

**MARCUS MELO MARTINS DOS SANTOS**

**TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DE VARIZES ESOFÁGICAS EM  
PACIENTES CIRRÓTICOS: LIGADURA ELÁSTICA VERSUS INJEÇÃO  
DE CIANOACRILATO**

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola  
Paulista de Medicina, para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências.

**SÃO PAULO**

**2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**MARCUS MELO MARTINS DOS SANTOS**

**TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DE VARIZES ESOFÁGICAS EM  
PACIENTES CIRRÓTICOS: LIGADURA ELÁSTICA VERSUS INJEÇÃO  
DE CIANOACRILATO**

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola  
Paulista de Medicina, para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências.

**Orientador: Prof. Dr. Ermelindo Della Libera Junior**

**SÃO PAULO**

**2008**

dos Santos, Marcus Melo Martins

**Tratamento endoscópico de varizes esofágicas em pacientes cirróticos: ligadura elástica versus injeção de cianoacrilato. /**

Marcus Melo Martins dos Santos. -- São Paulo, 2008.

xv, 127f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia.

Título em inglês: Endoscopic treatment of esophageal varices in cirrhotic patients: band ligation versus cyanoacrylate injection.

1. Varizes esofágicas 2. Endoscopia 3. Ligadura elástica 4. Cianoacrilato 5. Hipertensão portal

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Profa. Dra. Maria Lucia  
Gomes Ferraz

Chefe do Departamento de Medicina: Profa. Dra. Emília Inoue Sato

**MARCUS MELO MARTINS DOS SANTOS**

**TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DE VARIZES ESOFÁGICAS EM  
PACIENTES CIRRÓTICOS: LIGADURA ELÁSTICA VERSUS INJEÇÃO  
DE CIANOACRILATO**

Presidente da banca: Prof.. Dr. Ermelindo Della Libera Junior

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Angelo Paulo Ferrari Junior

Prof. Dr. Eduardo Carone Filho

Prof. Dr. Fabio Heleno Pace

Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

Prof. Dr. Ermelindo Della Libera Junior

Aos meus pais Alvaro e Vera, que sempre incentivaram e tornaram possível a concretização de todas as minhas conquistas, através de seu apoio e amor incondicionais.

À minha vida Carol, esposa, amiga, companheira, que esteve sempre ao meu lado em todos os momentos deste desafio, com amor, paciência, otimismo e dedicação, me fazendo acreditar na possibilidade do sucesso.

Ao vovô Luís, vovô João, vovó Maria (*in memoriam*) e vovó Zezé, que sempre torceram por mim e com certeza estão orgulhosos com mais esta etapa cumprida.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador e grande amigo Dr. Ermelindo Della Libera Junior, exemplo de caráter e conduta profissional, por ter acreditado e tornado possível a realização deste trabalho através de sua dedicação, disponibilidade, paciência e vasto conhecimento científico.

Ao Prof. Dr. Angelo Paulo Ferrari Junior, pelo exemplo de conduta profissional e retidão científica.

Ao Dr. Cláudio Vasconcelos, pela grande amizade, crédito e incentivo para vencer este desafio.

Ao Dr. Frank Shigueo Nakao, exemplo de competência e dedicação, pela importante participação na minha formação profissional, no desenvolvimento deste trabalho e pela grande amizade.

Ao Dr. Gustavo Andrade de Paulo e Dra. Maria Rachel Rohr, pela amizade e decisivas contribuições em todas as etapas deste trabalho.

Aos colegas Rodrigo Azevedo Rodrigues, Luciano Lenz e Leonardo Schiavon pelos conselhos, apoio, contribuição e, acima de tudo, pela grande amizade construída nestes anos, determinante para a realização desta tese.

Aos amigos e colegas Mônica Novis, Geraldo Vinícius, Patrícia Piauilino, Fernanda Thuler, Ana Cristina Amaral, Michele Cheuen, Luana Borges, Islaine Martins, Jean Rodrigo Taffarel, Silvia Romero, Lucianna Correia e Danielle Queiroz pelo apoio, companheirismo e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.



Ao Prof. Dr. Antônio Eduardo B. Silva, chefe da Disciplina de Gastroenterologia, Prof. Dr. Stephan Geocze e aos professores da Disciplina de Gastroenterologia, por me aceitarem nesta renomada instituição e transmitirem valiosos ensinamentos.

Aos Profs. Dr. Mario Kondo e Dra Maria Lucia Gomes Ferraz, pela amizade e por toda a atenção dispensada na revisão deste trabalho.

Às enfermeiras Renata Okubo e Viviane Brandão e a todos os auxiliares e funcionários do CEDIR, em especial Nair Lima, Marivalda Almeida, Maria Raimunda dos Reis, Maria José Cruz, Nadir Teixeira, Rita de Cássia Fontes, Patrícia Aparecida de Andrade, Rogério Marcelino, Telma Caires, Priscila Trindade, Moises Roseno, Diogo Pinheiro, Rozana Ribeiro e Lourdes Siqueira pela amizade, atenção, apoio e dedicação.

À Ângela T. Paes, pela consultoria estatística.

Aos secretários Magali Romano e Valdir Sophia e aos funcionários da Disciplina de Gastroenterologia Clínica pela consideração e presteza.

Aos meus irmãos Adriana e Eduardo e a todos os meus familiares pela compreensão e apoio durante esta caminhada.

Aos pacientes e seus familiares pela colaboração e confiança depositada em mim.

## Sumário

Dedicatória .....	v
Agradecimentos .....	vi
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Quadros.....	xii
Lista de Abreviaturas.....	xiii
Resumo.....	xiv
<b>I – INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>II – REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
2.1- ANATOMIA DO SISTEMA VENOSO PORTAL E ESOFÁGICO .....	4
2.2- PATOGÊNESE E HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES ESOFÁGICAS.....	6
2.3- FISIOPATOLOGIA DA HDA.....	8
2.3.1- Fatores Preditivos de Hemorragia Varicosa .....	9
2.4- DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICOS.....	11
2.5- TRATAMENTO ENDOSCÓPICO .....	12
2.5.1- Escleroterapia Endoscópica .....	12
2.5.2- Ligadura Elástica.....	15
2.5.3- Injeção de Cianoacrilato .....	18
2.6- PROFILAXIA PRIMÁRIA.....	21
2.6.1- Terapia Farmacológica: $\beta$ -bloqueadores e Nitratos .....	21
2.6.2- Escleroterapia Endoscópica .....	23
2.6.3- Ligadura Elástica.....	23
2.7- PROFILAXIA SECUNDÁRIA.....	24
2.7.1- Tratamento Farmacológico.....	25
2.7.2- Escleroterapia Endoscópica.....	25
2.7.3- Ligadura Elástica.....	26
2.7.4- Injeção de Cianoacrilato .....	28
<b>III – OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
<b>IV – PACIENTES E MÉTODO .....</b>	<b>31</b>
4.1- Pacientes .....	31
4.1.1- Critérios de Inclusão.....	31
4.1.2- Critérios de Exclusão.. .....	32

4.2- Método.....	32
4.2.1- Diagnóstico da Hepatopatia Crônica.....	32
4.2.2- Diagnóstico e Classificação das Varizes de Esôfago.....	32
4.2.3- Randomização.....	33
4.2.4-Tratamento Endoscópico.....	33
4.2.5- Hemoculturas.....	35
4.2.6- Critérios para Erradicação das Varizes de Esôfago.....	35
4.2.7- Complicações.....	35
4.2.8- Sangramento.....	36
4.2.9- Seguimento.....	36
4.2.10- Recidiva das Varizes de Esôfago.....	37
4.2.11- Análise Estatística.....	37
<b>V – RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
5.1- Características dos Grupos.....	39
5.2- Erradicação das Varizes Esofágicas.....	44
5.3- Sangramento Até a Erradicação das Varizes Esofágicas.....	46
5.4- Mortalidade.....	47
5.5- Complicações.....	50
5.5.1- Complicações Maiores.....	50
5.5.2- Complicações Menores.....	50
5.6- Bacteremia Após o Procedimento.....	52
5.7- Recidiva.....	52
<b>VI – DISCUSSÃO.....</b>	<b>56</b>
<b>VII – CONCLUSÕES.....</b>	<b>74</b>
<b>VIII – ANEXOS.....</b>	<b>75</b>
8.1- ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	75
8.2- ANEXO 2 – Carta de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.....	79
8.3- ANEXO 3 – Fichas Para a Coleta de Dados dos Pacientes.....	80
8.4- ANEXO 4 – Tabela com os Dados Coletados.....	86
<b>IX – APÊNDICES.....</b>	<b>94</b>
<b>X – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>111</b>
ABSTRACT.....	128

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Fluxograma dos pacientes avaliados.....	39
<b>Gráfico 1.</b> Contagem de plaquetas nos dois grupos .....	44
<b>Figura 2.</b> Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida nos dois grupos.....	48
<b>Figura 3.</b> Curvas de Kaplan-Meier para a probabilidade livre de recidiva nos dois grupos .....	54

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1.</b> Tempo de acompanhamento nos dois grupos.....	40
<b>Tabela 2.</b> Sexo e idade dos pacientes nos dois grupos .....	40
<b>Tabela 3.</b> Etiologia da cirrose dos pacientes nos dois grupos.....	41
<b>Tabela 4.</b> Distribuição dos pacientes pela classificação de Child-Pugh e o MELD .....	42
<b>Tabela 5.</b> Hemorragia varicosa prévia nos pacientes nos dois grupos. ....	42
<b>Tabela 6.</b> Uso de $\beta$ -bloqueador nos pacientes nos dois grupos.....	43
<b>Tabela 7.</b> Calibre das varizes de esôfago nos pacientes dos dois grupos.....	43
<b>Tabela 8.</b> Resultados do tratamento endoscópico nos dois grupos .....	46
<b>Tabela 9.</b> Sangramento até a erradicação e óbito após o sangramento .....	47
<b>Tabela 10.</b> Mortalidade nos dois grupos.....	48
<b>Tabela 11.</b> Resultados da regressão de cox múltipla (abordagem multivariada) para o evento mortalidade .....	49
<b>Tabela 12.</b> Complicações maiores nos dois grupos .....	50
<b>Tabela 13.</b> Complicações menores nos dois grupos .....	51
<b>Tabela 14.</b> Recidiva nos dois grupos.....	53
<b>Tabela 15.</b> Resultados da Regressão de Cox múltipla (abordagem multivariada) para o evento recidiva.....	55

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1.</b> Percentual estimado de risco de sangramento em um ano.....	10
---	----

## Lista de abreviaturas e símbolos

EE	Escleroterapia endoscópica
EPM	Escola Paulista de Medicina
GPVH	Gradiente de pressão venosa hepática
HP	Hipertensão portal
IC	Injeção de cianoacrilato
LE	Ligadura elástica
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
NIEC	North Italian Endoscopic Club (Clube de Endoscopia do Norte da Itália)
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt – derivação portossistêmica intra-hepática transjugular
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VE	Varizes esofágicas
R.R.	Risco relativo
I.C.	Intervalo de confiança
HDA	Hemorragia digestiva alta

## Resumo

**Introdução:** A hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes esofágicas (VE) é uma das principais causas de morte em pacientes cirróticos com hipertensão portal, especialmente entre os cirróticos com grau avançado de disfunção hepática. Apesar de ser considerado o método de escolha para varizes de esôfago, os resultados da ligadura elástica (LE) em pacientes cirróticos em fase avançada da doença são piores. Por este motivo idealizamos um estudo comparando a injeção de cianoacrilato (IC) com LE nestes pacientes.

**Objetivos:** Comparar LE à IC para tratamento de VE em pacientes cirróticos considerando: eficácia para erradicação, sangramento até a erradicação, complicações, bacteremia, mortalidade e recidiva das VE.

**Pacientes e método:** Em um estudo prospectivo e randomizado, foram incluídos 38 pacientes cirróticos com índice de Child-Pugh  $\geq 8$  pontos, com VE de médio ou grosso calibre e sinais da cor vermelha, para tratamento das VE. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: ligadura elástica (LE;  $n = 20$ ) e injeção de cianoacrilato (IC;  $n = 18$ ). A LE foi realizada com o dispositivo de ligadura múltipla reprocessável. A IC foi feita com 0,5 ml de cianoacrilato diluído em 0,5 ml de Lipiodol® nos vasos de médio ou grosso calibre, sendo os cordões finos tratados com escleroterapia. Foi realizada complementação com injeção de oleato de etanolamina a 2,5% em ambos os grupos quando necessário. Os pacientes foram acompanhados clínica e endoscopicamente por pelo menos 1 ano.

**Resultados:** Os grupos foram semelhantes em relação a dados demográficos, etiologia da cirrose, grau de disfunção hepática, antecedente de sangramento por VE, uso de beta-bloqueadores, características das VE, presença de varizes gástricas e intensidade da gastropatia hipertensiva portal. No grupo LE, 90% tiveram VE erradicadas, com média de 3,17 sessões e 75,4 dias. No grupo IC, a erradicação foi 72%, com média de 3 sessões e 55,4 dias, sem diferença significativa. Não houve diferença com relação ao sangramento até a erradicação ( $p = 0,170$ ) e ao óbito causado pelo sangramento até a erradicação ( $p = 0,328$ ). A mortalidade foi semelhante nos dois grupos, com 11 óbitos (55%) no grupo LE e 10 óbitos (56%) no grupo IC. A comparação das curvas de sobrevivência dos dois grupos pelo teste de log-rank não mostrou diferença ( $p = 0,524$ ). A idade foi o único fator de risco independente relacionado com a mortalidade ( $p = 0,009$ ) após análise multivariada. Não houve diferença na taxa de complicações maiores nos dois grupos. Um paciente no grupo LE apresentou estenose esofágica, enquanto três no grupo IC tiveram complicações (sangramento por úlcera esofágica em dois e embolia do cianoacrilato com infarto esplênico em um paciente). Complicações menores foram mais frequentes no grupo IC (72% x 20%,  $p = 0,008$ ), principalmente dor retroesternal e disfagia ( $p = 0,0045$ ). Não houve diferença quanto a incidência de bacteremia ( $p = 0,231$ ). Os pacientes do grupo IC apresentaram um risco maior de recidiva das VE após análise das curvas de probabilidade livre de recidiva nos dois grupos ( $p = 0,041$ ). O antecedente de hemorragia digestiva alta varicosa foi o



único fator de risco independente relacionado com a recidiva de VE ( $p = 0,027$ ) após análise multivariada.

**CONCLUSÃO:** A LE e a IC tiveram eficácia semelhante em relação à erradicação das varizes esofágicas. A taxa de sangramento até a erradicação, complicações maiores, bacteremia e mortalidade foram semelhantes. No entanto, as complicações menores e a recidiva das varizes esofágicas foram maiores no grupo tratado com IC.

---

## **I – INTRODUÇÃO**

A hipertensão portal (HP) associada a ascite, encefalopatia hepática e sangramento de varizes esôfago-gástricas, constitui complicação grave da cirrose hepática. <sup>(1, 2)</sup> Estudos prospectivos mostraram que até 90% dos cirróticos desenvolvem varizes esofágicas (VE) em algum momento de sua doença. <sup>(3, 4)</sup> Quando é feito o diagnóstico de cirrose hepática, 30% a 40% dos indivíduos com doença compensada e 60% dos cirróticos descompensados já apresentam VE, sendo de grosso calibre em aproximadamente 20% dos casos. <sup>(5-8)</sup> Para os pacientes que não possuem VE na endoscopia inicial, a incidência anual de VE é de 5%. <sup>(9)</sup>

O sangramento por VE corresponde a 10 a 30% de todas as causas de hemorragia digestiva alta. <sup>(10)</sup> Nos pacientes com diagnóstico de VE, o risco de sangramento em dois anos de acompanhamento é de 24% a 33%, dependendo do calibre das varizes. <sup>(5, 9)</sup>

A mortalidade do primeiro sangramento em pacientes cirróticos varia de 30% a 50% nas primeiras 6 semanas, principalmente nas primeiras 48 horas, decrescendo lentamente e tornando-se virtualmente igual à mortalidade antes do sangramento após 6 semanas. <sup>(8, 11)</sup> Dados mais recentes apontam para uma redução de cerca de 3 vezes na mortalidade intra-hospitalar nas últimas duas décadas, devido ao uso cada vez mais rotineiro de drogas vasoativas, tratamento endoscópico e profilaxia antibiótica. <sup>(12)</sup> Os fatores de risco relacionados à mortalidade após o sangramento de VE são: grau de disfunção hepática pela classificação de Child-Pugh, alterações da função renal, idade acima de 60 anos e consumo ativo de álcool. <sup>(11)</sup>

---

O ressangramento de VE também é muito freqüente, ocorrendo em 47% a 85% dos pacientes não tratados em dois anos de seguimento, com uma mortalidade em torno de 30%.<sup>(4, 8, 11)</sup>

O tratamento de pacientes com VE inclui a prevenção do primeiro episódio de sangramento (profilaxia primária), o controle do sangramento ativo e a prevenção do ressangramento (profilaxia secundária). Muitas opções terapêuticas podem ser utilizadas, como tratamento endoscópico, farmacológico, cirúrgico e emprego do TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt – derivação portossistêmica intra-hepática transjugular).<sup>(13)</sup>

O tratamento endoscópico pode ser realizado através da escleroterapia endoscópica (EE) ou da ligadura elástica (LE).<sup>(14)</sup>

Durante muito tempo a EE foi considerada o tratamento de escolha para o sangramento ativo e a erradicação de VE.<sup>(15)</sup> Com o advento da LE, introduzida em 1986 por Van Stiegman *et al.*,<sup>(16)</sup> vários estudos prospectivos e randomizados comparando os dois métodos foram realizados, mostrando uma clara superioridade da LE em relação à EE em termos de complicações, taxa de ressangramento e número de sessões necessárias para a erradicação.<sup>(14, 17, 18)</sup> Atualmente a LE é considerada o método de escolha para o tratamento do sangramento e profilaxia secundária das VE.<sup>(1, 19)</sup> Além disso, apesar dos  $\beta$ -bloqueadores ainda serem considerados o tratamento de escolha na profilaxia primária do sangramento varicoso, a LE vem sendo cada vez mais utilizada nestes pacientes, principalmente naqueles que não respondem ou apresentam alguma contra-indicação ao uso de  $\beta$ -bloqueadores.<sup>(1)</sup>

Apesar dos comprovados benefícios, alguns estudos demonstraram altas taxas de recidiva de VE após a LE.<sup>(20, 21)</sup> Além disso, alguns autores observaram resultados ruins em pacientes cirróticos Child C, com incidência aumentada de ressangramento,

---

mortalidade e menor eficácia na erradicação. Tais eventos adversos, provavelmente estão relacionados aos graves distúrbios da coagulação secundários ao grau avançado de disfunção hepática, <sup>(22-25)</sup> o que torna necessária uma melhor avaliação e comparação desta técnica com outros métodos neste grupo específico de pacientes.

O cianoacrilato (N-butil-2-cianoacrilato) é um composto monomérico líquido que, quando em contato com o endotélio ou sangue, sofre uma reação de polimerização e se solidifica instantaneamente. Dessa forma, quando injetado em uma variz esofágica ou gástrica, leva à obliteração quase imediata da mesma. <sup>(26)</sup>

Por tratar-se de um método que independe da ação de fatores de coagulação, a injeção de cianoacrilato (IC) pode trazer vantagens em relação à LE no tratamento de VE em pacientes cirróticos com disfunção hepática grave.

Até onde foi possível verificar, não há estudos comparando a LE com a IC no tratamento de VE em pacientes com cirrose hepática em fase avançada. Idealizamos um estudo para testar a hipótese de que a IC poderia apresentar um melhor resultado que o tratamento com LE, considerado atualmente como o padrão. Ao mesmo tempo testamos a segurança da LE em uma população de pacientes cirróticos graves.

### **2.1- ANATOMIA DO SISTEMA VENOSO PORTAL E ESOFÁGICO**

#### **2.1.1- Sistema Venoso Portal**

O sistema venoso portal recebe sangue do esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, pâncreas, vesícula biliar, baço e do próprio fígado. A veia porta é formada pela confluência da veia mesentérica superior e veia esplênica. A primeira drena o sangue do intestino delgado e parte do cólon, enquanto a segunda drena o sangue proveniente do baço, estômago e pâncreas. <sup>(27)</sup> A veia mesentérica inferior, que recebe o sangue do restante do cólon, geralmente conflui para a veia esplênica. A veia gástrica esquerda, que drena a região do cárdia e da junção esôfago-gástrica, drena para a veia porta na confluência da veia esplênica com a mesentérica superior. A veia porta mede aproximadamente 7,5 cm de comprimento, dividindo-se nos ramos direito e esquerdo, que irrigam o lobo hepático direito e esquerdo respectivamente. As vênulas portais drenam para os sinusóides hepáticos, que por sua vez, são drenados pelas veias hepáticas para a veia cava inferior. <sup>(28)</sup>

O fígado recebe suporte sanguíneo de duas fontes, a veia porta e a artéria hepática, o que corresponde a 30% do débito cardíaco total. O fluxo sanguíneo portal constitui aproximadamente 75% do fluxo sanguíneo hepático total, sendo o restante derivado da artéria hepática, em geral ramo do tronco celíaco, que provê sangue rico em oxigênio. <sup>(28)</sup>

#### **2.1.2- Sistema Venoso Esofágico**

As VE são colaterais portossistêmicas formadas através da dilatação de canais vasculares preexistentes em consequência da HP. <sup>(29)</sup> Na década de 80, Kitano *et al.* <sup>(30)</sup> descreveram, através de um estudo tridimensional, a anatomia venosa do esôfago

---

distal em cadáveres de pacientes portadores e não portadores de HP. Nesse estudo foram identificadas quatro camadas distintas de veias no esôfago normal:

- **Canais Intra-epiteliais:** finos vasos que correm radialmente em relação ao epitélio esofágico e drenam os capilares desta região, juntando-se ao plexo venoso superficial em ângulos retos imediatamente abaixo do epitélio.

- **Plexo Venoso Superficial:** rica rede de vasos com livre comunicação com o plexo venoso equivalente no estômago, as veias intrínsecas profundas e as veias da adventícia.

- **Veias Intrínsecas Profundas:** três a cinco troncos venosos principais com poucas comunicações entre si, localizados abaixo do plexo venoso superficial, com ampla comunicação com este. No esôfago inferior, conectam-se com troncos venosos semelhantes do estômago.

- **Veias da Adventícia:** numerosas pequenas veias na região peri-esofágica.

Além destas, foram identificadas veias perfurantes comunicando as veias da adventícia com as veias intrínsecas profundas, predominantemente na área logo acima da junção esôfago-gástrica. Nos pacientes com HP, todos estes canais venosos encontravam-se significativamente dilatados, com veias intrínsecas profundas bastante tortuosas, correspondendo às varizes de esôfago. Através deste estudo, também foi possível observar que as VE interconectam-se de uma forma indireta, através do plexo venoso superficial acima das mesmas.

O plexo de veias localizado nos 5 cm distais do esôfago é mais superficial e tem um suporte de tecido conjuntivo mais fraco. <sup>(31)</sup> Como conseqüência, mais de 90% dos sangramentos por VE ocorrem nessa região. <sup>(14, 32-34)</sup>

---

## 2.2- PATOGÊNESE E HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES ESOFÁGICAS

### 2.2.1- Patogênese da Hipertensão Portal

A HP é uma síndrome clínica encontrada em mais de 90% dos casos de doença crônica do fígado na América do Norte e Europa, caracterizada por um aumento patológico da pressão portal. <sup>(6, 35)</sup> No Brasil, a forma hepato-esplênica da esquistossomose é também uma importante causa de HP. <sup>(36)</sup>

A pressão venosa portal é diretamente relacionada ao fluxo sanguíneo e a resistência através do fígado, como descrito pela lei de Ohm:

$$P = Q \times R$$

Onde **P** é a pressão ao longo de um vaso, **Q** é o fluxo e **R** é a resistência ao fluxo sanguíneo. <sup>(34, 35)</sup>

A resistência ao fluxo sanguíneo em um vaso pode ser melhor compreendida através da Lei de Poiseuille:

$$R = 8\eta L / \pi r^4$$

Onde:  $\eta$  é o coeficiente de viscosidade do sangue, **L** é o comprimento do vaso e **r** é o raio do mesmo. Em condições fisiológicas, o comprimento do vaso pode ser considerado constante, assim como a viscosidade do sangue (exceto em grandes mudanças no hematócrito). Portanto, substituindo a resistência pela equação de Poiseuille, podemos observar que as mudanças da pressão são diretamente proporcionais ao fluxo e inversamente proporcionais às mudanças do raio do vaso. <sup>(28, 35)</sup>

O aumento da resistência portal é o fator primário na fisiopatologia da HP. O mesmo é determinado por alterações morfológicas no fígado secundárias à doença crônica e ação de elementos contráteis como células musculares lisas e miofibroblastos. Tais elementos são ativados devido a um desequilíbrio entre fatores vasoconstritores como

---

a endotelina 1 e fatores vasodilatadores como o óxido nítrico. Essas alterações, associadas à circulação hiperdinâmica induzida por mecanismos sistêmicos e neuro-humorais, provocam HP e conseqüentemente levam ao desenvolvimento de colaterais portossistêmicas, das quais as VE são as mais comuns e clinicamente mais importantes. <sup>(28, 29, 35, 37, 38)</sup>

### **2.2.2- Formação de Colaterais**

O aumento da pressão portal está associado ao desenvolvimento de circulação colateral, que permite que o sangue portal seja desviado para a circulação sistêmica, sendo este o fator central relacionado ao sangramento por varizes e pela encefalopatia hepática. <sup>(35)</sup> O processo de formação de colaterais ocorre através da combinação do desenvolvimento de novos vasos sanguíneos e abertura de canais porto-sistêmicos pré-existentes.

As colaterais podem ser localizadas no reto, no retroperitônio, no esôfago distal e estômago proximal, onde as varizes gastro-esofágicas constituem as principais colaterais formadas entre a circulação venosa portal e sistêmica. <sup>(28)</sup> Podem ainda ocorrer comunicações entre a veia renal esquerda e a veia esplênica, adrenal e espermática. <sup>(35, 39)</sup>

### **2.2.3- História Natural das Varizes Esofágicas**

O método de medida da pressão portal mais comumente utilizado é o gradiente de pressão da veia hepática (GPVH), que representa a diferença entre a pressão da veia porta e a pressão na veia cava inferior intra-abdominal, ou seja, a pressão de perfusão hepática. <sup>(37)</sup> O GPVH, considerado como o melhor preditor para o desenvolvimento de complicações da HP, é medido através da diferença entre a pressão em cunha ou ocluída da veia hepática e a pressão livre da veia hepática / veia cava inferior, sendo considerado normal quando abaixo de 5 mmHg. Valores acima de 5 mmHg



---

caracterizam HP. <sup>(29)</sup> Entretanto, é necessário um GPVH acima de 12 mmHg para que ocorra ruptura das VE, o que não ocorre necessariamente em todos os pacientes que alcançam este valor. <sup>(6, 38)</sup>

Uma vez desenvolvidas, as VE aumentam o calibre de fino para grosso numa taxa de 10 a 20% ao ano, <sup>(9)</sup> sendo a progressão da insuficiência hepática o fator de maior influência. Em contraste, a abstinência alcoólica e melhora da função hepática podem resultar em diminuição do calibre e / ou desaparecimento das VE. <sup>(13, 40)</sup>

Em um estudo com 84 pacientes com cirrose alcoólica sem VE ou com VE de fino calibre, a incidência de VE de grosso calibre após um e dois anos foi de 26% e 48%, respectivamente (31% em pacientes sem varizes e 70% em pacientes com varizes finas após 2 anos). Nesse mesmo estudo, o tempo de cirrose hepática, o calibre inicial das varizes, um alto escore de Child-Pugh e a piora deste escore foram fatores de risco para o desenvolvimento de VE de grosso calibre. <sup>(41)</sup>

### **2.3- FISIOPATOLOGIA DA HDA**

O fator determinante para a ruptura de uma variz esofágica é a tensão em sua parede. Com o aumento da pressão portal, o fluxo através das varizes e a pressão intravaricosa elevam. O calibre das varizes aumenta e a parede fica cada vez mais fina. Aumentos subseqüentes da pressão portal podem levar à ruptura da variz. <sup>(28, 34, 35)</sup>

Acredita-se que o sangramento varicoso grave ocorre como resultado da ruptura de varizes intrínsecas profundas de grosso calibre que se encontram adjacentes à superfície epitelial ou, possivelmente, de um ramo mais calibroso do plexo venoso superficial localizado no ponto de conexão com uma variz de grosso calibre ou próximo a ele. Por outro lado, os sangramentos auto-limitados podem ocorrer em consequência da ruptura de um ramo do plexo venoso superficial que não se conecta com uma variz grossa, ou até mesmo, da ruptura de um canal intra-epitelial dilatado. <sup>(30)</sup>

---

### 2.3.1- Fatores Preditivos de Hemorragia Varicosa

A alta mortalidade do sangramento varicoso justifica um tratamento preventivo deste evento. No entanto, apenas 1/3 dos pacientes cirróticos com VE apresentarão um episódio de sangramento durante toda a vida. A profilaxia primária ideal do sangramento por VE deveria ser baseada na identificação de pacientes de alto risco de hemorragia varicosa, evitando o tratamento desnecessário para aqueles pacientes sem risco de sangramento. (4, 8)

Vários parâmetros têm sido identificados como potenciais indicadores de risco de sangramento varicoso em cirróticos: persistência do consumo de álcool e o grau de disfunção hepática avaliado através da classificação de Child-Pugh; calibre das VE e a presença de sinais da cor vermelha; além de parâmetros hemodinâmicos e ultrassonográficos. (4, 39)

Beppu *et al.* (42) identificaram como possíveis preditores de um risco aumentado de sangramento por VE a presença de sinais da cor vermelha (“red-wale markings” e “cherry-red spots”), varizes de grosso calibre, varizes de coloração azulada e a presença de esofagite.

Em 1988, o NIEC (North Italian Endoscopic Club) analisou a correlação entre sangramento varicoso, variáveis clínicas (idade, gênero, etiologia da cirrose, presença de ascite, encefalopatia hepática, níveis de albumina, bilirrubina, aspartato aminotransferase, atividade de protrombina (AP) e classificação de Child-Pugh) e variáveis endoscópicas. (3) Após análise multivariada, foram considerados como fatores de risco independentes para sangramento varicoso o escore pela classificação de Child, o calibre das VE e a presença de sinais da cor vermelha, sendo proposto o índice de NIEC, calculado através da fórmula:

$$\text{Índice de NIEC} = [(0,645 \times C) + (0,4365 \times F) + (0,3193 \times R)] \times 10$$

Onde: **C** corresponde à classificação de Child-Pugh do paciente, **F** corresponde ao calibre das varizes e **R** indica a presença de sinais da cor vermelha. Quanto maior o valor do índice de NIEC, maior o risco de sangramento. O índice de NIEC é atualmente o preditor mais fidedigno de ruptura das VE. <sup>(1)</sup> Entretanto, o seu cálculo é complexo e pouco prático para uso clínico rotineiro. Para minimizar esse problema, foi desenvolvido um quadro (Quadro 1) com o percentual de risco de sangramento em 1 ano em função da combinação das duas variáveis endoscópicas em pacientes Child A, B, C.

**Quadro 1** – Percentual estimado de risco de sangramento em um ano.

Sinais da Cor Vermelha	Child A			Child B			Child C		
	Varizes			Varizes			Varizes		
	Finas	Médias	Grossas	Finas	Médias	Grossas	Finas	Médias	Grossas
Ausentes	6	10	15	10	16	26	20	30	42
Leves	8	12	19	15	23	33	28	38	54
Moderados	12	16	24	20	30	42	36	48	64
Intensos	16	23	34	28	40	52	44	60	76

**Fonte:** NIEC, 1988 <sup>(3)</sup>

Em 2000, Merkel *et al.* <sup>(43)</sup> realizaram um estudo multicêntrico que confirmou o valor prognóstico do índice NIEC, o calibre das VE, a presença de sinais da cor vermelha e a gravidade da função hepática como fatores independentes de risco de sangramento por VE. No entanto, uma melhor eficácia prognóstica (80% contra 74%) foi obtida através da modificação desse coeficiente, aumentando a importância do calibre das VE e diminuindo o peso da classificação de Child-Pugh, o que resultou no índice revisado de NIEC:

$$\text{Rev-NIEC} = (1,12 \times F) + (0,36 \times \text{RWM}) + (0,04 \times \text{Pugh})$$

Onde: **F** é o tamanho das VE de acordo com a classificação Japonesa, **RWM** é a gravidade dos sinais da cor vermelha e **Pugh** é o escore da classificação de Child-

---

Pugh. Para uma especificidade de 75%, o Rev-NIEC apresentou uma sensibilidade de 72% para predizer sangramento, comparado com 55% do índice original.

Recentemente, Park *et al.* <sup>(2)</sup> avaliaram retrospectivamente 304 pacientes cirróticos portadores de VE sem sangramento prévio, não submetidos à profilaxia primária, observando que o calibre aumentado das VE, a presença de sinais da cor vermelha e o consumo intenso de álcool foram fatores de risco independentes de sangramento por VE em uma análise multivariada.

## **2.4- DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICOS**

A existência de várias classificações, algumas com parâmetros subjetivos, leva a significativa variação inter e intra-observador. <sup>(44)</sup>

Para diminuir essa variação, a Sociedade Japonesa de Estudo da Hipertensão Portal definiu parâmetros objetivos para classificar as VE, <sup>(45)</sup> devendo ser caracterizadas de acordo com:

**1-** a presença de sinais da cor vermelha (pequenos vasos dilatados na superfície das varizes), divididos em vergões, pontos cereja, hematocistos e vermelhidão difusa;

**2-** a cor das varizes, podendo ser azuis ou brancas;

**3-** a forma: F0, sem varizes; F1, vasos finos, não tortuosos; F2, tortuosos, porém menores que 1/3 da luz do esôfago; F3, grossos e tortuosos, ocupando mais de 1/3 da luz do órgão;

**4-** a localização: extensão longitudinal das VE, podendo ser dividida em três regiões – terço inferior do esôfago, terço médio (abaixo da bifurcação traqueal e terço superior (acima da bifurcação traqueal).

### **2.4.1- Rastreamento**

Alguns parâmetros estão associados à VE de grosso calibre em cirróticos, como contagem de plaquetas inferior a 88.000 / mm<sup>3</sup>, esplenomegalia, AP menor que 70% e

---

diâmetro da veia porta maior que 13 mm à ultra-sonografia. <sup>(46, 47)</sup> Apesar da relativa utilidade desses parâmetros, não existem indicadores não-endoscópicos satisfatórios para a presença de VE, <sup>(1)</sup> o que torna a endoscopia o método padrão ouro no diagnóstico das VE. <sup>(48)</sup>

Existem vários protocolos para rastreamento de VE em cirróticos. Alguns autores sugerem que a endoscopia deva ser realizada apenas em cirróticos Child A com plaquetas abaixo de 140.000 mm<sup>3</sup> e / ou diâmetro da veia porta > 13 mm, ou em cirróticos classificados como Child B ou C. <sup>(49)</sup> Segundo as orientações dos Consensos de Baveno III <sup>(50)</sup> e Baveno IV, <sup>(1)</sup> todo paciente com diagnóstico de cirrose deve realizar endoscopia digestiva alta para a investigação de VE (baixo grau de evidência e fraco grau de recomendação).

Quanto ao intervalo de tempo ideal entre as endoscopias, alguns autores sugerem de 2 a 3 anos em pacientes compensados e sem VE no exame inicial, enquanto nos pacientes descompensados ou com VE de fino calibre a endoscopia deveria ser repetida em 1 a 2 anos. <sup>(50)</sup>

## **2.5- TRATAMENTO ENDOSCÓPICO**

### **2.5.1- Escleroterapia Endoscópica**

A EE representou um grande avanço no tratamento de VE. <sup>(51)</sup> Consiste na injeção de um agente esclerosante (que induz trombose do vaso e inflamação dos tecidos adjacentes) no interior ou adjacente à variz. No episódio de sangramento o objetivo da EE é alcançar hemostasia por indução de trombose (pela técnica intravasal) e / ou através da compressão externa por edema tecidual ou efeito de massa resultante da injeção do esclerosante (pela técnica paravasal). A longo prazo, as injeções repetidas levam à inflamação da parede do vaso, da mucosa e submucosa do esôfago, com fibrose do vaso e da parede esofágica, resultando em obliteração da variz. <sup>(14, 52)</sup>

---

Existe pouco consenso sobre qual a técnica ideal da EE. As diferenças são relacionadas ao agente utilizado (tipo, concentração, se usado sozinho ou combinado), número e intervalo das sessões, volume injetado por sessão, uso de “over-tube”, momento da injeção e local da injeção (para ou intravascular).<sup>(33, 53)</sup>

Vários agentes esclerosantes podem ser utilizados (tetradecilsulfato de sódio, morruato de sódio, oleato de etanolamina, polidocanol ou etanol), em diversas concentrações, volumes e intervalos de tratamento, com eficácia semelhante e bons resultados.<sup>(33, 53)</sup>

Na maioria dos casos a EE é feita sob sedação consciente, podendo haver necessidade de intubação orotraqueal para prevenir bronco-aspiração. Um exame completo do esôfago, estômago e duodeno deve ser realizado em todos os pacientes, pois a presença de VE não exclui outras fontes de sangramento. Se um ponto de sangramento varicoso ativo é visibilizado, deve ser tratado imediatamente e o exame endoscópico completado após o controle do sangramento. As injeções devem ser iniciadas na junção esôfago-gástrica ou imediatamente acima da mesma, na variz de maior calibre, prosseguindo de forma circunferencial. Após injetar próximo à transição esôfago-gástrica em todas as varizes, novas injeções podem ser feitas 2 a 5 cm cranialmente, em alíquotas de 1 a 5 ml,<sup>(14)</sup> determinadas pelo surgimento de uma área esbranquiçada circunscrita ao redor do ponto de punção.<sup>(32)</sup> Injeções nos terços médio e proximal devem ser evitadas pelo risco de passagem do agente esclerosante para o sistema ázigos e circulação pulmonar.<sup>(54)</sup>

O tratamento a longo prazo para a erradicação das VE é feito em intervalos de 1 a 3 semanas, com o objetivo de alcançar a obliteração dos vasos, caracterizada por desaparecimento das VE nos 5 cm distais ou redução para cordões fibrosos de fino

---

calibre. <sup>(14, 33, 55)</sup> Intervalos menores levam a erradicação mais rápida, porém sem melhora na sobrevida e com maior risco de complicações. <sup>(56)</sup>

Após a erradicação, endoscopia de controle deve ser feita de 3 em 3 meses nos primeiros 6 meses, posteriormente de 6 em 6 meses ou anualmente para investigação de recidiva. <sup>(14)</sup>

A EE é um método eficaz para o tratamento de VE, com bons resultados tanto no tratamento da hemorragia varicosa, com taxa de sucesso de até 95%, <sup>(37)</sup> como para a obliteração das varizes, necessitando em média de 3 a 6 sessões para a erradicação completa. <sup>(33, 57)</sup>

Alguns autores relataram altas taxas de ressangramento nas primeiras semanas após a EE por hemorragia varicosa em pacientes cirróticos Child C, <sup>(53, 58)</sup> provavelmente devido à formação de úlceras maiores, mais profundas, causadas por volumes maiores de esclerosante necessários para interromper o sangramento nestes pacientes. <sup>(59)</sup> Sakai *et al.* <sup>(60)</sup> demonstraram em um estudo comparativo de EE em pacientes portadores de esquistossomose hepato-esplênica e pacientes cirróticos que os resultados deste método dependem fundamentalmente do grau de disfunção hepática, com uma taxa de ressangramento e mortalidade significativamente maiores em cirróticos Child B e C.

A principal desvantagem da EE é a sua grande morbidade, <sup>(57)</sup> sendo as complicações relacionadas à experiência do endoscopista. <sup>(14)</sup> Complicações consideradas menores como dor torácica, febre, disfagia, odinofagia e úlceras superficiais são muito comuns, ocorrendo em até 75% dos pacientes, geralmente nas primeiras 24 a 48h após a EE e geralmente com resolução espontânea, sem necessidade de tratamento específico. Complicações maiores ocorrem em até 20% dos pacientes, e incluem necrose esofágica, estenose, sangramento por úlcera, além de

---

complicações extra-esofágicas como mediastinite, derrame pleural, bacteremia e sepse, síndrome da angústia respiratória do adulto, trombose de veias porta e mesentérica. <sup>(32, 61)</sup>

Segundo alguns autores, o surgimento de úlceras esofágicas ocorre em mais de 90% dos casos e não deve ser considerado uma complicação, e sim um efeito desejado da EE, que leva à fibrose e prevenção de ressangramento. No entanto, as úlceras profundas podem levar à dor torácica, disfagia, sangramento de difícil tratamento e perfuração. <sup>(14, 52, 53)</sup>

Bacteremia pode ocorrer em até 50% dos casos, porém na maioria das séries a taxa é de 10%. Geralmente é transitória, consistindo de flora da orofaringe e / ou da pele. <sup>(52)</sup> Pacientes com válvula cardíaca metálica, antecedente de endocardite, “shunt” sistêmico-pulmonar cirúrgico, enxerto vascular sintético (colocado no último ano), devem receber profilaxia antibiótica antes do procedimento. Em pacientes com ascite, a profilaxia antibiótica pode ser considerada. <sup>(62)</sup>

### **2.5.2- Ligadura Elástica**

A LE de VE foi descrita pela primeira vez em 1986, por Van Stiegmann *et al.*, <sup>(16)</sup> inspirada na técnica de LE em hemorróidas, representando um importante avanço no tratamento das VE.

No sangramento varicoso, a LE leva à hemostasia pela constrição do vaso no ponto de ruptura ou próximo ao mesmo. Nos dias subseqüentes, ocorre necrose isquêmica da mucosa e submucosa, seguida de formação de tecido de granulação e desprendimento do anel elástico junto com o tecido necrosado após 3 a 5 dias, deixando no local uma úlcera rasa. A reepitelização total ocorre em 14 a 21 dias, com troca completa das estruturas vasculares por tecido cicatricial. <sup>(14, 63, 64)</sup>



---

Ao contrário da EE, a técnica da LE é mais consensual. <sup>(15, 33)</sup> Os primeiros dispositivos de LE consistiam de dois cilindros, um externo adaptado na ponta do endoscópio e um interno que ficava por dentro do primeiro e continha o anel elástico em sua superfície. Um fio é passado pelo canal de trabalho do aparelho, sendo então preso ao cilindro interno. Quando a variz é visibilizada, a mesma é aspirada para o interior do dispositivo e, mantendo a aspiração, o fio é tracionado, puxando o cilindro interno por dentro do cilindro externo, liberando o anel elástico sobre a variz. A ligadura deve ser iniciada logo acima da transição esôfago-gástrica ou na variz sangrando, se houver uma. Os anéis subseqüentes devem ser colocados em uma direção proximal de forma helicoidal, evitando a disposição na mesma altura, até que 4 a 8 anéis sejam liberados, pelo menos um em cada variz. Após a LE, os pacientes devem receber dieta leve por pelo menos dois dias. A LE geralmente é feita com intervalos de 7 a 21 dias até que as VE sejam erradicadas, o que normalmente ocorre após 2 a 4 sessões. <sup>(17, 29)</sup>

Uma grande limitação dessa técnica era a necessidade de remover o aparelho para recarregar o dispositivo, o que era facilitado pela introdução de um “over-tube”. <sup>(14, 15, 33)</sup> Além dessa limitação, o cilindro opaco reduzia o campo visual em cerca de 30%. <sup>(16, 63)</sup> Desde então, dois avanços foram introduzidos: mudança do cilindro externo opaco para um cilindro transparente melhorando o campo visual e a confecção de dispositivos de ligadura múltipla, capazes de disparar vários anéis durante a mesma passagem do aparelho, reduzindo o tempo do procedimento e as complicações relacionadas ao uso do “over-tube”. <sup>(33, 65, 66)</sup>

Em 1999, Ell *et al.* <sup>(67)</sup> desenvolveram o primeiro modelo de LE múltipla reprocessável (Euroligator System ®), avaliado em 22 pacientes com VE, 16 deles de forma eletiva e em 6 pacientes durante sangramento, com bons resultados. Na opinião do autor, o modelo desenvolvido oferece vantagens econômicas, além de propiciar

---

uma maior tensão do anel por ser montado imediatamente antes do procedimento, provavelmente evitando a perda precoce do mesmo.

Na LE, apenas a mucosa e submucosa são aspiradas para o interior do cilindro, confinando o tecido cicatricial à camada submucosa. Em comparação com a EE, as úlceras associadas à LE são, portanto, mais superficiais e cicatrizam mais rapidamente. <sup>(68)</sup> No entanto, existem alguns relatos de sangramento maciço de úlcera após LE, geralmente entre 2 e 10 dias após o procedimento, em consequência do desprendimento do anel, ocorrendo geralmente em pacientes com graves alterações da coagulação e grau avançado de disfunção hepática. <sup>(22, 24, 25)</sup>

Em um estudo com 128 pacientes, Lopes *et al.*, <sup>(23)</sup> concluíram que a LE apresentou resultados ruins em pacientes Child C comparados com pacientes Child A ou B em relação à taxa de erradicação, ressangramento e mortalidade.

Existem ainda relatos de ruptura varicosa com sangramento maciço, obstrução esofágica aguda pelas VE ligadas e alimentos, <sup>(69, 70)</sup> além de lacerações e perfurações esofágicas, estando estas relacionadas ao uso do “over-tube”, devido ao pinçamento da parede esofágica no espaço entre o mesmo e o endoscópio. <sup>(63)</sup> Com o desenvolvimento de dispositivos de ligadura múltipla, <sup>(14)</sup> estas complicações praticamente desapareceram. A bacteremia após a LE ocorre em cerca de 3 a 6% dos casos, geralmente transitória, causada por microorganismos pertencentes à flora da orofaringe ou da pele. <sup>(71, 72)</sup>

Algumas vezes, as VE podem ser melhor tratadas com a EE, principalmente após repetidas sessões de LE, quando as varizes tornam-se finas, circundadas por mucosa cicatricial, tornando-se difíceis de aspirar para dentro do cilindro. <sup>(63)</sup>

---

### 2.5.3- Injeção de Cianoacrilato

Desde a sua invenção em 1949, o cianoacrilato tem sido estudado e utilizado em várias especialidades médicas. <sup>(73)</sup> Os primeiros relatos sobre o uso do cianoacrilato para o tratamento endoscópico de sangramento varicoso vieram da França e Alemanha na década de 80. Em 1984, Gotlib e Zimmermann <sup>(74)</sup> e em 1986, Ramond *et al.*, <sup>(75)</sup> foram os primeiros a descrever o tratamento do sangramento de varizes esôfago-gástricas com um adesivo tecidual. Na mesma época, Soehendra *et al.* <sup>(76)</sup> demonstraram que o tratamento da hemorragia por varizes esôfago-gástricas poderia ser feito de forma eficaz com a IC. Desde então este tem sido o tratamento de escolha para a obliteração de varizes gástricas em várias regiões do mundo. <sup>(77)</sup>

O adesivo tecidual N-butil-2-cianoacrilato é uma substância que solidifica instantaneamente quando entra em contato com bases fracas, como água ou sangue. <sup>(26, 78)</sup> Quando injetado no interior de uma variz, sofre uma reação de polimerização, preenchendo o interior dela em forma de cilindro, o que possibilita rápida hemostasia no sangramento ativo e, quando leva à total oclusão da luz, previne o ressangramento da variz tratada. <sup>(26, 63, 79, 80)</sup> Volumes de 0,5 a 1,0 ml são suficientes para obliterar uma variz de grosso calibre da cárdia ao terço médio do esôfago. <sup>(78)</sup> As VE obliteradas tornam-se firmes, o que pode ser notado através de palpação com o cateter injetor. <sup>(57)</sup> Após 24 h da injeção ocorre uma leve inflamação eosinofílica, <sup>(26)</sup> e três a quatro dias depois se inicia necrose na parede da variz e o cilindro começa a ser eliminado. Este processo pode durar entre 2 semanas e 3 meses, com posterior epitelização da úlcera resultante da eliminação do cianoacrilato. <sup>(14, 57)</sup>

A técnica de injeção do cianoacrilato é semelhante à da EE convencional, com poucas modificações devido às características únicas do cianoacrilato. <sup>(33, 63)</sup> A equipe e o paciente devem usar proteção ocular. <sup>(26)</sup> O cianoacrilato deve ser diluído com o

---

Lipiodol®, um agente de contraste radiológico solúvel, de consistência oleosa, que retarda a velocidade de solidificação, impedindo que a mesma ocorra na ponta do aparelho ou no interior do cateter injetor. Além disso, o Lipiodol® permite o controle radiológico do local da injeção. <sup>(26, 63)</sup> Várias proporções da mistura cianoacrilato / Lipiodol® têm sido utilizadas. <sup>(26)</sup> Uma taxa de diluição de 0,5 ml de cianoacrilato para 0,8 ml de Lipiodol® leva a um retardo da solidificação de cerca de 20 segundos. <sup>(78)</sup> A injeção de solução salina pode ser feita antes da injeção da cola, para certificar-se da posição intravascular, e depois da injeção, para lavar o cateter injetor evitando sua obstrução. Silicone líquido pode ser utilizado na ponta do endoscópio para evitar o contato do cianoacrilato com o aparelho, que pode causar danos irreversíveis. <sup>(32, 33)</sup>

A IC deve ser feita em alíquotas de 0,5 a 1,0 ml, para minimizar o risco de embolização. <sup>(14, 26, 32)</sup> VE de fino calibre não devem ser tratadas com a IC devido ao risco de extravasamento paravascular desta substância, o que levaria a intensa reação inflamatória, com formação de úlceras profundas. Nestes casos deve-se utilizar a EE convencional. <sup>(63, 78)</sup>

A IC é eficaz no tratamento do sangramento de varizes gástricas com até 90% de sucesso, <sup>(81)</sup> reduzindo as taxas de ressangramento com obliteração das varizes em 70 a 90%. <sup>(26)</sup>

Existem alguns estudos avaliando a IC associada à EE no tratamento da hemorragia por VE com até 95% de parada do sangramento, além de uma diminuição da taxa de ressangramento precoce e da mortalidade intra-hospitalar em relação à EE isolada. <sup>(59, 82-85)</sup> As taxas de ressangramento tardio foram altas naqueles estudos que utilizaram apenas o cianoacrilato para o tratamento das VE. <sup>(74, 75, 86, 87)</sup>

Em um estudo realizado por Maluf-Filho *et al.*, <sup>(59)</sup> 36 pacientes cirróticos Child-Pugh C com hemorragia varicosa foram randomizados para tratamento com EE ou IC. O

---

ressangramento precoce e a mortalidade intra-hospitalar foram significativamente menores no grupo que recebeu a IC (55,6% x 11,1%,  $p = 0,01$  e 72,2% x 33,3%,  $p = 0,04$ , respectivamente).

A injeção intravasal de cianoacrilato parece ser uma técnica segura no tratamento de VE e gástricas. <sup>(63)</sup> Febre transitória e dor são efeitos adversos comuns após a IC, encontrados em até 90% dos pacientes. <sup>(81)</sup> As complicações mais graves relacionadas com esta técnica são o ressangramento, a embolização sistêmica e a sepse. <sup>(88, 89)</sup>

A embolização é uma complicação rara da IC. Existem relatos isolados na literatura de embolização após injeção em varizes gástricas para diferentes locais como pulmões, veia renal esquerda, artérias coronárias e cerebrais, veia cava inferior, veia porta, veia e artéria esplênica. <sup>(77, 88, 90-95)</sup> Kok *et al.* <sup>(94)</sup> identificaram possíveis fatores relacionados com um maior risco de embolização após a injeção em relação ao paciente, como calibre das varizes gástricas, presença e calibre de colaterais e número de injeções, e relacionados com a técnica, como volume e velocidade da injeção e proporção da mistura.

Existem ainda relatos de embolização para cérebro <sup>(96)</sup> e veia porta <sup>(83)</sup> após IC em VE.

Em um estudo, a IC para o tratamento do sangramento de varizes gástricas esteve associada a 30% de bacteremia, comparada com 6% entre cirróticos submetidos à endoscopia para sangramento não varicoso. Na maioria das vezes a bacteremia foi transitória. Apenas um paciente evoluiu para sepse. Os agentes infecciosos foram aqueles encontrados em culturas dos canais de trabalho dos endoscópios e dos cateteres injetores. <sup>(97)</sup>

---

Além das complicações relacionadas aos pacientes, podem ocorrer danos aos instrumentos utilizados, como obstrução dos canais dos endoscópios, obstrução do cateter injetor <sup>(26)</sup> e fixação da agulha na variz. <sup>(98)</sup>

O potencial risco de carcinogênese do cianoacrilato foi levantado por um estudo experimental no qual o cianoacrilato bucrilato (isobutil-2-cianoacrilato) induziu a formação de sarcoma após o implante no peritônio de ratos. <sup>(99)</sup> No entanto, esse estudo foi criticado porque a espécie de ratos utilizada possui uma conhecida predisposição ao sarcoma, não houve grupo controle e a dose utilizada foi 100 vezes maior que a usada em humanos. <sup>(63)</sup>

## **2.6- PROFILAXIA PRIMÁRIA**

A elevada mortalidade associada ao primeiro episódio de sangramento varicoso em pacientes cirróticos justifica a terapia profilática das VE antes do primeiro sangramento. O objetivo principal é tratar pacientes com alto risco de sangramento, com o mínimo de complicações. O tratamento ideal deveria ser relativamente barato, eficaz, deveria reduzir a mortalidade associada ao sangramento e aumentar a sobrevida dos pacientes. <sup>(34, 100)</sup>

Dados da literatura indicam que todos os pacientes cirróticos com VE de médio ou grosso calibre devem receber terapia profilática. <sup>(1, 19, 28)</sup>

### **2.6.1- Tratamento Farmacológico: $\beta$ -bloqueadores e Nitratos**

O objetivo principal do tratamento farmacológico na prevenção do sangramento de VE é a redução da pressão portal, com conseqüente diminuição da pressão intravaricosa. <sup>(29)</sup>

Há cerca de 20 anos, Lebec *et al.* <sup>(101)</sup> demonstraram que o propranolol, um  $\beta$ -bloqueador não seletivo, diminui a pressão portal e reduz o risco de sangramento varicoso. Desde então, o tratamento farmacológico ainda é o mais aceito na profilaxia

---

primária do sangramento por VE. <sup>(79)</sup> Os  $\beta$ -bloqueadores reduzem o fluxo sanguíneo esplâncnico, a pressão portal e, subseqüentemente, o fluxo pelas colaterais gastroesofágicas. <sup>(101)</sup>

A melhor avaliação da resposta ao tratamento com  $\beta$ -bloqueadores e de sua dose ideal é através da medida do GPVH. Como é conhecido que não há sangramento varicoso com valores do GPVH menores que 12 mmHg, a meta é a redução para abaixo deste nível. <sup>(102)</sup> Quando a medida do GPVH não está disponível, pode ser utilizada a medida da freqüência cardíaca. Através deste método, a resposta ao uso de  $\beta$ -bloqueadores é considerada satisfatória quando leva a uma redução de 25% da freqüência cardíaca basal ou a uma freqüência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto em repouso. <sup>(29)</sup>

Apesar de o mecanismo de ação não estar totalmente esclarecido, acredita-se que os nitratos reduzem a resistência intra-hepática e podem reduzir a pressão portal através de vasoconstrição arterial esplâncnica reflexa, em resposta à vasodilatação em outros leitos vasculares. <sup>(100)</sup>

$\beta$ -bloqueadores adrenérgicos não seletivos (propranolol e nadolol) são eficazes para prevenir ou retardar o primeiro episódio de sangramento por VE. <sup>(19)</sup> Em uma meta-análise de quatro estudos randomizados, <sup>(103)</sup> o uso contínuo dessas medicações em pacientes com VE de médio ou grosso calibre levou à redução significativa de sangramento de 25% para 15%, com uma tendência de redução da mortalidade de 27% para 23% em dois anos de acompanhamento.

Em outra meta-análise de nove estudos comparando  $\beta$ -bloqueadores com nenhum tratamento envolvendo 996 pacientes, houve uma redução significativa no risco de primeiro sangramento favorecendo o uso dos mesmos (RR = 0,54; I.C. 0,39 – 0,74),

---

com uma redução da mortalidade, embora não significativa (RR = 0,75; IC 0,57 – 1,06).

(8)

Existem alguns problemas relacionados ao uso de  $\beta$ -bloqueadores na profilaxia primária, limitando sua utilização na prática clínica. Apesar de 60 a 70% dos pacientes apresentarem redução na pressão portal, apenas em 10 a 30% esta redução é ideal, ou seja, superior a 20%,<sup>(34)</sup> o que demonstra uma grande variabilidade de resposta.<sup>(29)</sup> Além disso, cerca de 20% dos pacientes apresentam alguma contra-indicação ao uso de  $\beta$ -bloqueadores, como insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma ou diabetes melitus insulino-dependente, e cerca de 40% apresentam efeitos colaterais como astenia e disfunção sexual, sendo necessária a interrupção do tratamento em 5 a 15% dos casos.<sup>(37, 38)</sup>

### **2.6.2- Escleroterapia Endoscópica**

A maioria dos trabalhos não mostrou vantagens em realizar a EE na profilaxia primária, sendo que um deles foi interrompido por aumento da mortalidade.<sup>(104)</sup> Pelo menos duas meta-análises foram realizadas com o objetivo de avaliar o valor da EE na profilaxia primária de VE,<sup>(5, 8)</sup> porém os estudos incluídos apresentaram grande variação da população, técnica e substância utilizada, causando grande heterogeneidade nos resultados. Como conseqüência, a maioria dos autores acredita que a EE não deve ser recomendada na profilaxia primária de sangramento por VE.<sup>(1, 14, 39, 49)</sup>

### **2.6.3- Ligadura Elástica**

Existem algumas vantagens do tratamento endoscópico com LE na profilaxia primária em relação ao uso de  $\beta$ -bloqueadores, como a ausência de contra-indicações (exceto quando a endoscopia está contra-indicada), a curta duração do tratamento sem



---

necessidade de tratamento por tempo indefinido e a ausência de necessidade da medida de parâmetros hemodinâmicos para avaliar a resposta ao tratamento. <sup>(55)</sup>

Em uma meta-análise de oito estudos randomizados envolvendo 596 pacientes comparando LE com  $\beta$ -bloqueadores não seletivos para a profilaxia primária de VE, a LE proporcionou uma redução significativa de 43% na taxa de sangramento, com menos eventos adversos graves, porém sem diferença na mortalidade por sangramento ou por qualquer outra causa, <sup>(105)</sup> mostrando ser no mínimo tão eficaz quanto o  $\beta$ -bloqueadores. <sup>(19)</sup> No entanto, os benefícios a longo-prazo ainda são incertos devido ao curto período de acompanhamento dos pacientes. <sup>(1)</sup>

Atualmente a LE está indicada para a profilaxia primária de pacientes que não apresentam resposta clínica, que não toleram ou que possuem contra-indicações aos  $\beta$ -bloqueadores. <sup>(1, 19)</sup>

Um estudo envolvendo 144 pacientes comparou LE isolada com LE associada a  $\beta$ -bloqueadores para a prevenção do primeiro sangramento. Não houve diferença na redução do primeiro sangramento ou na mortalidade, porém a recidiva de VE foi menor no grupo que recebeu tratamento combinado. <sup>(106)</sup>

Ainda precisam ser feitos estudos comparando  $\beta$ -bloqueadores e LE quanto ao custo-benefício e qualidade de vida para determinar qual o tratamento de escolha na profilaxia primária de VE, bem como mais estudos para avaliar se a associação de LE e  $\beta$ -bloqueadores é melhor que cada tratamento isoladamente. <sup>(1)</sup>

## **2.7- PROFILAXIA SECUNDÁRIA**

Após o controle do primeiro episódio de sangramento varicoso, o risco de recidiva da hemorragia aproxima-se de 70%. <sup>(11)</sup> O tratamento endoscópico tem reduzido substancialmente essas taxas, porém com pouco impacto sobre a mortalidade. <sup>(33)</sup>

---

### 2.7.1- Tratamento Farmacológico

Uma meta-análise de estudos comparando o uso de  $\beta$ -bloqueadores e nenhum tratamento na profilaxia secundária do sangramento varicoso mostrou uma redução significativa na taxa de ressangramento de 63% para 42%, bem como uma redução na mortalidade a curto prazo de 27 para 20%.<sup>(9)</sup>

A associação de propranolol com isossorbida-5-mononitrato foi mais eficaz na prevenção do ressangramento do que só o propranolol.<sup>(107)</sup>

### 2.7.2- Escleroterapia Endoscópica

Em uma meta-análise de 10 estudos envolvendo 1259 pacientes comparando a EE com nenhum tratamento na profilaxia secundária do sangramento varicoso, a EE mostrou uma significativa redução da taxa de ressangramento (RR = 0,57; I.C. 95% 0,45 – 0,71), da mortalidade (RR = 0,72; I.C. 95% 0,57 – 0,90), porém com uma maior incidência de complicações.<sup>(108)</sup>

Vários estudos compararam a EE com o uso de  $\beta$ -bloqueadores para a prevenção de ressangramento. Em três meta-análises realizadas, uma delas envolvendo 9 estudos com 752 pacientes, a EE foi significativamente superior para a prevenção de ressangramento por VE, porém apresentou uma maior incidência de complicações, sem diferença na sobrevivência.<sup>(8, 108, 109)</sup>

Um estudo randomizado demonstrou que a combinação de nadolol e nitratos foi melhor que a EE isolada em termos de prevenção de ressangramento varicoso, com menos complicações.<sup>(110)</sup>

Uma meta-análise de 10 estudos com 600 pacientes comparando a EE com a associação de EE e  $\beta$ -bloqueadores mostrou uma significativa redução no ressangramento no grupo que recebeu tratamento combinado (RR = 0,65; I.C. 95% 0,46 – 0,92), com mortalidade semelhantes. No entanto, esses resultados devem ser

---

avaliados com cautela, pois os estudos envolvidos foram bastante heterogêneos. <sup>(108)</sup> Em nosso meio, a EE ainda é largamente utilizada para o episódio agudo de sangramento e posterior erradicação das VE devido ao baixo custo e ampla disponibilidade.

### **2.7.3- Ligadura Elástica**

Atualmente a LE é considerada o método de escolha para o tratamento do sangramento e erradicação de VE, devendo substituir definitivamente a EE. <sup>(1, 16, 19, 111, 112)</sup>

Três meta-análises de estudos comparando a LE com a EE na profilaxia secundária do sangramento varicoso mostraram uma menor taxa de ressangramento, de complicações e necessidade de menor número de sessões até a erradicação das VE no grupo tratado com LE. <sup>(14, 17, 18)</sup> Em uma delas houve diminuição da mortalidade com a LE <sup>(17)</sup>, mas nas outras duas não houve diferença significativa. <sup>(14, 18)</sup>

Alguns estudos mostraram que a recidiva das VE foi maior após a LE em comparação com a EE, podendo chegar a 47% em 1 ano e 92% em 3 anos. <sup>(17, 19-21)</sup> Além da maior recidiva, alguns autores consideram a LE mais difícil de ser realizada durante o sangramento varicoso ativo que a EE devido à diminuição do campo visual, <sup>(113)</sup> o que foi minimizado com o desenvolvimento de cilindros transparentes. <sup>(65)</sup>

A combinação da LE com a EE com o objetivo de obliterar os vasos de fino calibre e as varizes para-esofágicas, que são vasos colaterais que nutrem os vasos submucosos, já que o efeito da LE é apenas na submucosa, parece não ser melhor que a LE isolada. Em duas meta-análises de estudos randomizados comparando a LE associada à EE durante a mesma sessão com LE isolada na profilaxia secundária, não houve diferença entre as taxas de ressangramento, mortalidade, e número de sessões para a erradicação das VE. Além disso, a incidência de estenose esofágica foi

---

significativamente maior no grupo do tratamento combinado. <sup>(114, 115)</sup> No entanto, a utilização da EE nos pequenos vasos remanescentes após repetidas sessões de LE comparada com a LE isoladamente reduziu a recidiva de VE (14% contra 43%,  $p = 0,02$ ) e o ressangramento (8% contra 31%,  $p = 0,01$ ) após 2 anos de acompanhamento. <sup>(116)</sup>

Ainda com o objetivo de diminuir a taxa de recidiva de VE após a LE, outros métodos como coagulação com plasma de argônio no esôfago distal <sup>(117)</sup> e uso de laser <sup>(118)</sup> têm sido utilizados para promover fibrose da parede esofágica, com resultados promissores.

Dois estudos randomizados compararam LE com tratamento farmacológico. <sup>(119, 120)</sup> No primeiro estudo, com 102 pacientes incluídos, o grupo de tratamento farmacológico recebeu propranolol associado a nitrato, com ajuste da dose através da medida do GPVH. Os resultados mostraram que a farmacoterapia foi tão efetiva quanto a LE em prevenir o ressangramento de VE. No segundo estudo, 121 pacientes foram incluídos e o grupo do tratamento farmacológico recebeu nadolol também associado a nitrato, porém sem medida do GPVH. No entanto, ao contrário do primeiro estudo, o ressangramento por VE foi significativamente maior no grupo de tratamento farmacológico.

Existem pelo menos dois estudos randomizados comparando pacientes tratados com LE e pacientes tratados com uma combinação de LE e nadolol na profilaxia secundária. <sup>(121, 122)</sup> Em ambos os estudos, o tratamento combinado apresentou uma redução significativa no ressangramento varicoso, na recidiva das varizes após a erradicação, além de uma tendência para a melhora da sobrevida. A combinação de  $\beta$ -bloqueadores e LE é provavelmente a melhor opção terapêutica, porém, mais estudos são necessários para confirmar esses resultados. <sup>(1)</sup>

---

#### 2.7.4- Injeção de Cianoacrilato

A maioria dos estudos avaliando a IC em VE foi realizada no tratamento do sangramento varicoso ativo, sendo comparada a IC associada ou não à escleroterapia com a escleroterapia convencional. Em todos estes estudos houve equivalência na interrupção do sangramento e equivalência ou superioridade na prevenção do ressangramento precoce com a IC. <sup>(59, 82-85)</sup>

Existem dois trabalhos randomizados comparando a IC com a LE no tratamento do sangramento varicoso. Duvall *et al.* <sup>(123)</sup> avaliaram 54 pacientes cirróticos com sangramento de varizes esofagogástricas, mostrando que as taxas de sucesso de parada de sangramento foram equivalentes, porém a IC foi superior no controle da hemorragia por varizes de fundo gástrico, além de ter sido útil nos casos de falha terapêutica da LE. Sung *et al.* <sup>(86)</sup> avaliaram 32 pacientes cirróticos com sangramento de VE. Neste trabalho, apesar de uma taxa de sucesso inicial semelhante, a LE foi superior à IC no tratamento subsequente das VE, com menores taxas de complicações e ressangramento.

Existem poucos artigos sobre cianoacrilato na erradicação de VE. Gotlib e Zimmermann <sup>(74)</sup> relataram os primeiros resultados do tratamento com IC na obliteração de VE em 96 pacientes, 21 deles durante o sangramento ativo. A hemostasia foi alcançada em 95% destes, porém com 30% de ressangramento precoce. Nos pacientes tratados eletivamente, 43,2% ressangraram em um acompanhamento médio de 9 meses. Ramond *et al.* <sup>(75)</sup> estudaram 49 pacientes (45 cirróticos) com varizes esofagogástricas e sangramento recente tratados com repetidas sessões de IC até a erradicação. O percentual cumulativo de pacientes que ressangraram foi de 37% após 6 meses e 42% após 1 ano. A sobrevida foi de 70% em 1 mês, 53% em 12 meses e 46% em 18 meses, sendo a insuficiência hepática e a sepse as principais causas de

---

óbito. A taxa de sobrevida em 6 meses de acordo com a classificação de Child-Pugh foi de 100% nos pacientes Child A, 63% nos pacientes Child B e 13% nos pacientes Child C.

Evrard *et al.* <sup>(124)</sup> compararam a erradicação das VE com IC com o uso de propranolol na profilaxia secundária, concluindo que as IC repetidas foram associadas com maiores taxas de complicações, sem melhores resultados em termos de ressangramento e sobrevida.

Pacientes com cirrose hepática em grau avançado apresentam elevadas taxas de morbidade e mortalidade independentes do tratamento instituído para as VE. Impedir ou diminuir o risco de sangramento varicoso poderia permitir aumento da sobrevida até que o tratamento definitivo com transplante hepático seja feito. No ambulatório de doença hepática crônica e transplante hepático do Hospital São Paulo / Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, dados não publicados têm demonstrado o papel limitado dos  $\beta$ -bloqueadores nestes pacientes em razão da baixa aderência e efeitos colaterais. Assim, as opções para tratamento das VE têm sido a EE ou, preferencialmente, a LE. Neste pacientes com graves distúrbios de coagulação, o tratamento endoscópico das VE com LE ou escleroterapia ainda representa um desafio em razão da maior morbidade e mortalidade.

---

### **III – OBJETIVOS**

- **Objetivos primários:**
  - Comparar dois métodos de tratamento endoscópico das varizes de esôfago, a injeção de cianoacrilato e a ligadura elástica, em pacientes portadores de cirrose avançada, com relação à:
    - ✓ Erradicação das varizes;
    - ✓ Sangramento até a erradicação das varizes do esôfago;
    - ✓ Mortalidade.
  
- **Objetivos secundários:**
  - Comparar a injeção de cianoacrilato e a ligadura elástica com relação à:
    - ✓ Complicações;
    - ✓ Bacteremia após o procedimento
    - ✓ Recidiva das varizes esofágicas.

### **4.1- Pacientes**

Este estudo foi realizado na Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP – EPM). Os pacientes foram acompanhados no ambulatório de Transplante Hepático da Disciplina de Gastroenterologia Clínica e Cirúrgica e os procedimentos endoscópicos foram realizados no Centro de Endoscopia Digestiva e Respiratória do Hospital São Paulo (CEDIR – HSP), da UNIFESP – EPM.

Foi obtido consentimento pós-informado por escrito de todos os pacientes, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**anexo nº 1**), conforme preconizado pela Declaração de Helsinki. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo – UNIFESP (**anexo nº 2**).

Entre novembro de 2004 e maio de 2007 foram incluídos, tratados e acompanhados 38 pacientes com diagnóstico de cirrose avançada (Child-Pugh  $\geq$  8 pontos), portadores de VE de médio ou grosso calibre com antecedente de hemorragia ou pacientes sem antecedente de sangramento, mas com sinais endoscópicos da cor vermelha, preditivos de alto risco de hemorragia.

#### **4.1.1- Critérios de Inclusão**

Os critérios de inclusão utilizados no estudo foram:

- Pacientes com idade entre 18 e 75 anos;
- Diagnóstico de hepatopatia crônica avançada (Child-Pugh  $\geq$  8 pontos) independente da etiologia;
- Presença de VE com alto risco de ruptura (médio calibre com sinais da cor vermelha ou grosso calibre), com ou sem antecedente de sangramento;



- 
- No máximo uma sessão de tratamento endoscópico de varizes de esôfago prévia (EE ou LE), realizada durante a hemorragia digestiva alta (HDA);
  - Pacientes que concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### **4.1.2- Critérios de Exclusão**

Foram utilizados como critérios de exclusão:

- Presença de HP de etiologia exclusivamente esquistossomótica;
- Tratamento cirúrgico prévio para HP;
- Doenças clínicas graves, não relacionadas à hepatopatia crônica;
- Pacientes que não concordaram em participar do estudo;

#### **4.2- Método**

##### **4.2.1- Diagnóstico da Hepatopatia Crônica**

O diagnóstico da hepatopatia crônica foi estabelecido através de anamnese, exame físico, ultra-sonografia abdominal e testes laboratoriais de função hepática, incluindo bilirrubinas, tempo e atividade de protrombina e albumina. Os pacientes foram classificados de acordo com os critérios de Child-Pugh <sup>(125)</sup> e com o MELD (Model of End-Stage Liver Disease). <sup>(126)</sup>

##### **4.2.2- Diagnóstico e Classificação das Varizes de Esôfago**

Todos os pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva alta, avaliando-se o calibre das varizes esofágicas, a extensão, o número e a presença ou não de sinais da cor vermelha. O calibre foi classificado de acordo com os critérios adotados pela Sociedade Japonesa para Pesquisa em Hipertensão Portal <sup>(45)</sup> em: pequeno ou F1 (varizes retilíneas que desapareciam após a insuflação), médio ou F2 (varizes discretamente dilatadas, tortuosas, que ocupavam até 1/3 da luz do órgão), e grosso ou F3 (varizes bastante dilatadas, tortuosas, que ocupavam mais de 1/3 da luz do órgão).

---

Os sinais da cor vermelha (vermelhidão difusa, pontos vermelho-cereja, hematócitos e vergões), foram classificados em ausentes ou presentes. <sup>(42)</sup>

Avaliamos ainda a presença e intensidade da gastropatia hipertensiva portal de acordo com os critérios de McCormack <sup>(127)</sup> em leve (padrão em mosaico, fino pontilhado róseo ou hiperemia superficial) ou intensa (manchas avermelhadas ou lesões hemorrágicas difusas). As varizes esôfago-gástricas quando presentes, foram classificadas pelos critérios de Sarin *et al.* <sup>(128)</sup> em GOV 1 para varizes localizadas no esôfago com extensão para o estômago pela pequena curvatura ou em GOV 2 quando a extensão era pela grande curvatura.

#### **4.2.3- Randomização**

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram inicialmente estratificados como profilaxia secundária ou primária conforme antecedente ou não de hemorragia varicosa, e então randomizados através de envelopes fechados para o tratamento com LE (grupo LE) ou tratamento com IC (grupo IC).

#### **4.2.4- Tratamento Endoscópico**

As endoscopias foram realizadas após anestesia tópica da orofaringe com lidocaína spray a 10% e sedação consciente utilizando-se doses individualizadas de midazolam e meperidina, acrescentando-se propofol quando houve necessidade. Todos os pacientes foram submetidos a monitorização da frequência cardíaca e saturação de oxigênio através de oximetria de pulso. Oxigênio suplementar foi administrado quando necessário.

##### **▪ Grupo 1: Ligadura Elástica**

O procedimento foi realizado com o dispositivo de ligadura elástica múltipla reprocessável Euroligator <sup>®</sup> <sup>(67)</sup>, com colocação de no máximo dez anéis a cada sessão, iniciando-se próximo à transição esôfago-gástrica. Os anéis subsequentes

---

foram dispostos em espiral, espaçados em cerca de 1 cm, evitando-se aplicações no mesmo nível. Todas as varizes foram tratadas em cada sessão e o intervalo entre as sessões foi de três semanas. Realizamos complementação com escleroterapia utilizando oleato de etanolamina a 2,5% em casos de varizes de fino calibre nos quais a ligadura elástica nos pareceu tecnicamente inviável devido à retração cicatricial.

▪ **Grupo 2: Injeção de Cianoacrilato**

A cada sessão, dois cordões varicosos em paredes contra-laterais foram tratados pela técnica intravascular nos 5 cm distais do esôfago, sendo prevista mais uma injeção nas varizes que mantivessem o fluxo sanguíneo (médio ou grosso calibre, azuladas, depressíveis à palpação com cateter), com intervalo entre as sessões de 1 a 2 semanas. Utilizamos cateteres injetores comerciais descartáveis de 23 Gauges, preenchidos com 1 ml de Lipiodol®. Após a punção da variz, realizamos injeção de 0,5 ml de cianoacrilato diluído em 0,5 ml de Lipiodol®, conduzidos do interior do cateter para o vaso através da injeção de 1 ml de Lipiodol®. Após a retirada da agulha do cateter de dentro do vaso, foi realizada instilação de água destilada para evitar que resíduos de cianoacrilato pudessem causar danos ao aparelho ou ao cateter injetor. Aproximadamente 1 hora após cada injeção de cianoacrilato, realizamos radiografia de tórax em pósterio-anterior e em perfil para controle da localização da coluna de Lipiodol®. As varizes de fino calibre, quando presentes, foram tratadas com escleroterapia, utilizando oleato de etanolamina a 2,5%. Para evitar danos ao aparelho, realizamos também a lubrificação do canal de aspiração com silicone spray.

---

#### **4.2.5- Hemoculturas**

As hemoculturas foram colhidas nos dois grupos trinta minutos após cada procedimento, sendo retirados 10 ml de sangue após antissepsia do local da punção com álcool absoluto a 70% e inoculados em meios de cultura para bactérias aeróbias (Bactec-plus®). A leitura dos resultados foi realizada por meio de equipamento automatizado (Bactec-760®). Consideramos como bacteremia a presença de crescimento bacteriano à hemocultura.

#### **4.2.6- Critérios para Erradicação das Varizes de Esôfago**

Consideramos as VE erradicadas no grupo LE quando houve desaparecimento completo dos cordões varicosos ou a presença de vasos de fino calibre, de coloração branca, interrompidos em terço distal, entre áreas de retração cicatricial secundárias ao tratamento endoscópico.

No grupo IC, além dos critérios anteriores, consideramos erradicados vasos de coloração branca, endurecidos à palpação com o cateter.

Definimos como falha terapêutica no grupo LE quando não alcançamos critérios de erradicação após 8 sessões de tratamento. No grupo IC consideramos falha terapêutica quando, após 2 injeções de cianoacrilato em cada variz, observamos cordões de médio ou grosso calibre aparentemente com fluxo (azulados, depressíveis à palpação com cateter).

Nos casos de falha terapêutica os pacientes foram tratados com LE ou EE de forma individualizada e permaneceram em seguimento no estudo.

#### **4.2.7- Complicações**

As complicações foram divididas em menores e maiores. Definimos como complicações menores a presença de dor retroesternal, disfagia ou febre, sem necessidade de tratamento específico exceto mudança de dieta, analgesia e anti-

---

ácidos, além de sangramento varicoso durante o procedimento, com necessidade de tratamento endoscópico. Úlceras esofágicas só foram consideradas complicações quando impediram a realização do tratamento endoscópico subsequente.

Foram consideradas complicações maiores o sangramento por úlcera esofágica (confirmado pela presença de sangramento ativo ou coágulo aderido à úlcera durante a endoscopia digestiva alta, ou pela presença de sangue no estômago sem outras causas), estenose, perfuração, embolização do cianoacrilato com complicações infecciosas ou clínicas.

#### **4.2.8- Sangramento**

Definimos como sangramento varicoso a presença de sangramento ativo ou coágulo aderido à VE durante a endoscopia digestiva alta, ou pela presença de sangue no estômago sem outras causas. O sangramento por úlcera esofágica foi descrito no item anterior. Consideramos sangramento de origem desconhecida quando não foi possível realizar endoscopia de urgência.

#### **4.2.9- Seguimento**

Após a erradicação, todos os pacientes foram acompanhados clinicamente nos ambulatórios de transplante hepático e de doença hepática crônica do Hospital São Paulo da UNIFESP – Escola Paulista de Medicina.

Realizaram endoscopia digestiva alta no primeiro, terceiro e sexto mês após a erradicação. A partir de então, foram submetidos a endoscopias de 3 em 3 meses, com nova classificação pelos critérios de Child-Pugh.

Óbito em consequência de sangramento digestivo alto foi definido como aquele que ocorreu em um período inferior a seis semanas após um episódio de HDA. Consideramos óbito relacionado ao tratamento quando este foi causado por uma

---

complicação do mesmo, como sangramento por úlcera esofágica, perfuração esofágica, embolização do cianoacrilato ou complicações infecciosas.

#### **4.2.10- Recidiva das Varizes de Esôfago**

Consideramos como recidiva o reaparecimento de varizes em pacientes nos quais elas haviam sido erradicadas, em qualquer momento do estudo. O diagnóstico de recidiva foi confirmado por pelo menos um segundo médico. As recidivas de VE foram tratadas com injeções intravasais de oleato de etanolamina a 2,5% ou LE, de forma individualizada.

#### **4.2.11- Análise Estatística**

As variáveis numéricas (quantitativas) foram descritas pela média e desvio padrão, entre parêntesis. As variáveis categóricas (qualitativas) foram descritas pela frequência absoluta e percentual. Os desfechos comparados entre os dois grupos foram: erradicação de varizes, sangramento até a erradicação, complicações, recidiva e mortalidade. A diferença estatística dos achados quantitativos foi estabelecida pelo teste t de Student. Para as variáveis qualitativas, as comparações foram realizadas pelo teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou Teste Exato de Fisher, caso alguma das frequências esperadas fosse menor do que cinco.

As curvas com as estimativas das probabilidades livres de evento foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de Log-rank. Os eventos considerados foram óbito e recidiva das VE. Para avaliar a influência das variáveis sobre os eventos foram ajustados modelos de riscos proporcionais de Cox. As variáveis com  $p < 0,20$  na análise univariada (regressão simples) foram selecionadas para o modelo multivariado (regressão múltipla). Os resultados foram expressos em estimativas de risco e respectivos intervalos de confiança de 95%.

O nível de significância adotado foi de 5% ( $\alpha = 0,05$ ).

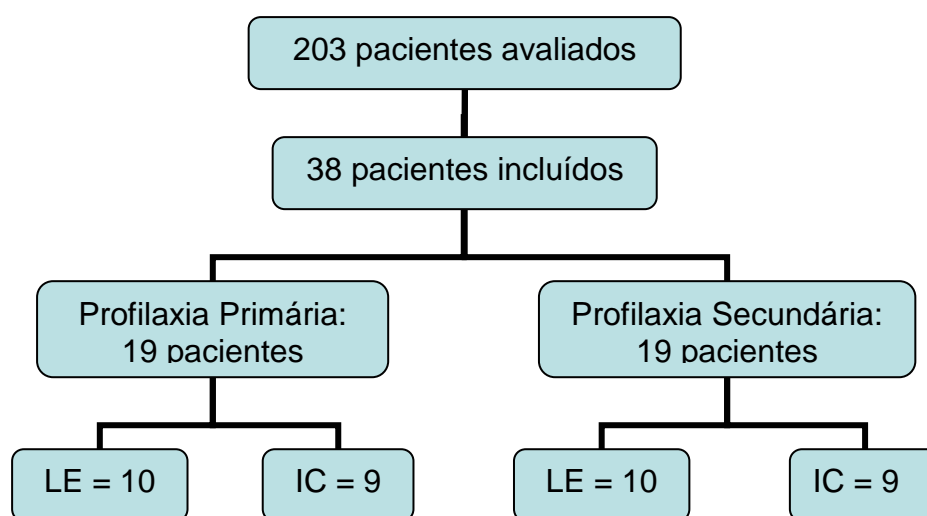
---

Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas Excel e SPSS para Windows versão 12.0.

### 5.1- Características dos Grupos

Entre novembro de 2004 e maio de 2007 foi conduzido um estudo no qual foram avaliados clínica e endoscopicamente 203 pacientes cirróticos, sendo 165 deles excluídos pelos seguintes motivos: Child Pugh menor que 8 pontos, ausência de varizes, varizes de fino ou médio calibre sem sinais da cor vermelha, mais de um tratamento endoscópico prévio para VE ou tratamento cirúrgico de HP. Apenas 38 (18,7%) preencheram os critérios de inclusão. Estes foram randomizados em dois grupos, 20 no grupo LE e 18 no grupo IC (Figura 1).

**Figura 1** – Fluxograma dos pacientes avaliados.



O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 338 dias, com um desvio padrão de 189. No grupo LE, os pacientes foram acompanhados em média por 375 dias (209), variando entre 6 e 759 dias. No grupo IC, a média de acompanhamento foi de 297 dias (159), variando entre 5 e 560 dias. Não houve diferença estatística significativa entre o tempo de acompanhamento nos dois grupos (Tabela 1).



**Tabela 1 – Tempo de acompanhamento nos dois grupos**

	Grupo LE	Grupo IC	<i>p</i>
<b>Acompanhamento (dias)</b>			
Média (desvio padrão)	375 (209)	297 (159)	0,208*
Variação	6 – 759	5 – 560	
Mediana	386	347	

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; \* Teste t de Student.

O grupo LE foi constituído por 13 homens e 7 mulheres, com idade média de 52 anos (12,6). No grupo IC foram incluídos 14 homens e 4 mulheres, com idade média de 51 anos (8,2). Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos com relação à idade ( $p = 0,704$ ) ou ao gênero ( $p = 0,386$ ). (Tabela 2).

**Tabela 2 - Gênero e idade dos pacientes dos dois grupos**

Características	Grupo LE	Grupo IC	Total	<i>p</i>
<b>Gênero</b>				0,386 *
Masculino	13	14	27	
Feminino	7	4	11	
<b>Idade (anos)</b>				
Média (desvio padrão)	52 (12,6)	51 (8,2)	51,8 (10,6)	0,704 **
Variação	18 – 64	36 – 63	18 – 64	
Mediana	53	52,5	53	

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; \*  $\chi^2$  de Pearson; \*\* Teste t de Student.

A cirrose hepática alcoólica e cirrose por vírus da hepatite C (VHC) foram as etiologias mais freqüentes em ambos os grupos, responsáveis por 29 pacientes (76%) incluídos no estudo. Três pacientes (7,9%) apresentavam cirrose hepática por vírus da hepatite B (VHB), dois (5,2%) por hepatite auto-imune e em quatro (10,5%) não foi

---

possível estabelecer a etiologia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à etiologia da cirrose hepática ( $p = 0,189$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3 - Etiologia da cirrose dos pacientes nos dois grupos**

<b>Etiologia</b>	<b>Grupo LE</b>	<b>Grupo IC</b>	<b>Total</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Alcoólica</b>	6 (30)	7 (39)	13 (34)
<b>VHC</b>	6 (30)	6 (33)	12 (32)
<b>VHC + Álcool</b>	3 (15)	1 (6)	4 (10)
<b>VHB</b>	-	3 (16)	3 (8)
<b>Auto-imune</b>	2 (10)	-	2 (6)
<b>Desconhecida</b>	3 (15)	1 (6)	4 (10)
<b>Total</b>	<b>20 (100)</b>	<b>18 (100)</b>	<b>38 (100)</b>

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; VHC = vírus da hepatite C;

VHB = vírus da hepatite B.

Quanto ao grau de disfunção hepática, 31 pacientes (81,6%) foram classificados como Child C e 7 (18,4%) como Child B  $\geq$  8 pontos, sendo a pontuação média pelo escore de Child-Pugh igual a 11 (1,6). A média e desvio padrão do MELD foram respectivamente de 11 e 3,7. Os grupos também foram semelhantes quanto ao grau de disfunção hepática, tanto pela classificação de Child-Pugh quanto pelo MELD ( $p > 0,999$ ). O grupo LE apresentou uma pontuação média pelo escore de Child-Pugh e MELD de 11 com desvio padrão de 2 e 3 respectivamente, enquanto o grupo IC apresentou uma pontuação média pelo Child e MELD igualmente de 11, com desvio padrão de 2 e 4 respectivamente (Tabela 4).

**Tabela 4 – Distribuição dos pacientes pela classificação de Child-Pugh e o MELD**

	<b>Grupo LE</b>	<b>Grupo IC</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
<b>Child</b>				
Média (desvio padrão)	11 (2)	11 (2)	11 (2)	>0,999*
Mediana	11	11	11	
Variação	8 – 14	8 – 13	8 – 14	
<b>MELD</b>				
Média (desvio padrão)	11 (3)	11 (4)	11 (4)	>0,999*
Mediana	11	11	11	
Variação	6 – 22	6 – 19	6 – 22	

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; \* Teste t de Student.

Foram incluídos 19 pacientes (50%) sem antecedente de hemorragia varicosa (profilaxia primária), sendo 10 tratados com LE e 9 tratados com IC. Os outros 19 pacientes tinham história de hemorragia varicosa antes da inclusão (profilaxia secundária), sendo 10 deles tratados com LE e 9 com IC. Portanto, os grupos foram rigorosamente iguais em relação ao antecedente de hemorragia varicosa (Tabela 5), já que foram estratificados em profilaxia primária e secundária e depois randomizados.

**Tabela 5 – Hemorragia varicosa prévia nos pacientes dos dois grupos**

<b>Hemorragia prévia</b>	<b>Grupo LE</b>	<b>Grupo IC</b>	<b>Total</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sim</b>	10 (50)	9 (50)	19 (50)
<b>Não</b>	10 (50)	9 (50)	19 (50)
<b>Total</b>	20 (100)	18 (100)	38 (100)

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato.

Quanto ao uso de  $\beta$ -bloqueador, 10 pacientes (26%) vinham em uso regular de propranolol nas doses prescritas pelos hepatologistas responsáveis, sendo 6 pacientes

(33%) do grupo LE e 4 pacientes (22%) do grupo IC ( $p = 0,719$ ) (Tabela 6). Nenhum paciente encontrava-se em uso de nitratos.

**Tabela 6 – Uso de  $\beta$ -bloqueador nos pacientes dos dois grupos**

<b>Uso de <math>\beta</math>-bloqueador</b>	<b>Grupo LE</b>	<b>Grupo IC</b>	<b>Total</b>	<b><i>p</i></b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Sim</b>	6 (33)	4 (22)	10 (26)	0,719*
<b>Não</b>	14 (67)	14 (78)	28 (74)	
<b>Total</b>	20 (100)	18 (100)	38 (100)	

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; \*Teste Exato de Fisher.

As características das varizes esofágicas também foram semelhantes entre os dois grupos no primeiro exame endoscópico. Nove pacientes (45%) do grupo LE apresentavam varizes de grosso calibre e 11 (55%) apresentavam varizes de médio calibre, enquanto no grupo IC, 9 pacientes (50%) apresentavam varizes de grosso calibre e 9 (50%) tinham varizes de médio calibre, todas com sinais da cor vermelha ( $p > 0,999$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7 – Calibre das varizes de esôfago nos pacientes dos dois grupos**

<b>Calibre das varizes de</b>	<b>Grupo LE</b>	<b>Grupo IC</b>	<b>Total</b>	<b><i>p</i></b>
<b>esôfago</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Grosso calibre</b>	9 (45)	9 (50)	18 (47)	> 0,999*
<b>Médio calibre</b>	11 (55)	9 (50)	20 (53)	
<b>Total</b>	20 (100)	18 (100)	38 (100)	

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; \*Teste Exato de Fisher.

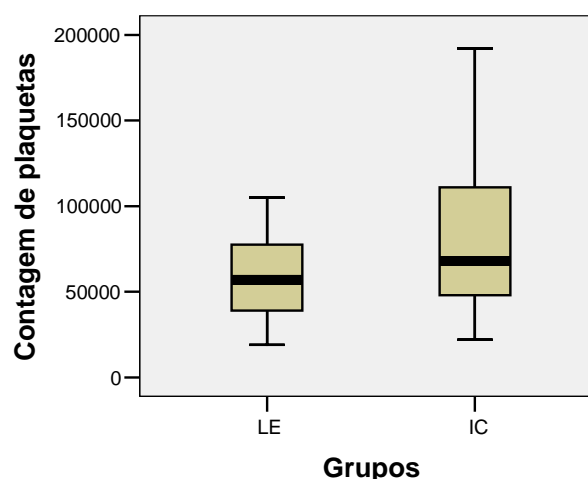
Quatro pacientes (10,5%) tinham varizes de fundo gástrico (GOV tipo 2), metade em cada grupo. Gastropatia hipertensiva portal foi evidenciada em 36 pacientes (94,7%), sendo leve em 11 (30%) e intensa em 25 (70%). Da mesma forma, não houve

---

diferença estatística significativa quanto à presença ( $p > 0,999$ ) e intensidade ( $p = 0,481$ ) da gastropatia hipertensiva portal.

A média da atividade de protrombina (AP) foi de 54% em ambos os grupos, com desvio padrão de 14% no grupo LE e 17% no grupo IC ( $p > 0,999$  pelo teste t de Student). A média da contagem de plaquetas foi de 68.795 / mm<sup>3</sup> (37.386), variando entre 19000 e 192000 / mm<sup>3</sup>. No grupo LE, a média da contagem de plaquetas foi de 57.710 / mm<sup>3</sup> (23.678), enquanto no grupo IC foi de 81.111 / mm<sup>3</sup> (45.937) ( $p = 0,052$  pelo teste t de Student). No entanto, podemos observar que as medianas são semelhantes, sendo no grupo de LE igual a 57.000 / mm<sup>3</sup> e no grupo IC de 68.000 / mm<sup>3</sup> (Gráfico 1).

**Gráfico 1 – Contagem de plaquetas nos dois grupos**



LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato.

## 5.2- Erradicação das Varizes Esofágicas

No grupo LE, 18 pacientes (90%) tiveram as VE erradicadas. Entre os dois pacientes, um foi a óbito antes do término do tratamento por HDA e o outro foi considerado refratário ao tratamento pelos critérios do protocolo. O número médio de sessões de LE necessárias até a erradicação nos 18 pacientes foi 3,17 (1,15), variando entre 2 e 6 sessões. O tempo médio até a erradicação neste grupo foi de 75,4 dias (36), com o mínimo de 39 e o máximo de 150 dias, sendo utilizados em média 14,3

---

anéis por paciente (5,48), variando entre 5 e 30 anéis. Cinco destes pacientes (28%) necessitaram de complementação com EE na fase final do tratamento, sendo injetados em média 9,2 ml de oleato de etanolamina a 2,5% por paciente (7,3), variando entre 2 e 20 ml.

No grupo tratado com IC, houve erradicação das VE em 14 pacientes (78%). Entre os quatro pacientes que não tiveram as VE erradicadas, três morreram antes do final do tratamento e o último foi considerado refratário ao tratamento pelos critérios do protocolo. A média de sessões de IC até a erradicação foi de 3 (1,36), variando de 1 a 5 sessões. O tempo médio até a erradicação foi de 55,4 dias (33,6), no mínimo 14 e no máximo 131 dias. Em média foram utilizadas 3 ampolas de cianoacrilato (que correspondem a 1,5 ml) por paciente (1,3), variando entre uma e quatro ampolas. Entre os pacientes que tiveram as VE erradicadas, dez (71%) necessitaram de complementação com EE para o tratamento de varizes de fino calibre, com uma média de 20 ml de oleato de etanolamina a 2,5% por paciente (9,8), variando de 5 a 36 ml.

Comparando os dois grupos, podemos observar que não houve diferença estatística significativa em relação às taxas de erradicação, ao número de sessões necessárias até a erradicação e ao intervalo de tempo entre o início do tratamento e a erradicação das VE. No grupo IC foram realizadas mais sessões de EE que no grupo LE ( $p = 0,014$ ), com um volume médio de oleato de etanolamina significativamente maior ( $p = 0,047$ ). (Tabela 8).

**Tabela 8 – Resultados do tratamento endoscópico nos dois grupos**

	<b>Grupo LE</b>	<b>Grupo IC</b>	<b>p</b>
<b>Taxa de erradicação</b>	18 (90%)	14 (78%)	0,395*
<b>Nº de sessões para erradicação</b>			
Média (desvio padrão)	3,17 (1,15)	3,0 (1,36)	0,710***
Mediana	3,0	3,0	
Variação	2 – 6	1 – 5	
<b>Tempo p/ erradicação (dias)</b>			
Média (desvio padrão)	75,4 (36)	57,8 (37)	0,187**
Mediana	61	56,5	
Variação	39 – 150	14 – 131	
<b>Necessidade de EE (%)</b>	28%	71%	0,014**
<b>Volume de etanolamina (ml)</b>			
Média (desvio padrão)	9,2 (7,3)	20 (9,8)	0,047***
Mediana	6,0	20	
Variação	2 – 20	6 – 36	

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; EE = escleroterapia endoscópica;

\* Teste Exato de Fisher; \*\*  $\chi^2$  de Pearson; \*\*\* Teste t de Student.

### **5.3- Sangramento até a Erradicação das Varizes Esofágicas**

No grupo LE, um paciente (5%) apresentou sangramento antes da erradicação das VE. Este paciente (nº 18) apresentou sangramento digestivo alto de origem desconhecida 6 dias após a primeira sessão de LE, na qual foram colocados 8 anéis elásticos em dois cordões de grosso e dois cordões de médio calibre com sinais da cor vermelha. O paciente foi a óbito em seu domicílio, não sendo possível realizar nenhum tipo de diagnóstico endoscópico da origem do sangramento ou tratamento.

No grupo IC, quatro pacientes (22%) apresentaram sangramento antes da erradicação das VE. Dois deles (nº 11 e nº 13) apresentaram sangramento varicoso

(11%) que levaram ao óbito a despeito do tratamento endoscópico e de suporte intensivo a que foram submetidos. Os outros dois (nº 8 e nº 31) apresentaram sangramento por úlcera esofágica secundária à IC (11%), sendo ambos tratados com medidas clínicas. Um deles sobreviveu e o outro foi a óbito.

Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos com relação ao sangramento até a erradicação ( $p = 0,170$ ) ou com relação ao óbito causado pelo sangramento até a erradicação ( $p = 0,328$ ). (Tabela 9).

**Tabela 9 – Sangramento até a erradicação e óbito após o sangramento**

	<b>Grupo LE</b>	<b>Grupo IC</b>	<b><i>p</i></b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Sangramento até a erradicação</b>	1 (5)	4 (22)	0,170*
<b>Óbito após sangramento</b>	1 (5)	3 (17)	0,328*

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; \* Teste Exato de Fisher.

#### **5.4- Mortalidade**

A mortalidade entre os 38 pacientes foi de 55%, sendo semelhante nos dois grupos, com 11 óbitos (55%) no grupo LE e 10 óbitos (56%) no grupo IC. A comparação das curvas de sobrevida dos dois grupos pelo teste de log-rank não evidenciou diferença estatística significativa ( $p = 0,524$ ) (Tabela 10, Figura 2).

No grupo LE, 10 dos 11 óbitos (91%) foram causados por insuficiência hepática, e um paciente morreu devido a HDA de origem desconhecida (9%).

No grupo IC, cinco dos dez óbitos (50%) foram por insuficiência hepática, dois (20%) devido a sangramento por VE antes da erradicação, um (10%) em consequência de sangramento por úlcera esofágica após IC, um óbito (10%) após sangramento por recidiva de VE e um paciente (10%) morreu por complicações sépticas relacionadas à embolização do cianoacrilato para a artéria esplênica, resultando em infarto esplênico maciço.



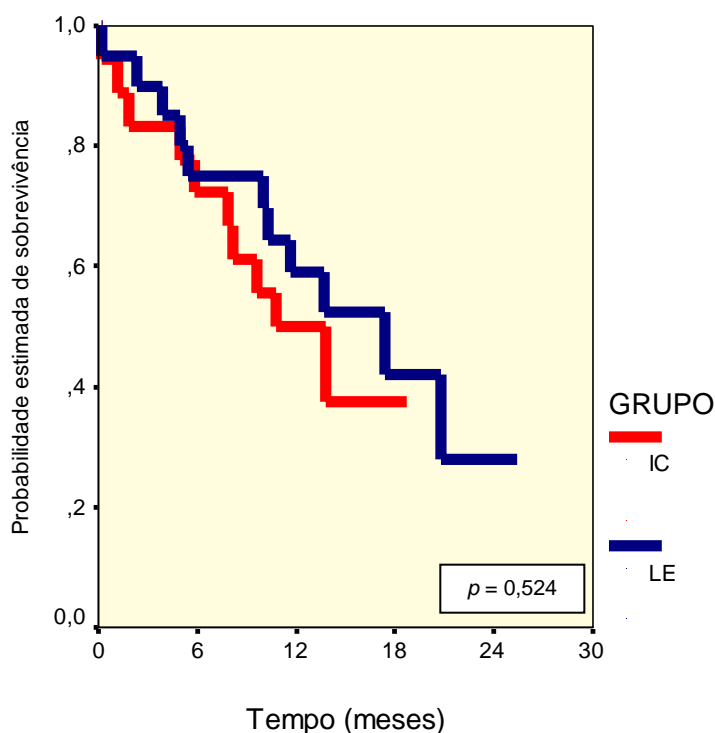
No grupo LE, não ocorreram óbitos relacionados ao procedimento, enquanto no grupo IC, dois pacientes (11%) morreram em decorrência de complicações relacionadas ao procedimento, sendo um deles por sangramento de úlcera esofágica após IC e o outro por complicações sépticas relacionadas à embolização do cianoacrilato para a artéria esplênica, resultando em infarto esplênico.

**Tabela 10 – Mortalidade nos dois grupos**

Grupo	Mortalidade n (%)	Tempo médio de sobrevida (em meses)*	I.C. 95%	<i>p</i> **
LE (n=20)	11 (55)	15,2	[ 11,3; 19,2 ]	0,524
IC (n=18)	10 (56)	11,5	[ 8,4; 14,7 ]	

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; I.C. = intervalo de confiança \* estimado pelo método de Kaplan-Meier; \*\*teste de log-rank

**Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivida nos dois grupos**



Com o intuito de avaliar quais fatores influenciaram a mortalidade, inicialmente foram construídas curvas de Kaplan-Meier para diferentes subgrupos de pacientes formados a partir das variáveis de interesse (Apêndice A1). Em seguida, avaliou-se a

---

influência isolada de cada variável por meio de modelos de regressão de Cox simples (Apêndice A2).

As variáveis com  $p < 0,20$  na análise univariada foram selecionadas para o modelo de regressão de Cox múltipla (abordagem multivariada). Como o tipo de tratamento é o foco deste estudo, optou-se por manter esta variável no modelo apesar de não ter sido estatisticamente significativa na análise univariada. Os resultados do modelo multivariado são apresentados na Tabela 11.

**Tabela 11 – Resultados da Regressão de Cox Múltipla (abordagem multivariada) para o evento mortalidade**

	I.C. (95%)			<i>p</i>
	R.R.	L.I.	L.S.	
<b>Grupo (IC contra LE)</b>	1,146	0,380	3,460	0,809
<b>Gênero masculino</b>	2,707	0,748	9,798	0,129
<b>Idade (anos)</b>	1,092	1,022	1,166	0,009
<b>Encefalopatia hepática</b>	1,871	0,689	5,083	0,219
<b>Plaquetas (x 10.000)</b>	1,101	0,968	1,252	0,142

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; I.C. = intervalo de confiança; R.R. = razão de riscos estimada; L.I. = limite inferior; L.S. = limite superior

Neste modelo, apenas a idade permaneceu significativa ( $p = 0,009$ ). Foi estimado que a cada ano de idade, o risco de óbito aumenta em 9%, podendo variar entre 2% e 16%.

Todos os efeitos de interação entre as variáveis do modelo multivariado foram testados, mas nenhum foi significativo ao nível de 5%. Apesar disso, vale observar que o efeito de interação entre grupo (LE ou IC) e presença de encefalopatia hepática apresentou nível descritivo próximo ao limite ( $p = 0,086$ ) (Apêndices B1 e B2).

---

## 5.5- Complicações

### 5.5.1- Complicações Maiores

No grupo LE, apenas um paciente (5%) apresentou uma estenose esofágica (nº 19), que ocorreu após a segunda sessão de LE, com um total de 12 anéis colocados nas duas sessões, quando as VE já estavam erradicadas, sendo facilmente tratada com apenas uma sessão de dilatação com vela de Savary-Gilliard.

Três pacientes (17%) no grupo IC apresentaram complicações maiores. Sangramento por úlcera esofágica após IC ocorreu em dois deles (11%). Um paciente (5,6%) (nº 24) apresentou embolia do cianoacrilato para a artéria esplênica que resultou em infarto esplênico, após a segunda IC em um cordão de médio calibre. O mesmo foi tratado com antibioticoterapia de amplo espectro e medidas de suporte hemodinâmico sem sucesso, com óbito após 19 dias por complicações sépticas.

Comparando os dois grupos, podemos observar que não houve diferença estatística significativa em relação ao grupo LE (Tabela 12).

**Tabela 12 – Complicações maiores nos dois grupos**

Complicação	Grupo LE	Grupo IC	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Estenose esofágica</b>	1 (5)	-	1 (3)	>0,999*
<b>Sangramento por úlcera esofágica</b>	-	2 (11)	2 (5)	0,217*
<b>Embolia do cianoacrilato</b>	-	1 (5,5)	1 (3)	0,473*
<b>Total</b>	1 (5)	3 (17)	4 (20)	0,328*

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; \* Teste Exato de Fisher.

### 5.5.2- Complicações Menores

No grupo LE, quatro pacientes (20%) apresentaram complicações menores. Dois deles (10%) apresentaram dor retroesternal e disfagia, com melhora espontânea após 3 dias, necessitando apenas de analgesia e mudança da dieta. Um paciente (5%)

apresentou úlceras esofágicas assintomáticas que impediram a realização de LE na sessão subsequente. O outro paciente apresentou sangramento varicoso durante a LE na quarta sessão e foi controlado imediatamente com EE. Este paciente foi submetido a antibioticoterapia para profilaxia de complicações infecciosas.

Treze pacientes (72%) do grupo IC apresentaram complicações menores. Dor retroesternal associada a disfagia ocorreu em dez pacientes (55,6%). Dois pacientes (11,1%) apresentaram febre, dor retroesternal e disfagia, e um paciente (5,6%) apresentou apenas febre. Assim como no grupo LE, houve remissão dos sintomas em poucos dias apenas com analgesia, antitérmicos e mudança da dieta.

As complicações menores foram significativamente mais frequentes no grupo IC (72% contra 20% -  $p = 0,008$ ), principalmente às custas de dor retroesternal e disfagia ( $p = 0,0045$ ). (Tabela 13).

**Tabela 13 – Complicações menores nos dois grupos**

Complicação	Grupo LE	Grupo IC	Total	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Dor + Disfagia</b>	2 (10)	10 (55,6)	12 (32)	0,0045*
<b>Febre transitória</b>	-	1 (5,6)	1 (2,6)	0,473*
<b>Dor + Disfagia + Febre</b>	-	2 (11)	2 (6)	0,217*
<b>Sangramento no procedimento</b>	1 (5)	-	1 (2,6)	>0,999*
<b>Úlceras esofágicas que impediram o tto</b>	1 (5)	-	1 (2,6)	>0,999*
<b>Total</b>	4 (20)	13 (72)	17 (45)	0,008*

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; tto = tratamento; \* Teste Exato de Fisher.

---

## 5.6- Bacteremia Após o Procedimento

Foram obtidas amostras de sangue dos 38 pacientes, totalizando 115 hemoculturas para aeróbios colhidas 30 minutos após o procedimento endoscópico realizado durante a erradicação das VE, em um total de 119 procedimentos.

No grupo LE foram colhidas 64 hemoculturas, sendo 61 negativas (95%) e 3 positivas (5%). Em dois pacientes houve crescimento de *Staphylococcus* coagulase negativa, um deles na primeira sessão após a colocação de 7 anéis e o outro após a quarta sessão, após a colocação de 4 anéis. No terceiro paciente, a cultura demonstrou *Klebsiella oxytoca* após a primeira sessão, sendo colocados 5 anéis. Nenhum dos pacientes apresentou febre ou outros sinais de sepse, não havendo necessidade de antibioticoterapia.

Não houve crescimento bacteriano em nenhuma das 51 hemoculturas colhidas nos pacientes do grupo IC.

Comparando os dois grupos podemos observar que não houve diferença estatística entre a incidência de bacteremia nos indivíduos submetidos a LE e IC de varizes esofagianas (5% contra 0%,  $p = 0,231$ ).

## 5.7- Recidiva

Em um período médio de acompanhamento após a erradicação de 224 dias, (155), 14 dos 32 pacientes que tiveram as VE erradicadas (43,8%) apresentaram recidiva.

No grupo LE, o tempo médio de acompanhamento dos pacientes após a erradicação foi de 261 dias (178). Dos 18 pacientes que tiveram as VE erradicadas, 6 (33%) apresentaram recidiva. Os cordões varicosos foram tratados com EE ou LE até serem novamente erradicados, o que ocorreu em média após 1,5 sessão, sem

---

intercorrências. Não houve sangramento varicoso em nenhum dos casos de recidiva das VE neste grupo.

No grupo IC, o tempo médio de acompanhamento dos pacientes após a erradicação foi de 177 dias (106). Entre os 14 pacientes que tiveram as VE erradicadas, 8 (57%) apresentaram recidiva, sendo tratados com EE ou LE até a erradicação das VE, o que ocorreu em média após 2,75 sessões. Um dos pacientes apresentou hemorragia das varizes após a recidiva, morrendo devido ao sangramento por úlcera após a EE.

Comparando as curvas de probabilidade livre de recidiva nos dois grupos, podemos observar que os pacientes do grupo IC apresentaram um risco estatisticamente maior de recidiva das VE ( $p = 0,041$ ) (Tabela 14, Figura 3).

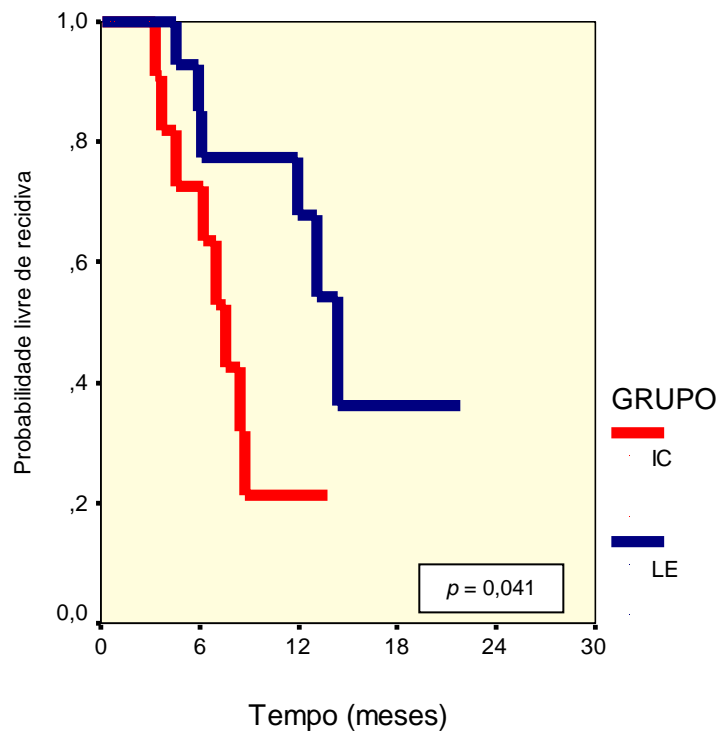
**Tabela 14 – Recidiva nos dois grupos**

<b>Grupo</b>	<b>Recidiva n (%)</b>	<b>Tempo médio livre de recidiva (em meses)*</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b><math>p^{**}</math></b>
<b>LE (n=18)</b>	6 (33%)	14,6	[ 10,8 ; 18,5 ]	0,0409
<b>IC (n=14)</b>	8 (57%)	7,9	[ 5,8 ; 10,0 ]	

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; I.C. = intervalo de confiança;

\* estimado pelo método de Kaplan-Meier; \*\*teste de log-rank

**Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier para a probabilidade livre de recidiva nos dois grupos**



As curvas de Kaplan-Meier para recidiva segundo as demais variáveis são apresentadas no Apêndice C1. Com base na análise univariada (Apêndice C2), além do grupo, foram selecionadas três variáveis para a análise multivariada: HDA (antecedente de hemorragia digestiva alta), BBLOQ (uso de  $\beta$ -bloqueador), e ESCLERO (complementação com escleroterapia). No modelo multivariado (Tabela 15), apenas o HDA foi estatisticamente significativo ( $p = 0,027$ ). É importante ressaltar que a estimativa de risco relativo de recidiva para pacientes com HDA prévia pode estar superestimado (R.R. = 6,3). O intervalo de confiança é muito amplo, o que indica baixa precisão da estimativa. Portanto, este modelo pode ser utilizado em caráter exploratório para estudar as relações entre variáveis, mas não serve como modelo de previsão. Nesta análise, nenhum efeito de interação foi considerado significativo.

**Tabela 15 – Resultados da Regressão de Cox múltipla (abordagem multivariada) para o evento recidiva**

	R.R.*	I.C. (95%)		p
		L.I.	L.S.	
<b>Grupo (IC contra LE)</b>	2,265	,558	9,194	0,253
<b>HDA</b>	6,300	1,233	32,178	0,027
<b>BB</b>	1,395	0,388	5,017	0,611
<b>EE</b>	2,396	0,568	10,100	0,234

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; HDA = hemorragia digestiva alta; BB =  $\beta$ -bloqueador; EE = escleroterapia endoscópica; I.C. = intervalo de confiança; R.R. = razão de riscos estimada; L.I. = limite inferior; L.S. = limite superior



---

## **VI – DISCUSSÃO**

As VE desenvolvem-se em aproximadamente um terço dos pacientes com cirrose, um terço dos quais irá apresentar sangramento em até dois anos após o diagnóstico. <sup>(100)</sup> O sangramento por VE é uma causa significativa de morbi-mortalidade em portadores de doença crônica do fígado, mesmo com os importantes avanços no tratamento destes pacientes nas duas últimas décadas, principalmente através do uso de drogas vasoativas, profilaxia antibiótica e tratamento endoscópico. <sup>(12)</sup>

Atualmente, a LE é considerada a modalidade endoscópica de escolha para o tratamento de VE, <sup>(1)</sup> com uma menor taxa de complicações, ressangramento e menor número de sessões necessárias para a erradicação em comparação com a EE. <sup>(14, 17, 18)</sup> Por outro lado, a recidiva de VE parece ser menos freqüente nos pacientes tratados com EE. <sup>(20, 21)</sup>

Apesar das vantagens da LE, seus resultados ainda são questionados por alguns autores em pacientes com disfunção hepática avançada, com alguns casos de sangramento maciço relacionados aos graves distúrbios de coagulação. <sup>(22, 24, 25)</sup> Lopes *et al.* <sup>(23)</sup> observaram que os portadores de disfunção hepatocelular grave (Child C), apresentaram mais ressangramento e maior mortalidade, além de uma menor taxa de erradicação comparados com aqueles Child A e B.

A IC, por levar à obliteração dos vasos independente dos fatores de coagulação, <sup>(26)</sup> poderia oferecer benefícios em pacientes cirróticos com disfunção hepática grave. Optamos, portanto, em tratar as VE de pacientes cirróticos graves com IC, comparando com o que atualmente é o padrão ouro no tratamento das VE, a LE.

Existem alguns trabalhos na literatura realizados principalmente nas décadas de 80 e 90, avaliando a IC em VE, a maioria deles comparando-a com a EE no tratamento

---

da hemorragia varicosa e profilaxia secundária, <sup>(59, 83-85, 129)</sup> sendo que apenas um deles estudou especificamente uma população de pacientes cirróticos Child C. <sup>(59)</sup> Evrard *et al.* <sup>(124)</sup> compararam a IC em VE com o uso de  $\beta$ -bloqueador na profilaxia secundária da hemorragia varicosa. Pelo menos um estudo publicado em forma de resumo comparou IC com LE no tratamento da hemorragia e na erradicação de VE. <sup>(86)</sup> No entanto, não há estudos comparando a IC com a LE no tratamento para erradicação de VE em pacientes cirróticos com grau avançado de disfunção hepática.

Os pacientes foram inicialmente estratificados em profilaxia primária ou secundária, para então ser feita a randomização entre IC e LE. Optamos pela inclusão de pacientes sem antecedente de hemorragia varicosa, porém portadores de VE com alto risco de sangramento, baseados nos bons resultados demonstrados em meta-análise publicada por Khuroo *et al.*, <sup>(105)</sup> citada no Consenso de Baveno IV. <sup>(1)</sup> Neste estudo, a LE foi no mínimo tão eficaz quanto o uso de  $\beta$ -bloqueador na profilaxia primária do sangramento por VE.

Do ponto de vista da técnica utilizada para a IC, realizamos algumas modificações com o intuito de minimizar as complicações. Desta forma, injetamos uma quantidade menor de cianoacrilato por variz (0,5 ml na proporção 1:1 com o Lipiodol®), tratando apenas dois vasos em paredes contra-laterais por sessão. Optamos por realizar no máximo duas sessões de IC por variz, e tratar as varizes de fino calibre exclusivamente com EE. Todos os pacientes do grupo IC foram submetidos a controle radiológico após a injeção de Histoacryl®, a fim de avaliar o padrão de distribuição do Lipiodol®. Observamos que a coluna de Lipiodol® ficou restrita ao terço distal do esôfago. Após a IC, dois aspectos ficaram evidentes à endoscopia: ulcerações profundas em todo o trajeto varicoso, em locais de extravasamento do cianoacrilato; endurecimento completo da variz, tornando-a de aspecto nacarado, não depressível à

---

palpação com o cateter injetor, o que denominamos de cordões “sem fluxo” (testados inclusive com introdução e retirada da agulha injetora no vaso, quando havia dúvida, para confirmar a ausência de fluxo). Thakeb *et al.* <sup>(83)</sup> observaram alterações semelhantes às do nosso estudo após a IC em VE: uma ou mais úlceras necróticas ao longo do trajeto da variz injetada, preenchidas com material amarelado, polimerizado, endurecido ou amolecido, correspondendo ao cianoacrilato; desaparecimento dos sinais da cor vermelha; endurecimento das varizes à palpação com o cateter injetor; ausência de sangramento após a punção da variz. Neste estudo, a expulsão do material da variz ocorreu em média após 2 meses.

Não há consenso sobre a técnica de IC na literatura. A proporção cianoacrilato e Lipiodol® variou entre 1:1, <sup>(78, 83, 86, 129)</sup> 1:1,4, <sup>(59)</sup> 1:1,5 <sup>(81, 84, 85)</sup> e 1:2. <sup>(124)</sup> O volume da solução de cianoacrilato e Lipiodol® injetado por cordão também variou bastante entre os estudos, com um mínimo de 0,6 ml <sup>(85)</sup> e um máximo de 10 ml <sup>(83)</sup>. O volume total da solução injetado por sessão foi informado em apenas dois estudos. Maluf-Filho *et al.* <sup>(59)</sup> utilizaram no máximo 4 ml, enquanto Thakeb *et al.* <sup>(83)</sup> chegaram a injetar 25 ml da solução de cianoacrilato e Lipiodol® por sessão. A maioria dos autores tratou com IC apenas VE de médio e grosso calibre, complementando com EE as VE de fino calibre. <sup>(59, 78, 81, 83-85, 129)</sup> Poucos autores realizaram mais de uma sessão de IC nas VE, até a obliteração das mesmas. <sup>(83, 86, 124)</sup>

O intervalo de 2 semanas entre as sessões de IC e 3 semanas entre as sessões de LE permitiu uma melhor cicatrização das úlceras relacionadas aos procedimentos, evitando o adiamento do tratamento, com boa adesão dos pacientes. Não há consenso na literatura sobre qual o intervalo ideal entre as sessões no tratamento de VE. Em meta-análise realizada por Laine *et al.*, <sup>(17)</sup> os sete estudos incluídos utilizaram intervalos de 1 a 3 semanas. Hou *et al.* <sup>(130)</sup> optaram por realizar as sessões de LE e

---

EE em intervalos semanais nas primeiras três semanas e posteriormente a cada três semanas até a erradicação. É importante salientar que, em nosso estudo, apenas um paciente necessitou adiar a sessão devido a presença de úlceras esofágicas, no grupo LE.

Ainda com relação à técnica, durante a LE colocamos anéis até o terço proximal, se necessário, até o máximo de 10 anéis. Nos trabalhos clássicos comparando LE e EE, a primeira foi realizada somente nos 5 cm distais. <sup>(21, 131-134)</sup> Lopes *et al.* <sup>(23)</sup> realizaram LE nos 10 cm distais, enquanto de la Pena *et al.* <sup>(20)</sup> realizaram a LE colocando o máximo de anéis em cada variz, até não visibilizá-las. Além disso, optaram pela EE em VE de fino calibre, assim como em nosso estudo, no qual realizamos complementação da LE com EE para as VE de fino calibre que tinham intensa retração cicatricial ao redor, dificultando a LE. Vários outros autores chamaram atenção para esta dificuldade, tendo optado por considerar as VE de fino calibre como erradicadas. <sup>(20, 21, 23, 130, 134)</sup> Foi nosso objetivo erradicar completamente as VE, portanto optamos por complementar com EE quando necessário.

De 203 pacientes cirróticos avaliados clínica e endoscopicamente em um período de aproximadamente dois anos, apenas 38 foram incluídos, ou seja, pouco menos de 20%. Este percentual demonstra a grande dificuldade em selecionar pacientes com as características desejadas, porque a maioria dos indivíduos que possui função hepática deteriorada já apresentou sangramento e conseqüentemente foi submetida a tratamento endoscópico. Essa dificuldade pode ser também observada na literatura, traduzida pela pequena quantidade de estudos especificamente com esta população. Além disso, observamos ainda que pacientes cirróticos classificados como Child-Pugh C geralmente são a minoria nos trabalhos de tratamento endoscópico de VE, variando entre 5% a 37% dos pacientes. <sup>(20, 21, 23, 83-85, 129, 131-133)</sup>

---

Os pacientes incluídos foram acompanhados em média por 338 dias (189), semelhante ao tempo médio de acompanhamento em outros estudos na literatura. (130-134)

A observação da distribuição dos pacientes quanto ao gênero, demonstrou uma predominância do gênero masculino (71%), assim como em diversos outros estudos sobre tratamento endoscópico de VE, (20, 21, 78, 81, 83-85, 124, 130-134) refletindo provavelmente a maior prevalência de cirrose neste grupo. A média da idade foi de 51 anos (10,6), muito semelhante à observada por diversos autores. (20, 59, 78, 81, 84, 131-134)

Quanto às etiologias da cirrose hepática, a doença alcoólica do fígado e a hepatite por vírus C foram as mais comuns, responsáveis por 76% dos nossos casos (34% e 32% respectivamente), assim como em outros estudos desenvolvidos na Disciplina de Gastroenterologia da UNIFESP. (135, 136) Stiegmann *et al.*, (132) Laine *et al.*, (133) Gimson *et al.*, (131) de la Pena *et al.*, (20) Lux *et al.* (85) e Evrard *et al.* (124) observaram em seus estudos que o etilismo foi a etiologia mais frequente de cirrose hepática. Por sua vez, nos estudos realizados por Hou *et al.* (130) e Maluf-Filho *et al.*, (59) a maioria dos pacientes eram cirróticos de etiologia viral.

Ao se analisar o grau de disfunção hepática, 81,6% dos pacientes foram classificados como Child C, e 18,4% como Child B maior ou igual a 7 pontos. A média da pontuação pelos critérios de Child-Pugh foi de 11 (1,6) e do MELD foi de 11 (3,7), o que refletiu o critério de seleção dos pacientes incluídos neste estudo. Maluf-Filho *et al.* (59) observaram um Child-Pugh médio semelhante ao encontrado em nosso estudo, de 11,4 (1,4) no grupo tratado com IC.

Apenas 26% dos pacientes em nosso estudo vinham em uso regular de  $\beta$ -bloqueador, semelhante aos achados de outros autores. (59, 124)

---

No que se refere aos achados endoscópicos, 18 pacientes (45%) apresentavam varizes de grosso calibre, enquanto 20 (53%) possuíam varizes de médio calibre com sinais da cor vermelha, ou seja, todos com alto risco de sangramento. Além disso, 94,7% tinham gastropatia hipertensiva portal, a maioria (70%) classificada como intensa. Apenas quatro pacientes apresentavam varizes de fundo gástrico, dois em cada grupo.

Quanto aos distúrbios de coagulação, observamos que a média da AP foi de 54% (14%), enquanto a média da contagem de plaquetas foi de 68.795 / mm<sup>3</sup> (37.386 / mm<sup>3</sup>). Apesar de observarmos valores médios considerados seguros para a realização de terapêutica endoscópica, torna-se importante salientar que tratamos pacientes com AP até de 30,2% e contagem de plaquetas de 19.000 / mm<sup>3</sup>, sendo que a maioria dos pacientes apresentou pelo menos a contagem de plaquetas abaixo de 50.000 / mm<sup>3</sup> ou a AP abaixo de 50%, o que caracteriza o nosso grupo de pacientes como portadores de distúrbios de coagulação associados à cirrose hepática.

A taxa geral de erradicação das VE neste estudo, considerando os dois grupos, foi de 84%. No grupo LE, a erradicação foi alcançada em 90% dos pacientes, semelhante às taxas de erradicação encontradas nos estudos de Hou *et al.* <sup>(130)</sup> e Baroncini *et al.* <sup>(21)</sup> de 87% e 93%, respectivamente. Apenas dois pacientes em nosso trabalho não tiveram as VE erradicadas. Um morreu antes de completar o tratamento e o outro ultrapassou o limite pré-determinado de sessões, sendo considerado como falha terapêutica pelos critérios do protocolo. Laine *et al.* <sup>(133)</sup> encontraram uma taxa de erradicação menor, de 59%. Neste estudo, a maioria das falhas terapêuticas foi decorrente de abandono do tratamento. Da mesma forma, Gimson *et al.*, <sup>(131)</sup> comparando LE e EE no tratamento de VE, obtiveram uma taxa de erradicação de 59%. Lo *et al.*, <sup>(134)</sup> por sua vez, encontraram uma taxa de erradicação um pouco maior

---

nos pacientes submetidos a LE, de 74%, semelhante à encontrada por de la Pena *et al.* <sup>(20)</sup> Lopes *et al.*, <sup>(23)</sup> em seu estudo avaliando os resultados de LE em 128 pacientes, 19% Child C, observou uma taxa de erradicação total de 77,3%. No entanto, ao analisar apenas os pacientes Child C, observou uma taxa de erradicação de 54,2%, estatisticamente menor que em pacientes Child A e B (82,7%).

No grupo tratado com IC, a taxa de erradicação das VE foi de 78% (14 em 18), inferior à observada no grupo LE, porém sem diferença estatística significativa. Três pacientes morreram antes do final do tratamento e o último foi considerado refratário ao tratamento pelos critérios do protocolo. Sung *et al.* <sup>(86)</sup> observaram uma taxa de erradicação das VE semelhante à do nosso estudo, de 73% nos pacientes tratados com IC contra 83% no grupo tratado com LE. Thakeb *et al.* <sup>(83)</sup> encontraram uma taxa de erradicação menor no grupo submetido ao tratamento com IC e EE, de 56,5% no segundo mês de acompanhamento.

Nossos resultados em relação à erradicação das VE no grupo IC foram pelo menos iguais ou melhores que aqueles da literatura. É possível que o número pequeno de pacientes em cada grupo, devido às dificuldades de incluir e acompanhar pacientes com estas características clínicas tenha influenciado em nossos resultados. Mas como em outros estudos já realizados com estas características, não encontramos séries com mais de uma centena de pacientes em cada grupo.

No grupo LE o número médio de sessões foi de 3,17 (1,15), que corresponde a média de sessões observada em diversos outros trabalhos na literatura. <sup>(21, 23, 130-134)</sup> Utilizamos 14,3 (5,48) anéis por paciente até a erradicação, ou seja, 4,5 anéis por sessão em média, semelhante aos números encontrados em outros estudos. <sup>(20, 23, 131, 133)</sup> Apenas 5 pacientes (28%) foram submetidos a EE complementar, com injeção média de 9,2 ml (7,3) de oleato de etanolamina a 2,5% por paciente. O tempo médio

---

para a erradicação das VE foi de 75,4 (36) dias neste grupo, o que variou bastante na literatura, com um mínimo de 33,8 (2,1) dias observado no estudo de Baroncini *et al.*<sup>(21)</sup> e um máximo de 87,5 dias, no estudo de de la Pena *et al.*<sup>(20)</sup> Neste mesmo estudo, foi realizada complementação com EE em 5 pacientes do grupo LE (13%), em um volume de 19 ml (13) de esclerosante.

No grupo IC, a média de sessões foi de 3 (1,36), sendo utilizadas em média 3 (1,3) ampolas de cianoacrilato por paciente. O tempo médio para a erradicação foi de 55,4 (33,6) dias. Dez pacientes (71%) necessitaram de complementação com EE, sendo injetados 20 (9,8) ml de oleato de etanolamina a 2,5% por paciente até a erradicação. Thakeb *et al.*<sup>(83)</sup> necessitaram de 2,4 (1,1) sessões para erradicar as VE no grupo submetido ao tratamento combinado (IC complementada com EE), sendo que a média de sessões de cianoacrilato foi de 1,17. O volume total de cianoacrilato injetado foi em média de 8,9 ml por paciente até a erradicação das VE, sendo utilizados 17,5 ml de oleato de etanolamina em média, semelhante ao nosso estudo. Sung *et al.*<sup>(86)</sup> erradicaram as VE após 3 sessões em média no grupo tratado com IC e 4 sessões em média no grupo tratado com LE. Vargas *et al.*<sup>(129)</sup> e Evrard *et al.*<sup>(124)</sup> necessitaram, em média, cerca de 5 sessões para erradicar as VE no grupo tratado com IC.

A necessidade de complementação com EE e o volume de oleato de etanolamina injetado foram significativamente maiores no grupo IC, provavelmente devido à técnica utilizada, na qual cordões de fino calibre foram tratados desde o início com EE. Já no grupo LE, a EE só foi utilizada quando a LE não foi tecnicamente possível devido à presença de intensa fibrose adjacente, o que justifica a diferença estatística tanto do número de sessões de EE entre os dois grupos ( $p = 0,03$ ), quanto do volume médio de oleato de etanolamina utilizado ( $p = 0,0012$ ).



---

Em nosso estudo, somente um paciente (5%) apresentou HDA até a erradicação no grupo LE, ocorrida 6 dias após a primeira sessão de LE, com colocação de 8 anéis. Este paciente apresentava dois cordões de grosso calibre e dois de médio calibre com sinais da cor vermelha, além de variz de fundo gástrico GOV II. A causa do sangramento não foi identificada, já que o paciente morreu em seu domicílio após hematêmese volumosa. É possível que tenha ocorrido sangramento após queda de escara da LE. No entanto, o sangramento pode ter ocorrido pela ruptura da variz de fundo gástrico, por sangramento de VE que ainda não tinham sido erradicadas, ou até mesmo por gastropatia hipertensiva portal. Apesar de termos incluído somente pacientes com Child-Pugh maior ou igual a 8, as taxas de ressangramento em pacientes tratados com LE observadas em vários estudos na literatura foram superiores à encontrada em nosso trabalho, variando entre 7% e 43%.<sup>(20, 21, 130-134, 137)</sup> Em meta-análise de sete estudos comparando a LE com a EE,<sup>(17)</sup> a taxa média de ressangramento foi de 23,5% entre os pacientes submetidos a LE. Além disso, em alguns destes estudos, as taxas de ressangramento foram ainda maiores quando avaliados apenas os pacientes classificados como Child C. Uma provável explicação para estas diferenças pode ser o fato de que os estudos acima foram conduzidos imediatamente após a hemorragia varicosa, enquanto nossos pacientes foram encaminhados eletivamente para a endoscopia. Além disso, apesar de Hou *et al.*<sup>(130)</sup> terem demonstrado a úlcera após LE como a principal causa de sangramento, a maioria dos autores nos estudos acima citados demonstrou que VE e VG foram as principais causas do sangramento até a erradicação, principalmente em pacientes Child C. Por isso, não consideramos o sangramento que levou ao óbito uma complicação da LE.

---

No grupo IC, a taxa de sangramento até a erradicação das VE foi de 22%, sem atingir diferença estatística significativa em relação ao grupo LE ( $p = 0,170$ ). Dois pacientes apresentaram sangramento varicoso que resultaram em óbito. Os outros dois apresentaram sangramento por úlcera esofágica secundária à IC, sendo que um deles morreu. Da mesma forma, não houve diferença estatística significativa com relação ao óbito causado pelo sangramento até a erradicação ( $p = 0,328$ ). Podemos observar que a taxa de ressangramento nos estudos que avaliaram a IC em VE variou bastante na literatura. Apesar de alguns autores terem encontrado números menores que os do nosso estudo, entre 5 a 11,9%,<sup>(59, 81, 83, 84)</sup> em outros trabalhos os resultados foram bastante semelhantes aos nossos, entre 18,2 e 25% de ressangramento.<sup>(85, 124, 129)</sup> Sung *et al.*<sup>(86)</sup> por sua vez, obtiveram uma taxa de ressangramento bastante superior à nossa, de 47%. Esta diferença de resultados pode ser explicada tanto pela variabilidade da técnica de IC nos estudos, pelos diferentes graus de disfunção hepática dos pacientes incluídos ou pelos diferentes momentos de inclusão dos pacientes nos estudos (alguns durante a hemorragia digestiva varicosa, outros de forma eletiva). Além disso, observamos que nos estudos que relataram as causas de ressangramento<sup>(83, 124)</sup>, a principal causa foi a ruptura de VE ou de VG, sendo o sangramento por úlcera responsável pela minoria dos casos.

Em nosso estudo, apesar de não ter havido diferença estatística significativa entre os dois grupos, podemos observar que, em números absolutos, a taxa de sangramento até a erradicação das VE foi quatro vezes maior no grupo IC. É possível que o número de pacientes em cada grupo represente um fator limitante para a análise deste resultado. Outro aspecto importante é a alta mortalidade desta complicação no nosso estudo (em 5 casos de ressangramento, 4 óbitos ou 80%). Esta elevada mortalidade, maior que a média da literatura, provavelmente se relaciona com o

---

avançado grau de disfunção hepática da população estudada. É importante salientar que, no grupo LE, de 20 pacientes submetidos ao procedimento, somente um apresentou sangramento até a erradicação, sendo que não podemos afirmar categoricamente que o mesmo tenha sido relacionado ao procedimento.

de Franchis e Primignami <sup>(14)</sup> denominaram de fase de vulnerabilidade o intervalo de tempo em que, apesar de menor, ainda há risco de sangramento devido à presença de varizes não erradicadas. Portanto, quanto mais curto o tempo para erradicar as VE, menor o risco de ressangramento. A menor taxa de ressangramento com a LE em comparação à EE observada na literatura ocorre provavelmente devido ao menor número de sessões necessárias para a erradicação, o que denota um menor tempo para a erradicação. <sup>(20, 132, 134)</sup> Hou *et al.* <sup>(130)</sup> e de la Pena *et al.* <sup>(20)</sup> chamaram atenção, ainda, para o fato de que a velocidade para reduzir o calibre das varizes foi maior nos pacientes tratados com LE, ao que atribuíram um papel crítico na redução do ressangramento. Em nosso estudo, no entanto, o número de sessões e o tempo até a erradicação foram bastante semelhantes entre os dois grupos. Assim, é possível inferir que a maior taxa de sangramento até a erradicação das VE no grupo IC, embora sem diferença estatística, foi relacionada com a IC.

A mortalidade observada entre os 38 pacientes incluídos no estudo durante o período de observação foi de 55% no total e muito semelhante nos dois grupos, conforme a comparação das curvas de sobrevida pelo teste de log-rank ( $p = 0,524$ ) (figura 2, página 48).

No grupo LE, a mortalidade observada foi de 55%, sendo que 91% dos óbitos foram por insuficiência hepática. Apenas um paciente morreu por HDA, cuja origem foi desconhecida. A mortalidade em pacientes cirróticos submetidos à LE observada na literatura é menor, variando entre 11 e 21%. <sup>(20, 21, 130-134)</sup> Assim como em nosso estudo,

---

a principal causa de óbito foi insuficiência hepática na maioria destes trabalhos, geralmente entre os pacientes com grau avançado de disfunção hepática. Hou *et al.*<sup>(130)</sup> observaram que 84% dos óbitos ocorreram em pacientes classificados como Child C. De la Pena *et al.*<sup>(20)</sup> e Lopes *et al.*,<sup>(23)</sup> apesar de terem encontrado uma mortalidade menor que 20% nos pacientes submetidos a LE, quando analisaram apenas cirróticos Child C, observaram um aumento significativo da mortalidade para 30% e 37,5% respectivamente. Baroncini *et al.*<sup>(21)</sup> por sua vez identificaram a classificação de Child-Pugh e as plaquetas como fatores de risco independentes para a sobrevida após análise multivariada. Laine *et al.*<sup>(133)</sup> observaram ainda que a sobrevida em pacientes cirróticos dependia muito mais do grau de disfunção hepática que do ressangramento. Portanto, a alta mortalidade observada em nosso estudo pode estar relacionada ao grau mais avançado de disfunção hepática dos pacientes incluídos.

No grupo IC a mortalidade foi de 56%, sendo a metade dos óbitos atribuídos a insuficiência hepática, 20% devido a sangramento por VE antes da erradicação, 10% em consequência de sangramento por úlcera esofágica após IC, 10% após sangramento por recidiva de VE e 10% por complicações sépticas relacionadas à embolização do cianoacrilato para a artéria esplênica, resultando em infarto esplênico maciço. A mortalidade observada na literatura nos pacientes submetidos à IC em VE variou bastante, entre 6,9% e 65,7%,<sup>(59, 81, 83-85, 124, 129)</sup> a maioria dos óbitos atribuídos a insuficiência hepática em todos os trabalhos. Lux *et al.*<sup>(85)</sup> observaram uma sobrevida de 14% (15) após 5 anos na curva de sobrevida dos pacientes Child B e C, significativamente menor que em Child A. Vargas *et al.*<sup>(129)</sup> observaram uma mortalidade até a erradicação das VE de 59% entre os pacientes Child C, muito semelhante à observada em nosso estudo. Maluf *et al.*<sup>(59)</sup> por sua vez, observaram

---

uma mortalidade intra-hospitalar de 33,3% no grupo submetido a IC, todos pacientes classificados como Child C.

Apesar de não ter havido diferença estatística significativa entre os dois grupos, podemos observar um maior número de óbitos relacionados a complicações do tratamento no grupo IC. Por outro lado, o procedimento de LE em nosso estudo não foi relacionado com a mortalidade. Após análise através do modelo de regressão de Cox múltipla (abordagem multivariada), a única variável relacionada significativamente com a sobrevida foi a idade ( $p = 0,009$ ), estimando-se que a cada ano de idade, o risco de óbito aumenta em 9%, podendo variar entre 2% e 16%. Gimson *et al.*,<sup>(131)</sup> encontraram a classificação de Child-Pugh como o único fator preditor de sobrevida.

Em nosso estudo, observamos que o efeito de interação entre grupo (LE ou IC) e presença de encefalopatia hepática apresentou nível descritivo próximo ao limite ( $p = 0,086$ ). É possível que o efeito da presença de encefalopatia hepática seja mais significativo no grupo IC do que no grupo LE, já que, avaliando as curvas de Kaplan-Meier (Apêndice B1) pode-se notar que pacientes do grupo IC que tinham diagnóstico de encefalopatia hepática tiveram pior evolução que os demais pacientes. A ampliação deste estudo, com um número maior de pacientes, poderia demonstrar este resultado com maior confiabilidade.

Entre os 38 pacientes incluídos, quatro (10,5%) apresentaram complicações maiores. No grupo LE, apenas um paciente (5%) apresentou estenose esofágica após a segunda sessão de LE, com um total de 12 anéis colocados nas duas sessões, cursando com disfagia para sólidos. As VE já estavam erradicadas, e tratamos a estenose com uma sessão de dilatação com vela de Savary-Gilliard. Apesar de ter sido a única complicação maior em nosso estudo, a estenose esofágica após a LE é algo bastante infreqüente na literatura. Em muitos outros estudos avaliando a LE em VE, tal

---

complicação sequer ocorreu. <sup>(21, 130-134)</sup> De uma forma geral, as taxas de complicações maiores relacionadas à LE na literatura foram bastante semelhantes às observadas em nosso estudo, variando entre 1,85% a 4,5%, <sup>(130-132, 134)</sup> muitas delas relacionadas ao uso do “overtube” ou de origem infecciosa. Laine *et al.* <sup>(133)</sup> observaram um maior número de complicações em seu estudo, alcançando 24% dos pacientes tratados com LE.

No grupo IC, a taxa de complicações maiores observada foi de 17%. Dois pacientes apresentaram sangramento por úlcera esofágica. Um paciente apresentou embolia do cianoacrilato para a artéria esplênica que resultou em infarto esplênico, após a segunda IC em um cordão de médio calibre, sendo tratado com antibioticoterapia de amplo espectro e medidas de suporte hemodinâmico sem sucesso, com óbito após 19 dias por complicações sépticas. <sup>(95)</sup> Acreditamos que, a despeito do baixo volume injetado, o cianoacrilato alcançou a artéria esplênica através de alguma comunicação arteriovenosa, como descrito por Yu *et al.* <sup>(88)</sup> A taxa de complicações maiores em pacientes submetidos a IC nas VE variou bastante na literatura. Thakeb *et al.* <sup>(83)</sup> observaram estenose esofágica em 5,2% dos pacientes do grupo combinado, que permitia a passagem do aparelho. Sung *et al.* <sup>(86)</sup> por sua vez, observaram uma taxa de complicações significativamente maior no grupo tratado com IC, de 60% contra 17% do grupo submetido a LE. Da mesma forma, Evrard *et al.* <sup>(124)</sup> obtiveram uma taxa de complicações significativamente maior no grupo tratado com IC, 47% contra 10% do grupo tratado apenas com  $\beta$ -bloqueador. Neste estudo, um paciente apresentou fístula esôfago-brônquica, após um total de 8 injeções de cianoacrilato. As outras complicações foram disfagia transitória e estenose esofágica necessitando de dilatação, porém as complicações maiores não foram separadas das complicações menores. No entanto, Lux *et al.* <sup>(85)</sup> e Maluf-Filho *et al.* <sup>(59)</sup> não

---

observaram complicações diretamente relacionadas ao cianoacrilato, talvez devido ao menor volume injetado em relação aos outros trabalhos.

Apesar das complicações maiores terem sido mais freqüentes em números absolutos no grupo IC, não houve diferença estatística significativa em relação ao grupo LE em nosso estudo. No entanto devemos observar que em 2/3 dos pacientes no grupo IC, estas complicações levaram ao óbito. Estudos subseqüentes com um número maior de pacientes incluídos podem confirmar este resultado. Além disso, é importante salientar que o sangramento por úlcera após a LE no paciente Child C, uma complicação temida por alguns autores, não ocorreu em nosso estudo, o que pode ser considerado um dado a favor da utilização deste método neste grupo de pacientes.

As complicações menores foram significativamente mais freqüentes no grupo IC que no grupo LE ( $p = 0,008$ ), principalmente às custas de dor retroesternal e disfagia. Apesar de todos os pacientes terem respondido bem aos analgésicos, antitérmicos e mudança da dieta, observamos que os pacientes do grupo IC sentiram mais os efeitos deste tratamento que os pacientes submetidos à LE. É possível ter existido algum impacto na qualidade de vida destes pacientes, embora esta variável não tenha sido avaliada. Ainda assim, não houve desistência em nenhum dos dois grupos, o que coloca em dúvida a relevância clínica destes eventos.

Em relação à bacteremia após o procedimento endoscópico, apenas três hemoculturas entre as 115 colhidas foram positivas, todas no grupo LE (5% das 64 hemoculturas neste grupo). Em dois pacientes houve crescimento de *Staphylococcus* coagulase negativa e no outro paciente a cultura demonstrou *Klebsiella oxytoca*. Em nenhum dos casos houve qualquer repercussão clínica, não havendo necessidade de antibioticoterapia.

---

De acordo com a literatura, a taxa de bacteremia após a LE varia de 2 a 6%,<sup>(20, 71, 72)</sup> semelhante à observada em nosso estudo. Na maioria das vezes é de caráter transitório, sem repercussão clínica, causada por microorganismos da flora da orofaringe ou da pele. Estudos comparando a bacteremia após a LE e após a EE em pacientes cirróticos demonstraram uma maior incidência relacionada à EE,<sup>(20, 72)</sup> com valores de até 50%.<sup>(52)</sup> Alguns autores identificaram o sangramento ativo, o grau de disfunção hepática e o comprimento da agulha injetora como possíveis fatores de risco para este evento.<sup>(72)</sup> Em relação à IC, a literatura mostra taxas de bacteremia superiores às do nosso estudo, alcançando até 30% no tratamento de varizes gástricas. Assim como na LE e na EE, na maioria dos casos trata-se de bacteremia transitória, sem complicações sépticas. A flora encontrada é a mesma isolada em culturas dos canais de trabalho dos endoscópios e dos cateteres injetores.<sup>(97)</sup>

A taxa de recidiva observada no total dos pacientes que tiveram as VE erradicadas em nosso estudo foi de 43,8%, após um acompanhamento médio depois da erradicação de 224 dias (155).

No grupo LE, entre os pacientes que tiveram as VE erradicadas, 6 (33%) apresentaram recidiva, com um intervalo médio de 261 dias (155) entre a erradicação e a recidiva, muito semelhante às taxas de recidiva observadas em outros estudos na literatura.<sup>(21, 132, 138)</sup> Outros trabalhos avaliando a LE em VE demonstraram taxas de recidiva maiores que 38%.<sup>(20, 23, 130)</sup> Lopes *et al.*<sup>(23)</sup> observaram uma taxa de recidiva de 38,4% nos seus pacientes tratados com LE em um acompanhamento médio de 9 meses. Em nosso estudo, cordões varicosos recidivados em ambos os grupos foram tratados com EE ou LE até serem novamente erradicados. No grupo LE, a erradicação ocorreu em média após 1,5 sessão, não havendo sangramento varicoso em nenhum dos casos de recidiva, semelhante a outros estudos na literatura.<sup>(23, 138)</sup>



---

No grupo IC, a taxa de recidiva entre os pacientes com as VE erradicadas após um acompanhamento médio de 177 dias (106) foi de 57%. Os cordões varicosos recidivados no grupo IC também foram tratados com EE ou LE até a erradicação, o que ocorreu em média após 2,75 sessões, sem diferença estatística significativa em relação ao grupo LE. Um dos pacientes apresentou hemorragia das varizes esofágicas após a recidiva, morrendo devido a sangramento por úlcera após escleroterapia.

de la Pena *et al.* <sup>(20)</sup> chamaram atenção para a importância de um adequado seguimento dos pacientes com VE erradicadas, possibilitando a detecção de VE recidivadas ainda com um fino calibre, e, portanto, com um risco menor de ressangramento. Em seu estudo, apesar da alta taxa de recidiva de VE no grupo LE, apenas 2 pacientes (4%) apresentaram ressangramento por varizes recidivadas.

A análise da curva de probabilidade livre de recidiva em função do tempo pelo teste de log-rank (figura 3, página 54) demonstrou um risco estatisticamente maior de recidiva das VE entre os pacientes do grupo IC ( $p = 0,041$ ).

Muitos autores defendem que a LE está relacionada a uma maior recidiva das VE que a EE, <sup>(17, 19-21, 139, 140)</sup> apesar de ainda haver bastante controvérsia. Tal fato ocorreria devido à permanência de vasos colaterais esofágicos, o que ocorreria com maior freqüência após a LE, uma vez que a mesma age mais superficialmente que a EE, alcançando apenas a camada submucosa. <sup>(68)</sup> De Paulo *et al.* <sup>(135)</sup> observaram em estudo comparando a EE com a EE guiada por ultra-sonografia endoscópica, que a recidiva de VE ocorreu em pacientes com persistência dos vasos colaterais.

A maior recidiva no grupo IC encontrada em nosso estudo pode ser explicada devido às dificuldades encontradas em alguns pacientes do grupo IC para diagnosticar a erradicação ou pode estar relacionada ao próprio método da IC. Baroncini *et al.* <sup>(21)</sup> observaram em seu estudo comparando LE com EE que apenas um ressangramento

---

após a erradicação ocorreu depois de 4 meses, o que pode ser explicado segundo os autores por um erro na avaliação da erradicação, determinando a importância do correto diagnóstico de VE erradicadas.

Após análise multivariada, a única variável significativamente relacionada com a recidiva foi o antecedente de hemorragia varicosa ( $p = 0,027$ ) (figura 3, página 53), com um risco relativo de 6,3. Apesar de não termos avaliado o grau de hipertensão portal, podemos inferir que o mesmo era maior entre os pacientes com hemorragia varicosa prévia, justificando um risco aumentado de recidiva das VE após a erradicação. Hou *et al.* <sup>(139)</sup> por sua vez identificaram que a presença de sinais da cor vermelha nas VE e o tipo de tratamento utilizado, no caso a LE, foram fatores de risco independentes para a recidiva de VE.

Por fim, nas condições deste estudo, foi possível observar que os dois métodos, LE e IC, tiveram resultados semelhantes no tratamento de VE em pacientes com grau avançado de disfunção hepática em termos de eficácia. Além disso, a mortalidade elevada, decorrente da doença hepática em fase avançada, foi semelhante, independente do tipo de tratamento. Entretanto, a LE apresentou menor taxa de complicações menores e recidiva e mostrou-se um método seguro. Mais estudos direcionados para estes pacientes necessitam ser realizados para o estabelecimento de uma forma mais eficaz e segura para tratamento das VE enquanto o transplante hepático ainda é pouco disponível em nosso meio.

---

## **VII – CONCLUSÃO**

Concluimos, nas condições do presente estudo, que:

1. A ligadura elástica e a injeção de cianoacrilato apresentaram eficácia semelhante na erradicação de varizes esofágicas em pacientes cirróticos com grau avançado de disfunção hepática;
2. Não houve diferença estatística significativa nas taxas de sangramento até a erradicação, mortalidade, complicações maiores e bacteremia após o procedimento;
3. As complicações menores e a probabilidade de recidiva das varizes esofágicas foram significativamente maiores no grupo tratado com injeção de cianoacrilato.

### **8.1- ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Título do projeto: **TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DE VARIZES ESOFÁGICAS EM PACIENTES CIRRÓTICOS: LIGADURA ELÁSTICA VERSUS INJEÇÃO DE CIANOACRILATO.**

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo, cujo objetivo é comparar dois métodos de tratamento endoscópico das varizes esofágicas, a injeção de cianoacrilato e a ligadura elástica, em pacientes cirróticos, Child-Pugh acima de 7 pontos .

Os pacientes com diagnóstico de cirrose hepática em estado avançado que têm história prévia de sangramento por varizes de esôfago ou que apresentem à endoscopia varizes de esôfago com alto risco de sangramento, serão divididos em dois grupos. Um grupo será submetido a ligadura elástica e o outro a injeção de cianoacrilato. Em ambos os grupos será realizada complementação do tratamento com escleroterapia quando necessário. Ao final do estudo, poderemos avaliar qual dos dois métodos apresenta melhores resultados. É importante ressaltar que esse grupo de pacientes, de qualquer forma, tem indicação de tratamento endoscópico, e, portanto, você não será submetido ao procedimento somente por causa do estudo.

A endoscopia será realizada sob sedação endovenosa consciente, utilizando-se midazolam, meperidina ou propofol em doses individualizadas para cada paciente. O aparelho é introduzido pela cavidade oral como uma endoscopia digestiva alta habitual, sendo examinados o esôfago, estômago e duodeno.

---

A ligadura elástica será realizada com kit de ligadura elástica múltipla, sendo aspirados os cordões varicosos para dentro de um dispositivo de plástico e ligados com um anel de elástico. A injeção de cianoacrilato, que é uma cola que se solidifica quando entra em contato com o sangue, será feita com cateteres injetores que possuem uma agulha retrátil numa das extremidades. Essa agulha será introduzida nas varizes e o cianoacrilato será injetado nas mesmas. Os dois métodos serão realizados com intervalos de 2 semanas. Quando as varizes ficarem muito finas, serão tratadas com injeção de Ethamolin, uma substância que promove coagulação do sangue dentro das mesmas.

Podem ocorrer as seguintes complicações durante os procedimentos: 1– riscos de sedação (apnéia); 2– arritmias cardíacas; 3– reações anafiláticas; 4– aspiração; 5– pneumonia; 6– perfuração de esôfago, estômago ou duodeno; 7– sangramento; 8– infecção.

Tais complicações podem resultar em tratamento cirúrgico ou internação hospitalar.

O senhor terá sempre o direito de obter respostas sobre quaisquer dúvidas a respeito dos procedimentos, fornecidas pelo pesquisador principal Dr. MARCUS MELO MARTINS DOS SANTOS, que poderá ser encontrado no Centro de Endoscopia Digestiva e Respiratória (CEDIR) situado à rua Napoleão de Barros nº 715, 3º andar ou pelos telefones 5576-4344 e 5576-4093. Se tiver alguma consideração ou dúvida com relação à ética do estudo favor contatar o comitê de ética em pesquisa (CEP), na rua Botucatu nº 572, 1º andar, cj 14, telefone 5571-1062.

---

A sua identidade será mantida em segredo e os resultados dos seus exames serão confidenciais para garantir a sua privacidade. Todos os pesquisadores envolvidos, assim como a instituição, se comprometem a manter todos os dados referentes à pesquisa em sigilo absoluto. Não há despesas pessoais para o senhor em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Caso haja qualquer dano ao senhor que tenha ocorrido devido à pesquisa, o senhor terá direito à tratamento na instituição, assim como às indenizações previstas legalmente. É garantida a liberdade da retirada do consentimento em qualquer momento deixando de participar do estudo, sem prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DE VARIZES ESOFÁGICAS EM PACIENTES CIRRÓTICOS: LIGADURA ELÁSTICA VERSUS INJEÇÃO DE CIANOACRILATO”**. Eu discuti com o Dr. MARCUS MELO MARTINS DOS SANTOS sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

---

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse serviço.

\_\_\_\_\_ /\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente. Data

\_\_\_\_\_ /\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura da Testemunha Data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação nesse estudo.

\_\_\_\_\_ /\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Data

---

## 8.2- ANEXO 2: Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

---

São Paulo, 5 de novembro de 2004  
**CEP 1244/04**

Ilmo(a). Sr(a).  
Pesquisador(a) MARCUS MELO MARTINS DOS SANTOS  
Disciplina/Departamento: Gastroclínica/Medicina da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: “**Tratamento endoscópico de varizes esofágicas em pacientes cirróticos: ligadura elástica versus injeção de cianoacrilato**”.

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **05/novembro/2005**.
5. Apresentar segundo relatório parcial em **05/novembro/2006**.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."



### 8.3- ANEXO 3: Fichas Para a Coleta de Dados dos Pacientes

#### Tratamento endoscópico de varizes esofágicas em pacientes cirróticos: ligadura elástica versus injeção de cianoacrilato

Grupo: Ligadura elástica

Ficha n°: \_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_ Gênero:  M  F Natural/procedente: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Etiologia: \_\_\_\_\_ Child-Pugh: \_\_\_\_ MELD: \_\_\_\_

Variável	Paciente
BT (mg/dl)	
Albumina (g/dl)	
AP (%)	
Ascite	
Encefalopatia	

Pontos	1	2	3
Ascite	Aus	Leve	Mod
EH	Aus	Grau 1-2	Grau 3-4
BT	<2	2-3	>3
AP	>75%	50-75%	<50%
RNI	<1,7	1,8-2,3	>2,3
Albumina	>3,5	2,8-3,5	<2,8

A: 5-6 pts B: 7-9 pts C: ≥10 pts

1. HDA:  NÃO  SIM (N° \_\_\_\_ Trat. / Data: \_\_\_\_\_)

2. PBE:  NÃO  SIM 3. Beta-bloqueador:  SIM ( Regular  Irregular)  NÃO

Exames laboratoriais (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_):

Ht: \_\_\_\_ Hb: \_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_ AP/TP: \_\_\_\_\_ RNI: \_\_\_\_\_ BT: \_\_\_\_ BD: \_\_\_\_

PT: \_\_\_\_ ALB: \_\_\_\_ Na: \_\_\_\_ K: \_\_\_\_ Uréia: \_\_\_\_ Creat.: \_\_\_\_ AFP: \_\_\_\_

USG de abdome (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_): \_\_\_\_\_

EDA (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_): N° de cordões: \_\_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_)

Local:  1/3 inferior  até 1/3 médio  até terço superior

Red spots:  NÃO  SIM Varizes de fundo:  NÃO  SIM (Tipo: \_\_\_\_\_)

Gastropatia congestiva:  NÃO  SIM ( Leve  Intensa)

---

**1ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) Anéis: \_\_\_\_ Esclerose:  NÃO  SIM ( \_\_ ml)

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**2ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) Anéis: \_\_\_\_ Esclerose:  NÃO  SIM ( \_\_ ml)

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**3ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) Anéis: \_\_\_\_ Esclerose:  NÃO  SIM ( \_\_ ml)

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**4ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) Anéis: \_\_\_\_ Esclerose:  NÃO  SIM ( \_\_ ml)

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**5ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) Anéis: \_\_\_\_ Esclerose:  NÃO  SIM ( \_\_ ml)

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**6ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) Anéis: \_\_\_\_ Esclerose:  NÃO  SIM ( \_\_ ml)

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**7ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) Anéis: \_\_\_\_ Esclerose:  NÃO  SIM ( \_\_ ml)

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

---

---

**1º controle** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_)

Varizes de fundo:  NÃO  SIM (Tipo: \_\_\_\_\_)

Gastropatia congestiva:  NÃO  SIM ( Leve  Intensa)

**2º controle** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_)

Varizes de fundo:  NÃO  SIM (Tipo: \_\_\_\_\_)

Gastropatia congestiva:  NÃO  SIM ( Leve  Intensa)

**3º controle** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_)

Varizes de fundo:  NÃO  SIM (Tipo: \_\_\_\_\_)

Gastropatia congestiva:  NÃO  SIM ( Leve  Intensa)

**Desfecho:**

Óbito  Hemorragia  1 ano de acompanhamento

**Tratamento endoscópico de varizes esofágicas em pacientes cirróticos: ligadura elástica versus injeção de cianoacrilato**

Grupo: Cianoacrilato

Ficha n°: \_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_ Gênero:  M  F Natural/procedente: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Etiologia: \_\_\_\_\_ Child-Pugh: \_\_\_\_ MELD: \_\_\_\_

Variável	Paciente
BT (mg/dl)	
Albumina (g/dl)	
AP (%)	
Ascite	
Encefalopatia	

Pontos	1	2	3
Ascite	Aus	Leve	Mod
EH	Aus	Grau 1-2	Grau 3-4
BT	<2	2-3	>3
AP	>75%	50-75%	<50%
RNI	<1,7	1,8-2,3	>2,3
Albumina	>3,5	2,8-3,5	<2,8

A: 5-6 pts B: 7-9 pts C: ≥10 pts

1. HDA:  NÃO  SIM (N° \_\_\_\_ Trat. / Data: \_\_\_\_\_)

2. PBE:  NÃO  SIM 3. Beta-bloqueador:  SIM ( Regular  Irregular)  NÃO

Exames laboratoriais (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_):

Ht: \_\_\_\_ Hb: \_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_ AP/TP: \_\_\_\_\_ RNI: \_\_\_\_\_ BT: \_\_\_\_ BD: \_\_\_\_

PT: \_\_\_\_ ALB: \_\_\_\_ Na: \_\_\_\_ K: \_\_\_\_ Uréia: \_\_\_\_ Creat.: \_\_\_\_ AFP: \_\_\_\_

USG de abdome (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_): \_\_\_\_\_

EDA (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_): N° de cordões: \_\_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_)

Local:  1/3 inferior  até 1/3 médio  até terço superior

Red spots:  NÃO  SIM Varizes de fundo:  NÃO  SIM (Tipo: \_\_\_\_\_)

Gastropatia congestiva:  NÃO  SIM ( Leve  Intensa)

---

**1ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) N° de ampolas: \_\_\_\_ Esclerose: \_\_\_\_

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**2ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) N° de ampolas: \_\_\_\_ Esclerose: \_\_\_\_

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**3ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) N° de ampolas: \_\_\_\_ Esclerose: \_\_\_\_

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**4ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) N° de ampolas: \_\_\_\_ Esclerose: \_\_\_\_

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**5ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) N° de ampolas: \_\_\_\_ Esclerose: \_\_\_\_

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**6ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) N° de ampolas: \_\_\_\_ Esclerose: \_\_\_\_

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

**7ª sessão** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_) N° de ampolas: \_\_\_\_ Esclerose: \_\_\_\_

Complicações: \_\_\_\_\_

---

Hemocultura:  Negativa  Positiva ( \_\_\_\_\_ )

---

---

**1º controle** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_)

Varizes de fundo:  NÃO  SIM (Tipo: \_\_\_\_\_)

Gastropatia congestiva:  NÃO  SIM ( Leve  Intensa)

**2º controle** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_)

Varizes de fundo:  NÃO  SIM (Tipo: \_\_\_\_\_)

Gastropatia congestiva:  NÃO  SIM ( Leve  Intensa)

**3º controle** ( \_\_/\_\_/\_\_):

Cordões: \_\_\_\_ (Fino: \_\_\_\_ Médio: \_\_\_\_ Grosso: \_\_\_\_)

Varizes de fundo:  NÃO  SIM (Tipo: \_\_\_\_\_)

Gastropatia congestiva:  NÃO  SIM ( Leve  Intensa)

**Desfecho:**

Óbito  Hemorragia  1 ano de acompanhamento

#### 8.4- ANEXO 4: Tabelas com os Dados Coletados

Paciente	Grupo	Gênero	Idade	Etiologia	Escore Child	Child-Pugh	MELD
1	Cianoacrilato	Masculino	53	VHC	13	C	12
2	Ligadura	Feminino	59	Desconhecida	12	C	9
3	Ligadura	Feminino	74	VHC	12	C	11
4	Ligadura	Masculino	53	Álcool	10	C	9
5	Ligadura	Feminino	18	Auto-imune	11	C	11
6	Ligadura	Masculino	59	Álcool	11	C	9
7	Ligadura	Masculino	50	Álcool	8	B	9
8	Cianoacrilato	Masculino	59	Álcool	9	B	6
9	Cianoacrilato	Feminino	44	VHB	11	C	18
10	Ligadura	Masculino	45	VHC	10	C	11
11	Cianoacrilato	Masculino	60	VHC	8	B	6
12	Ligadura	Masculino	40	Álcool	14	C	22
13	Cianoacrilato	Masculino	50	Álcool	10	C	9
14	Ligadura	Feminino	53	VHC	11	C	13
15	Ligadura	Masculino	42	VHC + álcool	12	C	11
16	Cianoacrilato	Masculino	54	VHC	13	C	19
17	Ligadura	Masculino	50	VHC + álcool	9	B	11
18	Ligadura	Masculino	60	Desconhecida	11	C	11
19	Ligadura	Feminino	50	Outra	9	B	9
20	Ligadura	Masculino	53	VHC + álcool	13	C	12
21	Ligadura	Masculino	52	Álcool	12	C	14
22	Ligadura	Masculino	55	VHC	12	C	6
23	Ligadura	Masculino	55	Álcool	10	C	11
24	Cianoacrilato	Masculino	52	Álcool	11	C	6
25	Cianoacrilato	Masculino	56	Criptogênica	8	B	11
26	Cianoacrilato	Masculino	42	Álcool	11	C	9
27	Cianoacrilato	Feminino	39	VHB	10	C	9
28	Cianoacrilato	Masculino	39	VHC	12	C	18
29	Ligadura	Feminino	74	VHC	8	B	9
30	Cianoacrilato	Feminino	48	VHC	10	C	6
31	Cianoacrilato	Feminino	63	VHC	12	C	11
32	Ligadura	Masculino	39	Desconhecida	13	C	12
33	Cianoacrilato	Masculino	36	VHC + álcool	12	C	13
34	Cianoacrilato	Masculino	54	Álcool	10	C	11
35	Cianoacrilato	Masculino	59	Álcool	12	C	17
36	Cianoacrilato	Masculino	52	Álcool	12	C	12
37	Ligadura	Feminino	68	VHC	10	C	9
38	Cianoacrilato	Masculino	60	VHB	13	C	11

VHC= vírus da hepatite C; VHB = vírus da hepatite

Paciente	HDA	Ascite	Encefalopatia	β-bloqueador	Plaquetas	AP (%)	RNI
1	Não	Leve	Leve	Não	111000	48	1,6
2	Sim	Leve	Leve	Regular	77000	47	1,7
3	Não	Moderada	Leve	Não	78000	46,2	1,6
4	Sim	Leve	Leve	Não	73000	73	1,2
5	Não	Leve	Não	Não	54000	48,4	1,6
6	Sim	Moderada	Leve	Regular	83000	72,2	1,2
7	Sim	Não	Não	Não	40000	67,7	1,2
8	Sim	Moderada	Não	Não	82000	57,8	1,4
9	Sim	Moderada	Não	Regular	31000	38	2,2
10	Não	Leve	Não	Não	53000	58,2	1,4
11	Não	Leve	Não	Não	36000	50	1,6
12	Não	Moderada	Leve	Não	79000	30,2	2,7
13	Não	Moderada	Leve	Não	101000	88	1,1
14	Sim	Leve	Não	Não	66000	51,4	1,4
15	Não	Não	Leve	Regular	21000	35,8	1,8
16	Não	Moderada	Leve	Não	97000	31,6	2
17	Sim	Leve	Não	Não	21000	60,7	1,3
18	Não	Moderada	Leve	Não	74000	73	1,2
19	Sim	Moderada	Não	Regular	44000	72,3	1,2
20	Não	Moderada	Não	Regular	105000	44	1,6
21	Sim	Moderada	Não	Regular	37000	40,3	1,7
22	Sim	Moderada	Leve	Não	38200	42,9	1,6
23	Não	Leve	Não	Não	78000	58,1	1,3
24	Sim	Moderada	Leve	Regular	150000	61,4	1,3
25	Não	Não	Não	Não	48000	67,9	1,9
26	Sim	Moderada	Leve	Não	192000	79	1,1
27	Sim	Moderada	Não	Não	120000	84,4	1,1
28	Sim	Leve	Não	Não	34000	34,6	2
29	Não	Não	Não	Não	19000	67,5	1,2
30	Sim	Leve	Leve	Regular	52000	48,7	1,5
31	Sim	Leve	Não	Não	67000	35,1	1,9
32	Não	Moderada	Não	Não	54000	38,3	1,7
33	Sim	Leve	Não	Regular	69000	37,5	1,8
34	Não	Leve	Não	Não	22000	52,4	1,4
35	Não	Moderada	Não	Não	129000	49,1	1,5
36	Não	Moderada	Não	Não	59000	56,3	1,4
37	Sim	Leve	Não	Não	60000	56,9	1,4
38	Não	Leve	Leve	Não	60000	45	1,5

HDA = hemorragia digestiva alta; AP = atividade de protrombina



Paciente	Bilirrubina (mg / dL)	Creatinina (mg / dL)	Varizes	"Red Spots"	Variz Gástrica	Gastropatia
1	4,8	2,7	M1F3	Sim	GOV 2	Não
2	2,11	2,5	G1M1F2	Sim	Não	Leve
3	3,4	3,1	M4	Sim	Não	Leve
4	2,2	3,3	M4	Sim	Não	Intensa
5	3	2,3	M1F3	Sim	Não	Leve
6	2,6	3	M2F2	Sim	Não	Intensa
7	2,8	3	M4	Sim	Não	Intensa
8	1,8	2,8	G3M1	Sim	Não	Intensa
9	3,58	2,8	G3M1	Sim	Não	Intensa
10	3,5	2,9	M2F2	Sim	Não	Intensa
11	1	3,2	G4	Sim	GOV 2	Intensa
12	8,1	2,6	G1M3	Sim	Não	Intensa
13	2	3,4	G1M2F1	Sim	Não	Leve
14	8,9	2,7	M3F1	Sim	GOV 2	Intensa
15	3,1	2,1	G2M2	Sim	Não	Leve
16	4,1	2,8	M3F1	Sim	Não	Intensa
17	3,4	3,8	G1M2F1	Sim	Não	Intensa
18	3,3	3,8	G2M2	Sim	GOV 2	Intensa
19	2	3,6	G1M2F1	Sim	Não	Intensa
20	4,8	1,8	G2M2	Sim	Não	Leve
21	7,1	3,1	G2M1F1	Sim	Não	Leve
22	1,6	1,5	M3F1	Sim	Não	Intensa
23	3,6	2,9	M3F1	Sim	Não	Intensa
24	1,6	2,2	G1F3	Sim	Não	Leve
25	3,2	4,1	M4	Sim	Não	Intensa
26	2,1	2,3	M1F3	Sim	Não	Intensa
27	2,7	2,4	M1	Sim	Não	Leve
28	3,23	2,4	M3F1	Sim	Não	Intensa
29	2,5	3,4	G1M2F1	Sim	Não	Não
30	1,9	3,2	M2F2	Sim	Não	Intensa
31	3,7	2,4	G1M3	Sim	Não	Leve
32	4,7	2,1	M3F1	Sim	Não	Intensa
33	6	2,4	G1M2F1	Sim	Não	Intensa
34	3,3	3,5	G2M2	Sim	Não	Intensa
35	17,6	3,1	M3F1	Sim	Não	Intensa
36	4,6	2,5	G1M2F1	Sim	Não	Intensa
37	2,5	2,5	M4	Sim	Não	Leve
38	3,6	2,2	M4	Sim	Não	Intensa

Paciente	Hemocultura 1	Hemocultura 2	Hemocultura 3	Hemocultura 4	Hemocultura 5
1	Negativa	*	*	*	*
2	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
3	Negativa	Negativa	*	*	*
4	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
5	Negativa	Negativa	*	*	*
6	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	*
7	Negativa	Negativa	*	*	*
8	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	*
9	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
10	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
11	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
12	Positiva	Negativa	*	*	*
13	Negativa	Negativa	*	*	*
14	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
15	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
16	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	*
17	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
18	Negativa	*	*	*	*
19	Negativa	Negativa	*	*	*
20	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
21	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	*
22	Positiva	Negativa	Negativa	*	*
23	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	*
24	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	*
25	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
26	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
27	Negativa	*	*	*	*
28	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
29	Negativa	Negativa	*	*	*
30	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
31	Negativa	*	*	*	*
32	Negativa	Negativa	Negativa	Positiva	Negativa
33	Negativa	Negativa	*	*	*
34	Negativa	Negativa	*	*	*
35	Negativa	Negativa	*	*	*
36	Negativa	Negativa	*	*	*
37	Negativa	Negativa	Negativa	*	*
38	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	*

\* = não se aplica

Paciente	Hemocultura 6	Hemocultura 7	Erradicação	Sessões	Tempo (dias)
1	*	*	Sim	1	14
2	Negativa	*	Sim	6	150
3	*	*	Sim	2	43
4	*	*	Sim	3	54
5	*	*	Sim	2	42
6	*	*	Sim	4	82
7	*	*	Sim	2	39
8	*	*	Sim	4	56
9	*	*	Sim	5	119
10	*	*	Sim	3	53
11	*	*	Não	*	*
12	*	*	Sim	2	42
13	*	*	Não	*	*
14	*	*	Sim	3	103
15	*	*	Sim	3	57
16	*	*	Sim	4	57
17	*	*	Sim	3	65
18	*	*	Não	*	*
19	*	*	Sim	2	42
20	*	*	Sim	5	120
21	*	*	Sim	4	137
22	*	*	Sim	3	68
23	*	*	Sim	4	100
24	*	*	Sim	4	131
25	*	*	Sim	3	68
26	*	*	Sim	2	57
27	*	*	Sim	1	14
28	*	*	Sim	5	85
29	*	*	Sim	2	48
30	*	*	Sim	3	43
31	*	*	Não	*	*
32	Negativa	Negativa	Não	*	*
33	*	*	Sim	2	29
34	*	*	Sim	2	22
35	*	*	Sim	2	28
36	*	*	Não	*	*
37	*	*	Sim	4	112
38	*	*	Sim	4	87

\* = não se aplica

Paciente	Ampolas cianoacrilato	Anéis	EE	Volume Esclerosante (ml)	Complicação Menor	Tipo de Complicação Menor
1	1	*	Não	*	Sim	Dor+disfagia
2	*	30	Sim	6	Sim	Dor+disfagia
3	*	10	Não	*	Não	Não
4	*	13	Sim	2	Não	Não
5	*	8	Não	*	Não	Não
6	*	19	Não	*	Não	Não
7	*	14	Não	*	Não	Não
8	4	*	Sim	18	Não	Não
9	4	*	Sim	18	Sim	Dor+disfagia
10	*	5	Sim	13	Não	Não
11	*	*	*	*	Sim	Dor+disfagia
12	*	11	Não	*	Não	Não
13	*	*	*	*	Não	Não
14	*	14	Não	*	Não	Não
15	*	17	Sim	5	Sim	Dor+disfagia
16	4	*	Sim	20	Sim	Dor+disfagia
17	*	14	Não	*	Não	Não
18	*	*	*	*	Não	Não
19	*	12	Não	*	Não	Não
20	*	19	Não	*	Não	Não
21	*	19	Não	*	Não	Não
22	*	12	Não	*	Não	Não
23	*	15	Não	*	Não	Não
24	2	*	Sim	36	Sim	Dor+disfagia
25	4	*	Sim	6	Sim	Febre transitória
26	1	*	Sim	20	Sim	Dor+disfagia
27	1	*	Não	*	Não	Não
28	3	*	Sim	19	Sim	Dor+disfagia+febre
29	*	10	Não	*	Não	Não
30	2	*	Sim	20	Sim	Dor+disfagia
31	*	*	*	*	Sim	Dor+disfagia
32	*	*	*	*	Sim	Úlcera esofágica
33	4	*	Não	*	Não	Dor+disfagia+febre
34	4	*	Não	*	Sim	Dor+disfagia
35	3	*	Sim	8	Sim	Dor+disfagia
36	*	*	*	*	Não	Não
37	*	16	Sim	20	Sim	Sang. no procedimento
38	4	*	Sim	36	Não	Não

\* = não se aplica; EE = escleroterapia endoscópica; sang. = sangramento

Paciente	Complicação Maior	Tipo de Complicação Maior	Sangramento até Erradicação	Tempo Livre Sangramento(dias)
1	Não	Não	Não	55
2	Não	Não	Não	759
3	Não	Não	Não	69
4	Não	Não	Não	623
5	Não	Não	Não	694
6	Não	Não	Não	150
7	Não	Não	Não	520
8	Sim	Sang. por úlcera esofág.	Sim	33
9	Não	Não	Não	560
10	Não	Não	Não	536
11	Não	Não	Sim	103
12	Não	Não	Não	410
13	Não	Não	Sim	33
14	Não	Não	Não	162
15	Não	Não	Não	233
16	Não	Não	Não	245
17	Não	Não	Não	310
18	Não	Não	Sim	6
19	Sim	Estenose esofágica	Não	511
20	Não	Não	Não	116
21	Não	Não	Não	349
22	Não	Não	Não	466
23	Não	Não	Não	511
24	Sim	Embolização cianoacril.	Não	148
25	Não	Não	Não	396
26	Não	Não	Não	322
27	Não	Não	Não	462
28	Não	Não	Não	410
29	Não	Não	Não	400
30	Não	Não	Não	385
31	Sim	Sang. por úlcera esofág.	Sim	4
32	Não	Não	Não	371
33	Não	Não	Não	403
34	Não	Não	Não	431
35	Não	Não	Não	371
36	Não	Não	Não	288
37	Não	Não	Não	299
38	Não	Não	Não	175

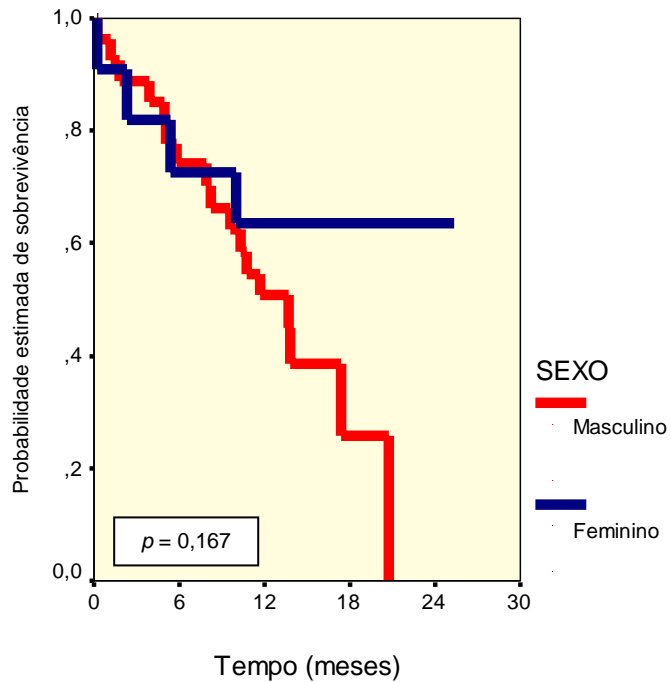
Sang. = sangramento; esofág. = esofágica; cianoacril. = cianoacrilato

Paciente	Óbito por Complicação	Acomp. até Erradic. (dias)	Recidiva (dias)	Acomp. Total (dias)	Mortalidade	Desfecho
1	Não	24	Não	55	óbito	Óbito
2	Não	179	Sim	759	não óbito	Acomp.
3	Não	27	Não	69	óbito	Óbito
4	Não	136	Sim	623	óbito	Óbito
5	Não	652	Não	694	não óbito	Acomp.
6	Não	69	Não	150	óbito	Óbito
7	Não	357	Sim	520	óbito	Óbito
8	Não	227	Sim	415	óbito	Óbito
9	Não	187	Sim	560	não óbito	Acomp.
10	Não	484	Não	536	não óbito	Acomp.
11	Não	*	*	237	óbito	Óbito
12	Não	368	Não	410	óbito	Óbito
13	Não	*	*	36	óbito	Óbito
14	Não	62	Não	162	óbito	Óbito
15	Não	177	Não	233	não óbito	Tx. hepático
16	Não	189	Não	245	óbito	Óbito
17	Não	184	Sim	310	óbito	Óbito
18	Não	*	*	6	óbito	Óbito
19	Não	431	Sim	511	não óbito	Acomp.
20	Não	2	Não	116	óbito	Óbito
21	Não	212	Não	349	óbito	Óbito
22	Não	392	Sim	466	não óbito	Acomp.
23	Não	409	Não	511	não óbito	Acomp.
24	Sim	18	Não	148	óbito	Óbito
25	Não	262	Sim	396	não óbito	Acomp.
26	Não	262	Não	322	óbito	Óbito
27	Não	136	Sim	462	não óbito	Acomp.
28	Não	210	Sim	410	não óbito	Acomp.
29	Não	357	Não	400	não óbito	Acomp.
30	Não	98	Sim	385	não óbito	Acomp.
31	Sim	*	*	5	óbito	Óbito
32	Não	*	*	371	não óbito	Falha terap.
33	Não	252	Sim	403	não óbito	Acomp.
34	Não	410	Não	431	não óbito	Acomp.
35	Não	110	Sim	371	não óbito	Acomp.
36	Não	*	*	288	óbito	Falha terap.
37	Não	201	Não	299	óbito	Óbito
38	Não	88	Não	175	óbito	Óbito

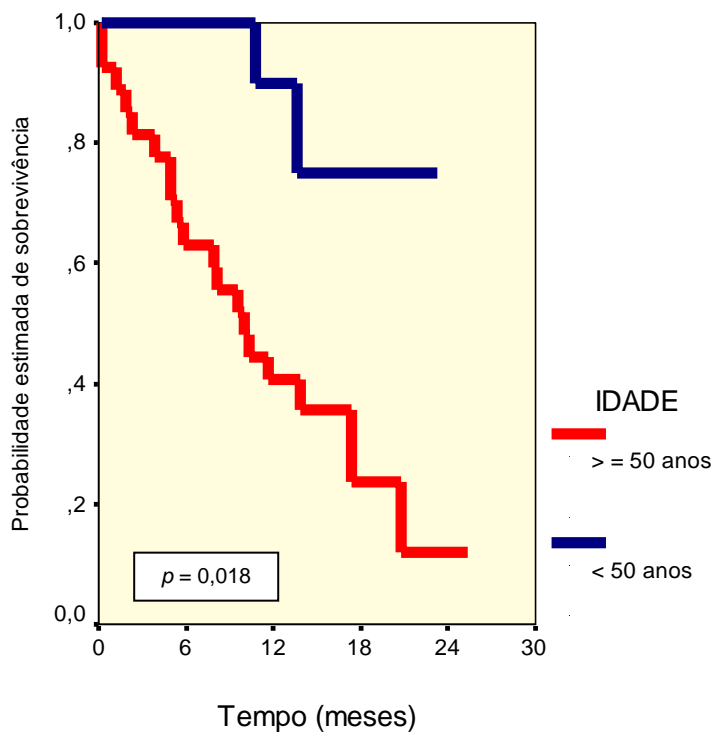
\* = não se aplica; acomp. = acompanhamento; erradic. = erradicação; tx = transplante; terap. = terapêutica

## Apêndice A1 – Curvas de Kaplan-Meier (evento: mortalidade)

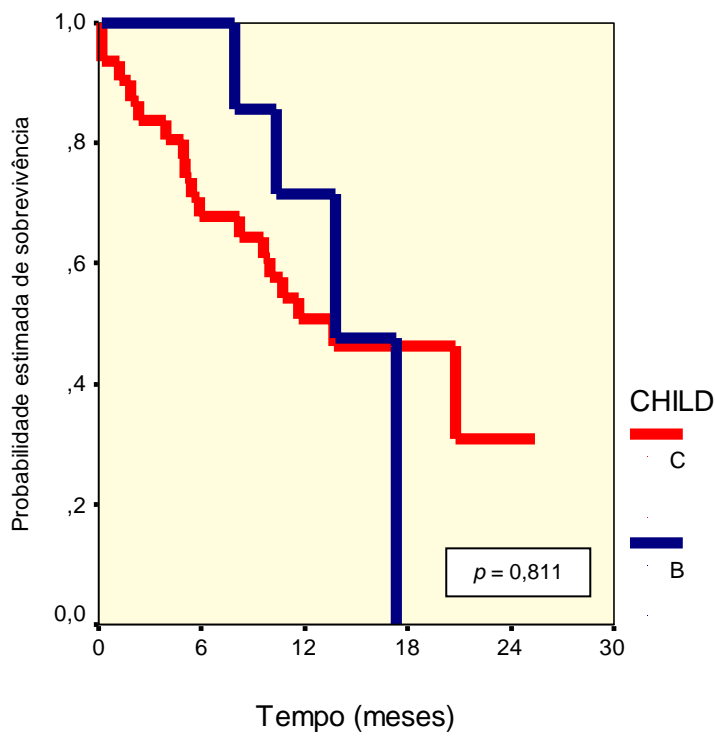
## A1.1. Curvas de Kaplan-Meier segundo o gênero



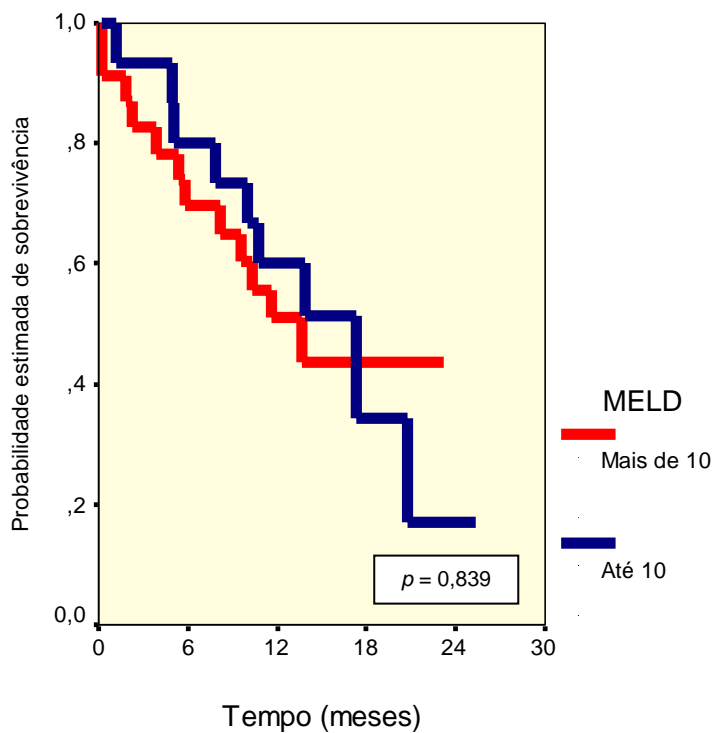
## A1.2. Curvas de Kaplan-Meier segundo a idade



### A1.3. Curvas de Kaplan-Meier segundo a classificação de Child-Pugh

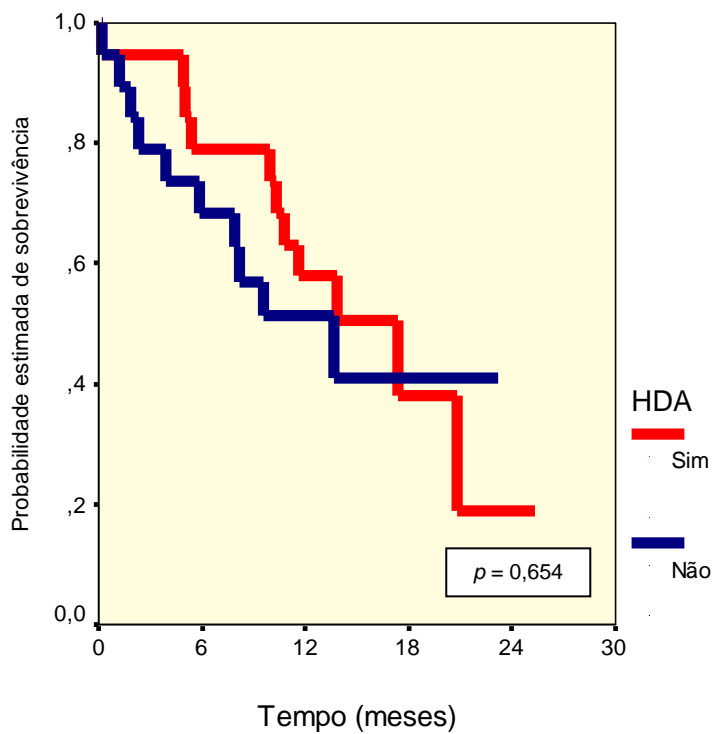


### A1.4. Curvas de Kaplan-Meier segundo o MELD



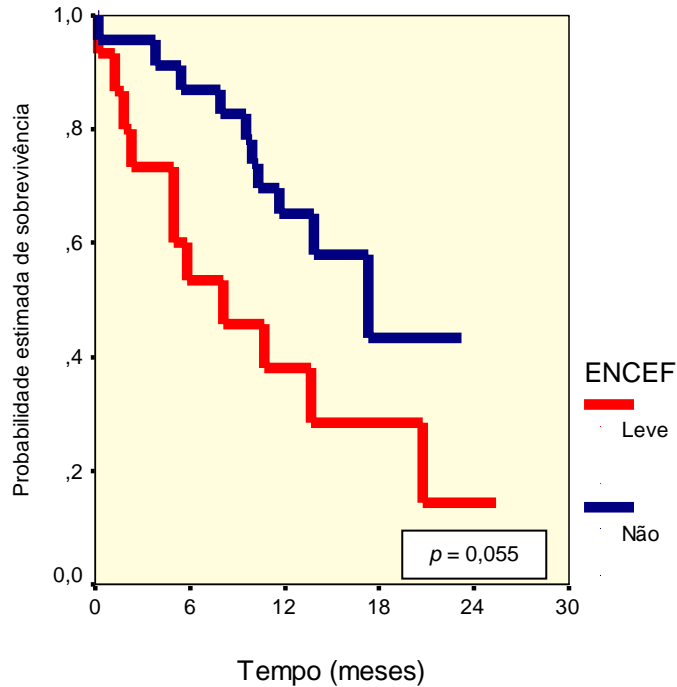


### A1.5. Curvas de Kaplan-Meier segundo o antecedente de HDA



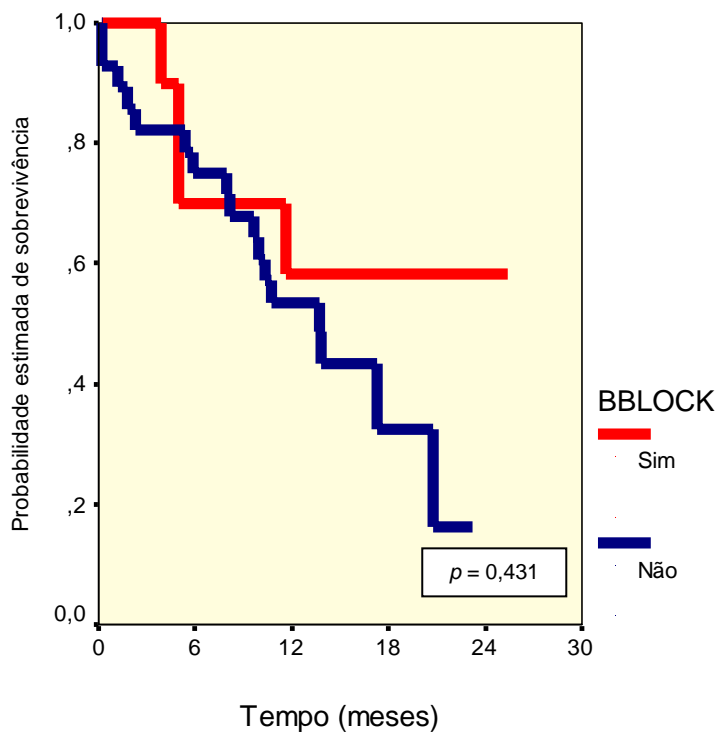
HDA = hemorragia digestiva alta

### A1.6. Curvas de Kaplan-Meier segundo a presença de encefalopatia hepática



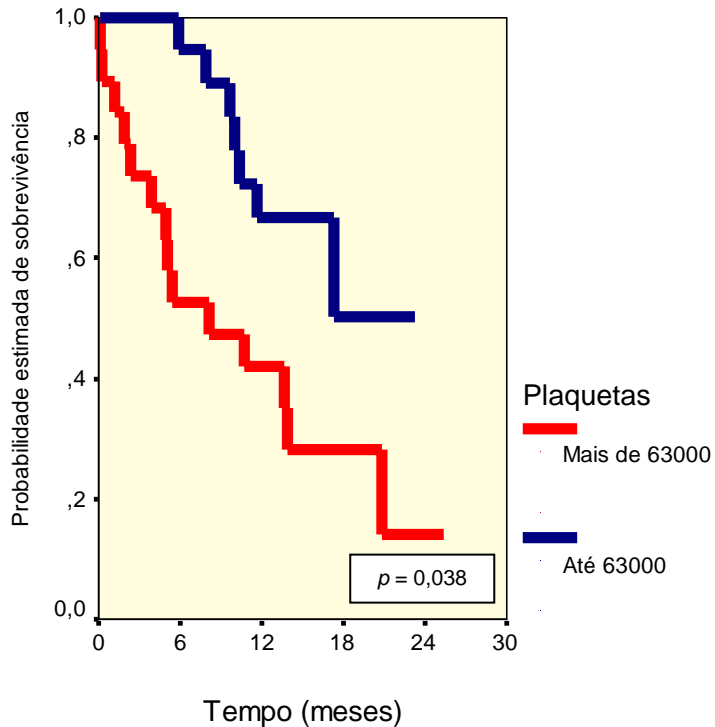
ENCEF = encefalopatia hepática

### A1.7. Curvas de Kaplan-Meier segundo o uso de beta-bloqueador

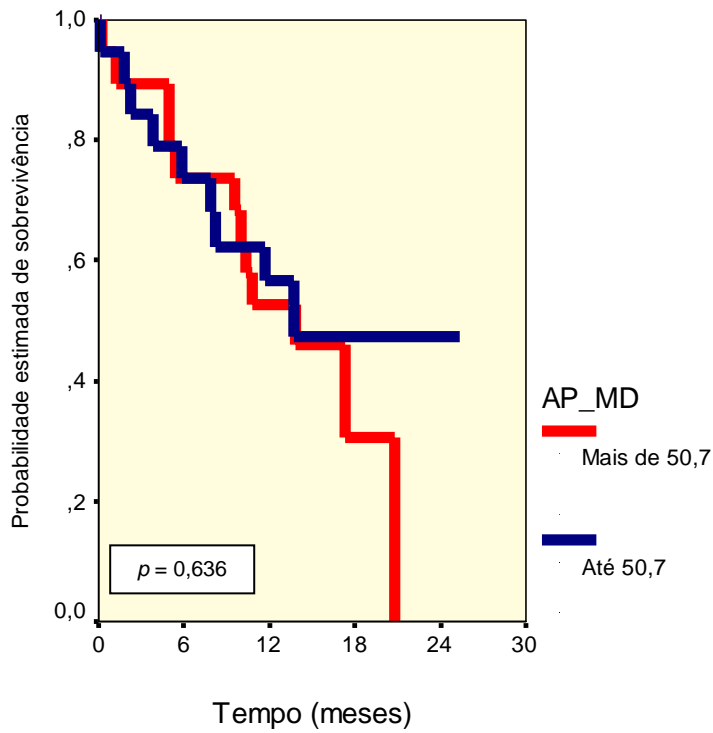


BBLOCK = beta-bloqueador

### A1.8. Curvas de Kaplan-Meier segundo a contagem de plaquetas

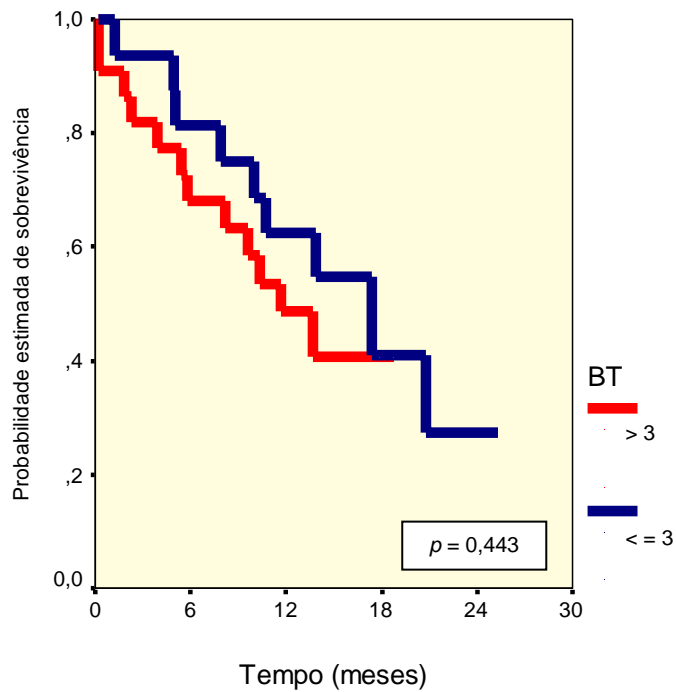


### A1.9. Curvas de Kaplan-Meier segundo a atividade de protrombina



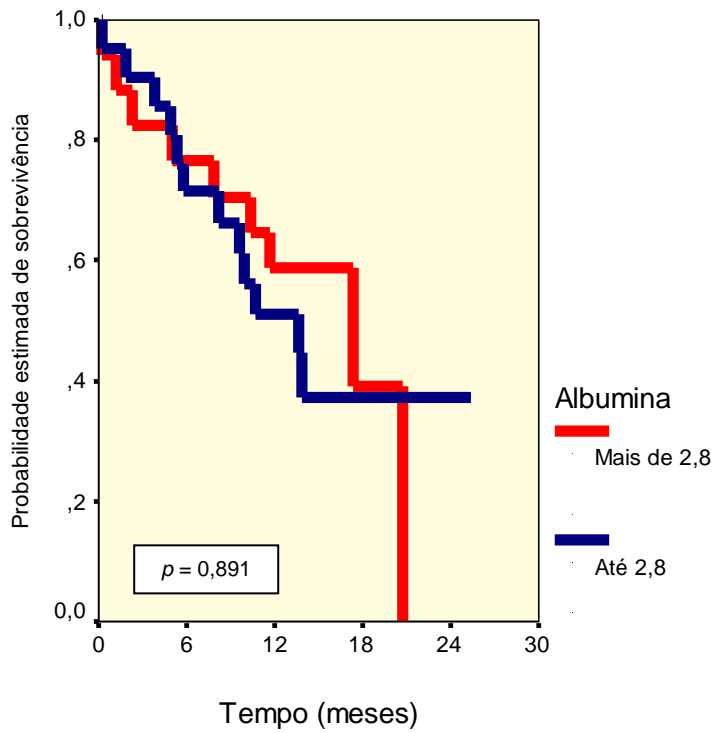
AP = atividade de protrombina

### A1.10. Curvas de Kaplan-Meier segundo a dosagem de bilirrubina total

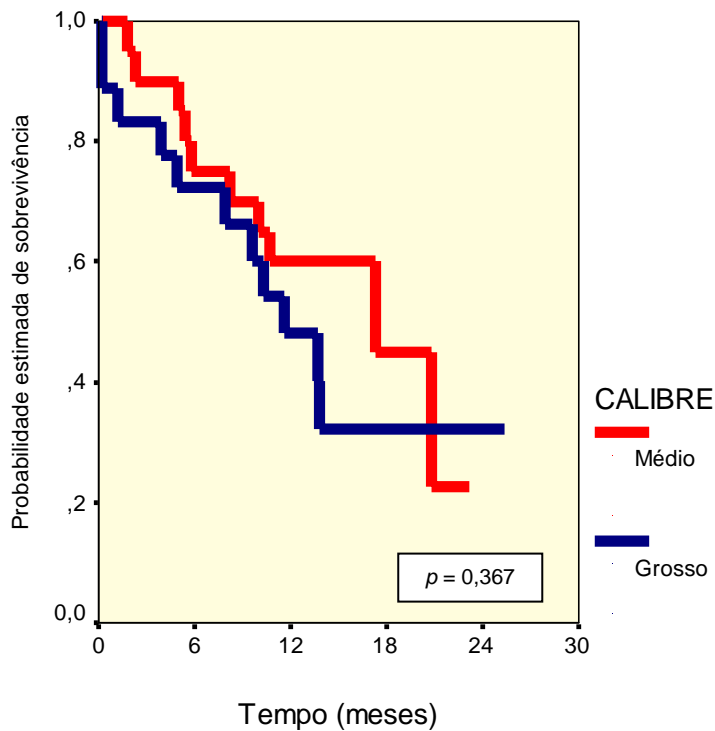


BT = bilirruina total

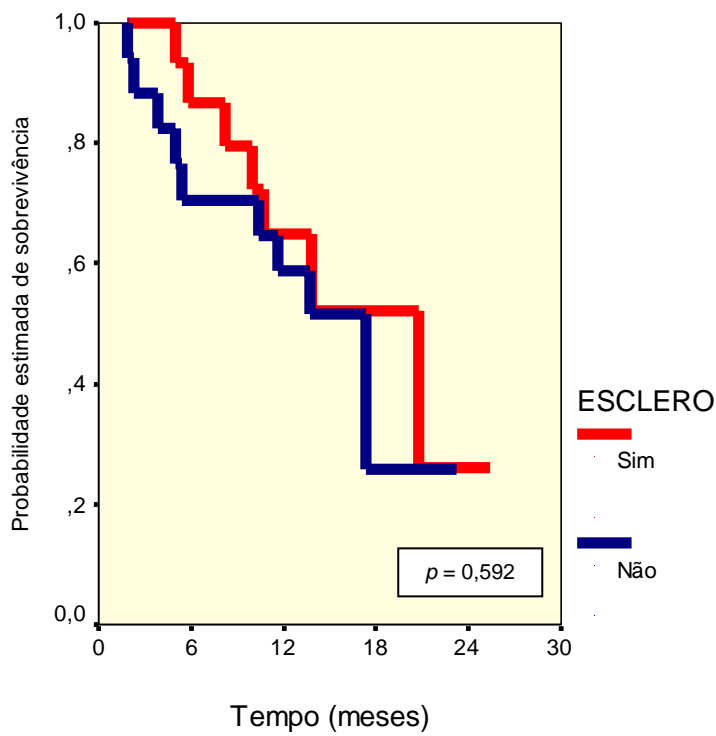
### A1.11. Curvas de Kaplan-Meier segundo a dosagem de albumina



### A1.12. Curvas de Kaplan-Meier segundo o calibre das varizes esofágicas



### A1.13. Curvas de Kaplan-Meier segundo a necessidade de escleroterapia



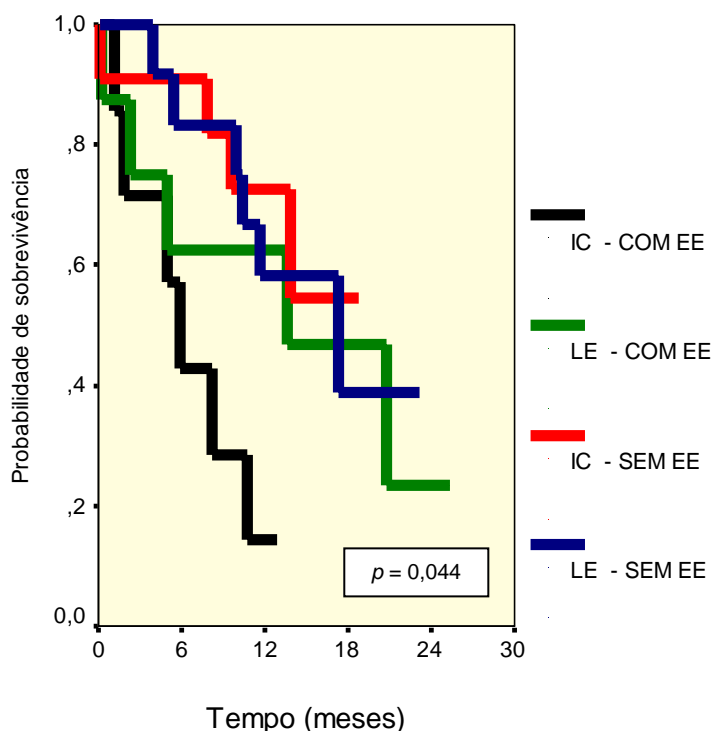
ESCLERO = escleroterapia

**Apêndice A2 – Resultados da regressão de Cox simples (abordagem univariada)  
para o evento mortalidade**

	I.C. (95%)			<i>p</i>
	R.R.	L.I.	L.S.	
<b>Grupo (IC x LE)</b>	1,33	0,55	3,24	0,5251
<b>Gênero masculino</b>	2,18	0,72	6,63	0,1675
<b>Idade (anos)</b>	1,05	1,01	1,10	0,0180
<b>CHILD (C vs. B)</b>	1,14	0,38	3,42	0,8117
<b>MELD (&gt; 10)</b>	1,09	0,46	2,62	0,8398
<b>HDA</b>	0,82	0,35	1,95	0,6549
<b>Encefalopatia hepática</b>	2,34	0,98	5,60	0,0552
<b>Beta-bloqueador</b>	0,65	0,22	1,92	0,4319
<b>Plaquetas (10000)</b>	1,11	1,01	1,22	0,0382
<b>Atividade de protrombina</b>	1,01	0,98	1,04	0,6365
<b>BT &gt; 3</b>	1,42	0,58	3,52	0,4431
<b>Albumina</b>	1,06	0,48	2,30	0,8917
<b>VE de grosso calibre</b>	1,48	0,63	3,50	0,3674
<b>Escleroterapia</b>	0,76	0,28	2,06	0,5921

I.C. = intervalo de confiança; RR = razão de riscos estimada; L.I = limite inferior, L.S. = limite superior; IC = injeção de cianoacrilato; LE = ligadura elástica; HDA = hemorragia digestiva alta  
BT = bilirrubina total; VE = varizes de esôfago

**Apêndice B1 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida segundo grupo e presença de encefalopatia hepática**



EE = encefalopatia hepática

**Apêndice B2 – Mortalidade nos dois grupos segundo a presença de encefalopatia hepática**

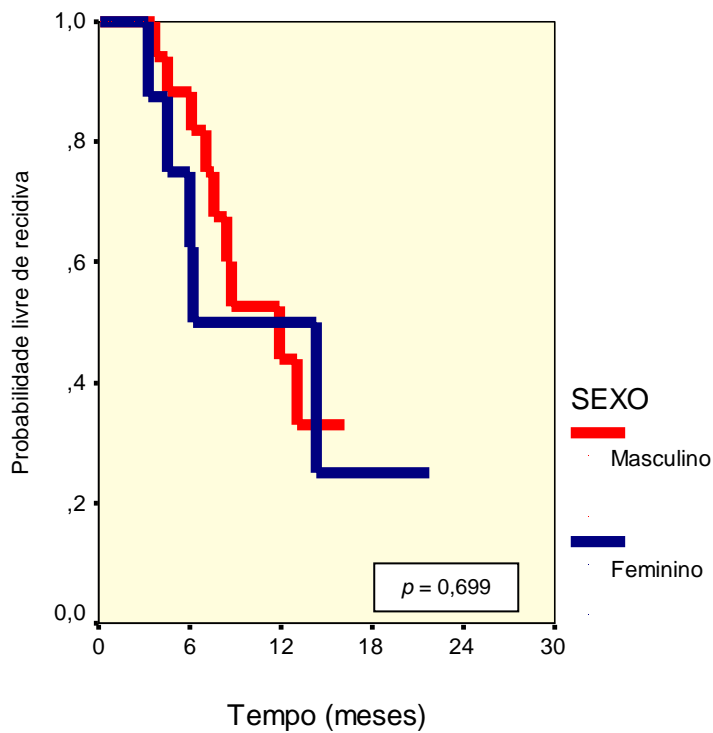
Grupo	Mortalidade (n)	Tempo médio de sobrevida (em meses)*	I.C. (95%)	p**
LE sem EH (n=12)	6	15,8	[ 11,6 ; 20,0 ]	0,0443
IC sem EH (n=11)	4	14,3	[ 10,7 ; 17,9 ]	
LE com EH (n=8)	5	13,9	[ 7,1 ; 20,7 ]	
IC com EH (n=7)	6	6,5	[ 3,5 ; 9,5 ]	

LE = ligadura elástica; IC = injeção de cianoacrilato; EH = encefalopatia hepática; \*estimado pelo método de Kaplan-Meier; \*\*teste de log-rank

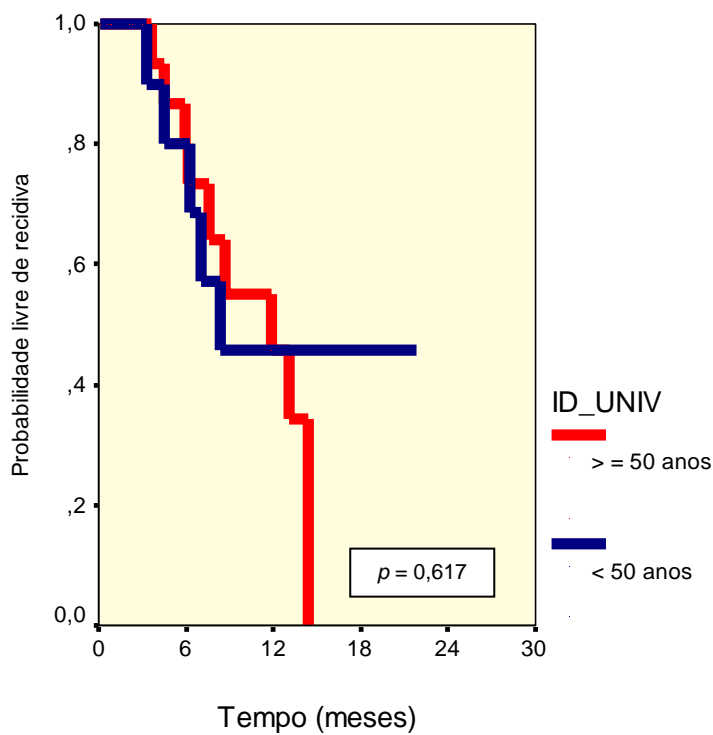
---

## Apêndice C1 – Curvas de Kaplan-Meier (evento: recidiva)

### C1.1. Curvas de Kaplan-Meier segundo o gênero



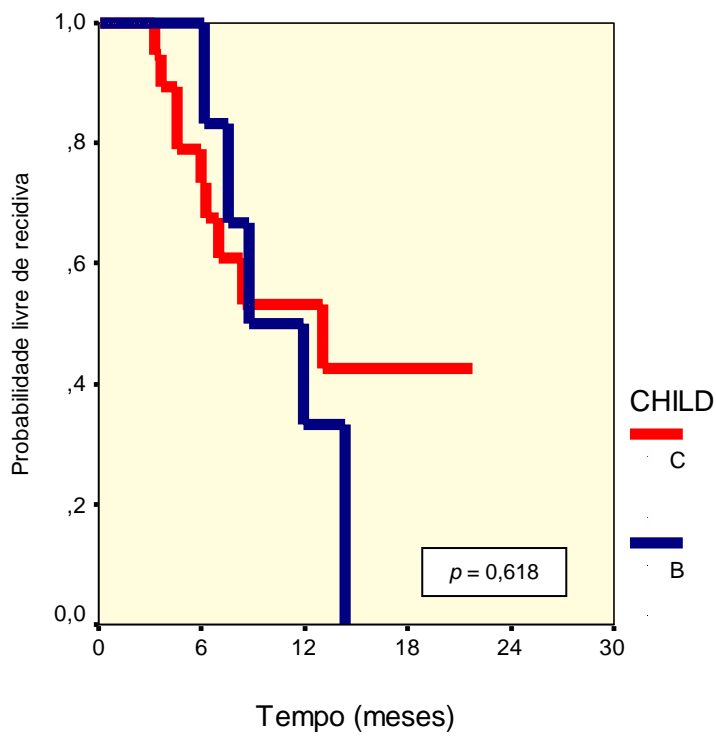
### C1.2. Curvas de Kaplan-Meier segundo a idade



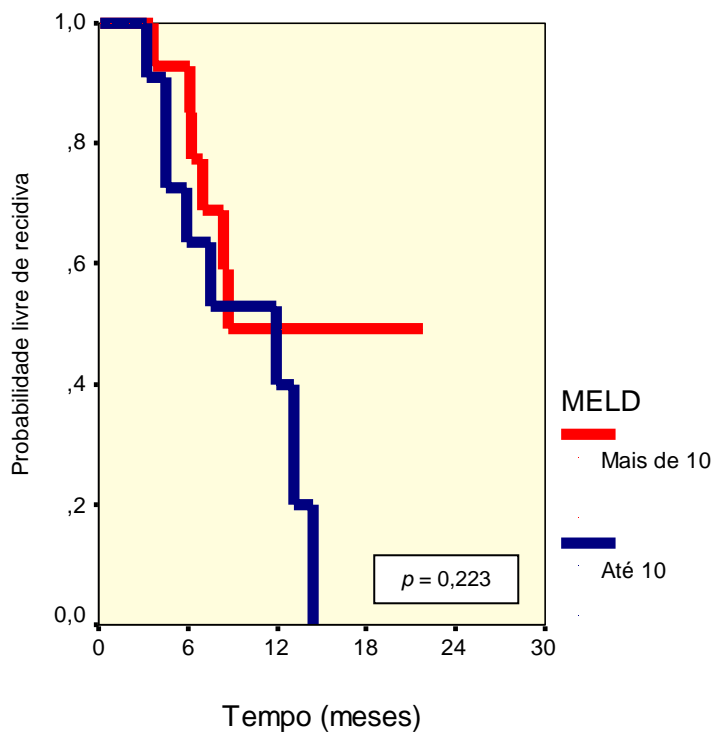
ID\_UNIV = idade



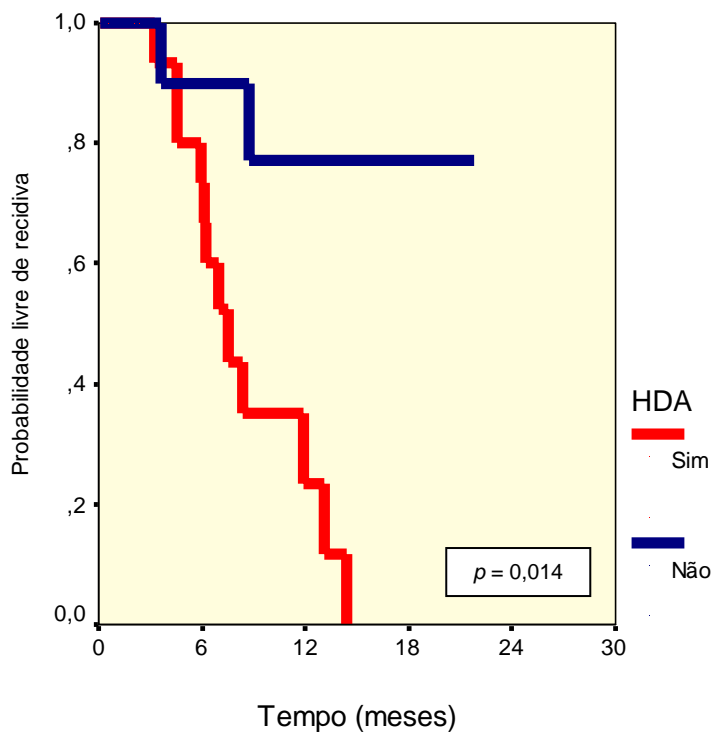
### C1.3. Curvas de Kaplan-Meier segundo a classificação de Child-Pugh



### C1.4. Curvas de Kaplan-Meier segundo o MELD

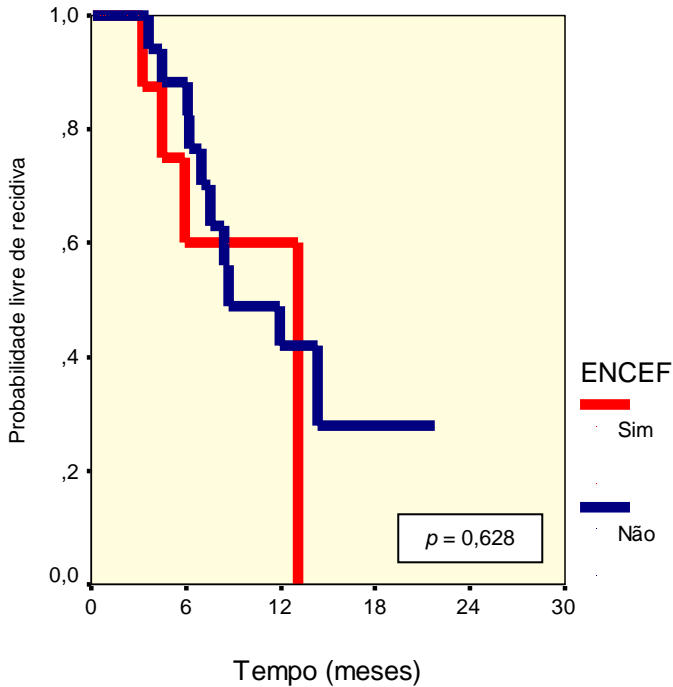


### C1.5. Curvas de Kaplan-Meier segundo o antecedente de HDA



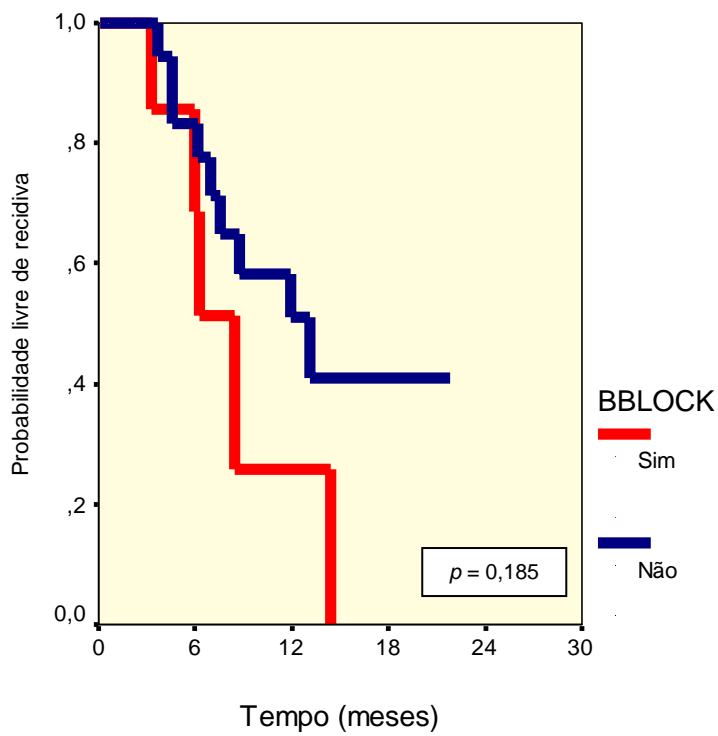
HDA = hemorragia digestiva alta

### C1.6. Curvas de Kaplan-Meier segundo a presença de encefalopatia hepática



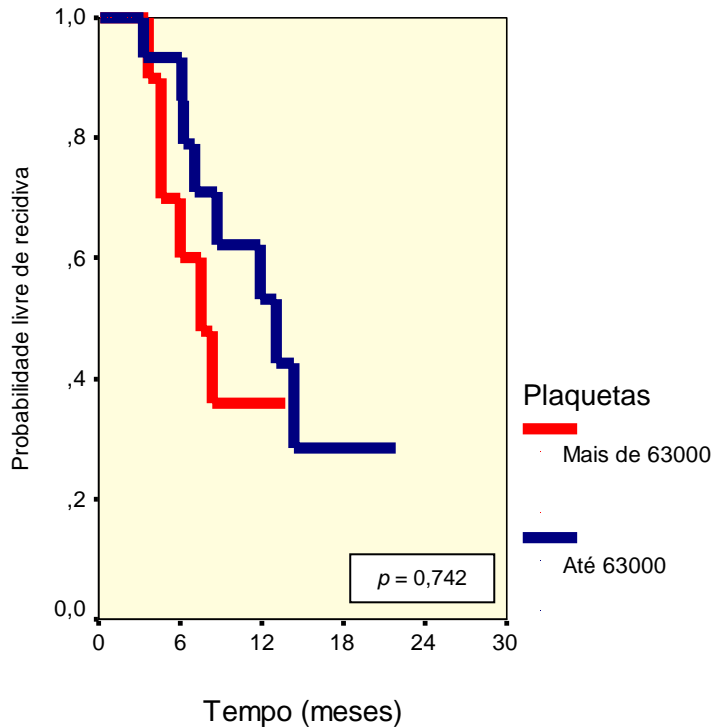
ENCEF = encefalopatia hepática

### C1.7. Curvas de Kaplan-Meier segundo o uso de beta-bloqueador

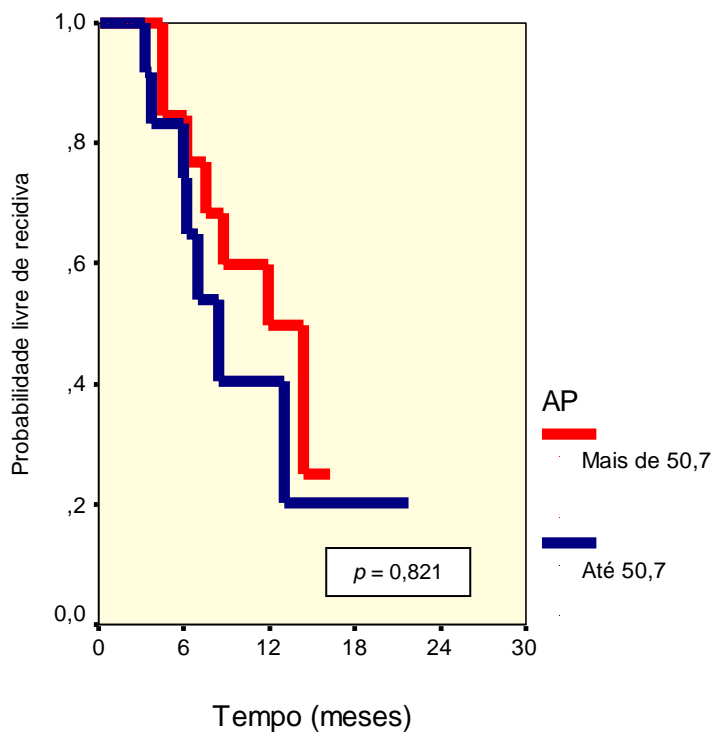


BBLOCK = beta-bloqueador

### C1.8. Curvas de Kaplan-Meier segundo a contagem de plaquetas

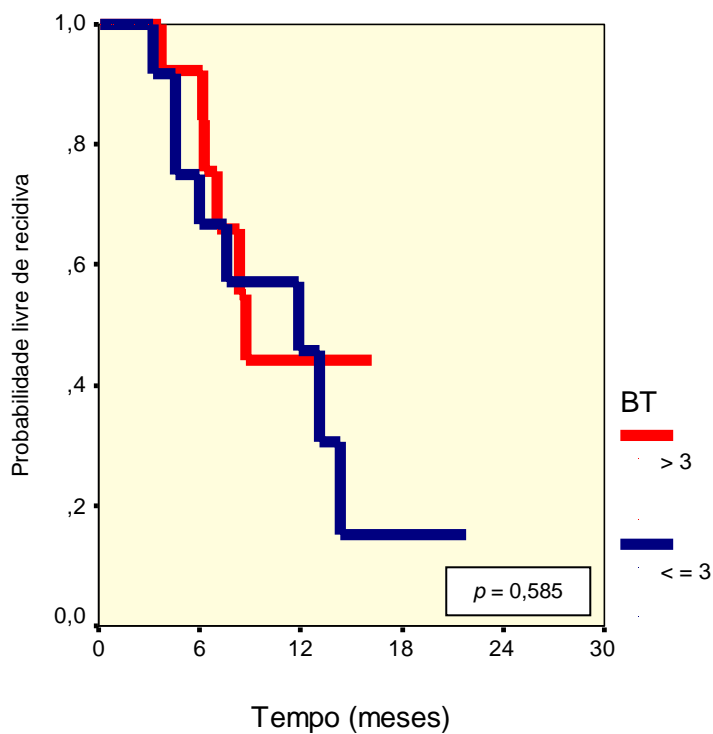


### C1.9. Curvas de Kaplan-Meier segundo a atividade de protrombina



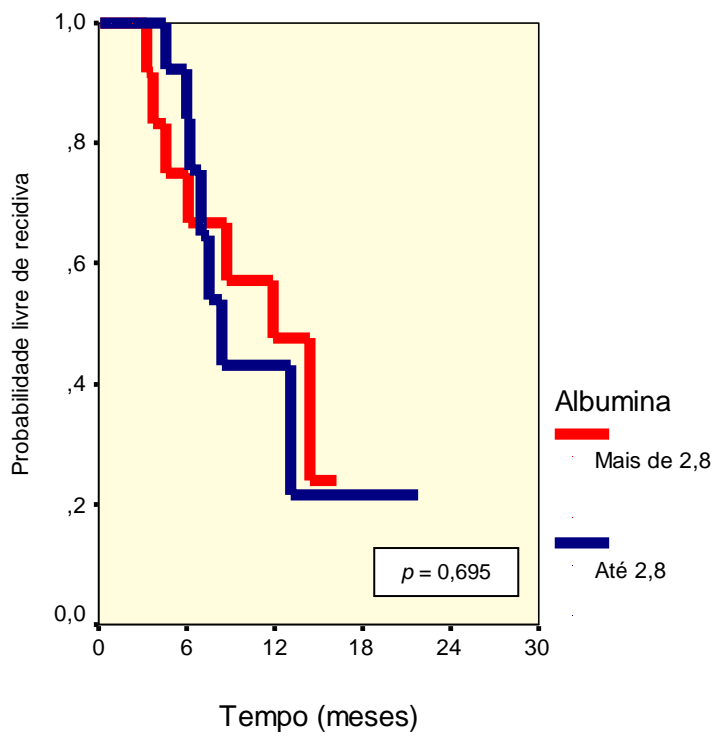
AP = atividade de protrombina

### C1.10. Curvas de Kaplan-Meier segundo a dosagem de bilirrubina total

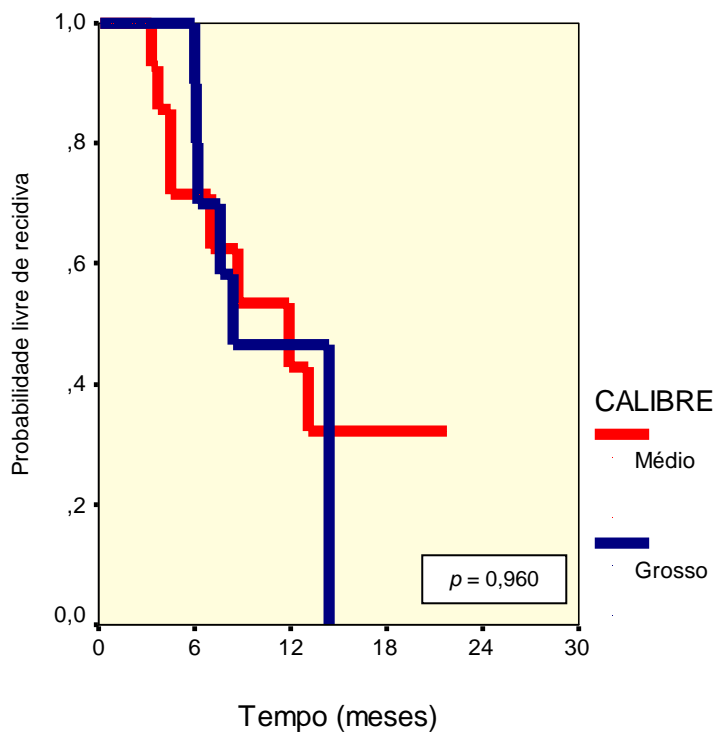


BT = bilirrubina total

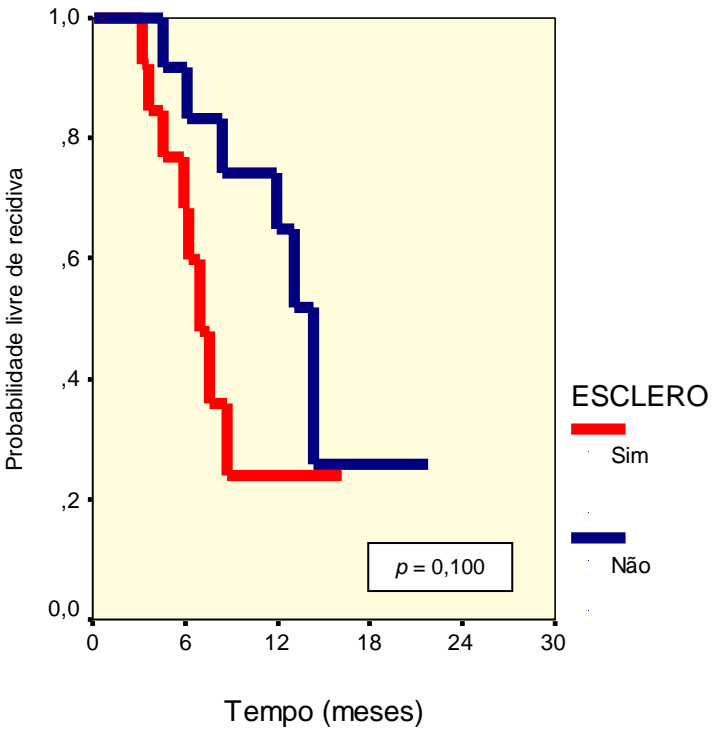
### C1.11. Curvas de Kaplan-Meier segundo a dosagem de albumina



### C1.12. Curvas de Kaplan-Meier segundo o calibre das varizes esofágicas



C1.13. Curvas de Kaplan-Meier segundo a necessidade de escleroterapia



ESCLERO = escleroterapia

**Apêndice C2 – Resultados da regressão de Cox simples (abordagem univariada) para o evento recidiva**

	I.C. (95%)			
	R.R.	L.I.	L.S.	p
<b>Grupo (IC x LE)</b>	3,15	0,99	10,05	0,0520
<b>Gênero masculino</b>	0,80	0,26	2,46	0,6995
<b>Idade (anos)</b>	1,01	0,97	1,06	0,6172
<b>CHILD (C vs. B)</b>	0,76	0,25	2,28	0,6189
<b>MELD (&gt; 10)</b>	0,52	0,18	1,50	0,2234
<b>HDA</b>	6,66	1,46	30,38	0,0143
<b>Encefalopatia hepática</b>	1,34	0,41	4,38	0,6281
<b>Beta-bloqueador</b>	2,12	0,70	6,47	0,1850
<b>Plaquetas (10000)</b>	1,02	0,90	1,17	0,7425
<b>Atividade de protrombina</b>	1,00	0,97	1,04	0,8218
<b>BT &gt; 3</b>	0,74	0,26	2,16	0,5854
<b>Albumina</b>	1,19	0,50	2,79	0,6959
<b>VE de grosso calibre</b>	0,97	0,34	2,82	0,9600
<b>Escleroterapia</b>	2,53	0,84	7,64	0,1008

I.C. = intervalo de confiança; RR = razão de riscos estimada; L.I = limite inferior, L.S. = limite superior; IC

= injeção de cianoacrilato; LE = ligadura elástica; HDA = hemorragia digestiva alta

BT = bilirrubina total; VE = varizes de esôfago

---

## X – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43(1):167-76.
2. Park DK, Um SH, Lee JW, Lee JB, Kim YS, Park CH, et al. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(9):1042-51.
3. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988;319(15):983-9.
4. de Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21(1):85-101.
5. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med* 1992;117(1):59-70.
6. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11(2):243-56.
7. Luketic VA, Sanyal AJ. Esophageal varices. I. Clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29(2):337-85.
8. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22(1):332-54.
9. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19(4):475-505.



- 
10. Laine L. Upper gastrointestinal tract hemorrhage. *West J Med* 1991;155(3):274-9.
  11. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981;80(4):800-9.
  12. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40(3):652-9.
  13. Chang YW. Indication of Treatment for Esophageal Varices: Who and When? *Digestive Endoscopy* 2006;18:10-15.
  14. de Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999;19(4):439-55.
  15. Tait IS, Krige JE, Terblanche J. Endoscopic band ligation of oesophageal varices. *Br J Surg* 1999;86(4):437-46.
  16. Van Stiegmann G, Cambre T, Sun JH. A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastrointest Endosc* 1986;32(3):230-3.
  17. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123(4):280-7.
  18. Heresbach D, Jacquelinet C, Nouel O, Chaperon J, Bretagne JF, Gosselin M. [Sclerotherapy versus ligation in hemorrhage caused by rupture of esophageal varices. Direct meta-analysis of randomized trials]. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19(11):914-20.
  19. Qureshi W, Adler DG, Davila R, Egan J, Hirota W, Leighton J, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointest Endosc* 2005;62(5):651-5.

- 
20. de la Pena J, Rivero M, Sanchez E, Fabrega E, Crespo J, Pons-Romero F. Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1999;49(4 Pt 1):417-23.
  21. Baroncini D, Milandri GL, Borioni D, Piemontese A, Cennamo V, Billi P, et al. A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997;29(4):235-40.
  22. Mishin I, Dolghii A. Early spontaneous slippage of rubber bands with fatal bleeding: a rare complication of endoscopic variceal ligation. *Endoscopy* 2005;37(3):275-6.
  23. Lopes CV, Pereira-Lima JC, Pereira-Lima LF, Hornos AP, Marques DL, Cassal AP, et al. The efficacy of endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients according to the hepatocellular function. *Hepatogastroenterology* 2004;51(55):195-200.
  24. Van Vlierberghe H, De Vos M, Hautekeete M, Elewaut A. Severe bleeding following endoscopic variceal ligation: should EVL be avoided in Child C patients? *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62(2):175-7.
  25. Sakai P. Is endoscopic band ligation of esophageal varices contra-indicated in Child-Pugh C patients? *Endoscopy* 1994(26):511-2.
  26. Petersen B, Barkun A, Carpenter S, Chotiprasidhi P, Chuttani R, Silverman W, et al. Tissue adhesives and fibrin glues. *Gastrointest Endosc* 2004;60(3):327-33.
  27. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345(23):1683-8.
  28. Shah VH, Kamath PS. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. In: Feldman M FL, Brandt LJ, editor. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver*

---

Disease - Pathophysiology, Diagnosis, Management. 8th ed. Philadelphia; 2006. p. 1899-1934.

29. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;345(9):669-81.
30. Kitano S, Terblanche J, Kahn D, Bornman PC. Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. *Br J Surg* 1986;73(7):525-31.
31. Spence RA. The venous anatomy of the lower oesophagus in normal subjects and in patients with varices: an image analysis study. *Br J Surg* 1984;71(10):739-44.
32. Adler M, Bourgeois N, Delhaye M, Deviere J, Gay F, Gelin M, et al. Endoscopic treatment of esophagogastric varices. *Acta Gastroenterol Belg* 1992;55(3):251-9.
33. Helmy A, Hayes PC. Review article: current endoscopic therapeutic options in the management of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(5):575-94.
34. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986;6(4):318-31.
35. Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11(2):203-19.
36. Siqueira ES, Rohr MR, Libera ED, Castro RR, Ferrari AP. Band ligation or sclerotherapy as endoscopic treatment for oesophageal varices in schistosomotic patients: results of a randomized study. *HPB Surg* 1998;11(1):27-32.
37. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):141-56.
38. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5(3):419-24.

- 
39. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. British Society of Gastroenterology. Gut 2000;46 Suppl 3-4:III1-III15.
40. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. Gastroenterology 1996;111(3):701-9.
41. Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. Gut 1990;31(11):1298-302.
42. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. Gastrointest Endosc 1981;27(4):213-8.
43. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. Am J Gastroenterol 2000;95(10):2915-20.
44. Bendtsen F, Skovgaard LT, Sorensen TI, Matzen P. Agreement among multiple observers on endoscopic diagnosis of esophageal varices before bleeding. Hepatology 1990;11(3):341-7.
45. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. Jpn J Surg 1980;10(1):84-7.
46. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1999;94(11):3285-91.

- 
47. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33(2):333-8.
  48. Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Merkel C. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology* 2002;35(2):501-2.
  49. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28(3):868-80.
  50. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33(5):846-52.
  51. Clark AW, Macdougall BR, Westaby D, Mitchell KJ, Silk DB, Strunin L, et al. Prospective controlled trial of injection sclerotherapy in patient with cirrhosis and recent variceal haemorrhage. *Lancet* 1980;2(8194):552-4.
  52. Truesdale RA, Jr., Wong RK. Complications of esophageal variceal sclerotherapy. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20(4):859-70.
  53. Westaby D. Prevention of recurrent variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1992:121 - 135.
  54. Kitano S, Iso Y, Yamaga H, Hashizume M, Wada H, Sugimachi K. Temporary deterioration of pulmonary functions after injection sclerotherapy for cirrhotic patients with esophageal varices. *Eur Surg Res* 1988;20(5-6):298-303.
  55. Sarin SK, Sharma BC. Portal Hypertensive Bleeding. In: Ginsberg GG KM, Norton I, Gostout CJ, editor. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 165- 184.

- 
56. Sarin SK, Sachdev G, Nanda R, Batra SK, Anand BS. Comparison of the two time schedules for endoscopic sclerotherapy: a prospective randomised controlled study. *Gut* 1986;27(6):710-3.
57. Seewald S, Seitz U, Yang AM, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: still a therapeutic challenge? *Endoscopy* 2001;33(2):126-39.
58. Larson AW, Cohen H, Zweiban B, Chapman D, Gourджи M, Korula J, et al. Acute esophageal variceal sclerotherapy. Results of a prospective randomized controlled trial. *Jama* 1986;255(4):497-500.
59. Maluf-Filho F, Sakai P, Ishioka S, Matuguma SE. Endoscopic sclerosis versus cyanoacrylate endoscopic injection for the first episode of variceal bleeding: a prospective, controlled, and randomized study in Child-Pugh class C patients. *Endoscopy* 2001;33(5):421-7.
60. Sakai P, Boaventura S, Capacci ML, Macedo TM, Ishioka SZ. Endoscopic sclerotherapy of bleeding esophageal varices. A comparative study of results in patients with schistosomiasis and cirrhosis. *Endoscopy* 1988;20(4):134-6.
61. Schuman BM, Beckman JW, Tedesco FJ, Griffin JW, Jr., Assad RT. Complications of endoscopic injection sclerotherapy: a review. *Am J Gastroenterol* 1987;82(9):823-30.
62. Hirota WK, Petersen K, Baron TH, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, et al. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;58(4):475-82.
63. Binmoeller KF, Soehendra N. Nonsurgical treatment of variceal bleeding: new modalities. *Am J Gastroenterol* 1995;90(11):1923-31.
64. Polski JM, Brunt EM, Saeed ZA. Chronology of histological changes after band ligation of esophageal varices in humans. *Endoscopy* 2001;33(5):443-7.

- 
65. Hashizume M, Sugimachi K, Kishihara F, Kawanaka H, Ohta M, Tomikawa M, et al. A serial transparent endoscopic elastic band ligator. *Gastrointest Endosc* 1995;42(2):169-70.
66. Saeed ZA. The Saeed Six-Shooter: a prospective study of a new endoscopic multiple rubber-band ligator for the treatment of varices. *Endoscopy* 1996;28(7):559-64.
67. Ell C, May A, Wurster H. The first reusable multiple-band ligator for endoscopic hemostasis of variceal bleeding, nonvariceal bleeding and mucosal resection. *Endoscopy* 1999;31(9):738-40.
68. Marks RD, Arnold MD, Baron TH. Gross and microscopic findings in the human esophagus after esophageal variceal band ligation: a postmortem analysis. *Am J Gastroenterol* 1993;88(2):272-4.
69. Saltzman JR, Arora S. Complications of esophageal variceal band ligation. *Gastrointest Endosc* 1993;39(2):185-6.
70. Johnson PA, Campbell DR, Antonson CW, Weston AP, Shuler FN, Lozoff RD. Complications associated with endoscopic band ligation of esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1993;39(2):181-5.
71. da Silveira Rohr MR, Siqueira ES, Brant CQ, Morais M, Libera ED, Jr., Castro RR, et al. Prospective study of bacteremia rate after elastic band ligation and sclerotherapy of esophageal varices in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Gastrointest Endosc* 1997;46(4):321-3.
72. Tseng CC, Green RM, Burke SK, Connors PJ, Carr-Locke DL. Bacteremia after endoscopic band ligation of esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1992;38(3):336-7.
73. Binmoeller KF S, N. The Use of Histoacryl Tissue Adhesive for the Treatment of Variceal Bleeding. In: Sivak M, editor. *Gastroenterologic Endoscopy*: W. B. Saunders; 1999. p. CD version.

- 
74. Gotlib JP ZP. Une nouvelle technique de traitement endoscopique des varices oesophagiennes: l'obliteration. *Endosc Dig* 1984;7:10-2.
75. Ramond MJ, Valla D, Gotlib JP, Rueff B, Benhamou JP. [Endoscopic obturation of esophagogastric varices with bucrylate. I. Clinical study of 49 patients]. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10(8-9):575-9.
76. Soehendra N, Nam VC, Grimm H, Kempeneers I. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy* 1986;18(1):25-6.
77. Tan YM, Goh KL, Kamarulzaman A, Tan PS, Ranjeev P, Salem O, et al. Multiple systemic embolisms with septicemia after gastric variceal obliteration with cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc* 2002;55(2):276-8.
78. Soehendra N, Grimm H, Nam VC, Berger B. N-butyl-2-cyanoacrylate: a supplement to endoscopic sclerotherapy. *Endoscopy* 1987;19(6):221-4.
79. Seewald S, Mendoza G, Seitz U, Salem O, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: has there been any progress in the last 12 months? *Endoscopy* 2003;35(2):136-44.
80. Binmoeller KF. Glue for gastric varices: some sticky issues. *Gastrointest Endosc* 2000;52(2):298-301.
81. Feretis C, Tabakopoulos D, Benakis P, Xenofontos M, Golematis B. Endoscopic hemostasis of esophageal and gastric variceal bleeding with Histoacryl. *Endoscopy* 1990;22(6):282-4.
82. Sung JJ, Yeo W, Suen R, Lee YT, Chung SC, Chan FK, et al. Injection sclerotherapy for variceal bleeding in patients with hepatocellular carcinoma: cyanoacrylate versus sodium tetradecyl sulphate. *Gastrointest Endosc* 1998;47(3):235-9.



- 
83. Thakeb F, Salama Z, Salama H, Abdel Raouf T, Abdel Kader S, Abdel Hamid H. The value of combined use of N-butyl-2-cyanoacrylate and ethanolamine oleate in the management of bleeding esophagogastric varices. *Endoscopy* 1995;27(5):358-64.
84. Feretis C, Dimopoulos C, Benakis P, Kalliakmanis B, Apostolidis N. N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) plus sclerotherapy versus sclerotherapy alone in the treatment of bleeding esophageal varices: a randomized prospective study. *Endoscopy* 1995;27(5):355-7.
85. Lux G, Retterspitz M, Stabenow-Lohbauer U, Langer M, Altendorf-Hofmann A, Bozkurt T. Treatment of bleeding esophageal varices with cyanoacrylate and polidocanol, or polidocanol alone: results of a prospective study in an unselected group of patients with cirrhosis of the liver. *Endoscopy* 1997;29(4):241-6.
86. Sung JY LY, Suen R, Chung, SCS. Banding is superior to cyanoacrylate for the treatment of esophageal variceal bleeding: a prospective randomized study (abstract). *Gastrointest Endosc* 1998;47(4):AB77.
87. Gotlib JP DI, Fonseca A, et al. Résultats à 1 an du traitement endoscopique électif des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes chez le cirrhotique (One-year results after elective endoscopic treatment of hemorrhage due to ruptured esophageal varices in cirrhotic patients; abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:133 A.
88. Yu LK, Hsu CW, Tseng JH, Liu NJ, Sheen IS. Splenic infarction complicated by splenic artery occlusion after N-butyl-2-cyanoacrylate injection for gastric varices: case report. *Gastrointest Endosc* 2005;61(2):343-5.
89. Wahl P, Lammer F, Conen D, Schlumpf R, Bock A. Septic complications after injection of N-butyl-2-cyanoacrylate: report of two cases and review. *Gastrointest Endosc* 2004;59(7):911-6.

- 
90. Shim CS, Cho YD, Kim JO, Bong HK, Kim YS, Lee JS, et al. A case of portal and splenic vein thrombosis after Histoacryl injection therapy in gastric varices. *Endoscopy* 1996;28(5):461.
91. Cheng PN, Sheu BS, Chen CY, Chang TT, Lin XZ. Splenic infarction after histoacryl injection for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc* 1998;48(4):426-7.
92. Turler A, Wolff M, Dorlars D, Hirner A. Embolic and septic complications after sclerotherapy of fundic varices with cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc* 2001;53(2):228-30.
93. Roesch W, Rexroth G. Pulmonary, cerebral and coronary emboli during bucrylate injection of bleeding fundic varices. *Endoscopy* 1998;30(8):S89-90.
94. Kok K, Bond RP, Duncan IC, Fourie PA, Ziady C, van den Bogaerde JB, et al. Distal embolization and local vessel wall ulceration after gastric variceal obliteration with N-butyl-2-cyanoacrylate: a case report and review of the literature. *Endoscopy* 2004;36(5):442-6.
95. Martins Santos MM, Correia LP, Rodrigues RA, Lenz Tolentino LH, Ferrari AP, Della Libera E. Splenic artery embolization and infarction after cyanoacrylate injection for esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2007;65(7):1088-90.
96. See A, Florent C, Lamy P, Levy VG, Bouvry M. [Cerebrovascular accidents after endoscopic obturation of esophageal varices with isobutyl-2-cyanoacrylate in 2 patients]. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10(8-9):604-7.
97. Chen WC, Hou MC, Lin HC, Yu KW, Lee FY, Chang FY, et al. Bacteremia after endoscopic injection of N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001;54(2):214-8.

- 
98. Bhasin DK, Sharma BC, Prasad H, Singh K. Endoscopic removal of sclerotherapy needle from gastric varix after N-butyl-2-cyanoacrylate injection. *Gastrointest Endosc* 2000;51(4 Pt 1):497-8.
99. Reiter A. [Induction of sarcomas by the tissue-binding substance Histoacryl-blau in the rat]. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe* 1987;20(1):55-60.
100. Thuluvath PJ, Krishnan A. Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2003;58(4):558-67.
101. Lebrec D, Hillon P, Munoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982;2(5):523-7.
102. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;32(5):930-4.
103. Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal JP, Pagliaro L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1991;324(22):1532-8.
104. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease. A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. *N Engl J Med* 1991;324(25):1779-84.
105. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(4):347-61.

- 
106. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):797-804.
107. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000;31(6):1239-45.
108. de Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11(2):289-309.
109. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol* 1997;26(2):312-24.
110. Villanueva C, Balanzo J, Novella MT, Soriano G, Sainz S, Torras X, et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 1996;334(25):1624-9.
111. Marrero JA, Scheiman JM. Prevention of recurrent variceal bleeding: as easy as A.P.C.? *Gastrointest Endosc* 2002;56(4):600-3.
112. Stiegmann GV. Evolution of endoscopic therapy for esophageal varices. *Surg Endosc* 2006;20 Suppl 2:S467-70.
113. Woods KL, Qureshi WA. Long-term endoscopic management of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999;9(2):253-70.
114. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttorp MJ, Edelstein MA, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005;50(2):399-406.

- 
115. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):623-9.
116. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, et al. The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 1998;28(2):391-5.
117. Nakamura S, Mitsunaga A, Murata Y, Suzuki S, Hayashi N. Endoscopic induction of mucosal fibrosis by argon plasma coagulation (APC) for esophageal varices: A prospective randomized trial of ligation plus APC vs. ligation alone. *Endoscopy* 2001;33(3):210-5.
118. Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Yasue H, Sumiyama K, Uchiyama Y, et al. Low power diode laser treatment using indocyanine green for eradication of esophageal varices. *Endoscopy* 2001;33(10):873-5.
119. Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123(4):1013-9.
120. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL, et al. Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002;123(3):728-34.
121. de la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005;41(3):572-8.
122. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the

---

prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000;32(3):461-5.

123. Duvall GA HG, Kortan P, et al. A prospective randomized trial of cyanoacrylate injection (CYA) vs. endoscopic variceal ligation (EVL) for acute esophagogastric variceal hemorrhage (abstract). *Gastrointest Endosc* 1997;45(4):AB67.

124. Evrard S, Dumonceau JM, Delhaye M, Golstein P, Deviere J, Le Moine O. Endoscopic histoacryl obliteration vs. propranolol in the prevention of esophagogastric variceal rebleeding: a randomized trial. *Endoscopy* 2003;35(9):729-35.

125. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.

126. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-70.

127. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985;26(11):1226-32.

128. Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 1989;84(10):1244-9.

129. Vargas L, Ovalle L, Estay R, Sepulveda P, Mella B, Soto JR. [Esophagogastric varix hemorrhage. Experience with cyanpoacrylate and polidocanol in 68 patients with active hemorrhage]. *Rev Med Chil* 1999;127(6):685-92.

130. Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Chen CH, Lee FY, Lee SD. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1995;21(6):1517-22.

- 
131. Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ, Hayllar K, Harrison PM, Williams R, et al. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 1993;342(8868):391-4.
132. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326(23):1527-32.
133. Laine L, el-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993;119(1):1-7.
134. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995;22(2):466-71.
135. de Paulo GA, Ardengh JC, Nakao FS, Ferrari AP. Treatment of esophageal varices: a randomized controlled trial comparing endoscopic sclerotherapy and EUS-guided sclerotherapy of esophageal collateral veins. *Gastrointest Endosc* 2006;63(3):396-402; quiz 463.
136. Ferrari AP, de Paulo GA, de Macedo CM, Araujo I, Della Libera E, Jr. Efficacy of absolute alcohol injection compared with band ligation in the eradication of esophageal varices. *Arq Gastroenterol* 2005;42(2):72-6.
137. Lopes CV. Efficacy of endoscopic variceal band ligation according to Child-Pugh grade (abstract). *Gastrointest Endosc* 2001;53(AB158).
138. Avgerinos A, Armonis A, Manolakopoulos S, Poulianos G, Rekoumis G, Sgourou A, et al. Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long-term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding. A prospective randomized study. *J Hepatol* 1997;26(5):1034-41.
-

- 
139. Hou MC, Lin HC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol* 2000;32(2):202-8.
140. Sarin SK, Govil A, Jain AK, Guptan RC, Issar SK, Jain M, et al. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol* 1997;26(4):826-32.



## Abstract

**Introduction:** Esophageal variceal bleeding is a major cause of death among cirrhotic patients. Although endoscopic variceal ligation (EVL) has been recommended to esophageal varices (EV) eradication, the result in patients with advanced hepatic dysfunction is limited. We planned a trial to compare CI and EVL in the treatment of esophageal varices in these patients.

**Aims:** To compare EVL and CI in the treatment of EV in cirrhotic patients, considering: eradication of EV, bleeding episodes until eradication, minor and major complications, bacteremia, mortality and recurrence of EV.

**Patients and Methods:** Thirty-eight cirrhotic patients with EV of medium or large caliber with red-spots and Child-Pugh index  $\geq 8$  were enrolled in the study. Patients were randomized into 2 groups, EVL ( $n = 20$ ), in a three-week interval basis or CI ( $n = 18$ ) with a mixture of 0.5 ml of cyanoacrylate and Lipiodol® (1:1) in a two week interval basis, with a second injection in each vessel if necessary. Small varices were treated with sclerotherapy. Radiographic control was made after CI.

**Results:** There was no statistic difference between the groups regarding to etiology of cirrhosis, severity of hepatic dysfunction, history of previous variceal bleeding,  $\beta$ -blocker use or endoscopic findings. Effectiveness was similar in both groups, with a variceal eradication rate of 90% in EVL group and 72% in CI group. On average, 3.17 and 3 sessions were necessary, respectively. Bleeding episodes until eradication ( $p = 0.170$ ) and mortality related to such episodes ( $p = 0.328$ ) were equally observed in both groups. Also, overall mortality was similar in EVL and CI groups, 55% vs. 56% (log-rank test,  $p = 0.524$ ). The only independent risk factor related to mortality (multivariate analysis) was the patient age ( $p = 0.009$ ). Major complications were not statistically different in the two groups. In EVL group, one patient had esophageal stenosis. In the CI group, two patients had esophageal ulcer bleeding and one had splenic infarction after splenic artery embolization of cyanoacrylate. Minor complications were more frequent in group CI ( $p = 0.008$ ), mainly due to severe transitory retroesternal pain and dysphagia. Bacteremia rates were similar in the two groups ( $p = 0.231$ ). A higher risk of variceal recurrence was observed in CI group (**log-rank test,  $p = 0.041$** ). The only independent risk factor related to variceal recurrence (multivariate analysis) was a positive history of variceal bleeding ( $p = 0.027$ ).

**Conclusions:** There were no significant difference between EBL and CI regarding to effectiveness, mortality, and major complications in esophageal varices management of cirrhotic patients with severe liver dysfunction. Minor complications and variceal recurrence were significantly more common in CI group.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)