MAÍRA RIBEIRO DE ALMEIDA LÔBO

**Tratamento de varizes gástricas:
mola e cianoacrilato *versus* cianoacrilato -
estudo prospectivo randomizado**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientador: Dr. Dalton Marques Chaves

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lôbo, Maíra Ribeiro de Almeida

Tratamento de varizes gástricas : mola e cianoacrilato *versus* cianoacrilato -
estudo prospectivo randomizado / Maíra Ribeiro de Almeida Lôbo. -- São
Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Dalton Marques Chaves.

Descritores: 1.Estudo comparativo 2.Endoscopia gastrointestinal 3.Varizes
gástricas 4.Técnicas de diagnósticos e procedimentos 5.Cianoacrilatos

USP/FM/DBD-031/17

Dedicatória

*Ao meu filho **Miguel**, a quem eu sempre darei o meu
amor incondicional e para quem tentarei
ser sempre um bom exemplo.*

*Aos meus pais, **Maria Amélia** e **Luciano**,
por todo o amor, pela forte presença e
pelo apoio me dado ao longo da minha vida*

*Ao meu parceiro da vida, meu marido **Gustavo**,
pelo companheirismo, pela tranquilidade,
pelo exemplo de profissional e, principalmente, por
todo o amor*

*Aos meus irmãos **Julio** e **Diogo**,
por andarem ao meu lado por toda a minha vida*

*“A educação é a maior riqueza que
uma pessoa pode receber” – **Vovó Ruth***

Agradecimentos

A **Deus**, por me guiar e por proteger a mim e a minha família;

Ao meu orientador, **Dr. Dalton**, por ter me confiado esse projeto. Com sua seriedade e competência, me serviu de grande exemplo;

Aos meus **pacientes** e suas famílias que aceitaram colaborar com esse estudo;

Ao **Dr. Paulo Sakai**, pelo exemplo de médico e de ser humano;

Ao **Dr. Eduardo Moura**, pelos ensinamentos e por ter me permitido desenvolver esse projeto no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP;

A **Boston Scientific®**, na pessoa da Erika, pela doação das molas utilizadas no trabalho;

Aos grandes amigos e colegas **Luana** e **Gustavinho**, pela torcida e ajuda;

Aos colegas **Fred Olavo**, **Bruno Medrado**, **Cristiano Sakai**, **Kengo Toma**, **Gustavo Rodela**, **Vinícius Castro** e **Diogo Moura**, pela grande ajuda na coleta dos dados;

Ao colega **Dr. Eduardo Ikari**, pela ajuda fundamental na avaliação das tomografias dos nossos pacientes;

A todos os funcionários do serviço, pela colaboração e pela amizade.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Varizes gástricas	2
1.1.1 Aspectos gerais.....	2
1.1.2 Risco de hemorragia	9
1.1.3 Tratamento endoscópico	11
1.2 Justificativa do estudo	20
2 OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo primário	22
2.2 Objetivos secundários	22
3 MÉTODOS.....	23
3.1 Seleção e inclusão no estudo	24
3.2 Tamanho amostral.....	26
3.3 Exames laboratoriais	26
3.4 Exame endoscópico	26
3.5 Randomização	27
3.6 Exame ecoendoscópico.....	28
3.7 Tratamento com cianoacrilato.....	28
3.8 Tratamento com mola e cianoacrilato.....	31
3.9 Exame radiológico	33
3.10 Retornos	33
3.11 Definições	34
3.11.1 Complicações precoces	34
3.11.2 Complicações tardias	34
3.11.3 Recidiva.....	34

3.12	Análise estatística	34
3.13	Ética.....	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Dados clínicos	37
4.2	Achados endoscópicos e ecoendoscópicos	39
4.3	Resultados da primeira sessão em relação a trombose da variz.....	40
4.4	Evolução dos pacientes	41
4.5	Número de sessões e quantidade de material necessários para a erradicação.....	42
4.6	Complicações	43
4.7	Custos.....	48
5	DISCUSSÃO.....	49
	Considerações finais	58
6	CONCLUSÃO.....	60
7	ANEXOS.....	62
	Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	63
	Anexo B - Ficha de avaliação	71
	Anexo C - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	74
8	REFERÊNCIAS	75

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPPesq	Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
<i>Et. al</i>	E outros
GOV 1	Varizes Gastroesofágicas do Tipo 1
GOV 2	Varizes Gastroesofágicas do Tipo 2
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IGV 1	Varizes Gástricas Isoladas do Tipo 1
IGV 2	Varizes Gástricas Isoladas do Tipo 2
MELD	<i>Model for end-stage liver disease</i>
TC	Tomografia Computadorizada
USE	Ultrassom Endoscópico

FIGURAS

Figura 1 -	Vascularização das varizes de cárdia	4
Figura 2 -	Vascularização das varizes de fundo gástrico	5
Figura 3 -	Classificação endoscópica de Sarin para varizes gástricas	7
Figura 4 -	Imagens ilustrando o aspecto da mola utilizada no tratamento ecoguiado das varizes gástricas.....	19
Figura 5 -	Técnica da injeção de cianoacrilato	30
Figura 6 -	Técnica da injeção ecoguiada de mola com cianoacrilato	32
Figura 7 -	Imagem tomográfica evidenciando pequenos pontos de embolia pulmonar bilateral	44
Figura 8 -	Curva ROC para a variável tamanho das varizes	48

TABELAS

Tabela 1 -	Classificação de <i>Child-Pugh</i>	2
Tabela 2 -	Comparação dos grupos em relação aos dados clínicos.....	38
Tabela 3 -	Comparação dos grupos em relação aos achados endoscópicos e ecoendoscópicos	39
Tabela 4 -	Comparação dos grupos em relação aos resultados da primeira sessão.....	40
Tabela 5 -	Frequências absolutas e relativas dos resultados da evolução, segundo o grupo de estudo	41
Tabela 6 -	Valores descritivos das variáveis número de sessões e quantidade de material necessários para a erradicação, segundo o grupo de estudo	42
Tabela 7 -	Frequências absolutas e relativas das complicações, segundo o grupo de estudo	44
Tabela 8 -	Comparação dos grupos com embolia.....	45
Tabela 9 -	Comparação dos pacientes com embolia no grupo I	46
Tabela 10 -	Comparação dos pacientes com embolia no grupo II	47

Resumo

Almeida Lôbo MR. *Tratamento de varizes gástricas: mola e cianoacrilato versus cianoacrilato. Estudo randomizado e prospectivo* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

A obliteração com cianoacrilato ainda é a técnica recomendada para tratamento das varizes gástricas, apesar do risco de embolia pulmonar. O tratamento ecoguiado com mola e cianoacrilato é uma alternativa recente, idealizado com o principal objetivo de diminuir a incidência de embolia. O presente estudo tem como objetivo comparar prospectivamente as duas técnicas quanto a incidência de complicações e a eficácia. Foram tratados pacientes com varizes gástricas pseudotumorais dos tipos GOV2 ou IGV1, em profilaxia primária ou secundária, sem tratamento endoscópico ou radiológico prévio. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo I - terapia ecoguiada com injeção de mola e cianoacrilato; grupo II - injeção não ecoguiada de cianoacrilato apenas. Tomografias computadorizadas para pesquisa de embolia foram realizadas em todos pacientes após o procedimento. Ecoendoscopia controle foi realizada com 1, 4 e 10 meses. O estudo foi realizado entre outubro de 2013 e novembro de 2016. O tempo médio de seguimento foi de 9,9 meses (1-26 meses). Foram avaliados 32 pacientes com idades entre 20 e 75 anos (média de 53,5 anos). Dezenove (59,4%) pacientes eram do sexo feminino. As etiologias da hipertensão portal mais encontradas foram a cirrose criptogênica, 7 (21,9%) e a hepatite C, 7 (21,9%). Vinte e cinco (78,1%) eram Child A e 7 (21,9%) Child B. Dezesete (53,1%) pacientes já tinham sangrado e 19 (59,4%) já haviam sido submetidos a tratamento endoscópico prévio de varizes esofágicas. Não houve diferença significativa entre os dois grupos nas características acima citadas. Quanto aos achados endoscópicos e ecoendoscópicos, no grupo I, 13 (81,2%) pacientes apresentavam varizes gástricas do tipo GOV2 e 3 (18,8%) do tipo IGV1, números iguais aos achados no grupo II. O tamanho médio da variz gástrica foi de 3,62 cm ($\pm 1,13$) no grupo I e de 3,06 cm ($\pm 0,88$) no grupo II ($p=0,131$). A trombose imediata do vaso foi total em 6 (37,5%) pacientes no grupo I e em 8 (50%) pacientes no grupo II ($p=0,476$). No retorno em 30 dias, 11 (73,3%) pacientes no grupo I apresentavam ausência de fluxo no vaso tratado e 12 (75%) no grupo II ($p=1$). Quatro (26,7% e 25%) pacientes em cada grupo necessitaram de uma segunda sessão de tratamento em 30 dias ($p=1$). Após 4 meses, foi observada a trombose total do vaso tratado em 15 (100%) pacientes no grupo I e em 12 (80%) pacientes no grupo II ($p=0,224$). Dois (6,7%) pacientes foram a óbito no grupo II, sendo um decorrente de hemorragia digestiva alta e outro de sepse de foco indeterminado. No grupo I, 8 (50%) pacientes tiveram complicações precoces, sendo 4 (25%) casos de embolia pulmonar. No grupo II, 10 (62,5%) apresentaram complicações, com 8 (50%) casos de embolia. Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto ao índice de embolia pulmonar ($p=0,144$). Todos os pacientes que apresentaram embolia foram assintomáticos. Avaliando separadamente os pacientes com embolia pulmonar, não se observou

diferença significativa quanto ao grau de disfunção hepática, tipo da variz gástrica, número de sessões necessárias para a erradicação e a quantidade de ampolas de cianoacrilato utilizadas. Entretanto, o tamanho das varizes foi significativamente maior nos pacientes que tiveram embolia ($3,85 \text{ cm} \pm 1,08$) do que nos que não apresentaram essa complicação ($3,04 \text{ cm} \pm 0,9$) ($p=0,029$). No grupo II, varizes maiores que 2,5 cm cursaram com maior incidência de embolia, com área sob a curva ROC de 0,836. O custo da injeção da mola com cianoacrilato foi significativamente maior que o do cianoacrilato ($p<0,001$). Apesar da maior incidência de embolia no grupo I, não se observou significância estatística na comparação entre os dois grupos. A eficácia das duas técnicas se mostrou semelhante.

Descritores: 1. Estudo comparativo 2. Endoscopia gastrointestinal 3. Varizes gástricas 4. Técnicas de diagnósticos e procedimentos 5. Cianoacrilatos

Abstract

Almeida Lôbo MR. *Treatment of gastric varices: coil plus cyanoacrylate versus cyanoacrylate alone. A randomized and prospective study* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

In order to treat gastric varices, endoscopic obliteration using cyanoacrylate remains as the recommended technique, despite pulmonary embolism risk. EUS-guided coil treatment with cyanoacrylate is a recent alternative, designed with the main objective to decrease embolism incidence. This study aims at comparing these techniques regarding complication incidence and efficacy prospectively. Patients diagnosed with GOV2- or IGV1-pseudotumoral gastric varices were treated in primary or secondary prophylaxis, and no previous endoscopic or radiologic treatment. Patients were randomized into two groups: group I - EUS-guided coiling and cyanoacrylate injection treatment and group II - non EUS-guided cyanoacrylate injection alone treatment. Computed tomography was performed to identify embolism in all patients post-procedure. Control EUS examinations were performed at months 1, 4, and 10. This study was conducted from October 2013 to November 2016. Mean follow-up time was 9.9 months (1-26 months). Among the total of 32 patients aged 20 to 75 years old (mean age: 53.5 years) evaluated, 19 (59.4%) were female. Mostly found portal hypertension etiology was cryptogenic cirrhosis, in 7 (21.9%) patients, and hepatitis C virus, in 7 (21.9%). Twenty-five (78.1%) patients were categorized Child A and 7 (21.9%), Child B. Seventeen (53.1%) patients already presented with bleeding and 19 (59.4%) already underwent previous endoscopic esophageal variceal treatment. No significant difference between the two groups across the characteristics previously mentioned was found. Regarding endoscopic and ultrasound findings, in group I, 13 (81.2%) patients presented GOV2 gastric varices and 3 (18.8%), IGV1; whereas in group II, these same results were observed. Gastric variceal mean size was 3.62 cm (± 1.13) in group I and 3.06 cm (± 0.88) in group II ($p=0.131$). Immediate vessel thrombosis was found to be total in 6 (37.5%) patients from group I and in 8 (50%) from group II ($p=0.476$). At 30-day return visit, no flow in the treated vessel was verified in 11 (73.3%) patients from group I and 12 (75%) from group II ($p=1$). Four (26.7% and 25%) patients from both groups required second treatment session within 30 days ($p=1$). After 4 months, total thrombosis in the treated vessel was observed in 15 (100%) patients from group I and 12 (80%) from group II ($p=0.224$). Two (6.7%) group-II patients died: one from upper gastric hemorrhage and other from sepsis of undetermined focus. In group I, 8 (50%) patients presented early complications, 4 (25%) of them were cases of pulmonary embolism. In group II, 10 (62.5%) presented complications with 8 embolism cases. No significant difference between groups regarding pulmonary embolism index ($p=0.144$) was found. All embolism patients were asymptomatic. In a separate evaluation of pulmonary embolism patients, no significant difference was observed related to liver dysfunction degree, gastric varix type, number of sessions required for obliteration, and quantity of cyanoacrylate vials used. Nonetheless,

variceal size was significantly higher in patients with embolism ($3.85 \text{ cm} \pm 1.08$) than in those with no such complication ($3.04 \text{ cm} \pm 0.9$) ($p=0.029$). In group II, varices larger than 2.5 cm evolved with higher incidence of embolism and the area under the ROC curve was found to be 0.836. Cost of coil injection with cyanoacrylate was significantly higher compared to cyanoacrylate alone ($p<0.001$). Despite higher incidence of embolism in group I, no statistical significance in the comparison between groups was verified. Efficacy of both techniques was found to be similar.

Descriptors: 1. Comparative study 2. Gastrointestinal endoscopy 3. Gastric varices 4. Diagnostic techniques and procedures 5. Cyanoacrylates.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Varizes gástricas

1.1.1 Aspectos gerais

Conforme descrito por Sarin, uma das primeiras descrições de varizes gástricas e sua associação com a hipertensão portal foi publicada por Stadelmann na literatura alemã em 1913 ¹.

Por definição, são dilatações venosas submucosas na parede do estômago ².

As varizes gastroesofágicas estão presentes em cerca de 50% dos pacientes cirróticos, tendo uma correlação direta entre o grau de disfunção hepática e a presença desses vasos. Usando a escala de gravidade estabelecida por *Child-Pugh* ³ (Tabela 1), cerca de 40% dos pacientes *Child A* têm varizes gastroesofágicas; as mesmas estão presentes em cerca de 85% dos pacientes *Child C* ⁴.

Tabela 1 - Classificação de *Child-Pugh*

Pontos	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Graus 1-2	Graus 3-4
Ascite	Ausente	Fácil Controle	Refratária
Bilirrubinas (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
	A= 5-6 pontos	B= 7-9 pontos	C= 10-15 pontos

O aparecimento de varizes gastroesofágicas leva a um aumento significativo da morbidade desses pacientes, assim como da mortalidade ⁵.

As varizes gástricas são menos comuns do que as varizes esofágicas, e estão presentes em cerca de 20% dos pacientes com hipertensão portal ⁶. Geralmente aparecem em pacientes com grau mais avançado de hepatopatia, porém geralmente cursam com menores níveis de gradiente de pressão portossistêmico. Esse fato pode ser explicado pela alta associação de varizes gástricas com *shunts* portossistêmicos, o que diminui a pressão no sistema porta ⁴.

Em um estudo com 568 pacientes com hipertensão portal, Sarin *et al.*⁷ descrevem uma incidência de 20% de varizes gástricas primárias, sendo mais frequentes em pacientes que já haviam sangrado do que nos que não (27% *versus* 4%), o que pode ser um indicativo de que as varizes gástricas se desenvolvem em pacientes com graus mais avançados de disfunção hepática comparada com as varizes esofágicas.

As varizes gástricas podem aparecer isoladamente ou em associação com varizes de esôfago ⁸. Podem ser divididas em varizes de cárdia ou de fundo, sendo as primeiras continuação das varizes de esôfago.

As varizes de cárdia são nutridas pela veia gástrica esquerda, que penetra na parede do estômago na cárdia, a cerca de 2 a 3 cm da transição esofagogástrica, enviando vários ramos que se distribuem pela região da cárdia. Algumas vezes a dilatação desses vasos é marcante, quando são definidas como varizes (Figura 1).

VE, veia esplênica; VP, veia porta; VGE, veia gástrica esquerda

Figura 1 - Vascularização das varizes de cárdia

As varizes de fundo diferem das varizes de cárdia no aspecto da angioarquitetura. As veias nutridoras geralmente são as veias gástricas curtas, mas também podem, em menor frequência, serem nutridas pelas veias gástricas posteriores ou pela veia gástrica esquerda (Figura 2) ⁹.

incidência de 9% de varizes gástricas nos pacientes submetidos a escleroterapia de varizes esofágicas em um seguimento médio de $24,6 \pm 5,3$ meses. O aparecimento de varizes gástricas secundárias decorre da obliteração das veias perfurantes na zona paliçada esofágica após a escleroterapia das varizes esofágicas. Com isso, ocorre o aumento do fluxo sanguíneo para as varizes gástricas e um aumento na pressão portal, possibilitando a dilatação e ruptura desses vasos.

Vários autores propuseram formas para classificar endoscopicamente as varizes gástricas baseados na sua localização, tamanho e características endoscópicas.

A classificação mais utilizada e a empregada neste trabalho foi a proposta por Sarin *et al.*⁷. De acordo com esta classificação, as varizes gástricas são divididas em varizes gastroesofágicas (GOV) e varizes gástricas isoladas (IGV) (Figura 3).

GOV1, varizes gastroesofágicas do tipo 1; GOV2, varizes gastroesofágicas do tipo 2; IGV1, varizes isoladas de fundo gástrico; IGV2, varizes ectópicas

Figura 3 - Classificação endoscópica de Sarin para varizes gástricas

Varizes gastroesofágicas são as varizes que se estendem através da junção gastroesofágica e são associadas a varizes esofágicas. São subdivididas em dois tipos:

- Tipo 1 ou GOV1: Aparecem como continuação das varizes esofágicas, se estendendo de 2 a 5 cm além da junção gastroesofágica, pela pequena curvatura gástrica. Geralmente são mais finas.

- Tipo 2 ou GOV2: Essas varizes se estendem através da junção gastroesofágica para o fundo gástrico. Têm aparência mais longa, tortuosa e nodular.

As varizes gástricas isoladas, ou IGV, aparecem na ausência de varizes esofágicas e, dependendo da sua localização, também são divididas em dois tipos:

- Tipo1 ou IGV1: Varizes que se localizam no fundo gástrico.
- Tipo 2 ou IGV2: São as varizes que se localizam em qualquer outro lugar do estômago, como no antro, corpo ou piloro. Também podem ser denominadas varizes ectópicas.

A classificação dessas varizes é importante para estimarmos o risco de sangramento e a resposta ao tratamento dos diferentes tipos de varizes gástricas. Por exemplo, as IGVs têm maior fluxo sanguíneo em seu interior, são maiores e têm vasos nutridores mais profundos, causando sangramento mais graves ^{7, 10}.

As varizes gástricas do tipo GOV1 são as mais frequentes, correspondendo a 74% de todas as varizes gástricas, seguidas pelas do tipo GOV2, com 16%, IGV1, com 8% e por último as do tipo IGV2, com apenas 2% dos casos ⁷.

Pacientes com varizes gástricas podem ser assintomáticos, com a detecção durante endoscopia, ou podem se apresentar com hemorragia digestiva alta, ou, menos frequentemente, com encefalopatia hepática. Em cerca de três quartos dos pacientes, as varizes gástricas são diagnosticadas durante o tratamento de varizes de esôfago que estão sangrando ou em

endoscopia de rotina realizadas em pacientes com hipertensão portal. Menos de um terço dos pacientes se apresenta com hemorragia digestiva ¹.

1.1.2 Risco de hemorragia

A ruptura de varizes gástricas é responsável por cerca de 10 a 36% de todos os sangramentos varicosos ^{11, 12}.

A história natural dessas varizes é pouco estudada, mas, em um estudo com 132 pacientes com varizes gástricas, o risco de sangramento foi estimado em 16%, 36% e 44% em 1 ano, 3 anos e 5 anos, respectivamente ¹³.

Segundo Sarin *et al.* ¹ as varizes do tipo IGV1 e GOV2 sangram com maior frequência e os sangramentos são mais volumosos (78% e 54%, respectivamente), comparado aos outros tipos de varizes gástricas.

A presença de sinais da cor vermelha, o tamanho maior que 5 mm e a maior pontuação na classificação de *Child-Pugh* foram definidos como preditores independentes de sangramento ¹³. Outros preditores de sangramento de varizes gástricas incluem a localização da variz, tendo as varizes do tipo IGV1 maior risco de sangrarem; a presença de carcinoma hepatocelular e de gastropatia hipertensiva ⁴.

O risco de hemorragia também está diretamente relacionado ao tamanho da variz. A lei de Laplace afirma que a tensão na parede das varizes é diretamente relacionada com a pressão transmural e o raio da variz, e inversamente relacionada com a espessura da parede. Um pequeno aumento na pressão portal pode levar a um aumento exponencial da tensão

na parede do vaso, precipitando a sua ruptura. Isso explica, em parte, porque as varizes gástricas, que geralmente são maiores do que as esofágicas, podem romper com pressões portais mais baixas, mesmo tendo paredes mais espessas ¹⁴.

O mecanismo exato da ruptura das varizes gástricas ainda é desconhecido. Com as varizes esofágicas, a diminuição na espessura da parede e um aumento no diâmetro do vaso predispõem a ruptura. As varizes gástricas são protegidas por uma camada relativamente espessa de mucosa gástrica, além disso, a pressão dentro da variz é relativamente menor do que nas varizes esofágicas. Uma úlcera ou erosão em cima da variz pode ser o desencadeador da ruptura ¹⁵.

Se observa um aumento no número de pacientes que se apresentam com hemorragia decorrente da ruptura de varizes gástricas, isso pode ser associado a uma complicação tardia do tratamento eficaz das varizes esofágicas que sangram ou da profilaxia primária destas ¹⁶.

As varizes gástricas sangram com menor frequência que as varizes de esôfago, entretanto os sangramentos são mais graves, mais difíceis de serem tratados e têm maior risco de ressangramento, que pode variar de 34 a 89% ¹⁷.

Apesar da melhora no prognóstico desses pacientes nas últimas décadas, a mortalidade após o primeiro sangramento ainda permanece alta, em torno de 20% ao longo das primeiras seis semanas após o episódio ¹⁸.

1.1.3 Tratamento endoscópico

Em relação ao tratamento das varizes gástricas ainda são poucos os estudos randomizados ou controlados com casuísticas expressivas.

A gravidade desses eventos hemorrágicos, associado aos altos índices de ressangramento, tornam necessários métodos de tratamento efetivos que aumentem a sobrevida destes pacientes.

A abordagem inicial do paciente com varizes gástricas sangrantes é igual a daqueles com varizes esofágicas: antibiótico profilático, reposição volêmica cuidadosa e a precoce utilização de drogas vasoativas.

Dentre as opções de tratamento, podemos citar os cirúrgicos, os radiológicos, os endoscópicos e o uso de balões.

A terapia endoscópica é o tratamento padrão para as hemorragias varicosas de acordo com os consensos de Baveno IV e V ^{19, 20} e de acordo com os *guidelines* da Associação Americana de Estudos de Doenças do Fígado.

Entre os métodos de tratamento endoscópico já foram descritas várias técnicas: escleroterapia com Ethamolin, álcool ou cola de fibrina; injeção de cianoacrilato; métodos mecânicos de oclusão como a ligadura elástica, clips metálicos e loops; e mais recentemente o uso de molas aplicadas por ecoendoscopia.

As varizes do tipo GOV1 geralmente são tratadas como as varizes de esôfago, com o uso de bandas elásticas preferencialmente.

A injeção de esclerosantes não se mostra eficaz no manejo dessas varizes, pois está associada a alta incidência de complicações, incluindo

ulcerações, perfurações e altas taxas de ressangramento que variam de 37 a 89% ⁷.

A ligadura elástica é um excelente método no tratamento de varizes esofágicas, porém seus resultados não são favoráveis no tratamento de varizes gástricas de fundo. Por serem maiores e se localizarem na camada submucosa, a sucção da variz para dentro do dispositivo é dificultada. Além disso o sangramento decorrente de úlceras pós ligadura pode ser fatal ⁴.

O uso de alças (loops) para a ligadura de grandes varizes gástricas parece reduzir a chance de ressangramento, porém poucos dados estão disponíveis sobre este método, de forma que o seu uso ainda não é rotineiramente recomendado ^{3, 21}.

Desde a sua descoberta em 1942 no laboratório da Eastman Kodak, os polímeros de cianoacrilato vêm sendo muito estudados e clinicamente usados como adesivos tissulares. O cianoacrilato é um composto líquido monomérico. Quando entra em contato com o endotélio ou sangue, sofre uma reação de polimerização exotérmica e se solidifica, tornando-o um valioso agente para o uso em embolizações. Quando injetado em uma variz esofágica ou gástrica, a obliteração do vaso ocorre quase que imediatamente. O adesivo injetado acarreta uma reação inflamatória que leva a extrusão do molde acrílico dentro de seis a oito semanas. Depois dessa eliminação, o vaso é substituído por um tecido fibroso ²².

Uma variedade de monômeros de cianoacrilato estão disponíveis comercialmente, diferindo entre eles pelo comprimento do grupamento alquila. Dois tipos de cola são usados para aplicação no trato

gastrointestinal. O N-butyl-2-cianoacrilato ou enbucrilato, tem quatro carbonos no grupamento alquila e é comercialmente chamado de Histoacryl® (B.Braun Medical) ou Indermil® (Covidien). O 2-octyl-cianoacrilato ou ocrilato, tem 8 carbonos na cadeia alquila e está disponível comercialmente como Dermabond® (Johnson & Johnson). O N-butyl-2-cianoacrilato é o tipo mais utilizado no tratamento das varizes gástricas.

O tempo de polimerização do N-butyl-2-cianoacrilato é rápido, e pode resultar na solidificação prematura da cola na agulha ²³. Devido a esse curto tempo de solidificação, o mesmo é diluído no lipiodol na proporção de 1:1 até 1:1,6, que tem como função alargar o tempo de polimerização, além de ser radiopaco, permitindo a identificação de embolizações ⁶. O fluido utilizado para preencher o cateter antes da injeção e para empurrar a cola também pode influenciar o tempo de polimerização. Como a solução salina pode acelerar a polimerização da cola, deve-se utilizar a água destilada nesse processo.

A descrição inicial da injeção de N-butyl-2-cianoacrilato feita por Sohendra em 1986, é um marco importante no manejo das varizes gástricas sangrantes, atingindo índices de 90 a 100% de hemostasia, com taxas de ressangramento variando de 0 a 30%. Ainda hoje é o tratamento padrão desse tipo de variz ^{24, 25}.

Em um estudo retrospectivo, Ogawa *et al.* ²⁶ evidenciaram uma hemostasia em 100% dos pacientes tratados com cianoacrilato após 14 dias, enquanto que com a esclerose com etanolamina esse índice foi de 52,4%. Nenhuma complicação foi descrita no grupo do cianoacrilato, com

mortalidade de 0% nesse grupo, comparada a mortalidade de 24% no grupo tratado com etanolamina.

Apesar de ser um bom método no controle do sangramento ativo, os índices de ressangramento com o uso do cianoacrilato são altos, principalmente se não houver a obliteração completa do vaso.

Um estudo coreano avaliou 455 pacientes que apresentaram com hemorragia digestiva decorrente de ruptura de varizes gástricas e foram tratados com cianoacrilato. A hemostasia inicial ocorreu em 97% dos pacientes, porém com ressangramento em 160 (35,2%) deles ²⁷.

Várias outras complicações são descritas após a aplicação deste método.

Cheng LF *et al.* ²⁸, em um estudo de 2010 com 753 pacientes, demonstraram que a maioria das complicações é decorrente de ressangramento após a extrusão da cola (4,4%), sepsis (1,3%), embolização para órgãos distantes (0,7%) como pulmões, cérebro e baço, desenvolvimento de úlceras gástricas (0,1%) e hematoma mesentérico associado a hemoperitônio (0,1%). A mortalidade relacionada a essas complicações foi de 0,5%.

Sepsis secundária à embolização da cola também é uma complicação temida, atuando a cola como foco séptico.

Outra complicação descrita após a injeção de cianoacrilato é a embolização para a circulação arterial naqueles pacientes com forame oval patente ou *shunt* pulmonar arteriovenoso, podendo resultar em acidente vascular cerebral e infarto de vários órgãos.

Também podem ocorrer hemorragias por úlceras, febre, peritonite e impactação da agulha.

Kang *et al.*²⁹ em 2011 descreveram ainda dois casos de abscesso adrenal pós tratamento. Nesse mesmo estudo, as complicações mais frequentes foram a febre (25%) e a dor abdominal (13%), ambas desaparecendo dentro de 24 horas.

Um dos efeitos adversos mais graves e temidos da injeção de cianoacrilato é a embolização sistêmica³⁰.

A embolia pulmonar após a injeção de cianoacrilato é a complicação sistêmica mais temida, tendo sido primeiramente descrita em 1989. Pequenas embolizações geralmente são assintomáticas ou podem se apresentar com tosse, taquicardia ou dor torácica. Ocasionalmente, há o aparecimento de dispnéia e queda da saturação durante o procedimento, podendo durar algumas horas. Embolias maciças são catastróficas e podem causar instabilidade hemodinâmica após a injeção, com falência cardíaca direita e morte ainda durante o exame.

Apesar de geralmente se apresentarem precocemente, os sinais de embolia podem ser tardios. Chew *et al.*³¹ descreveram um caso de embolia pulmonar dez dias após o tratamento de varizes gástricas com a injeção de cianoacrilato. O paciente se apresentou com febre e hipóxia, tendo tido boa evolução com alta hospitalar.

Dentre os fatores associados a um maior risco de embolização, podemos citar a diluição excessiva do cianoacrilato com lipiodol, a injeção muito rápida da solução, o uso de uma volume grande de cola em uma única

injeção e a presença de varizes do tipo IGV1, pois as mesmas têm um fluxo sanguíneo rápido, podendo ocasionar a migração da cola antes da sua solidificação.

Diante dessas complicações, muitos endoscopistas têm receio de tratar seus pacientes com cianoacrilato. Esse medo não é infundado, mas deve-se ter em mente que, diante da gravidade do sangramento, o paciente terá grande benefício no seu prognóstico, comparado à baixa incidência de complicações.

Novas técnicas vêm sendo realizadas no intuito de aperfeiçoar o tratamento dessas varizes, com maiores chances de sucesso e com menor risco de complicações.

O ultrassom endoscópico (USE), desenvolvido na década de 1980 como uma plataforma de intercessão entre a radiologia intervencionista e a cirurgia minimamente invasiva, vem ocupando um espaço muito importante no manejo das varizes gástricas ³². O seu uso revolucionou a abordagem das doenças do trato gastrointestinal tanto no diagnóstico como no tratamento dessas doenças. A sua aplicação nos pacientes com hepatopatias e hipertensão portal aumenta cada vez mais ³³.

Como as varizes se localizam profundamente na camada submucosa gástrica, pode ser difícil a sua detecção e também a sua diferenciação das pregas no fundo gástrico ³⁴. Além de ajudar no diagnóstico desses vasos, diferenciando-os de outras patologias subepiteliais no fundo gástrico, o USE também tem sido uma nova opção no tratamento das varizes gástricas.

Boustier *et al.*³⁵ evidenciaram um aumento de seis vezes na detecção de varizes gástricas de fundo com o uso do USE, enquanto Lee *et al.*³⁶ constataram que a avaliação ultrassonográfica da obliteração do vaso após o tratamento com cianoacrilato, com realização de novas sessões até a completa obliteração, reduz o risco de ressangramento e de mortalidade. Similarmente, Iwase *et al.*³⁷ demonstraram uma correlação com a permanência de fluxo no vaso após a injeção da cola com o risco de novos sangramentos.

O uso do USE no tratamento de varizes foi primeiramente descrito por Lahoti *et al.* em 2000, quando foram tratados cinco pacientes com varizes esofágicas³⁸.

O fluxo de sangue dentro das varizes gástricas geralmente é maior do que o das varizes esofágicas. Após o tratamento endoscópico, a lesão na mucosa do vaso permanece por um tempo, levando a um risco de novo sangramento através desse ponto. Esse risco de ressangramento leva uma necessidade de se obliterar completamente o vaso durante o tratamento endoscópico³⁹.

O uso do USE tem como vantagem permitir a injeção precisa do cianoacrilato na luz do vaso. Além disso, com o uso do Doppler, é possível avaliar a diminuição do fluxo sanguíneo no vaso, confirmar a sua obliteração e avaliar recorrências³³.

Outro aspecto importante do uso do USE no tratamento dessas varizes, é que as mesmas não precisam ser visualizadas diretamente, o que

pode ser difícil na presença de sangue ou comida no fundo gástrico, situações comuns na vigência de hemorragias digestivas.

Em 2007, Romero-Castro *et al.*⁴⁰ descreveram pela primeira vez o tratamento ecoguiado de varizes gástricas. Nesse estudo, cinco pacientes foram tratados com injeção ecoguiada de solução de cianoacrilato, com alta eficácia na erradicação das varizes.

Mesmo com a injeção ecoguiada de cianoacrilato no tratamento das varizes gástricas, ainda existe o risco de embolização do polímero, principalmente pela alta prevalência de *shunts* postossistêmicos, presentes em até 60% dos pacientes com varizes gástricas⁴¹.

Diante desse risco, alguns endoscopistas vêm estudando a injeção ecoguiada de molas no tratamento das varizes gástricas. Essas molas, já utilizadas na terapia endovascular, são formadas por fibras sintéticas ligadas a um fio metálico, que, quando liberadas na luz do vaso, adquirem a forma de mola (Figura 4). Elas são liberadas através de agulhas de punção aspirativa já utilizadas no USE. Se comportam como corpo estranho e são eliminadas da luz do vaso, levando a uma retração cicatricial no local da variz.

Uma variedade de tamanhos e comprimentos de mola podem ser utilizadas. O comprimento da mola esticada varia de 2 a 15 cm, com diâmetro de 2 a 20 mm depois de enroladas. O tamanho da mola utilizado depende do tamanho da variz, mas geralmente são usadas molas de 10 a 20 mm de diâmetro para o tratamento de varizes pseudotumorais.

Figura 4 - Imagens ilustrando o aspecto da mola utilizada no tratamento ecoguiado das varizes gástricas

A primeira descrição do uso de molas no tratamento de varizes gastrointestinais foi feita em 2008 por Levy *et al.*⁴². Eles usaram as molas no tratamento de varizes ectópicas de anastomose colédocojejunal.

Em 2010 Romero-Castro *et al.*⁴³ descreveram pela primeira vez o uso das molas no tratamento de varizes gástricas. Foram tratados quatro pacientes, onde foram injetadas molas nas veias nutridoras através de agulhas de 19G.

Binmoeller *et al.*, em 2011⁴⁴, descreveram pela primeira vez o tratamento ecoguiado combinado com mola e cianoacrilato no manejo de varizes gástricas. O intuito dessa associação é fazer com que as molas de fibras sintéticas retenham a cola, diminuindo o risco de migração, além de tornar necessário menor volume de cianoacrilato. Eles chegaram a essa hipótese após fazer um teste *ex-vivo* com o uso da mola. Eles liberaram uma mola dentro de um recipiente com sangue heparinizado, seguido de injeção de cola. O que eles observaram foi uma adesão firme e imediata da cola à

mola. Desta forma, as chances de hemostasia seriam maiores, com menores chances de embolização.

Recentemente Bhat *et al.*⁴⁵ publicaram o resultado da experiência do grupo com associação da mola com o cianoacrilato no tratamento ecoguiado desses vasos no decorrer de 6 anos. Foram avaliados 150 pacientes, tendo o método de injeção ecoguiada combinada se mostrado altamente eficaz na hemostasia do sangramento ativo e na profilaxia primária e secundária do sangramento de varizes gástricas.

1.2 Justificativa do estudo

Apesar da gravidade da hemorragia decorrente da ruptura de varizes gástricas, o tratamento dessa emergência médica ainda é pouco estudado. A obliteração do vaso com a injeção de cianoacrilato ainda hoje é considerado o tratamento padrão na maior parte do mundo, apesar do pequeno número de estudos comparativos entre as diferentes técnicas e ausência de estudos prospectivos randomizados.

O tratamento ecoguiado com mola associada a injeção de cianoacrilato é uma nova opção terapêutica que vem despertando a atenção dos especialistas, entretanto ainda não existem estudos comparando esses dois métodos.

Diante das potenciais complicações com o uso do cianoacrilato, propomos um estudo randomizado e prospectivo para avaliar a segurança e eficácia do uso combinado da mola com o cianoacrilato.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar e comparar a taxa embolização da injeção ecoguiada combinada de mola e cianoacrilato com a injeção não ecoguiada de cianoacrilato apenas (técnica convencional).

2.2 Objetivos secundários

Avaliar a taxa de erradicação e recidiva das varizes gástricas, dos dois métodos.

3 Métodos

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, comparativo e randomizado, realizado no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP).

O estudo foi realizado no período de outubro de 2013 a novembro de 2016, com pacientes portadores de hipertensão portal com varizes gástricas pseudotumorais com ou sem antecedente de sangramento prévio.

3.1 Seleção e inclusão no estudo

Critérios de inclusão:

- Idade $\geq$ 18 anos;
- Pacientes portadores de varizes gástricas pseudotumorais do tipo GOV2 ou IGV1;
- Pacientes com ou sem sangramento prévio decorrente da ruptura de varizes gástricas;
- Ausência de tratamento endoscópico ou radiológico prévio das varizes gástricas;
- Termo de consentimento livre esclarecido assinado.

Critérios de exclusão:

- Recusa em participar do estudo;
- Tratamento endoscópico ou radiológico prévio das varizes gástricas.

Após a realização de endoscopia digestiva alta (EDA) que evidenciava varizes gástricas pseudotumorais do tipo GOV2 ou IGV1, os pacientes eram encaminhados para esse estudo.

Antes de se submeterem ao procedimento os pacientes foram convidados a participar do estudo, entrevistados e esclarecidos sobre o termo de consentimento livre esclarecido. (Anexo A)

Durante a entrevista identificou-se os pacientes através de nome, gênero, idade, registro hospitalar e a etiologia da hipertensão portal. Reuniram-se também informações sobre a ocorrência ou não de sangramentos prévios e se na ocasião foi realizado algum e qual o tipo de tratamento endoscópico.

Neste primeiro momento também foram solicitados exames laboratoriais e o exame físico foi realizado, no intuito de classificar os pacientes de acordo com a classificação de *Child-Pugh*.

Os dados foram coletados através de formulários específicos preenchidos pelos pesquisadores. (Anexo B)

3.2 Tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, considerou-se uma diferença de 40% entre os resultados das duas técnicas, um poder estatístico de 80% e um nível de significância menor que 5%. Com esses dados, uma amostra de 32 pacientes, sendo 16 em cada grupo, foi definida.

3.3 Exames laboratoriais

Todas as amostras de sangue foram colhidas e analisadas no laboratório central do HC-FMUSP.

Exames foram realizados para avaliação do coagulograma, proteínas totais e frações e bilirrubina total e frações.

Com os resultados dos exames, e após o exame clínico, os pacientes foram classificados em *Child A*, *B* ou *C*.

3.4 Exame endoscópico

Antes de realizar o procedimento, o paciente foi monitorado com oxímetro de pulso e monitor cardíaco. Oxigênio suplementar foi oferecido através de cateter nasal. Os pacientes receberam anestesia tópica da orofaringe com cloridrato de lidocaína a 10% (dose máxima de 5-7 mg/kg). Para a sedação endovenosa empregou-se as seguintes medicações: midazolam, fentanila e propofol. Foram utilizadas as seguintes doses: midazolam 5 mg, fentanila 50 mcg e propofol 20 mg a cada três minutos até que o paciente atingisse o nível de sedação consciente.

O exame endoscópico foi realizado com vídeo gastroscópio Fujinon® EG-250WR (Fujinon® – New Jersey – EUA).

Durante a EDA, foi avaliada a presença ou não de varizes esofágicas e, se presentes, as mesmas foram classificadas quanto ao calibre e a presença de sinais da cor vermelha.

Ainda durante o exame, era confirmada a presença de varizes gástricas e as mesmas foram classificadas de acordo com a classificação de Sarin (Figura 3). Também foi definido o tamanho da variz através da imagem endoscópica e se existia a presença de sinais da cor vermelha na mesma.

3.5 Randomização

Depois de realizada a EDA, os pacientes foram randomizados.

A randomização dos pacientes foi feita através da abertura de envelopes individuais, opacos, lacrados e numerados antes da realização do USE. Os envelopes ficaram sob responsabilidade de um funcionário do serviço que não estava participando do estudo.

Os pacientes randomizados para o grupo I receberiam tratamento endoscópico ecoguiado com mola e cianoacrilato e os do grupo II seriam submetidos ao tratamento endoscópico padrão com injeção de cianoacrilato apenas.

3.6 Exame ecoendoscópico

Após realização da EDA e confirmada a presença de variz gástrica pseudotumoral, foi realizado o USE com ecoendoscópio terapêutico setorial Fujinon® EG-530UR2 (Fujinon® – New Jersey – EUA). Os exames foram todos executados por um mesmo endoscopista experiente.

Durante o exame ecoendoscópico, a variz gástrica foi avaliada quanto ao seu tamanho, e com o emprego do Doppler, foi feita a avaliação do fluxo na variz.

3.7 Tratamento com cianoacrilato

O tratamento com cianoacrilato foi realizado com vídeo gastroscópio Fujinon® EG-250WR (Fujinon® - New Jersey – EUA) de visão frontal de acordo com a seguinte técnica:

- Diluição do N-butyl-2-cianoacrilato (Histoacryl®; B. Braun, Barcelona, Espanha) com lipiodol® (Guebert, França) na proporção de 1:1 (0,5 ml de cianoacrilato + 0,5 ml de lipiodol) em uma seringa de 3 ml;
- Lubrificação da lente do endoscópio com jato de silicone;
- Preenchimento do cateter de esclerose com agulha de 23G da Boston Scientific® com água destilada para injeção;
- Punção da variz com agulha de esclerose;
- Injeção 2 ml de água destilada para confirmação da agulha dentro do vaso;

- Injetada a solução de cianoacrilato previamente preparada para dentro da agulha de esclerose;
- Injetado 2 ml de água destilada de forma lenta em torno de 30 segundos, empurrando a solução para dentro da variz;
- Injeção contínua e rápida de água destilada seguida de remoção lenta da agulha, mantendo fluxo de água destilada até exteriorização da agulha;
- Recolhimento da agulha e compressão da variz com o cateter de esclerose para avaliação do endurecimento da mesma;
- Injeção de novas ampolas de cianoacrilato até o endurecimento total da variz. Para cada punção, apenas uma ampola de cianoacrilato foi injetada;
- Após o tratamento com cianoacrilato, nova ecoendoscopia foi realizada para determinar a presença ou ausência de fluxo no vaso, e quantificação em relação ao primeiro exame (Figura 5).

A - Imagem endoscópica da variz gástrica; **B** - Punção da variz com cateter de esclerose. **C** - Imagem ecoendoscópica evidenciando a cola dentro do vaso; **D** - Imagem ecoendoscópica com Doppler, demonstrando redução imediata do fluxo na variz

Figura 5 - Técnica da injeção de cianoacrilato

Após o exame, o paciente permaneceu em observação no setor de endoscopia por pelo menos 1 hora, quando então era liberado, sem qualquer queixa.

3.8 Tratamento com mola e cianoacrilato

O tratamento ecoguiado combinado com mola e cianoacrilato obedeceu a seguinte técnica:

- Avaliação do aspecto ecoendoscópico da variz gástrica e definição da maior loja da variz para introdução da mola;
- Determinação da melhor via de acesso para realização da punção ecoguiada;
- Introdução da agulha de punção de 19G da Boston Scientific® no canal de trabalho do ecoendoscópio e punção da variz;
- Injeção de água destilada pela agulha até exteriorizar no interior da variz para certificação de que a agulha estava na luz da variz;
- Introduzida a mola no canal da agulha e empurrada a mesma com o fio guia da agulha até exteriorização da mola (Interlock® - 10 mm x 20 cm, Boston Scientific®) no interior da variz;
- Retirada do guia de dentro da agulha;
- Injeção de 2 ml de água destilada no canal da agulha;
- Injetada a solução de cianoacrilato e lipiodol na proporção de 1:1, no interior da agulha;
- Injetado 2 ml de água destilada em 30 segundos, seguido de retirada da agulha com infusão contínua de água destilada;
- Em seguida, determinou-se a presença ou ausência de fluxo, e quantificação em relação ao exame prévio (Figura 6).

A - Imagem endoscópica da variz; **B** - Imagem ecoendoscópica da variz sem Doppler; **C** - Imagem ecoendoscópica da variz com Doppler colorido; **D** - Punção ecoguiada da variz com liberação da mola; **E** - Imagem ecoendoscópica pós tratamento imediato, evidenciando trombose imediata

Figura 6 - Técnica da injeção ecoguiada de mola com cianoacrilato

Nesta primeira sessão, somente uma punção foi realizada independente do fluxo após o tratamento. A complementação do tratamento, caso necessária, só foi feita após um mês do tratamento inicial.

Após o procedimento, o paciente permaneceu em observação no setor de endoscopia por pelo menos 1 hora, quando então foi liberado.

3.9 Exame radiológico

Após o tratamento endoscópico, tomografias computadorizadas (TC) foram solicitadas aos pacientes.

Os mesmos realizaram uma TC de tórax e uma de abdome total.

As TC foram realizadas dentro da primeira semana pós tratamento.

Os exames foram todos realizados no setor de radiologia do HC-FMUSP. Após o laudo inicial, as tomografias foram revisadas por um radiologista especialista em tórax.

O resultado destes exames foram informados aos pacientes no primeiro retorno após o tratamento.

3.10 Retornos

Os pacientes retornaram ao serviço de endoscopia dentro de 1, 4 e 10 meses após o tratamento inicial.

Nesses retornos os mesmos foram questionados sobre intercorrências após tratamento.

A ficha de avaliação foi preenchida a cada retorno.

Além da entrevista, os pacientes foram submetidos a nova ecoendoscopia para avaliar o fluxo no interior da variz tratada.

Na presença de fluxo, novo tratamento foi realizado com a mesma técnica utilizada anteriormente.

3.11 Definições

3.11.1 Complicações precoces

Complicações que ocorreram durante o procedimento ou dentro da primeira semana após o tratamento.

3.11.2 Complicações tardias

Complicações que ocorreram após a primeira semana do tratamento.

3.11.3 Recidiva

Caracterizamos como recidiva a presença de fluxo depois de confirmada a trombose total do vaso tratado.

3.12 Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos e do cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas calculou-se frequências absolutas e relativas.

Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste t de Student ⁴⁶, quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney ⁴⁶.

Para a obtenção do ponto de corte do tamanho das varizes foi utilizada a Curva ROC ⁴⁶.

Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado⁴⁶ ou o teste exato de Fisher⁴⁶.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Os dados foram digitados em Excel e analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 21 .0 para Windows.

3.13 Ética

O estudo foi encaminhado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Universidade de São Paulo (Registro on-line nº 9823, número do parecer 279.082, data de relatoria 22/05/2013). (Anexo C)

Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa voluntariamente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, cuja redação obedece às recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo foi registrado no *Clinical Trial* tendo como identificador NCT02115061.

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Dados clínicos

Foram avaliados 32 pacientes com média de idade de 53,5 anos (20 e 75) em um tempo médio de seguimento de 9,94 meses (1-26) e mediana de 10 meses.

Dos 16 pacientes incluídos no grupo I, 15 tiveram avaliação com 30 dias e no quarto mês. Houve perda de seguimento de um paciente. Ao final do décimo mês, 11 pacientes foram avaliados, tendo havido perda de seguimento de dois deles e em três o tempo pós tratamento ainda não havia sido completado. No grupo II, todos os 16 pacientes foram avaliados em 30 dias. No quarto mês, apenas 13 retornaram. Ocorreram dois óbitos e um paciente ainda não havia completado o tempo pós procedimento. No décimo mês, apenas nove pacientes do grupo II tiveram avaliação, pois, além dos dois óbitos, cinco pacientes ainda não haviam completado o tempo pós tratamento

Comparando os dois grupos de pacientes, não houve diferença estatisticamente significativa em relação a idade, sexo, etiologia da hipertensão portal, grau de função hepática, ocorrência de sangramento anterior e tratamento prévio das varizes esofágicas, conforme demonstrando na tabela 2.

Tabela 2 - Comparação dos grupos em relação aos dados clínicos

Variável	Grupo		p
	I (n=16)	II (n=16)	
Idade	49,31 ± 14,83	57,69 ± 11,56	0,085 ⁽¹⁾
Sexo			
Feminino	8 (50,0%)	11 (68,8%)	0,280 ⁽²⁾
Masculino	8 (50,0%)	5 (31,2%)	
Etiologia			
Criptogênica	4 (25,0%)	3 (18,8%)	0,833 ⁽³⁾
Hepatite C	4 (25,0%)	3 (18,8%)	
Álcool	3 (18,8%)	3 (18,8%)	
Esquistossomose	2 (12,5%)	3 (18,8%)	
Hepatite B	0 (0,0%)	2 (12,5%)	
Atresia congênita de vias biliares	1 (6,3%)	0 (0,0%)	
Hepatite B+Hepatite C	0 (0,0%)	1 (6,3%)	
Hepatite C+Álcool	0 (0,0%)	1 (6,3%)	
Medicamentosa	1 (6,3%)	0 (0,0%)	
Síndrome de Budd-Chiari	1 (6,3%)	0 (0,0%)	
<i>Child-Pugh</i>			
A	12 (75,0%)	13 (81,2%)	1,000 ⁽³⁾
B	4 (25,0%)	3 (18,8%)	
Sangramento anterior	10 (62,5%)	7 (43,8%)	0,288 ⁽²⁾
Tratamento prévio de varizes de esôfago	9 (56,3%)	10 (62,5%)	0,719 ⁽²⁾

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(3) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

4.2 Achados endoscópicos e ecoendoscópicos

Em relação aos achados endoscópicos e ecoendoscópicos prévios ao tratamento, também não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a presença de varizes esofágicas, tipo e tamanho das varizes gástricas (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação dos grupos em relação aos achados endoscópicos e ecoendoscópicos

Variável	Grupo		p
	I (n=16)	II (n=16)	
Presença de varizes de esôfago	8 (50,0%)	5 (31,3%)	0,280 ⁽²⁾
Tipo da variz gástrica			
GOV2	13 (81,2%)	13 (81,2%)	1,000 ⁽³⁾
IGV1	3 (18,8%)	3 (18,8%)	
Tamanho da variz gástrica (cm)	3,62 ± 1,13	3,06 ± 0,88	0,131 ⁽¹⁾

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(3) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

4.3 Resultados da primeira sessão em relação a trombose da variz

Quatorze (43,7%) pacientes tiveram redução total do fluxo imediatamente após a primeira sessão. Na avaliação após 30 dias, 23 (71,8%) pacientes apresentavam ausência de fluxo no variz tratada. Na tabela 4 observa-se que os grupos não apresentaram diferenças significantes em relação a redução imediata do fluxo na variz e a trombose do vaso tratado em 30 dias.

Tabela 4 - Comparação dos grupos em relação aos resultados da primeira sessão

Variável		Grupo		p
		I	II	
Redução imediata	Parcial	10 (62,5%)	8 (50,0%)	0,476 ⁽¹⁾
	Total	6 (37,5%)	8 (50,0%)	
Trombose em 30 dias		11 (73,3%)	12 (75,0%)	1,000 ⁽²⁾

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

4.4 Evolução dos pacientes

Na avaliação do 4º mês, apenas 8 pacientes necessitaram de uma segunda sessão de tratamento, 4 (26,7%) no grupo I e 4 (25%) no grupo II. Pela tabela abaixo (Tabela 5) observa-se que entre os dois grupos não houve diferença significativa quanto a necessidade de segunda sessão, redução do fluxo no 4º mês e recidiva até o 10º mês.

Tabela 5 - Frequências absolutas e relativas dos resultados da evolução, segundo o grupo de estudo

Variável		Grupo		p*
		I	II	
Necessidade de 2ª. sessão		4 (26,7%)	4 (25,0%)	1,000
Redução do fluxo no 4º mês	Parcial	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0,464
	Total	15 (100,0%)	12 (92,3%)	
Recidiva	Não	11 (100,0%)	8 (88,9%)	0,450
	Sim	0 (0,0%)	1 (11,1%)	

(*) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

4.5 Número de sessões e quantidade de material necessários para a erradicação

A maior parte dos pacientes nos dois grupos necessitaram de apenas uma sessão para erradicar a variz, sem diferença estatística entre os grupos.

Os pacientes tratados apenas com cianoacrilato (grupo II) necessitaram de um volume significativamente maior de solução de cianoacrilato, conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 6 - Valores descritivos das variáveis número de sessões e quantidade de material necessários para a erradicação, segundo o grupo de estudo

Variável		Grupo		p
		1 (n=15)	2 (n=15)	
Número de sessões	1	11 (73,3%)	12 (80,0%)	1,000 ⁽²⁾
	2	3 (20,0%)	3 (20,0%)	
	3	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Quantidade de solução de cianoacrilato (ml)		1,40 ± 0,74 Med = 1,00	3,07 ± 1,94 Med = 2,00	0,002 ⁽¹⁾
Número de molas	1	11 (73,4%)		
	2	2 (13,3%)		
	3	2 (13,3%)		

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

4.6 Complicações

Conforme a tabela abaixo (Tabela 7) não se observou diferença significativa entre os dois grupos quanto a incidência de complicações precoces e tardias. Em relação a embolia pulmonar, o grupo II apresentou maior incidência - 8 (50%) versus 4 (25,0%) - porém sem significância estatística (Figura 7).

Em relação as complicações tardias, a dor ocorreu somente no grupo I, em 4 (25%) pacientes. No grupo II teve um caso de hemorragia digestiva alta e dois óbitos. O paciente que apresentou hemorragia digestiva alta teve melena e foi atendido em outro serviço, mas, conforme informado pelo paciente, o sangramento foi decorrente da ruptura de variz gástrica. Não foi feito tratamento e o sangramento cessou espontaneamente. Essa hemorragia aconteceu 1 mês após a última sessão de injeção de cianoacrilato. Um óbito ocorreu 4 meses após o tratamento e foi devido a hemorragia digestiva alta. Esse paciente apresentava outros focos de variz no corpo gástrico, não pseudotumorais. Como no retorno com 30 dias o vaso tratado estava trombosado, acredita-se que o sangramento tenha se originado de alguma dessas varizes adjacentes. O outro óbito foi devido a um quadro séptico de etiologia indeterminada, 40 dias após o tratamento. Aparentemente o óbito não teve relação com o procedimento realizado, uma vez que no retorno de 30 dias o paciente estava assintomático e na avaliação ecoendoscópica o vaso tratado não tinha fluxo e já se observava pontos de cianoacrilato sendo eliminados.

Tabela 7 - Frequências absolutas e relativas das complicações, segundo o grupo de estudo

Variável	Grupo		p*
	I (n=16)	II (n=16)	
Complicação Precoce			
Confusão Mental	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1,000 ⁽²⁾
Dor abdominal	3 (18,8%)	1 (6,3%)	0,600 ⁽²⁾
Embolia Pulmonar	4 (25,0%)	8 (50,0%)	0,144 ⁽¹⁾
Sangramento durante o procedimento	2 (12,5%)	1 (6,3%)	1,000 ⁽²⁾
Complicação Tardia			
Dor abdominal	4 (25,0%)	0 (0,0%)	0,101 ⁽²⁾
Hemorragia digestiva alta	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1,000 ⁽²⁾
Óbito	0 (0,0%)	2 (12,5%)	0,484 ⁽²⁾

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Figura 7 - Imagem tomográfica evidenciando pequenos pontos de embolia pulmonar bilateral

Avaliando somente os 12 pacientes que apresentaram embolia pulmonar, pela Tabela 8, observamos que o grupo com embolia apresenta tamanho significativamente maior das varizes quando comparado ao grupo sem embolia ($3,85 \pm 1,08$ x $3,04 \pm 0,90$), sendo que as demais variáveis não apresentaram diferença significativa.

Essa diferença entre o tamanho da variz gástrica também foi significativa quando avaliamos somente os pacientes do grupo II com embolia pulmonar, o que não ocorreu com o grupo I. Tabelas 9 e 10.

Tabela 8 - Comparação dos grupos com embolia

Variável		Embolia		p
		Não (n=20)	Sim (n=12)	
<i>Child-Pugh</i>	A	16 (80,0%)	9 (75,0%)	1,000 ⁽³⁾
	B	4 (20,0%)	3 (25,0%)	
Tipo da variz gástrica	GOV2	18 (90,0%)	8 (66,7%)	0,165 ⁽³⁾
	IGV1	2 (10,0%)	4 (33,3%)	
Tamanho da variz gástrica (cm)		$3,04 \pm 0,90$	$3,85 \pm 1,08$	0,029 ⁽¹⁾
Número de sessões	1	15 (79,0%)	8 (72,7%)	0,776 ⁽³⁾
	2	3 (15,8%)	3 (27,3%)	
	3	1 (5,2%)	0 (0,0%)	
Quantidade de solução de cianoacrilato (ml)		$1,95 \pm 1,51$ Med = 1,00	$2,73 \pm 1,90$ Med = 2,00	0,164 ⁽²⁾

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

(3) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Tabela 9 - Comparação dos pacientes com embolia no grupo I

Variável		Embolia		p
		Não (n=12)	Sim (n=4)	
<i>Child-Pugh</i>	A	9 (75,0%)	3 (75,0%)	1,000 ⁽²⁾
	B	3 (25,0%)	1 (25,0%)	
Tipo da variz gástrica	GOV2	10 (83,3%)	3 (75,0%)	1,000 ⁽²⁾
	IGV1	2 (16,7%)	1 (25,0%)	
Tamanho da variz gástrica (cm)		3,37 ± 0,99 Med=3,35	4,38 ± 1,31 Med=4,50	0,181 ⁽¹⁾
Número de sessões	1	9 (81,8%)	2 (50,0%)	0,396 ⁽²⁾
	2	1 (9,1%)	2 (50,0%)	
	3	1 (9,1%)	0 (0,0%)	
Quantidade de solução de cianoacrilato (ml)		1,27 ± 0,65 Med = 1,00	1,75 ± 0,96 Med = 1,50	0,240 ⁽¹⁾

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Tabela 10 - Comparação dos pacientes com embolia no grupo II

Variável		Embolia		p
		Não (n=8)	Sim (n=8)	
<i>Child-Pugh</i>	A	7 (87,5%)	6 (75,0%)	1,000 ⁽²⁾
	B	1 (12,5%)	2 (25,0%)	
Tipo da variz gástrica	GOV2	8 (100,0%)	5 (62,5%)	0,200 ⁽²⁾
	IGV1	0 (0,0%)	3 (37,5%)	
Tamanho da variz gástrica (cm)		2,54 ± 0,43	3,59 ± 0,93	0,024 ⁽¹⁾
		Med= 2,50	Med=3,75	
Número de sessões	1	6 (75,0%)	6 (85,7%)	1,000 ⁽²⁾
	2	2 (25,0%)	1 (14,3%)	
Quantidade de solução de cianoacrilato (ml)		2,88 ± 1,89	3,29 ± 2,14	0,760 ⁽¹⁾
		Med = 2,00	Med = 2,00	

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

(2) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Através do estudo da curva ROC (Figura 8) observamos que um ponto de corte para o tamanho das varizes que está associado a ocorrência de embolia no grupo 2 é dado por 2,55. Assim para tamanhos de varizes maior ou igual a 2,55 temos sensibilidade de 87,5%, especificidade de 62,5%, valor preditivo positivo de 70,0%, valor preditivo negativo de 83,3% e acurácia de 75,0%.

Figura 8 - Curva ROC para a variável tamanho das varizes

4.7 Custos

O custo médio por paciente no grupo I foi de R\$ 6.577,2 $\pm$ 3.461,43, mediana de 4.698,00 e no grupo II foi de R\$ 418,4 $\pm$ 200,52, mediana 316,00. A diferença entre o custo das duas técnicas foi significativa, com $p < 0,001$.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

As hemorragias decorrentes da ruptura de varizes gástricas estão associadas a altos índices de mortalidade e têm alto risco de ressangramento ⁴⁷. Além disto, a vascularização e a hemodinâmica das varizes gástricas ainda não é bem compreendida, o que dificulta o seu tratamento ⁴⁸.

Apesar de a profilaxia primária de varizes gástricas ser um tema controverso, ainda não recomendada pelo consenso de Baveno VI ⁴⁹, optamos por incluir estes pacientes já que existem alguns estudos que mostram benefício em tratar-se esse grupo de pacientes, principalmente os com varizes gástricas pseudotumorais que são os avaliados no nosso estudo ^{7, 10, 41, 49}. Mishra *et al.* ⁴¹ mostraram uma redução na incidência de hemorragia e na mortalidade com o tratamento profilático de varizes gástricas dos tipos GOV2 e IGV1 > 10 mm, comparados como propranolol. Dada a alta incidência de hemorragia das varizes gástricas dos tipo IGV1 e GOV2 (78% e 54%, respectivamente) ⁷, e a gravidade destes sangramentos, decidimos tratar profilaticamente nossos pacientes.

Quanto a nossa casuística, a idade média dos nossos pacientes é semelhante a observada em outros estudos publicados sobre o tema ^{11, 39, 42, 45, 47}.

O que chama a atenção quanto a etiologia da hipertensão portal dos nossos pacientes, é o elevado número de pacientes com cirrose criptogênica

(21,9%). Atualmente cerca de 10-15% dos casos de cirrose não possui etiologia definida, a despeito de extensa investigação propedêutica. Com a descrição da chamada Esteato-Hepatite-Não-Alcoólica (EHNA), viu-se que grande parte das cirroses chamadas de “criptogênicas” era devida a esta entidade. Talvez uma parte dos nossos pacientes tenha EHNA ainda não diagnosticada. Essa alta frequência de cirrose de causas desconhecidas também pode dever-se ao fato de que vários pacientes vieram encaminhados de outras instituições, ainda sem etiologia esclarecida.

Os pacientes avaliados no nosso estudo apresentavam melhor grau de função hepática comparados aos pacientes de outros estudos na literatura, mesmo a maioria dos estudos tendo avaliado a função hepática através do cálculo do MELD (*Model for End-stage Liver Disease*)^{39, 43, 44, 48}. Entendemos que a avaliação da função hepática através do cálculo do MELD é, fundamentalmente, utilizada em pacientes candidatos a transplante hepático, por isso optamos por utilizar a escala de *Child-Pough*.

Dos 32 pacientes avaliados em nosso estudo, 26 (81,2%) eram portadores de varizes gástricas do tipo GOV2 de acordo com a classificação de Sarin⁷ e apenas 6 (18,8%) tinham varizes do tipo IGV1. Nossa casuística difere das apresentadas por Romero-Castro *et al.*⁴⁸, onde metade dos pacientes tinham varizes do tipo IGV1 e por Binmoeller *et al.*⁴⁴ com cerca de 83,3% dos pacientes tendo varizes do tipo IGV1.

Alguns estudos relatam altos índices de hemostasia das varizes gástricas com cianoacrilato, chegando a 90%^{50, 51}, porém com alta taxa de ressangramento, podendo chegar até 20% dentro de um ano^{52, 53}. Nesse

estudo, não podemos fazer estas avaliações dado que nenhum dos nossos pacientes apresentava hemorragia ativa no momento do tratamento ^{50, 52}. Porém, durante o segmento de nossos pacientes, em uma média de 9,94 meses (1-26 meses), houve apenas dois casos de hemorragia, em foco diferente do que foi tratado, pois nos retornos a variz tratada estava obliterada.

Um estudo do nosso meio, publicado em 2009 ¹⁷, onde foram incluídos pacientes em profilaxia primária e secundária, avaliou 23 pacientes que foram tratados através da técnica convencional de injeção de cianoacrilato. A obliteração da variz foi atingida em 87% dos pacientes, após uma média de 1,8 sessões/paciente. Em uma média de seguimento de 25,3 meses, apenas um (4,3%) paciente apresentou recidiva no vaso tratado. Índices comparáveis aos descritos por nós no grupo II, onde 92,3% dos pacientes tiveram a variz erradicada, com apenas uma (11,1%) recidiva durante 10 meses de acompanhamento. Um índice de recidiva variando entre 0-30% é descrito na literatura ^{54, 55}. Acreditamos que o controle ecográfico que realizamos com um mês após a primeira sessão, permitindo complementar o tratamento se necessário, deve contribuir para um menor índice de recidiva. O segmento apenas por imagem endoscópica é falho tanto para afirmar ou excluir a presença de varizes gástricas, pois muitas vezes é impossível diferenciar uma prega de mucosa com variz.

O risco de embolia grave e potencialmente fatal com a injeção de cianoacrilato varia na literatura de 0%-2% ^{28, 50, 51, 53}. O índice de embolia pulmonar no nosso estudo foi maior do que o demonstrado na maioria dos

estudos referentes ao tratamento com cianoacrilato ^{50, 51, 53}. Em um grande estudo retrospectivo com 753 pacientes, descrito por Cheng *et al.*, ²⁸ os cinco pacientes (0,7%) que apresentaram embolia sistêmica foram tratados através da técnica de “sanduíche”, onde maiores volumes de lipiodol são utilizados, retardando a solidificação do polímero e predispondo a ocorrência de embolia. Nenhum paciente tratado através da técnica semelhante a usada em nosso estudo apresentou essa complicação. Esta maior incidência vista por nós deve ser devido a realização de tomografias computadorizadas de tórax em todos os pacientes tratados. A incidência de embolia no nosso estudo foi semelhante a demonstrada por Romero-Castro ⁴⁸, com 47% (9/19) de casos de embolia pulmonar, no primeiro estudo em que todos os pacientes realizaram tomografia de tórax após tratamento ecoguiado com cianoacrilato. Neste trabalho, nenhum paciente que apresentou embolia pulmonar teve sintomas, assim como demonstrado no nosso estudo. As embolias no nossos pacientes foram todas de pequena monta, independente da técnica utilizada, o que provavelmente não causou sintomas. Outro fator que pode ter contribuído para um maior diagnóstico de embolia pulmonar foi o fato de todas as tomografias terem sido revisadas por um radiologista especialista em tórax, dado que a incidência de embolia antes e depois desta revisão foi de 5 para 12 casos.

Evidenciamos também que o tamanho da variz gástrica se mostrou um fator de risco para a ocorrência de embolia pulmonar. Varizes acima de 2,5 cm de diâmetro aumentam o risco de embolia, com valor preditivo positivo de 70,0% e valor preditivo negativo de 83,3%. Por outro lado,

varizes do tipo IGV1, não se apresentaram como fator de risco para esta complicação, ao contrário do que descreve a literatura ⁴⁷.

Saraswat e Verma ⁵⁶ em uma metanálise que avaliou o tratamento de varizes gástricas com cianoacrilato, descrevem que a febre e a dor abdominal são as complicações mais comuns após a injeção de cianoacrilato, ocorrendo em 33% e em 17% dos pacientes respectivamente. Em nosso estudo a dor epigástrica ocorreu precocemente em 18,8% no grupo I e em 6,3% no grupo II, e dor tardia em 25% e 0% respectivamente. Não obtivemos relato de febre após o procedimento.

A escolha do tamanho da mola pode variar de acordo com o tamanho da variz, mas geralmente molas com diâmetro entre 10-20 mm são utilizadas ³⁴. Romero-Castro *et al.*⁴⁸ sugerem que seja utilizado uma mola com diâmetro 20% maior do que o diâmetro do vaso. Como só tínhamos disponível um tamanho de mola, utilizamos a de 10 mm, sendo que três casos comportariam molas maiores na primeira sessão. Alguns autores sugerem que o uso de agulhas mais finas (22G) e de molas menores pode diminuir o risco de sangramento durante a punção ⁸. Entretanto, em nosso estudo não tivemos sangramentos significativos.

Romero-Castro *et al.*⁴⁸ também incluíram pacientes com ou sem história prévia de sangramento em estudo que comparou a injeção ecoguiada de cianoacrilato com a injeção ecoguiada de molas. A injeção de cianoacrilato foi feita no vaso aferente no intuito de diminuir a quantidade de ampolas utilizadas e, conseqüentemente, o risco de embolia. O índice total de obliteração foi de 97%, sendo de 100% (19/19) no grupo do cianoacrilato

e de 90,9% (10/11) no grupo da mola. Um número maior de sessões foram necessárias para atingir a obliteração no grupo do cianoacrilato. Em 52,6% (10/19) dos pacientes tratados com cianoacrilato, apenas uma sessão foi suficiente para obliterar a variz. No nosso estudo, o índice de obliteração com apenas uma sessão de injeção de cianoacrilato foi maior (80%). Neste estudo, o grupo que foi tratado apenas com mola, apresentou 82% (9/11) de obliteração com apenas uma sessão, porém foram utilizadas várias molas na mesma sessão. A ocorrência de complicações foi significativamente maior no grupo do cianoacrilato do que no grupo da mola. Neste trabalho, o volume médio de solução de cianoacrilato utilizada foi de $1,5 \pm 0,1$ ml/paciente, enquanto que no grupo da mola, a quantidade média foi de $5,8 \pm 1,2$ molas. Se compararmos o tratamento ecoguiado com cianoacrilato desse estudo com o nosso resultado de tratamento convencional, a incidência de embolia pulmonar entre os dois estudos foram parecidas (47% versus 50%), e ainda obtivemos melhor sucesso da oclusão das varizes apenas com uma sessão (80% versus 52,6%).

Na primeira descrição da terapia ecoguiada combinada de mola e cianoacrilato, em que foram avaliados 30 pacientes, Binmoeller *et al.*⁴⁴ não descreveram nenhuma complicação relacionada ao procedimento. Eles demonstraram uma taxa de sucesso em quase 100% dos procedimentos com hemostasia em todos os pacientes. A quantidade média de solução de cianoacrilato foi de 1,4 ml por pacientes, volume igual ao usado por nós ($1,4 \text{ ml} \pm 0,74$). Nos nossos 16 pacientes tratados com mola e cianoacrilato, houve dificuldade técnica em um paciente, o que demonstra que, em mãos

treinadas, a técnica é factível e não exige treinamento diferente além do uso de agulha de punção na ecoendoscopia. Nesse estudo, em que os pacientes foram seguidos em média por 6,5 meses, a maior parte (95,8%) dos pacientes necessitou de apenas uma sessão para se atingir a obliteração do vaso, número maior do que os 73,3% descrito por nós. Isso se deve ao fato de que eles empregaram mais de uma mola e de uma ampola de cianoacrilato por sessão. Repetiam a punção até cessar o fluxo na variz. Em nosso estudo observamos que se utilizarmos apenas uma mola e uma ampola de cianoacrilato não necessariamente ocorreria a trombose imediata. Seu efeito tardio também é importante. Aguardar 30 dias para ver se realmente necessita de outra punção diminuiu o custo do tratamento. Nenhum paciente apresentou recidiva da variz tratada durante o tempo de seguimento. No nosso estudo, nenhum dos pacientes acompanhados até o décimo mês apresentou recidiva.

O estudo com casuística mais expressiva avaliando essa técnica combinada é o publicado recentemente por Bhat *et al.*⁴⁵, coordenado pelo inventor da técnica ecoguiada combinada de mola e cianoacrilato (K.F.B). Um total de 152 pacientes foram avaliados, a maioria deles (69%) com hemorragia ativa durante o procedimento ou com história de sangramento recente. Apenas 26% estavam em profilaxia primária. Tecnicamente o procedimento foi bem sucedido em mais de 99% dos casos. Em 93% dos pacientes que tiveram acompanhamento com ultrassom endoscópico, a obliteração do vaso foi confirmada, sendo a obliteração atingida com uma única sessão em 79% dos pacientes, número semelhante o descrito por nós.

Esse índice de obliteração (93%) foi semelhante ao observado por nós ao final de 4 meses de acompanhamento, quando todos os pacientes avaliados tinham trombose total da variz tratada. Três (3%) pacientes apresentaram recidiva do sangramento no vaso tratado. Durante o seguimento, três pacientes morreram, nenhum óbito foi decorrente de complicações pós procedimento. Foi descrita uma incidência de complicação de 7%, com apenas um (1%) paciente tendo apresentado embolia pulmonar sintomática. Diferente do nosso estudo, apenas os pacientes sintomáticos foram submetidos a tomografias de tórax. No nosso estudo, 4 (25%) pacientes apresentaram embolia, sendo todas assintomáticas.

Tecnicamente, o método deste grupo difere do realizado por nós em dois aspectos: o uso de antibiótico profilático em todos os pacientes antes do procedimento e a repetição imediata da técnica até a obliteração do vaso. Temos a impressão que a repetição imediata da técnica pode levar a tratamentos desnecessários, dado que em nossa casuística, dos 11 pacientes do grupo I com ausência de fluxo no 30º dia, apenas 6 tiveram a redução total do fluxo imediatamente após o procedimento. No grupo II, esse número foi de 8 para 12 casos. Isto mostra que existe um efeito tardio independente da técnica utilizada. Além disso, Fujii-Lau *et al.*⁵⁷ sugerem que a avaliação do fluxo imediatamente após o procedimento, através do Doppler, fica prejudicada pela presença de mola e da cola dentro do vaso.

O uso de antibiótico profilático para o tratamento de varizes gástricas não é rotina no nosso serviço. Como nenhum dos pacientes incluídos no nosso estudo apresentava hemorragia digestiva alta no momento do

tratamento, situação onde o uso de antibiótico é mandatório, optamos por não fazê-lo e não tivemos complicações sépticas relacionadas ao método. No óbito tardio, por sepse, não, ficou caracterizada relação com o tratamento da variz, uma vez que o paciente estava assintomático no retorno de 30 dias.

Conforme descrito na literatura, as duas técnicas avaliadas por nós são tecnicamente viáveis e eficazes.

Como demonstrado também por Romero-Castro *et al.*⁴⁸ os custos com uso da mola são significativamente maiores, o que torna a implementação deste método impeditiva para a maioria dos serviços médicos do país.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação de molas com cianoacrilato parece diminuir o risco de embolia pulmonar. Apesar da incidência em valor absoluto ter sido menor no grupo tratado com as molas, essa diferença não foi significativa. Acreditamos que isso ocorreu devido a nossa pequena casuística pois até o presente estudo, não existiam trabalhos randomizados comparando os índices de embolia não sintomática entre as duas técnicas, o que dificultou o nosso cálculo.

Em nossa opinião uma vantagem de se fazer o tratamento ecoguiado é de injetar o agente trombosante com visão sob tempo real, isso nos dá maior segurança e controle da técnica. Além disso, podemos constatar, com o auxílio do Doppler, a obliteração do vaso. Porém, optamos por tratar os

pacientes do grupo II sem o auxílio da ecoendoscopia pois a intenção era comparar a técnica convencional, sob visão endoscópica apenas.

Acreditamos que o uso somente de mola pode se tornar a técnica de escolha em pacientes selecionados, uma vez que as chances de embolia são muito baixas. Entretanto ainda necessitamos de mais estudos para definir seu real custo benefício e em quais situações devemos empregar esse método mais caro.

Observamos, com o uso da ecoendoscopia, que as duas técnicas empregadas apresentam um efeito tardio de trombose, uma vez que no retorno de 30 dias a incidência de trombose passou de 37,5% para 73,3% no grupo ecoguiado e de 50% para 75% no grupo com técnica convencional. Portanto, não há necessidade de utilizarmos múltiplas molas na primeira sessão de tratamento, tornado o método mais barato.

Como contribuição adicional na literatura, pudemos observar nesse estudo que varizes grandes cursam com maior incidência de embolia pulmonar. Na realização da curva ROC, verificamos que varizes maiores que 2,5 cm de diâmetro apresentam maior incidência de embolia, com valor preditivo positivo e negativo de 70% e 83,3%, acurácia de 75%.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados deste estudo, podemos concluir que:

- Não há associação estatisticamente significativa entre a injeção combinada de mola e cianoacrilato e a diminuição na chance de embolização comparada a técnica convencional de injeção não ecoguiada de cianoacrilato;
- Os índices de erradicação e recidiva, são semelhantes nos dois grupos avaliados.

7 Anexos

Anexo A – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Tratamento de varizes gástricas: mola e cianoacrilato x cianoacrilato. Estudo randomizado prospectivo.”

PESQUISADOR EXECUTANTE: Dra. Máira Ribeiro de Almeida, CRM-SP 123.124

PESQUISADOR PRINCIPAL: Dr. Dalton Chaves CRM-SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : Até 24 meses a critério do médico

Nome do Paciente: _____

Descrição e explicação sobre o procedimento:

Você foi avaliado(a) recentemente e tem indicação para tratamento das varizes gástricas. Esse tratamento é indicado porque essas varizes têm o risco de romperem e sangrarem. Esses sangramentos podem ser graves e até levar à morte. Tratando essas varizes, diminui muito o risco de você ter hemorragias.

Atualmente as varizes gástricas são tratadas com injeção de um tipo de cola especial dentro do vaso. Esse tratamento é o tratamento de escolha para essas varizes. Nos pacientes em que, como você, as varizes do estômago se comunicam com outras veias no corpo, essa cola pode se deslocar e parar em outros lugares da circulação, como por exemplo, nos pulmões. Para prevenir esse deslocamento da cola temos uma nova técnica que consiste em liberar dentro da variz um filete metálico que enrola dentro da variz,, denominado de mola ou coil, já em uso consagrado para tratamento de lesões vasculares de diferente tipos. A liberação da mola dentro da variz faz com que a cola grude na mesma e não se desloque para o resto do corpo e também diminui a quantidade de cola necessária para “entupir” a variz.

O tipo de tratamento (só a cola , que é o tratamento padrão, ou a injeção da mola + cola) que você irá fazer vai depender de um sorteio.

O objetivo deste estudo é comparar os dois tipos de tratamento, injeção apenas de cola e injeção da mola + cola.

Primeiramente você fará uma endoscopia, com sedação, para confirmar que tem variz no estômago, depois fará um exame bem parecido com a endoscopia mas que o aparelho tem uma ultrassom na sua ponta. Esse ultrassom permite medir o tamanho da variz e também a quantidade de sangue que passa dentro do vaso. Também será necessário fazer uma tomografia e um ultrassom abdominais para ver se essa variz do estômago se comunica com outras veias do corpo. E por último, também terá que colher exame de sangue para ver como está a função do seu fígado.

No dia do tratamento, uma nova endoscopia será feita e depois um ultrassom endoscópico. Vai ser através do ultrassom endoscópico que as varizes serão tratadas. E como é o tratamento? Primeiramente iremos localizar a variz e definir o melhor local para fazer a injeção. Depois vamos furar o vaso com uma agulha por onde vamos injetar a mola. Através desta mesma agulha vamos fazer a injeção da cola. Fazemos mais uma avaliação para ver se está tudo bem e se precisa de mais cola e depois retiramos o aparelho. Você ficará em observação por cerca de 1 hora e se estiver tudo bem já será liberado para ir embora.

Você terá que voltar ao Hospital das Clinicas com 1, 4 e 10 meses. Nesses retorno você terá que colher sangue e fazer novos exames de endoscopia e ultrassom endoscópico para a gente verificar os resultados do tratamento.

Tabela dos Exames e Testes do Estudo

	Inicial (30 dias antes do procedimento)	Pós procedimento (até 24 horas)	Meses 1, 4 e 10
Histórico	X		X
Exame físico	X		X
Exames de sangue ¹	X		
Endoscopia Digestiva Alta	X		
Ecoendoscopia	X		X
Tomografia de abdome	X		
USG Doppler	X		
Sangue em jejum ²	X		
Avaliação de eventos adversos		X	

¹ Bilirrubina total, INR e albumina

Desconfortos e Riscos Potenciais:

Os principais riscos do tratamento das varizes gástricas estão descritos a seguir:

Poderá ocorrer complicações decorrentes da realização do procedimento e pela injeção da cola. As complicações e os eventos adversos durante o procedimento são: as provenientes da sedação/anestesia, perfuração do estômago, sangramento, aspiração e infecção. As complicações, apesar de raras, podem existir. O risco da injeção da cola, como já foi descrito antes, é de ela migrar e ir para outros vasos do corpo. Esse risco também é muito baixo.

Todos os riscos potenciais são passíveis de tratamento e não devem ameaçar a vida do paciente, se ele for prontamente atendido. Seu médico debaterá com o paciente quais os sintomas e sinais a que ele deve estar atento. Além disso, o paciente receberá no momento da alta, um cartão que também descreve os sintomas e sinais a serem observados. Caso o paciente apresente algum dos sintomas ou sinais descritos, procure imediatamente o médico, que decidirá se o paciente deve ser encaminhado ao hospital para tratamento.

Benefícios Potenciais:

O tratamento das varizes gástricas será bom para você pois diminui muito a chance dessas varizes romperem. Se você tratar as varizes apenas com a cola terá os benefícios já descritos na literatura, pois este é o tratamento de escolha para essas varizes do estômago. Se você for tratado com as molas também, além dos benefícios da cola, a chance desta cola se deslocar é muito menor, diminuindo os riscos de complicações.

Alternativas:

Você pode optar por não participar deste estudo. Se você não quiser participar deste estudo, as suas varizes serão tratadas com a injeção apenas da cola.

Informações Gerais:

Qualquer informação produzida neste estudo e que possa identificá-lo(a) será mantida estritamente confidencial. No entanto, representantes do governo, da companhia que desenvolveu a mola e organizações listadas abaixo podem ter que inspecionar ou revisar seus dados clínicos originais. Eles vão revisar os trechos com informações sobre o procedimento ou os exames realizados. Isto se faz necessário para coletar dados para o estudo, na medida permitida pelas leis brasileiras, mas o seu sigilo não será violado. A empresa tem que guardar como confidenciais as informações obtidas, conforme a legislação e as regulamentações em vigor neste país. Ou seja, de forma confidencial e sem revelar sua identidade a ninguém. A empresa não pode divulgá-los sem sua permissão a menos que seja obrigada por lei.

De qualquer maneira, no caso de acesso ao seus registros médicos e/ou auditoria de atos médicos, as leis brasileiras e as regras do Conselho Federal de Medicina serão respeitadas.

Os médicos responsáveis do estudo e autoridades responsáveis pelos seus dados médicos devem também dar sua permissão para liberar esses registros clínicos para tal acesso, conforme exigido pelas leis brasileiras.

Nenhum paciente será remunerado por aceitar participar da pesquisa.

A Boston, fabricante do produto, vai arcar com os custos referentes a doação das molas e das agulhas para punção. Os pagamentos dos exames necessários para sua participação no estudo serão cobertos pela verba liberada pelas agências de fomento (estímulo à pesquisa) deste estudo. A relação destes exames está descrita na “Tabela de Exames e Testes do Estudo”, mencionada acima.

Seu médico vai lhe dar assistência imediata se necessário. Ele também vai providenciar tratamento para qualquer complicação que ocorra durante o estudo e que esteja relacionada à sua participação na pesquisa.

Não é presumível que o(a) Sr(a) desenvolva qualquer problema de saúde resultante da sua participação no estudo. Entretanto, como em qualquer tratamento, riscos inesperados podem ocorrer. Todo o tratamento de possíveis complicações serão realizados no Hospital das Clínicas da FMUSP.

O conteúdo deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não afeta nenhum dos seus direitos legais e nem isenta de responsabilidade por negligência qualquer um dos envolvidos na realização dos procedimentos e na condução da pesquisa. Incluindo o direito legal de procurar obter indenização por danos eventuais.

Ao assinar o presente documento, você ou o seu representante legal consentem na participação neste estudo.

Se você adoecer ou for ferido durante o curso deste estudo, entre em contato com seu médico imediatamente. Em caso de emergência, dirija-se ao atendimento de emergência mais próximo ou ao Pronto Socorro do HCFMUSP.

Se você assinar aqui abaixo, significa que você decidiu participar do estudo. Isto quer dizer que você leu e compreendeu totalmente todas as informações contidas neste termo de consentimento. Também significa que todas as suas dúvidas referentes ao estudo foram esclarecidas. Você está ciente de que pode entrar em contato com seu médico futuramente para esclarecimento de quaisquer outras dúvidas e concorda em retornar para consulta com a Dra. Máira Ribeiro de Almeida em todas as visitas de acompanhamento e exames agendados.

Sua assinatura também indica que você recebeu uma cópia deste termo de consentimento para seu arquivo pessoal.

Contato de Emergência com Médico/ Contato com o CEP- FMUSP

A Dra. Máira Ribeiro de Almeida estará à sua disposição, a qualquer momento, para discutir as dúvidas que o(a) senhor(a) possa ter a respeito de sua participação neste estudo. O consultório da Dra. Máira Ribeiro de Almeida fica localizado no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP Rua Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, Cerqueira César CEP 05403-000, São Paulo, Brasil e o número do telefone de seu consultório é (0xx11) 2661-6221 durante o horário comercial ou (0xx11) 98586-6674 após este horário e durante os finais de semana ou feriados.

Se o desenho do estudo ou o uso da informação forem alterados ou se surgir alguma descoberta significativa durante o estudo que possam afetar seu desejo em participar, você será informado(a) e será obtido novamente o seu consentimento.

Se tiver quaisquer dúvidas sobre seus direitos como indivíduo de pesquisa ou queixas referentes a este estudo de pesquisa, você deverá telefonar para o:

Presidente da CAPPesq HCFMUSP Prof. Dr. Euclides Ayres de Castilho

End.: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 - Bairro: Cerqueira César

CEP 05403-000 - São Paulo – SP

Telefone : (011) 2661-6442 Ramal 18 FAX: 2661-6442 Ramal 26

Você terá a chance de discutir as suas dúvidas ou preocupações em sigilo com um membro do Comitê de Ética em Pesquisa de sua Instituição que revisou e aprovou este estudo. Esses comitês são comitês independentes compostos por representantes da comunidade, membros da equipe desta instituição, bem como membros leigos da comunidade não relacionados a essa instituição.

Não assine este termo a menos que tenha tido a oportunidade de solucionar suas dúvidas e tiver recebido respostas satisfatórias a todas as suas perguntas.

PARTICIPAÇÃO/RETIRADA VOLUNTÁRIA

Sua participação no presente estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou interromper sua participação no estudo a qualquer momento, sem sanção nem perda de benefícios aos quais pudesse ter direito. Se decidir

interromper antes de terminar o estudo, será solicitado (a) a voltar ao consultório para uma visita final. Seu médico vai discutir seu desligamento do estudo com o Comitê de Ética em Pesquisa e ambos deverão decidir juntos que seu desligamento é a melhor conduta a ser tomada, em seu benefício.

O médico do estudo poderá interromper sua participação no presente estudo a qualquer momento se decidir que isso atenderia melhor os seus interesses, se você não seguir as instruções do estudo ou se apresentar um efeito colateral intenso. Além disso, ANVISA, CONEP e/ou o fabricante do produto podem encerrar sua participação a qualquer momento, com ou sem o seu consentimento. Se o (a) senhor (a) decidir interromper sua participação na pesquisa, seu médico irá lhe indicar outras possíveis opções de tratamento.

A Dra. Maíra Ribeiro de Almeida pode retirar o(a) senhor(a) do estudo sem o seu consentimento por qualquer uma das seguintes razões: a) com base em critérios para melhorar seu atendimento médico; b) se o(a) senhor(a) deixar de seguir o esquema do estudo; c) desenvolvimento de efeitos adversos graves.

Em qualquer caso, o estudo somente será suspenso ou encerrado depois que o Comitê de Ética em Pesquisa que aprovou este estudo tenha revisado os motivos e esteja de acordo com este procedimento.

CONFIDENCIALIDADE:

Os resultados deste estudo podem ser relatados para pesquisas científicas adicionais e finalidades científicas em geral que garantem o cumprimento das leis e regulamentos relevantes

As informações coletadas neste estudo (as quais não terão informações que o identifiquem) podem ser transferidas para outros países para serem processadas para as finalidades explicadas neste termo.

Os seus registros serão mantidos em sigilo e, na medida permitida pelas leis e pelos regulamentos relevantes, não serão disponibilizados publicamente. Os resultados deste estudo serão publicados e poderão ser apresentados em reuniões científicas. Nestas ocasiões a sua identidade será mantida em sigilo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ao assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, reconheço que li e compreendi a informação precedente descrevendo este estudo. Autorizo o acesso ao meu prontuário médico pelo patrocinador, autoridades regulatórias dos locais relevantes para minha participação na pesquisa (Equipe médica e de pesquisa, CAPPesq, órgãos regulatórios ou judiciais). Minhas dúvidas e perguntas foram satisfatoriamente esclarecidas e estou assinando este termo de consentimento livre e esclarecido indicando meu desejo de participar. Compreendo que receberei uma cópia assinada deste termo.

Declaração do Paciente:

Declaro estar ciente de que fui convidado a participar de um estudo clínico sobre o tratamento endoscópico das varizes gástricas, através da injeção ecoguiada de cola ou mola + cola, como indicado por meu médico.

Estou assinando este termo de consentimento de livre esclarecido e espontânea vontade. Não estou sendo forçado a assinar este termo de consentimento.

Eu li ou alguém leu para mim este termo de consentimento livre, esclarecido e informado e declaro ter recebido uma cópia deste documento. Tive a oportunidade de discutir o procedimento clínico com meu médico e fazer perguntas a respeito. Minhas dúvidas foram esclarecidas.

Fui informado de que posso entrar em contato com meu médico para esclarecer qualquer dúvida que possa surgir no decorrer deste estudo clínico.

Concordo em cooperar com meu médico e sua equipe, bem como participar de todas as consultas de controle, conforme orientação recebida.

Nome por extenso do participante (ou Responsável)

Assinatura do Participante (ou Responsável) / Data (escrita pelo participante ou responsável)

Testemunha imparcial nome por extenso (caso o paciente não possa ler ou assinar. Ex.: paciente analfabeto ou cego)

Assinatura da Testemunha imparcial – se aplicável / Data (escrita pela própria testemunha)

Assinatura do Pesquisador / Data (escrita pelo pesquisador)

Certificação:

Declaro ter esclarecido ao paciente (ou seu representante legal) sobre o estudo clínico, sobre o tratamento de varizes gástricas com molas e cianoacrilato, bem como complicações e efeitos adversos. Todas as perguntas foram respondidas. Estou seguro de que o paciente (ou seu representante legal) compreendeu todas as informações contidas neste documento e concorda em participar deste estudo clínico.

Nome por extenso da pessoa Autorizada que explicou o Termo de Consentimento (TCLE)

Assinatura da pessoa que explicou o Termo de Consentimento Livre e esclarecido / Data

Anexo C – Ficha de avaliação**FICHA DE AVALIAÇÃO****PROTOCOLO TRATAMENTO VARIZES GÁSTRICAS COM COILS**

PACIENTE NÚMERO:

NOME: _____

IDADE: _____

RG HC: _____

RETORNOS 1,4 E 10 MESES

ETIOLOGIA CIRROSE: _____

CHILD: _____

Bilirrubinas _____ INR _____ Albumina _____

SANGRAMENTO ANTERIOR: S N

HOVE ALGUM TIPO DE TTO ENDOSCÓPICO: S N -

QUAL:.....

VARIZ DE ESÔFAGO: S N

CALIBRE VARIZ DE ESÔFAGO: F M G

RED SPOTS VARIZ ESÔFAGO: S N

CLASSIFICAÇÃO DA VARIZ GÁSTRICA SEGUNDO SARIN

GOV1 GOV2 IGV1 IGV2

DIÂMETRO VARIZ GÁSTRICA PELA ENDOSCOPIA: _____

DIÂMETRO VARIZ GÁSTRICA PELA ECOENDOSCOPIA _____

RED SPOTS: S N

GASTROPATIA HIPERTENSIVA: S N

TRATAMENTO REALIZADO

- 1 HISTOACRYL - MOLA + HISTOACRYL
- 2 PUNÇÃO ECOGUIADA:- TRANSESOFÁGICA - TRANSGÁSTRICA
- 3 NÚMERO DE PUNÇÕES:_____
- 4 NÚMERO DE MOLAS E TIPO:_____
- 5 NÚMERO AMPOLAS CIANOACRILATO:_____
- 6 ECOENDOSCOPIA PÓS TTO. Doppler colorido. Redução do fluxo_____%

COMPLICAÇÕES IMEDIATAS: S N

TIPO COMPLICAÇÃO:_____

TC PÓS TRATAMENTO:

DATA:

PRESENÇA DE SHUNT: S () N ()

TIPO SHUNT PELA TC: _____

EMBOLIZAÇÃO: S () N ()

TIPO:

RETORNO 1 MÊS

DATA:

QUEIXA CLÍNICA:_____

Intercorrências:_____

CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS DA VARIZ GÁSTRICA

7 TAMANHO:_____

8 GASTROPATIA CONGESTIVA: S N

CARACTERÍSTICAS ECOENDOSCÓPICAS DA VARIZ GÁSTRICA

9 TAMANHO:_____

10 DOPPLER EM RELAÇÃO AO EXAME ANTERIOR:

- Inalterado
- Diminuição do fluxo venoso: < 50% 50-90% >90%
- Fluxo ausente

CALIBRE VARIZ DE ESÔFAGO: F M G

RED SPOTS VARIZ ESÔFAGO: S N

TRATAMENTO: S N – tipo de tto_____

RETORNO 4 MÊS

DATA:

QUEIXA CLÍNICA: _____

Intercorrências: _____

CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS DA VARIZ GÁSTRICA

11 TAMANHO: _____

12 GASTROPATIA CONGESTIVA: S N

CARACTERÍSTICAS ECOENDOSCÓPICAS DA VARIZ GÁSTRICA

13 TAMANHO: _____

14 DOPPLER EM RELAÇÃO AO EXAME ANTERIOR:

- Inalterado
- Diminuição do fluxo venoso: < 50% 50-90% >90%
- Fluxo ausente

CALIBRE VARIZ DE ESÔFAGO: F M G

RED SPOTS VARIZ ESÔFAGO: S N

TRATAMENTO: S N – tipo de tto _____

RETORNO 10 MÊS

DATA:

QUEIXA CLÍNICA: _____

Intercorrências: _____

CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS DA VARIZ GÁSTRICA

15 TAMANHO: _____

16 GASTROPATIA CONGESTIVA: S N

CARACTERÍSTICAS ECOENDOSCÓPICAS DA VARIZ GÁSTRICA

17 TAMANHO: _____

18 DOPPLER EM RELAÇÃO AO EXAME ANTERIOR:

- Inalterado
- Diminuição do fluxo venoso: < 50% 50-90% >90%
- Fluxo ausente

CALIBRE VARIZ DE ESÔFAGO :F M G

RED SPOTS VARIZ ESÔFAGO: S N

TRATAMENTO: S N – tipo de tto _____

Anexo C – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: TRATAMENTO DE VARIZES GÁSTRICAS: MOLA + CIANOACRILATO X CIANOACRILATO. ESTUDO RANDOMIZADO PROSPECTIVO.

Pesquisador Responsável: Dalton Marques Chaves

Versão: 1

Pesquisador Executante: Maira Ribeiro de Almeida

CAAE: 02621613.1.0000.0068

Co-autores: Dr. Alberto Queiroz Farias Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura Dr. Flair Carrilho Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque Dr. Gustavo de Oliveira Luz Dr. Paulo Sakai

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Instituição: HCFMUSP

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 9823

Número do Parecer: 279.082

Data da Relatoria: 22/05/2013

Apresentação do Projeto: O estudo se propõe a comparar duas técnicas de obliteração de varizes esofágicas sangrentas em pacientes com hipertensão portal

Objetivo da Pesquisa: Os resultados de sucesso hemostático até um ano de injeção de cianoacrilato apenas, versus cianoacrilato mais mola metálica, serão cotejados

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os riscos do procedimento são compatíveis com os benefícios, dada a gravidade de tais episódios

hemorrágicos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O estudo não está muito bem organizado, porém preenche os requisitos mínimos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O Termo de Consentimento não é muito pormenorizado, porém atende às necessidades mínimas

Recomendações: Não há recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 24 de Maio de 2013

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.tnb

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Sarin SK, Agarwal SR. Gastric varices and portal hypertensive gastropathy. *Clin Liver Dis.* 2001;727-67.
2. Saad WEA. Vascular anatomy and the morphologic and hemodynamic classifications of gastric varices and spontaneous portosystemic shunts relevant to the brto procedure. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013;16(2):60-100.
3. Pough RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646-9.
4. Sarin SK, Kumar A. Endoscopic Treatment of Gastric Varices. *Clin Liver Dis.* 2014;18(4):809-27.
5. Gubler C, Bauerfeind P. Safe and successful endoscopic initial treatment and long-term eradication of gastric varices by endoscopic ultrasound-guided Histoacryl (*N*-butyl-2-cyanoacrylate) injection. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(9):1136-42.
6. Weilert F, Binmoeller KF. Endoscopic management of gastric variceal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014:807-18.
7. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology.* 1992;16(6):1343-9.

8. Levy MJ, Wong Kee Song LM. EUS-guided angiotherapy for gastric varices: Coil, glue, and sticky issues. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(5):722-5.
9. Arakawa M, Masuzaki T, Okuda K. Pathomorphology of esophageal and gastric varices. *Semin Liver Dis.* 2002;22(1):73-82.
10. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2001;5(3):645-63.
11. Cameron R, Binmoeller KF. Cyanoacrylate applications in the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(6):846-57.
12. El Sayed G, Tarff S, O'Beirne J, Wright G. Endoscopy management algorithms: role of cyanoacrylate glue injection and self-expanding metal stents in acute variceal haemorrhage. *Frontline Gastroenterol.* 2015;6(3):208-16.
13. Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, *et al.* Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology.* 1997;25(2):307-12.
14. Lim Y-S. Practical approach to endoscopic management for bleeding gastric varices. *Korean J Radiol.* 2012;13(Suppl 1):S40.
15. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology.* 1988;95(2):434-40.

16. Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai LH, Hsu PI, *et al.* A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal bleeding. *Endoscopy*. 2007;39:679-85.
17. Martins FP, Macedo EP, Paulo GA, Nakao F, Ardengh JC, Ferrari A. Endoscopic follow-up cyanoacrylate obliteration of gastric varices. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):81-4.
18. D'Amico G, de Franchis R. End-of-the-century reappraisal of 6-week outcome of upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A prospective study. *Gastroenterology*. 1999;117:A1199.
19. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in Portal Hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(5):762-8.
20. 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;167-76.
21. Sarin SK. Long-term follow-up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc*. 1997;46(1):8-14.
22. 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;33:421-7.
23. Petersen B, Barkun A, Carpenter S, Chotiprasidhi P, Chuttani R, Silverman W, *et al.* Tissue adhesive and fibrin glue. *Gastrointest Endosc*. 2004;327-33.

24. Sohendra N, Grimm HNV. N-butyl-2-cyanoacrylate: a supplement to endoscopic sclerotherapy. *Endoscopy*. 1986;19:221-4.
25. Greenwald BD, Caldwell SH, Hespenheide EE, Patrie JT, Williams J, Binmoeller KF, *et al.* N-2-butyl-cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a United States pilot study and cost analysis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1982-8.
26. Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, Shimakawa T, Wagatsuma Y, Katsube A, *et al.* Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14(3):245-50.
27. Jun CH, Kim KR, Yoon JH, Koh HR, Choi WS, Cho KM, *et al.* Clinical outcomes of gastric variceal obliteration using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with acute gastric variceal hemorrhage. *Korean J Intern Med*. 2014;29(4):437-44.
28. Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AET, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(9):760-6.
29. Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, *et al.* Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol*. 2011;17(11):1494-500.
30. Seewald S, Leong T, Imazu H, Naga M, Omar S, Groth S, *et al.* A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices. *Gastrointest Endosc*. 2008:447-54.

31. Chew JRY, Balan A, Griffiths W, Herre J. Delayed onset pulmonary glue emboli in a ventilated patient: a rare complication following endoscopic cyanoacrylate injection for gastric variceal haemorrhage. *BMJ Case Reports*. 2014;2014(Oct 15 1). pii:bcr2014206461.
32. Weilert F, Binmoeller KF. EUS-Guided vascular access and therapy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(2):303-14.
33. Hammoud GM; Ibdah JA. Utility of endoscopic ultrasound in patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14230-6.
34. Binmoeller KF, Sendino O KS. Endoscopic ultrasound-guided intravascular therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:44-50.
35. Boustiere C, Dumas O, Jouffre C, Letard JC, Patouillard B, Etaix JP, et al. Endoscopic ultrasonography classification of gastric varices em patients with cirrhosis. Comparison with endoscopic findings. *J Hepatol*. 1993;19:268-72.
36. Lee YT, Chan FK, Ng EK, Leung VK, Law KB, Yung MY, et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:168-74.
37. Iwase H, Suga S, Morise K, Kuroiwa A, Yamaguchi T, Horiuchi Y. Color Doppler endoscopic ultrasonography for the evaluation of gastric varices and endoscopic obliteration with cyanoacrylate glue. *Gastrointest Endosc*. 1995;41:150-4.
38. Hikichi T, Obara K, Nakamura S, Irisawa A, Ohira H. Potential application of interventional endoscopic ultrasonography for the treatment of esophageal and gastric varices. *Dig Endosc*. 2015;27:17-22.

39. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, *et al.* Treatment modalities for bleeding esophagogastric varices. *J Nippon Med Sch.* 2012;79(1):19-30.
40. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ, Jimenez-Saenz M, Marcos-Sanchez F, Caunedo-Alvarez A, Ortiz-Moyano C, *et al.* EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: results in 5 cases. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(2):402-7.
41. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: A randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2011;54(6):1161-7.
42. Levy MJ, Wong Kee Song LM, Kendrick ML, Misra S, Goustout CJ. EUS-guided coil embolization for refractory ectopic variceal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:572-4.
43. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista F, Giovanninni M, Marcos-Sánchez F, Caparros-Escudero C, Jiménez-Sáenz M, *et al.* Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil embolization therapy in gastric varices. *Endoscopy.* 2010;42:35-6.
44. Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011;74(5):1019-25.
45. Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, *et al.* EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016;(83):1164-72.
46. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. Second. Boston: PWS; 1986.

47. Weilert, Frank BF. Endoscopic management of gastric variceal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014;807-18.
48. Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, Subtil-Inigo JC, Junquera-Florez F, Gornals JB, *et al*. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: A multicenter study (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2013;78(5):711-21.
49. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63:743-52.
50. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, *et al*. A randomize trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage. N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology*. 2006;43(4):690-7.
51. Rajoriya N, Forrest EH, Gray J, Stuart RC, Carter RC, McKay CJ, *et al*. Long-term follow-up of endoscopic Histoacryl glue injection for the management of gastric variceal bleeding. *QJM*. 2011;104(1):41-7.
52. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. 2001;33(5):1060-4.
53. Caldwell SH, Hespenheide EE GB. Enbucrilate for gastric varices: extended experience in 92 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(1):49-59.
54. Rengstorff DS; Binmoeller KF. A pilot study of 2-octyl cyanocrylate injection for treatment of gastric fundal varices in humans. *Gastrointest Endosc*. 2004;(59):553-8.

55. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1010-5.
56. Saraswat V VA. Gluing gastric varices in 2012: lessons learnt over 25 years. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2:55-69.
57. Fujii-Lau LL, Law R, Wong Kee Song LM, Gostout CJ, Kamath PS, Levy MJ. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil injection therapy of esophagogastric and ectopic varices. *Surg Endosc*. 2016;30(4):1396-404.