mucosa gástrica induzida pelo álcool em ratos com hipertensão portal e que este efeito se correlacionava com a redução da pressão portal. Os autores concluíram que a redução da pressão portal pode ser uma abordagem para a prevenção e terapia das lesões da mucosa gástrica na hipertensão portal.

Posteriormente, novos estudos surgiram demonstrando os efeitos favoráveis do propranolol na GHP^(14,34). Em um deles, observou-se a progressão da GHP leve para a forma intensa, ao mesmo tempo que observaram sua regressão endoscópica com uso do propranolol. Numa primeira fase utilizou-se propranolol em 14 pacientes com HDA por GHP intensa. Destes, 93% tiveram sua hemorragia contida. Quando propranolol foi suspenso em 7 pacientes, 4 ressangraram, e novamente, o sangramento foi controlado com a reintrodução da droga. Numa segunda etapa, os autores estudaram 44 pacientes com GHP sem sangramento, divididos em dois grupos iguais para receberem placebo ou propranolol. A melhora endoscópica foi observada em 9 dos 22 pacientes que tomaram propranolol contra apenas 3 dos 22 em uso de placebo. Globalmente, análise histológica dos fragmentos de biópsia evidenciou ectasia vascular e dilatação sem inflamação, não se observando melhora histológica naqueles pacientes com melhora na aparência endoscópica⁽¹⁴⁾. Em outro estudo⁽³⁴⁾, os autores também reportaram percentagem significativamente maior de pacientes sem hemorragia aguda por GHP entre o grupo tratado com propranolol comparado à controles, tanto

com 12 meses (65% vs. 38%) como com 30 meses de seguimento (52% vs. 7%). Os autores concluíram que o tratamento a longo prazo com propranolol reduz a frequência dos episódios de ressangramento da GHP intensa, podendo melhorar o prognóstico dos pacientes portadores de cirrose com esta patologia.

Segundo o relato de consenso do NCEI⁽⁴⁹⁾, "A gastropatia faz parte de uma síndrome mais complexa causada pela hipertensão portal. Portanto, o tratamento da gastropatia hipertensiva portal deveria ser voltado para o tratamento da hipertensão portal. Com base nesta afirmativa, apenas abordagens terapêuticas clássicas obtiveram consenso: Beta-bloqueadores e shunts cirúrgicos. O uso dos TIPS (Shunts portosistêmicos transjugular intrahepático) é ainda controverso e está sendo estudado mais profundamente." Apesar de pouco frequente, o uso dos TIPS é uma alternativa efetiva para o tratamento da GHP refratária a outras modalidades de terapêutica⁽⁵⁰⁾. A cirurgia descompressiva portal é efetiva na interrupção da hemorragia e na prevenção do ressangramento em pacientes com GHP, mas os riscos cirúrgicos e a alta incidência de encefalopatia nos pacientes cirróticos limitam seu uso⁽⁴²⁾. Recentemente, dois estudos avaliaram o uso da glipressina e vasopressina⁽¹⁹⁾ e da somatostatina⁽¹⁸⁾ em pacientes com cirrose hepática e gastropatia hipertensiva portal. No primeiro estudo, os autores concluíram que a perfusão gástrica aumentada em pacientes cirróticos com GHP pode ser reduzido tanto pela vasopressina quanto pela glipressina. A menor redução do conteúdo de oxigênio da mucosa gástrica observada com a glipressina, poderia diminuir a incidência de eventos isquêmicos adversos associado ao uso de vasopressina. No segundo estudo, os autores sugeriram que a somatostatina pode ser útil no tratamento do sangramento agudo da GHP, tendo-se observado que injeção de 250 microgramos em bolus intravenoso é mais efetiva que 250 microgramos/hora em regime de infusão contínua, na redução da perfusão gás-

trica.

Os bons resultados obtidos com uso do propranolol e somatostatina^(14, 18, 34), criaram uma perspectiva positiva no tratamento clínico da GHP. Portanto, o conhecimento da real prevalência da GHP e dos fatores relacionados ao seu desenvolvimento, bem como a identificação correta

dos pacientes com maior risco de sangramento, poderão conduzi-los a um tratamento clínico, objetivando prevenção de um episódio inicial ou recorrente de HDA, ou mesmo, controlando uma hemorragia em plena atividade.



SUMMARY

PORTAL HYPERTENSIVE GASTROPHATY

The Portal Hypertensive Gastrophaty (PHG) is a recently described pathology being an important cause of upper digestive tract hemorrhage. Its main form of presentation is cronic loss of blood through the GI tract, sometimes with intense anemia. Nevertheless cases of hematemesis and melena with hemodynamic instability are not rare. The appropriate and preventive clinical treatment can avoid deterioration of the hepatic function. Through this manuscript the author defines PHG, describes the proposed classifications and reviews the physiopathology, histologic and endoscopic aspects of PHG. Its correlation with the levels of portal pressure and the hepatic function is also approached as well as its clinical manifestations and treatment.

KEY WORDS: *Gastrophaty - Portal hypertension - schistosomiasis - cirrhosis.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAKAWA, T; SATOH, H; FUKUDA, T; NAKAMURA, H; KOBAYASHI, K. Endogenous prostaglandin E2 in gastric mucosa of patients with alcoholic cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*, 93 :135-40, 1987.
2. BALAN K K; JONES A T; ROBERTS N B; PEARSON J P; CRITCHLEY M; JENKINS S A. The effects of *Helicobacter pylori* colonization on gastric function and the incidence of portal hypertensive gastrophaty in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol*, 91(7): 1400-6, 1996.
3. BOLDYS H; ROMANCZYK T; HARTLEB M; NOWAK A. Short-term effects of variceal sclerotherapy on portal hypertensive gastrophaty. *Endoscopy*, 28 (9): 735-9, 1996.
4. CALÈS, P; ZABOTTO, B; MENKENS, C; CAUCANAS, J; VINEL, J; DESMORAT, H; FERMANIAN, J; PASCAL, J. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. *Gastroenterology*, 98 :156-62, 1990.
5. CALETTI, G; BROCCHI, E; BARALDINI, M; FERRARI, A; GIBILARO, M; BARBARA. Assessment of hypertension by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*, 36:S21-S27, 1990.
6. CASADEVALL, M. ; JULIÁN PANÉS ; PIQUE, J M. Involvement of nitric oxide and prostaglandins in gastric mucosal hyperemia of portal hypertensive anesthetized rats. *Hepatology*, 18: 628-34, 1993.
7. CHAVES, D M; SAKAI, P; IRIYA, K; IRIYA, Y; ISHIOKA, S. Gastropatia congestiva: correlação endoscópica e histológica. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE GASTROENTEROLOGIA, 32; CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA, 8, Natal, 1992. Temas livres. Natal, Sociedade Brasileira de Gastroenterologia, 1992. p.1 (Resumo, 1)
8. CORBISHLEY, C M; SAVERYMUTTU, S H; MAXWELL, J D. Use of endoscopic biopsy for diagnosing congestive gastrophaty. *J Clin Pathol*, 41:1187-90, 1988.
9. D'AMICO, G; MONTALBANO, L; TRAINA, M; PISA, R; MENOZZI, M; SPANÓ, C; PAGLIARO, L; The liver study group of v. cervello hospital. *Gastroenterology*, 99 :1558-64, 1990.
10. FERREIRA, L E V C. - ASPECTOS ENDOSCÓPICOS DA GASTROAPTIA HIPERTENSIVA PORTAL EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA E VARIZES DE ESÔFAGO. São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1994. Tese de Mestrado.
11. GOSTOUT, C J & VIGGIANO, T R. Toward a better understanding of portal hypertensive gastrophaty: the search for ideal laboratory animal model. *Am J Gastroenterol*, 88 : 316-7, 1993.
12. HASHIZUME, M; KITANO, S; SUGMACHI, ET AL. Three dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical portal hypertension. *Hepatology*, 6: 1482-7, 1993.
13. HOSKING, S W. Congestive gastrophaty in portal hypertension: variations in prevalence. *Hepatology*, 10 : 257-8, 1989. (Comments).
14. HOSKING, S W; KENNEDY, H J; SENDDON, I; TRIGER, D R. The role of propranolol in congestive gastrophaty of portal hypertension. *Hepatology*, 7:437-41, 1987.
15. IWAO, T; TOYONAGA, A; SUMINO, M; TAKAGI, K; OHO, K; NISHIZONO, M; OHKUBO K; INOUE, R;

- SASAKI, E; TANIKAWA, K. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 102:2060-5, 1992.
16. IWAO, T; TOYONAGA, A; TANIKAWA, K. Gastric red spots in patients with cirrhosis: Subclinical condition of gastric mucosal hemorrhage. *Gastroenterologia Japonica*, 25:685-92, 1992.
17. JULIÁN-PANÉS; BORDAS, J M; PIQUÉ, J M; BOSCH, J; GARCÍA-PAGÁN, J C; FEU, F; CASADEVALL, M; TERES, J; RODÉS, J. Increased gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology*, 103:1875-82, 1992.
18. JULIÁN PANÉS; PIQUÉ, J M; BORDAS, J M; CASEDAVALL, M; TERÉS, J; BOSCH, J; RODÉS, J. Effect of bolus injection and continuous infusion of somatostatin on gastric perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology*, 20:336-41, 1994.
19. JULIÁN PANÉS; PIQUÉ, J M; BORDAS, J M; LLACH, J; BOSCH, J; TERÉS, J; RODÉS, J. Reduction of gastric hyperemia by glypressin and vasopressin administration in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology*, 19:55-60, 1994.
20. KAWANO, S; TANIMURA, H; TSUJI, S; TAKEI, Y; NAGANO, K; KASHIWAGI, T; FUSAMOTO, H; KAMADA, T. Impaired gastric mucosal energy metabolism in congestive gastropathy in cirrhotic patients. *J Gastroenterol*, 29:245-9, 1994.
21. LAINE, L. & WEINSTEIN, W M. Subepithelial hemorrhages and erosions of human stomach. *Dig Dis Sci*, 33 : 490-503, 1988.
22. LAING, R W; ISMART, H I; HOOD, H; TRIGER, D R. Gastric mucosal changes in portal hypertension: the value of mucosal biopsy. *Gut*, 31:A616-A617, 1990.
23. LAM, S K. Hypergastrinemia in cirrhosis of liver. *Gut*, 17 : 700-8, 1976.
24. LARSON, M V; AHLQUIST, D A; WIESNER, R H. Endoscopic assessment of gastric mucosal perfusion in patients before and after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 10:572, 1989. (Abstract, 14)
25. MARTINELLI, A L C; EIJIMA, F H; BRUNALDI, J E; BRUNALDI, M O; TRONCON, L E A; MENEGHELLI, U G. Frequência do *H. pylori* na gastropatia hipertensiva portal. *Rev Congr Bras Gastroenterol e Endosc Digest*, p54, 1992.
26. MCCORMACK, T T; SIMS, J; EYRE-BROOK, I; KENNEDY, H; GOEPEL, J; JOHNSON, A G; TRIGER, D R. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy. *Gut*, 26 : 1226-32, 1985.
27. MCCORMICK, P A; SANKEY, E A; CARDIN, F; DHILLON, A P; MCINTYRE, N; BURROUGHS, A K. Congestive gastropathy and *Helicobacter pylori*: an endoscopic and morphometric study. *Gut*, 32 : 351-4, 1991.
28. MISRA, S P; DWIVEDI, M; MISRA, V; AGARWAL, S K; GUPTA, R; GUPTA, S C; PATH, F R C; MITAL, V P. Endoscopic and histologic appearance of the gastric mucosa in patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc*, 36:575-9, 1990.
29. NAGRAL, A S; JOSHI, A S; BHATIA, S J; ABRAHAM, P; MISTRY, F P; VORA, I M. Congestive jejunosplenic pathology in portal hypertension. *Gut*, 34 : 694-7, 1993.
30. NISHIWAKI, H; ASAI, T; SOWA, M; UMEYAMA, K. Endoscopic measurement of gastric mucosal blood flow with special reference to the effect of sclerotherapy in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 85:34-7, 1990.
31. PALMER, E D. Erosive gastritis in cirrhosis: influence of portal hypertension on the gastric mucosa. *Am J Dig Dis*, 2:31-6, 1992.
32. PAPAZIAN, A; BRAILLON, A; DUPAS, J L; SEVENET, F; CAPRON, J P. Portal hypertensive gastric mucosa: an endoscopic study. *Gut*, 27 : 1199-203, 1986.
33. PARIKH, S S; DESAI, S B; PRABHU, S R; TRIVEDI, M H; SHANKARAN, K; BHUKHANWALA, F A; KALRO, R H; DESAI, H G. Congestive gastropathy: Factors influencing development, endoscopic features, *Helicobacter pylori* infection, and microvessel changes. *Am J Gastroenterol*, 89: 1036-42, 1994.
34. PÉRES-AYUSO, R M; PIQUÉ, J M; BOSCH, J; PANÉS, J; GONZALES, A; PÉRES, R; RIGAU, J; QUINTERO, H; VALDERRAMA, R; VIVER, J; ESTEBAN, R; RODRIGO, L; BORDAS, J M; RODÉS, J. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*, 337:1431-34, 1991.
35. PÉRES-AYUSO, R M; PIQUÉ, J M; SAPERA, E; BOMBI, J A; BORDAS, J M; ELENA, M; NAVARRO, S; TERÉS, J. Gastric vascular ectasias in cirrhosis: association with hypoacidity not related to gastric atrophy. *Scand J Gastroenterol*, 24:1073-78, 1989.

36. PIQUÉ, J M; LEUNG, F W; KITAHORA, T; SARFEH, I J; TARNAWSKI, A; GUTH, P H. Gastric mucosal blood flow and acid secretion in portal hypertensive rats. *Gastroenterology*, 95 : 727-33, 1988.
37. PIRES, L; MOREIRA, M A R; ROSA, H. Prevalência do "Helicobacter pylori" na hipertensão portal. *GED*, 13:11-6, 1976.
38. QUINTERO, E; PIQUÉ, J M; BOMBI, J A; BORDAS, J M; SENTIS, J; ELENA, M; BOSCH, J; RODES, J. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis: a distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology*, 93 : 1054-61, 1987.
39. SANKARY H; SARFEH, I J; TARNAWSKI, A; MAEDA, R; IVEY, K J; MASON, G R. Propranolol reduces ethanol-induced gastric mucosal damage in portal hypertensive rats. *Dig Dis Sci*, 31:162-5, 1986.
40. SAPERAS, E; PÉRES-AYUSO, R M; POCA, E; BORDAS, J M; GAYA, J; PIQUE, J M. Increased gastric PGE2 biosynthesis in cirrhotic patients with gastric vascular ectasia. *Am J Gastroenterol*, 85:138-44, 1990.
41. SAPERAS, E; PIQUÉ, J M; PERES-AYUSO, R; BOMBI, J M; BORDAS, J M; SENTIS, J; RODÉS, J. Comparison of snare and large forceps biopsies in the histologic diagnosis of gastric vascular ectasia in cirrhosis. *Endoscopy*, 21 : 165-7, 1989.
42. SARFEH, I J; JULER, G L; STEMMER, E A; MASON, G R. Results of surgical management of hemorrhagic gastritis in patients with gastroesophageal varices. *Surg Gynecol Obstet*, 155:167-70, 1982.
43. SARFEH, I J; SOLIMAN, H; WAXMAN, K; COCCIA, M; RYPINS, E B; BUI, H X; TARNAWSKI, A. Impaired oxygenation of gastric mucosa in portal hypertension. *Dig Dis Sci*, 34 : 225-8, 1989.
44. SARFEH, I J; TABAK, C; EUGENE, J; JULER, G L. Clinical significance of erosive gastritis in patients with alcoholic liver disease and upper gastrointestinal hemorrhage. *Ann Surg*, 194:149-50, 1981.
45. SARIN, S K; MISRA, S P; SINGAL, A; THORAT, V; BROOR, S L. Evaluation of the incidence and significance of the "mosaic pattern" in patients with cirrhosis, noncirrhotic portal fibrosis and extrahepatic obstruction. *Am J Gastroenterol*, 83:1235-9, 1988.
46. SARIN, S K; SREENIVAS, D V; LAHOTI, D; SARAYA, A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology*, 102:994-9, 1992.
47. SAVERYMUTTU, S H; CORBISHLEY, C M; MAXWELL, J D; JOSEPH, A E. Thickened stomach - an ultrasound sign of portal hypertension. *Clin Rad*, 41:17-8, 1990.
48. SHIBAYAMA, Y. An experimental study on the pathogenesis of acute hemorrhage enteropathy: significance of congestion and endotoxaemia. *J Pathol*, 148:307-13, 1986.
49. SPINA, G P; ARCIDIACONO, R; BOSCH, J; PAGLIARO, L; BURROUGHS, A K; SANTAMBROGIO, R; ROSSI, A. Gastric endoscopic features in portal hypertension: Final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *Journal of Hepatology*, 21 : 461-7, 1994.
50. STANLEY A J; JALAN R; FORREST E H; RÉDHEAD D N; HAYES P C. Longterm follow up of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) for the treatment of portal hypertension: results in 130 patients. *Gut*, 39:479-85, 1996.
51. TANOUE, K; HASHIZUME, M; WADA H; OTHA, M; KITANO, S; SUGIAMACHI, K. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: a prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 38:582-5, 1992.
52. TAOR, R E; FOX, B; WARE, J; JOHNSON, A G. Gastritis - gastroscopic and microscopic. *Endoscopy*, 7:209-15, 1975.
53. TARANTO, D; SUOZZO, R; ROMANO, M; SAPIO, M; CAPORASO, N; BLANCO, C D V; COLTORI, M. Gastric endoscopic features in patients with liver cirrhosis: Correlation with esophageal varices, intravariceal pressure, and liver dysfunction. *Digestion*, 55:115-20, 1994.
54. TAYAMA C; IWAO T; OHO K; TOYONAGA A; TANIKAWA K. Effect of large fundal varices on changes in gastric mucosal hemodynamics after endoscopic variceal ligation. *Endoscopy*, 30:25-31, 1998.
55. THIRUVENGADAM, R & GOSTOUT, C J. Congestive gastroenteropathy-an extension of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in portal hypertension. *Gastrointestinal Endoscopy*, 35:504-7, 1989.
56. TRIGER, D R. Gastric mucosal abnormalities in portal hypertension. *J Clin Nut Gastroenterol*, 6:166-75, 1991.

57. VIGGIANO, T R & GOUSTOUT, C J. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic and histopathologic features. *Am J Gastroenterol*, 87:944-54, 1992.
58. VIGNERI, S; TERMINI, R; PIRAINO, A; SCIALABBA, A; PISCIOTTA, G; FONTANA, N. The stomach in liver cirrhosis: endoscopic, morphological and clinical correlations. *Gastroenterology*, 101:472-8, 1991.
59. WALSH, J T; SMART, H L; TINDALE, W B; TRIGER, D R. Gastric mucosal blood flow in portal hypertension. *Gut*, 29:A1461, 1988.
60. WEILER, H; WEILER, C H; GEROK, W. Decreased prostaglandin E2 immunoactivity of gastric mucosa in portal hypertension. *Neth J Med*, 38:4-12, 1991.
61. YAMAMOTO, Y; SEZAI, S; SAKURABAYASHI, S; HIRANO, M OKA, H. Effect of hepatic collateral hemodynamics on gastric mucosal blood flow in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 37:1319-23, 1996.
62. YOSHIKAWA I; MURATA I; NAKANO S; OTSUKI M. Effects of endoscopic variceal ligation on portal hypertensive gastropathy and gastric mucosal blood flow. *Am J Gastroenterol*, 93:71-4, 1998.