FRED OLAVO ARAGÃO ANDRADE CARNEIRO

**Fatores preditivos ecoendoscópicos da
recidiva de varizes esofágicas após erradicação
com ligadura elástica em pacientes com
doença hepática crônica avançada**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carneiro, Fred Olavo Aragão Andrade

Fatores preditivos ecoendoscópicos da recidiva de varizes esofágicas após erradicação com ligadura elástica em pacientes com doença hepática crônica avançada / Fred Olavo Aragão Andrade Carneiro. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Fauze Maluf Filho.

Descritores: 1.Hipertensão portal 2.Cirrose hepática 3.Hepatopatias 4.Endossonografia 5.Varizes esofágicas e gástricas 6.Endoscopia do sistema digestório

USP/FM/DBD-431/16

***“Não é preciso ter olhos abertos para ver o sol,
nem é preciso ter ouvidos afiados para ouvir o trovão.
Para ser vitorioso você precisa ver o que não está visível.”***

Sun Tzu

DEDICATÓRIA

A Deus,

Do qual vim e irei retornar, que guia meus passos e me dá força para conquistar meus objetivos.

À minha esposa Luciana,

Mãe das minhas filhas, meu amor, minha companheira e fonte de confiança. Ao seu lado, sou mais forte. Admiração e respeito sempre estarão em nosso convívio, que irá além dessa vida. Com ela, compartilho o amor pela medicina e, para ela, dedico todas as vitórias alcançadas.

Às minhas filhas Joana e Luísa,

Para as quais, não existem palavras para descrever a infinitude do meu amor, que são os motivos maiores da minha existência. Para elas, dedico minha vida e futuros ensinamentos baseados na fé cristã.

À minha saudosa mãe Joana,

Minha companheira de sonhos e fé, que sempre acreditou em mim e me apoiou desde os primeiros passos. Por ter sido meu exemplo de inquietude e busca constante pelo novo, que mesmo na sua ausência ainda me ensina todos os dias.

Ao meu pai Olavo,

Meu maior amigo, minha maior fortaleza e meu exemplo de retidão. Por ter fornecido estabilidade e segurança mesmo nos dias mais difíceis, tornando tranquila minha vida acadêmica. Para ele, dedico e compartilho essa conquista.

Aos meus irmãos George e Rebeca,

Dos quais sempre serei o caçula. Pelo companheirismo irrestrito, amizade incondicional e por serem sempre tão orgulhosos das minhas conquistas. Para eles, retribuo o mesmo orgulho pela família que construímos juntos com meus cunhados Luciana e Benjamin, que também considero como irmãos.

À família Felipe Férrer,

Por ter me acolhido como um seu e por fazer o sentido de família se tornar mais amplo e acolhedor.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fauze Maluf Filho, meu orientador, com quem me sinto honrado em dividir esta conquista. Pessoa de caráter ímpar, que demonstrou ser possível a união eficaz entre assistência médica e pesquisa clínica. Por ter acreditado no meu potencial e por todo o conhecimento compartilhado, minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux De Moura, diretor do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo seu incentivo à pesquisa e por ter tornado possível a realização da minha tese.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pelo estímulo à busca constante do conhecimento e apoio à pesquisa.

Aos Dr. Dalton Marques Chaves, Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon, Dr. Marcos Eduardo Lera dos Santos e Dr. Sergio Eiji Matuguma, por toda minha base de conhecimento prático na ecoendoscopia, meus sinceros agradecimentos.

Aos colegas de estágio: Dr. Bruno Medrado, Dra. Carla Gusmon, Dr. Carlos Castillo, Dra. Fernanda Pessorusso, Dr. George Oliveira, Dr. Luiz Mestieri, Dra. Maria Sylvia Ribeiro, Dra. Mariana Frazão, Dra. Sílvia Reimão, Dra. Stephanie Wodak e Dr. Thiago Nunes, pela amizade e companheirismo ao longo desta trajetória.

Ao Dr. Felipe Alves Retes, por ter iniciado esta linha de pesquisa, e à Dra. Débora Albers, pela ajuda na coleta dos dados finais deste trabalho.

À equipe do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Prof^a. Dra. Adriana Safatle-Ribeiro, Dr. Carlos Furuya Júnior, Dr. Edson Ide, Dra. Elisa Baba, Dra. Eunice Chiba, Dr. Gustavo Luz, Dra. Jeane Melo, Dr. Kendi Yamazaki, Dr. Nelson Miyajima, Dr. Renato Baracat, Dr. Robson Ishida, Dr. Rogério Kuga, Dr. Sebastião D'Antonio, Dr. Sérgio Marques, Dr. Sérgio Ueda, Dra. Sonia Fylyk, Dr. Spencer Cheng e Dr. Toshiro Tomishigue, por serem exemplos na prática médica da endoscopia digestiva.

Aos funcionários de enfermagem e da secretaria do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial a Sra. Telma Miquele, Sra. Miriam Farias e Sra. Suzydarlei Rodrigues, pelo apoio técnico e humano junto aos pacientes.

À Vilma Libério, secretária da pós-graduação do Programa Ciências em Gastroenterologia, pelas orientações e disponibilidade.

À Dra. Cristina Pires Camargo, pelo auxílio na análise estatística.

Aos pacientes, nosso objetivo de melhoria constante, que se dispuseram a participar da pesquisa e não foram apenas uma base de coleta de dados. Cada um, com sua particularidade, ajudou na formulação e finalização deste trabalho.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 Objetivo primário.....	12
2.2 Objetivos secundários.....	12
3 MÉTODOS.....	13
3.1 Critérios de inclusão e exclusão.....	14
3.2 Desenho do estudo.....	15
3.3 Parâmetros clínicos.....	17
3.4 Parâmetros endoscópicos.....	17
3.5 Parâmetros ecoendoscópicos.....	18
3.6 Variáveis estudadas.....	20
3.7 Análise estatística.....	20
3.7.1 Cálculo amostral.....	21
3.8 Eventos adversos.....	22
3.9 Aspectos éticos.....	22
4 RESULTADOS.....	24
4.1 Pacientes incluídos no estudo.....	25
4.2 Dados demográficos.....	27
4.3 Parâmetros endoscópicos e terapia de ligadura elástica.....	28
4.4 Parâmetros ecoendoscópicos.....	29
4.5 Seguimento endoscópico e recidiva das varizes esofágicas.....	30
4.6 Comparação entre os grupos.....	31
4.6.1 Dados demográficos.....	31
4.6.2 Parâmetros endoscópicos e terapia de ligadura elástica.....	32
4.6.3 Parâmetros ecoendoscópicos.....	33
4.7 Curva ROC.....	37
4.8 Parâmetros para teste diagnóstico.....	39
4.9 Acurácia combinada dos parâmetros ecoendoscópicos.....	39
4.10 Análise estatística secundária.....	40
5 DISCUSSÃO.....	41
6 CONCLUSÕES.....	49
7 ANEXOS.....	51
7.1 Classificação Child-Pugh.....	52
7.2 Documento de aprovação do Conselho de Ética do Departamento de Gastroenterologia.....	53
7.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	55

7.4 Tabela com os dados clínicos, endoscópicos e ecoendoscópicos.....	61
7.5 Artigo publicado na “Gastrointestinal Endoscopy”	62
8 REFERÊNCIAS	70

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	<i>area under the curve</i>
DHCA	doença hepática crônica avançada
Et al.	e outros
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
ROC	<i>receive operating characteristic</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
>	maior
<	menor
≥	maior ou igual
mm	milímetros

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho esquemático da anatomia paraesofágica na hipertensão portal	8
Figura 2	Fluxograma do estudo	17
Figura 3	Visão esquemática de imagem ecoendoscópica da anatomia paraesofágica.....	19
Figura 4	Fluxograma dos resultados.....	25
Figura 5	Descrição de perdas	26
Figura 6	Paciente recidivante.....	34
Figura 7	Paciente não recidivante.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos e características clínicas dos pacientes.....	27
Tabela 2	Parâmetros endoscópicos.....	28
Tabela 3	Parâmetros ecoendoscópicos de toda a população estudada e comparação entre os dois períodos de avaliação	29
Tabela 4	Seguimento endoscópico e tempo para a recidiva das varizes esofágicas	30
Tabela 5	Comparação entre os dados demográficos e características clínicas dos pacientes recidivantes e não recidivantes das varizes esofágicas.....	31
Tabela 6	Comparação entre os parâmetros endoscópicos dos pacientes recidivantes e não recidivantes das varizes esofágicas.....	32
Tabela 7	Comparação entre os parâmetros ecoendoscópicos dos pacientes recidivantes e não recidivantes das varizes esofágicas.....	35
Tabela 8	Avaliação do teste diagnóstico para predição da recidiva das varizes esofágicas de acordo com os valores de corte obtidos na curva ROC.....	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Variação da mediana do diâmetro das estruturas ecoendoscópicas do grupo recidivante e não recidivante, antes e após erradicação das varizes esofágicas.....	36
Gráfico 2	Curva ROC para a detecção de recidiva de varizes esofágicas de acordo com o diâmetro das varizes paraesofágicas antes da erradicação das varizes esofágicas.....	37
Gráfico 3	Curva ROC para a detecção de recidiva de varizes esofágicas de acordo com o diâmetro das varizes paraesofágicas após a erradicação das varizes esofágicas ...	38

RESUMO

Carneiro FOAA. *Fatores preditivos ecoendoscópicos de recidiva de varizes esofágicas após erradicação com ligadura elástica em pacientes com doença hepática crônica avançada* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A recidiva de varizes é frequente após tratamento endoscópico com ligadura elástica para a profilaxia secundária de hemorragia por ruptura de varizes esofágicas em pacientes com doença hepática crônica avançada. Alguns estudos relacionaram tanto recidiva quanto ressangramento de varizes com características ecoendoscópicas de vasos paraesofágicos. **OBJETIVO:** Relacionar avaliações ecoendoscópicas de varizes paraesofágicas, veia ázigos e ducto torácico com recidiva de varizes após erradicação com ligadura elástica em pacientes com doença hepática crônica avançada através de estudo prospectivo e observacional. **MÉTODOS:** A análise ecoendoscópica foi realizada antes da terapia com ligadura elástica e 1 mês após a erradicação endoscópica das varizes. Os diâmetros máximos das varizes paraesofágicas, da veia ázigos e do ducto torácico foram avaliados em localizações ecoendoscópicas pré-determinadas. Após a erradicação das varizes, os pacientes foram submetidos a endoscopias a cada 3 meses durante o período de 1 ano. Foi verificado se alguma das características ecoendoscópicas analisadas poderia prever a recidiva das varizes. **RESULTADOS:** Um total de 30 pacientes completou o protocolo de seguimento por 1 ano. Dezesete (57%) pacientes apresentaram recidiva de varizes. Não houve relação entre os diâmetros máximos da veia ázigos e do ducto torácico com a recidiva de varizes. O diâmetro máximo de varizes paraesofágicas foi fator preditivo para recidiva de varizes em ambos os períodos avaliados. Os diâmetros das varizes paraesofágicas que melhor se relacionaram com recidiva de varizes foram 6,3 mm antes da ligadura elástica (sensibilidade de 52,9%, especificidade de 92,3% e área sob a curva ROC de 0,749) e 4 mm após a ligadura elástica (70,6% de sensibilidade, 84,6% de especificidade e área sob a curva ROC de 0,801). **CONCLUSÃO:** A medida ecoendoscópica do diâmetro das varizes paraesofágicas pode prever a recidiva das varizes esofágicas no primeiro ano após a erradicação com ligadura elástica. O diâmetro de varizes paraesofágicas após a ligadura elástica é o melhor fator preditivo, pois apresenta menor valor de corte, maior sensibilidade e maior área sob a curva ROC.

Descritores: hipertensão portal; cirrose hepática; hepatopatias; endossonografia; varizes esofágicas e gástricas; endoscopia do sistema digestório.

ABSTRACT

Carneiro FOAA. *Echoendoscopic predictive factors for esophageal varices recurrence after eradication with band ligation in advanced chronic hepatic disease* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

INTRODUCTION: Variceal recurrence after endoscopic band ligation for secondary prophylaxis is a frequent event. Some studies have reported a correlation between variceal recurrence and variceal re-bleeding with the endoscopic ultrasound (EUS) features of para-esophageal vessels.

OBJECTIVE: A prospective observational study was conducted to correlate EUS evaluation of para-esophageal varices, azygos vein and thoracic duct with variceal recurrence after endoscopic band ligation variceal eradication in patients with in advanced chronic hepatic disease.

METHODS: EUS was performed before and 1 month after endoscopic band ligation variceal eradication. Para-esophageal varices, azygos vein and thoracic duct maximum diameters were evaluated in pre-determined anatomic stations.

After endoscopic band ligation variceal eradication, patients were submitted to endoscopic examinations every 3 months for 1 year. We looked for EUS features that could predict variceal recurrence.

RESULTS: A total of 30 patients completed 1-year endoscopic follow-up. Seventeen (57%) patients presented variceal recurrence. There was no correlation between azygos vein and thoracic duct diameters with variceal recurrence. The maximum diameter of para-esophageal varices predicted variceal recurrence in both evaluation periods.

Para-esophageal varices diameters that best correlated with variceal recurrence were 6.3 mm before endoscopic band ligation (52.9% sensitivity, 92.3% specificity, and 0.749 area under ROC curve); and 4 mm after endoscopic band ligation (70.6% sensitivity, 84.6% specificity, and 0.801 area under ROC curve).

CONCLUSION: We conclude that para-esophageal varices diameter measured by EUS predicts variceal recurrence within one year after endoscopic band ligation variceal eradication. Para-esophageal diameter after variceal eradication is a better recurrence predictor, because it has lower cut-off parameter, higher sensitivity and higher area under the ROC curve.

Descriptors: hypertension, portal; liver cirrhosis; liver diseases; endosonography; esophageal and gastric varices; endoscopy; digestive system.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática crônica avançada (DHCA) ou cirrose hepática é a causa mais frequente de hipertensão portal e, consequentemente, de varizes esofágicas que, caso sofram rotura, são responsáveis por episódios de hemorragia digestiva, uma das principais complicações da DHCA. Dentre todas as causas de hemorragia digestiva em pacientes com hipertensão portal, a rotura de varizes esofágicas representa 70% dos casos ¹.

As varizes esofágicas estão presentes ao diagnóstico da DHCA em aproximadamente 30% a 40% dos pacientes compensados e em 60% dos pacientes descompensados ^{2,3}. Já a hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas ocorre em cerca de 30% desse subgrupo, com mortalidade de 50% nas primeiras seis semanas após o primeiro episódio e de 30% nos sangramentos subsequentes ⁴. Caso não haja tratamento específico, cerca de 60% dos pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio de sangramento apresentam ressangramento ⁵.

Com o objetivo de desenvolver estratégias para o tratamento das complicações da hipertensão portal e do sangramento varicoso, foi formulado o consenso de Baveno que, na sua sexta edição de 2015, indica terapêuticas clínicas e endoscópicas na abordagem inicial do paciente com hemorragia digestiva ⁶. O tratamento clínico baseia-se na reposição volêmica com uso de soluções cristaloides ou coloides, no uso de drogas vasoativas e na antibioticoterapia profilática. Segundo o consenso de

Baveno, a ligadura elástica é a primeira opção para o tratamento endoscópico do primeiro episódio de hemorragia por rotura de varizes esofágicas.

Uma vez controlado o quadro inicial de hemorragia digestiva, está indicada a profilaxia secundária, que visa a diminuir a chance de novos episódios de hemorragia digestiva. A recomendação atual de profilaxia secundária baseia-se em combinação de betabloqueador por via oral e terapia endoscópica com ligadura elástica ⁶, uma vez que as duas terapias apresentam eficácia comparável na prevenção de ressangramento e na mortalidade relacionada aos episódios de sangramento ⁷⁻⁹. O racional para esta combinação é que os betabloqueadores reduzem a pressão portal através da diminuição do fluxo sanguíneo no sistema colateral portossistêmico e que a ligadura elástica atua de forma mais local com a obliteração das varizes esofágicas.

Os efeitos benéficos dos betabloqueadores vão além da redução no risco de sangramento varicoso e devem ser devido à melhora de outras complicações da hipertensão portal. De fato, pacientes nos quais os betabloqueadores atingem redução no gradiente de pressão venosa hepática apresentam taxas reduzidas de ressangramento, mas também de peritonite bacteriana espontânea e mortalidade relacionadas a complicações da DHCA ^{10, 11}.

A ligadura elástica tem como mecanismo de ação a oclusão e trombose dos vasos através da aplicação endoscópica de bandas elásticas nas varizes esofágicas. A técnica é utilizada em cordões varicosos do terço

distal do esôfago em vários pontos e foi descrita pela primeira vez em 1986 por Stiegmann e cols.¹². Após a liberação das bandas elásticas, ocorre necrose tecidual e, cerca de sete a 10 dias após, há a queda da escara, com ulceração local e reepitelização em 2 semanas. As sessões de ligadura elástica geralmente são realizadas com 3 a 4 semanas de intervalo e objetivam tratamento continuado até obter-se a erradicação endoscópica das varizes esofágicas.

Apesar da alta taxa de sucesso do tratamento endoscópico com ligadura elástica na erradicação das varizes esofágicas, a recidiva das varizes pode variar entre 30 a 60% no primeiro ano de seguimento^{13, 14}. Outro fato importante é que a taxa de ressangramento em varizes recidivadas aumenta significativamente após o primeiro ano de erradicação¹⁴. Estas observações justificam o seguimento endoscópico após a erradicação com o objetivo de identificar varizes esofágicas recidivadas e tratá-las antes de um novo episódio de sangramento.

As recomendações atuais para o seguimento sugerem que sejam realizadas endoscopias um, três e seis meses após a erradicação das varizes esofágicas, mas esse tempo pode variar de acordo com a experiência de cada serviço¹⁵⁻¹⁸. No entanto, não está claro se a endoscopia é capaz de prever este desfecho e quais pacientes vão apresentar ressangramento. Após a erradicação endoscópica das varizes esofágicas, não há como determinar quais pacientes irão apresentar recidiva. Um dos fatores de risco reconhecidos é que, nos casos de DHCA de etiologia alcoólica, a persistência do uso abusivo de álcool está relacionada com

diminuição da sobrevida e aumento da recidiva de sangramento por varizes esofágicas ¹⁹. Desta forma, tornam-se necessários estudos de novas modalidades diagnósticas que possam individualizar e direcionar o tempo de seguimento endoscópico de cada paciente.

Na DHCA, há a transmissão da hipertensão portal através da veia gástrica esquerda e esplênica com subsequente ingurgitamento das estruturas vasculares adjacentes e desenvolvimento de circulação colateral ²⁰. Desta forma, as varizes esofágicas são apenas a porção endoscopicamente visível da circulação colateral desenvolvida ao redor do esôfago. Vários estudos têm relatado a correlação entre a evolução clínica das varizes esofágicas e a presença de vasos paraesofágicos ²¹⁻²⁴. As estruturas vasculares mais estudadas nesse contexto são o ducto torácico, a veia ázigos e as varizes paraesofágicas.

Dilatação do ducto torácico é observada na DHCA e pode ser considerada sinal de hipertensão portal. Isto ocorre provavelmente devido ao aumento do fluxo linfático hepático causado pela obstrução das vênulas hepáticas, com subsequente dilatação no sistema linfático hilar e do ducto torácico ²⁵. Este achado já foi evidenciado na ausência de varizes esofágicas e ascite, sugerindo ser sinal precoce de hipertensão portal ²⁵⁻²⁷. Entretanto, ao contrário desses dados prévios, em estudo que utilizou a ecoendoscopia como parâmetro de avaliação, a dilatação do ducto torácico só foi evidenciada em pacientes com ascite e varizes esofágicas ²⁵. Na ecoendoscopia, o ducto torácico é identificado como estrutura anecóica de 3

a 4 mm com melhor visualização quando o transdutor se encontra no esôfago médio.

A veia ázigos desempenha papel importante como o principal sistema de drenagem para a circulação colateral portossistêmica em pacientes com hipertensão portal. Em estudo prévio, foi demonstrado que a veia ázigos pode ser avaliada através da ecoendoscopia e que há aumento do diâmetro e velocidade do fluxo sanguíneo em pacientes com varizes esofágicas comparados a grupo controle ²⁸. Estes achados encorajaram estudos sobre a aplicação da ecoendoscopia no seguimento de pacientes com hipertensão portal e na terapia endoscópica das varizes esofágicas ²¹. Na ecoendoscopia, a veia ázigos é identificada como estrutura anecóica, com fluxo presente ao *Doppler*, localizada adjacente à coluna vertebral e apresentando alongamento em forma de croça em direção à veia cava superior ²⁸.

As varizes paraesofágicas são vasos cuja patência decorrem do regime de hipertensão portal. Em pacientes com hipertensão portal, há modificação da anatomia venosa esofágica, com formação de circulação colateral em quatro camadas distintas: os canais intraepiteliais, o plexo venoso superficial subepitelial, as veias submucosas profundas e as veias adventícias que comunicam a camada interna com a externa da parede esofágica ²⁹. As veias submucosas profundas e o plexo venoso subepitelial correspondem às varizes esofágicas visualizadas na endoscopia diagnóstica. A parte mais profunda desse sistema colateral, as veias adventícias, geralmente são subdivididas em varizes periesofágicas e

paraesofágicas, estando as primeiras localizadas na adjacência da muscular própria da parede esofágica e as paraesofágicas fora da parede do órgão, sem contato direto com a muscular própria ³⁰. A comunicação desses vasos adventícios com a vasculatura submucosa é realizada através das veias perfurantes, implicada na origem das varizes esofágicas.

Estudos prévios associaram o diâmetro das varizes paraesofágicas à maior recorrência das varizes esofágicas após o tratamento endoscópico ^{13, 14, 22}. Entretanto, na maioria desses estudos, o tratamento endoscópico realizado foi escleroterapia ou terapia combinada de ligadura elástica com escleroterapia. Poucos estudos avaliaram os achados ecoendoscópicos e a recorrência das varizes esofágicas após a terapia de ligadura elástica ^{13, 14, 22, 31}, não traduzindo a realidade atual da profilaxia secundária que é feita com a associação da ligadura elástica com betabloqueadores.

Diante das alterações anatômicas descritas nas estruturas vasculares paraesofágicas em pacientes com hipertensão portal (Figura 1) e com a introdução da ecoendoscopia na clínica prática do endoscopista, está cada vez mais claro que esta técnica permite melhor visualização de grande parte da circulação colateral portossistêmica quando comparada a ultrassonografia abdominal, angiografia e endoscopia digestiva ³². Desta forma, apesar da pouca disponibilidade desta modalidade diagnóstica em nosso meio, dados ecoendoscópicos da anatomia portossistêmica podem tornar-se necessários no manejo dos pacientes com hipertensão portal.

Figura 1 – Desenho esquemático da anatomia paraesofágica na hipertensão portal

A ecoendoscopia é método pouco invasivo que permite a obtenção de imagens ecográficas de alta resolução e características hemodinâmicas dos vasos ao redor do esôfago distal e estômago proximal em pacientes com

hipertensão portal^{13, 14, 21-24, 33-35}. Deve-se a Nakamura e cols. a primeira descrição das características ecoendoscópicas das varizes paraesofágicas e do sistema ázigos na hipertensão portal. Segundo os autores, aquelas estruturas foram mais claramente identificadas por ecoendoscopia do que por angiografia³⁶. Em outros estudos, observou-se que o número e o tamanho das varizes paraesofágicas foram maiores em pacientes com varizes endoscópicas de grosso calibre do que os que tinham varizes de fino calibre^{33, 37}.

Outros autores realizaram análise ecoendoscópica das varizes paraesofágicas e relataram correlação entre seu número e diâmetro máximo com episódios de ressangramento e recidiva de varizes após o tratamento endoscópico^{13, 14, 38}. Leung e cols.¹³ compararam as taxas de recidiva endoscópica e de ressangramento em pacientes com varizes paraesofágicas de pequeno e grosso calibres após tratamento endoscópico com ligadura elástica. As taxas de recidiva e ressangramento em um ano foram maiores no último grupo, respectivamente 46 vs. 93% e 12 vs. 43%. Entretanto, em artigo de revisão³⁹, os autores concluíram que a maioria dos estudos angiográficos e ecoendoscópicos indicaram que a presença de vasos colaterais extra-varicosos, incluindo as varizes paraesofágicas, podem, na verdade, prevenir a recidiva das varizes esofágicas, pois determinam uma redução da pressão portal após a ligadura elástica endoscópica. Estes achados contraditórios podem ser uma das razões pelo pouco entusiasmo com a utilização da ecoendoscopia no seguimento dos pacientes com DHCA.

No intuito de esclarecer a relação entre as estruturas vasculares paraesofágicas e a recidiva das varizes esofágicas após o tratamento endoscópico com ligadura elástica na profilaxia secundária de pacientes com DHCA, realizou-se estudo prospectivo através da avaliação ecoendoscópica do ducto torácico, da veia ázigos e das varizes paraesofágicas. Diferentemente de outros estudos, analisaram-se estas estruturas antes e após a erradicação das varizes esofágicas com um seguimento de um ano para a detecção de recidiva endoscópica. Através dessa abordagem, objetivou-se também propor melhor período para a avaliação ecoendoscópica, a saber, antes ou após a erradicação das varizes.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

Avaliar as estruturas vasculares paraesofágicas através da utilização da ecoendoscopia e determinar se alguma delas pode predizer a recidiva de varizes esofágicas após a erradicação endoscópica com terapia de ligadura elástica em pacientes portadores de DHCA.

Avaliar qual o melhor período para a utilização da ecoendoscopia na predição da recidiva das varizes esofágicas, antes a terapia de ligadura elástica ou após a erradicação das varizes esofágicas.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar os parâmetros clínicos, endoscópicos e da terapia de ligadura elástica e determinar se algum deles pode ser fator preditivo para a recidiva de varizes esofágicas após a erradicação endoscópica com terapia de ligadura elástica em pacientes portadores de DHCA.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo desenvolvido no período de maio de 2011 a agosto de 2013, no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). Foram estudados pacientes portadores de doença hepática crônica avançada e com indicação de profilaxia secundária de hemorragia por varizes esofágicas.

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Portadores de DHCA não descompensada e hipertensão portal;
- Idade acima de 18 anos;
- Primeiro episódio de hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas, sendo tratada endoscopicamente apenas naquela ocasião com ligadura elástica ou escleroterapia com solução de etanolamina;
- Uso concomitante de betabloqueadores na profilaxia secundária;
- Consentimento livre e esclarecido assinado.

Os critérios de exclusão foram:

- Portadores de DHCA descompensada (Child-Pugh C);
- Portadores de hipertensão portal por esquistossomose;

- Contraindicação ou intolerância ao uso de betabloqueadores;
- Mais de uma sessão de tratamento endoscópico das varizes esofágicas;
- Tratamentos radiológico ou cirúrgico das varizes esofágicas.

3.2 Desenho do estudo

Após explicação detalhada sobre o protocolo, foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão.

Foram realizadas duas avaliações ecoendoscópicas, a primeira imediatamente antes do início da terapia com ligadura elástica, sob a mesma sedação. A segunda avaliação ecoendoscópica foi realizada cerca de 1 mês após a erradicação endoscópica com ligadura elástica.

A terapia com ligadura elástica para as varizes esofágicas foi realizada como um procedimento ambulatorial e de acordo com o protocolo do Serviço de Endoscopia do HC-FMUSP, que consiste em consecutivas sessões de ligadura elástica a cada 3-4 semanas até a erradicação endoscópica. A avaliação quanto à erradicação das varizes foi realizada por dois endoscopistas que não tinham acesso aos dados ecoendoscópicos dos pacientes, ambos com experiência no tratamento de varizes esofágicas. As varizes foram consideradas erradicadas quando não havia mais a sua identificação endoscópica ou quando existia apenas a presença de cordões

varicosos finos, esbranquiçados e sem sinais da cor vermelha, nos quais não se julgava necessário qualquer tratamento endoscópico.

Uma vez realizadas as duas avaliações ecoendoscópicas, houve um seguimento endoscópico realizado por um endoscopista a cada três meses, durante um período máximo de um ano, com objetivo de avaliar a recidiva das varizes esofágicas. Este acompanhamento endoscópico foi realizado por endoscopista sem acesso aos dados ecoendoscópicos. A avaliação quanto à recidiva das varizes foi realizada por dois endoscopistas, com experiência no tratamento de varizes esofágicas, e foi definida como o reaparecimento de qualquer variz esofágica que pudesse ser submetida a novo tratamento endoscópico, fosse ele ligadura elástica ou escleroterapia. Em geral, a recidiva foi declarada e este retratamento, indicado, quando houve o reaparecimento de varizes de fino calibre com sinais da cor vermelha ou varizes de médio ou grosso calibre, mesmo sem aqueles sinais.

Após o término do estudo, os pacientes foram divididos em grupos de recidivantes e não recidivantes das varizes esofágicas. Os parâmetros obtidos através das duas análises ecoendoscópicas foram avaliados estatisticamente quanto à sua relação com a recidiva de varizes esofágicas (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma do estudo

3.3 Parâmetros clínicos

Durante a avaliação inicial do paciente, foram coletados os dados clínicos quanto a idade, sexo, etiologia da DHCA e estadiamento Child-Pugh (anexo 7.1).

3.4 Parâmetros endoscópicos

Durante as avaliações endoscópicas, foram avaliados o calibre das varizes esofágicas, o número de sessões de ligadura elástica e o número total de bandas elásticas utilizadas.

Nas avaliações endoscópicas trimestrais após a erradicação das varizes, foram observadas a presença ou ausência de recidiva das varizes esofágicas. O tamanho das varizes esofágicas foi definido em pequeno (<3 mm), médio (3-6 mm) e grande (>6 mm) calibres de acordo com a classificação de Palmer e Brick ⁴⁰.

3.5 Parâmetros ecoendoscópicos

Durante as duas avaliações ecoendoscópicas, foram mensurados os diâmetros máximos das varizes paraesofágicas, da veia ázigos e do ducto torácico.

Foi utilizado o ecoendoscópio radial (EUG Radial, Fujinon System 7000). Quatro ecoendoscopistas experientes participaram desta etapa, cada um com mais de 1.000 ecoendoscopias prévias. O exame ecoendoscópico iniciou-se no esôfago distal, próximo à junção esofagogástrica, com a aorta posicionada às 5 horas. O ecoendoscópio foi tracionado proximalmente, as estruturas de interesse foram identificadas e seus diâmetros máximos aferidos (Figura 3).

Figura 3 - Visão esquemática de imagem ecoendoscópica da anatomia paraesofágica

As varizes paraesofágicas geralmente não são visibilizadas em pacientes sem hipertensão portal. Elas foram definidas como estruturas anecóicas adjacentes à parede esofágica, com fluxo presente ao *Doppler*, podendo ter conformação tortuosa e serem múltiplas.

A veia ázigos foi identificada como estrutura anecóica, com fluxo presente ao *Doppler*, localizada adjacente e à direita da coluna vertebral que se alonga anteriormente em direção à veia cava superior. A mesma foi medida imediatamente antes do seu alongamento em forma de croça, quando se dirige à veia cava superior.

O ducto torácico foi identificado como estrutura anecóica, de parede fina, sem fluxo detectável ao *Doppler*, mais facilmente visualizado no

esôfago médio, onde se localiza anterior à coluna vertebral, à esquerda da veia ázigos e à direita da aorta. O mesmo foi medido no local onde se apresentava mais calibroso.

3.6 Variáveis estudadas

- Idade;
- Sexo;
- Etiologia da DHCA;
- Estadiamento de Child-Pugh;
- Calibre das varizes esofágicas;
- Número de sessões endoscópicas para a erradicação das varizes;
- Número total de bandas elásticas utilizadas em todas as sessões endoscópicas para a erradicação das varizes;
- Diâmetro máximo das varizes paraesofágicas;
- Diâmetro máximo da veia ázigos;
- Diâmetro máximo do ducto torácico.

3.7 Análise estatística

A análise estatística entre os grupos de recidivantes e não recidivantes das varizes esofágicas foi feita utilizando parâmetros clínicos, endoscópicos e ecoendoscópicos. Os dados foram descritos por meio de média e desvio padrão para variáveis contínuas de distribuição normal,

mediana e quartis para variáveis contínuas de distribuição não normal e de porcentagem (frequência) para variáveis qualitativas.

O teste de Fisher foi utilizado para analisar variáveis categóricas como sexo, etiologia da DHCA e estadiamento Child-Pugh. Para variáveis contínuas, o teste t de Student ou o teste Wilcoxon foram utilizados para comparar as diferenças entre os grupos. Uma validação interna dos parâmetros ecoendoscópicos como fatores preditivos de recidiva das varizes esofágicas foi realizada através de regressão por *bootstrap* (100 repetições). Se dois ou mais parâmetros ecoendoscópicos tiverem sido considerados fatores preditivos, uma análise combinada desses resultados foi realizada.

Após a determinação de um parâmetro ecoendoscópico como fator preditivo para recidiva de varizes, a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi construída para determinar os valores de cortes ideais, a sensibilidade, a especificidade e a área sob a curva ROC.

Foram consideradas variáveis estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa R, versão 3.1.2⁴¹.

3.7.1 Cálculo Amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, foi utilizado como base estudo semelhante no qual a proporção de recidiva das varizes esofágicas após 1 ano de seguimento endoscópico foi de 60% dos casos¹³.

A partir desta proporção e com um objetivo de erro alfa de 5% e poder de 80% foi calculado um tamanho amostral de 13 pacientes em cada grupo de estudo, totalizando um mínimo de inclusão de 26 pacientes no trabalho. Considerando-se 20% de possíveis perdas, objetivou-se a inclusão de 30 pacientes.

3.8 Eventos adversos

O evento adverso foi definido como modificação desfavorável e não desejada da estrutura, função ou bioquímica do organismo, ou como o agravamento de processos pré-existentes pelo tratamento e acompanhamento endoscópico.

Os possíveis eventos adversos que estão relacionados ao exame de endoscopia com ligadura elástica e a ao exame de ecoendoscopia diagnóstica geralmente incluem flebite, odinofagia, disfagia temporária, dor torácica, broncoaspiração, sangramento e perfuração esofágica.

Todos os eventos adversos foram registrados durante o estudo e registrados no formulário de coleta de dados.

3.9 Aspectos éticos

O projeto foi enviado à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP e foi aprovado pelo Conselho do Departamento de

Gastroenterologia em 12/04/2012, com número de registro online 9116 (anexo 7.2).

Os pacientes receberam explicações claras e detalhadas sobre o estudo e o pesquisador responsável obteve de cada paciente ou responsável a assinatura do consentimento livre e esclarecido previamente ao início do estudo (anexo 7.3).

Foi entregue aos pacientes ficha de informação e o pesquisador responsável informou-lhes sobre os benefícios e riscos de participarem da pesquisa e sobre o direito de se retirarem a qualquer momento, comprometendo-se a informar-lhes da ocorrência de resultados negativos que pudessem impedir a continuação do estudo.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes incluídos no estudo

No período de maio de 2011 a agosto de 2013, 317 pacientes portadores de doença hepática crônica avançada foram encaminhados ao Serviço de Endoscopia Digestiva do HC-FMUSP para profilaxia do sangramento por varizes esofágicas através da ligadura elástica. De acordo com os critérios de exclusão, 282 pacientes não foram elegíveis, dos quais 21 tinham indicação de profilaxia primária, 142 já apresentavam mais de uma sessão de tratamento endoscópico prévio, 96 estavam com doença hepática crônica avançada em estágio Child-Pugh C, 15 não faziam uso de beta bloqueador e 8 recusaram a participação no estudo (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma dos resultados

Houve perda de 5 pacientes que inicialmente haviam sido incluídos no trabalho. Um paciente foi submetido a transplante hepático ortotópico, dois foram a óbito devido a novo episódio de hemorragia digestiva e dois foram a óbito devido a outras complicações da doença hepática crônica avançada. Desta forma, não foi possível a realização da terapia de ligadura elástica até a erradicação das varizes esofágicas nestes 5 pacientes, portanto seus dados não puderam ser incluídos na análise estatística final. Trinta pacientes foram tratados através de ligadura elástica com erradicação das varizes esofágicas e completaram o seguimento endoscópico de 1 ano (Figura 5).

Figura 5 - Descrição de perdas

4.2 Dados demográficos

Os dados demográficos e características clínicas dos 30 pacientes finalizados no estudo estão na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e características clínicas dos pacientes

Variável	Total de pacientes (n=30)
Idade (anos)*	57,6 (23-80)
Sexo	
Masculino	66,7 (20)
Feminino	33,3 (10)
Etiologia da doença hepática crônica avançada	
Álcool	50 (15)
Vírus C	26,7 (8)
Criptogênica	16,7 (5)
Autoimune	6,6 (2)
Estadiamento Child-Pugh	
A	40 (12)
B	60 (18)

* Valores representados em mediana e quartis; demais em valores percentuais seguidos de frequências.

4.3 Parâmetros endoscópicos e terapia de ligadura elástica

Em todos os pacientes, foi realizada a endoscopia digestiva alta inicial seguida da terapia com ligadura elástica até a erradicação das varizes esofágicas. Na Tabela 2, identificamos os dados colhidos quanto ao tamanho das varizes, o número de sessões de ligadura elástica até a erradicação das varizes e o número total de bandas elásticas utilizadas no tratamento.

Tabela 2 - Parâmetros endoscópicos

Variável	Resultado
Calibre das varizes	
Médio	50 (15)
Grande	50 (15)
Sessões de ligadura elástica*	3 (2-4)
Bandas elásticas*	12,5 (7-18,5)

* Valores representados em mediana e quartis; demais em valores percentuais seguidos de frequências.

4.4 Parâmetros ecoendoscópicos

Foram realizadas 2 ecoendoscopias em cada paciente, sendo a primeira antes do tratamento de ligadura elástica e a segunda cerca de 1 mês após a erradicação das varizes esofágicas. Os parâmetros ecoendoscópicos coletados foram o diâmetro máximo das varizes paraesofágicas, da veia ázigos e do ducto torácico. Os dados colhidos estão na Tabela 3.

Quando avaliada toda a população de nosso estudo (30 pacientes) e comparados os dois períodos de avaliação ecoendoscópica, antes e após a erradicação das varizes esofágicas, não foi observada diferença estatística das medianas dos diâmetros máximos das varizes paraesofágicas, da veia ázigos ou do ducto torácico.

Tabela 3 - Parâmetros ecoendoscópicos de toda a população estudada e comparação entre os dois períodos de avaliação

Variável (n=30)	Antes da erradicação das varizes esofágicas	Após a erradicação das varizes esofágicas	p
Varizes paraesofágicas	4,85 (2,33-6,9)	3,75 (2,02-7,25)	0,75
Veia ázigos	8,55 (6,83-9,25)	8 (6,38-9,4)	0,87
Ducto torácico	2,75 (1,75-3,98)	2,6 (2,2-3,58)	0,53

Valores em milímetros representados em mediana e quartis.

4.5 Seguimento endoscópico e recidiva das varizes esofágicas

Dezessete pacientes apresentaram recidiva das varizes esofágicas dentro de 1 ano de acompanhamento endoscópico. A maioria destes pacientes (70,5%) apresentou recidiva das varizes esofágicas nos primeiros 6 meses após a erradicação. Não se registrou episódio de rotura varicosa no período de seguimento dos pacientes com recidiva das varizes. Os tempos de seguimento nos quais foram observadas as recidivas estão expressos na Tabela 4.

Tabela 4 - Seguimento endoscópico e tempo para a recidiva das varizes esofágicas

Variável	Resultado (n=30)
Recidiva de varizes	
Recidivantes	56,7 (17)
Não recidivantes	43,3 (13)
Tempo para a recidiva endoscópica*	
Até 3 meses	47 (8)
3 a 6 meses	23,5 (4)
6 a 9 meses	17,7 (3)
9 a 12 meses	11,8 (2)

Valores percentuais seguidos de frequências.

* Resultados dos 17 pacientes que apresentaram recidiva.

4.6 Comparação entre os grupos

4.6.1 Dados demográficos

Após a divisão dos pacientes nos grupos de recidivantes e não recidivantes, não houve diferença estatística em relação a idade, sexo, etiologia da DHCA hepática e quanto ao estadiamento Child-Pugh (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação entre os dados demográficos e características clínicas dos pacientes recidivantes e não recidivantes das varizes esofágicas

Variável	Recidivantes (n=17)	Não recidivantes (n=13)	<i>p</i>
Idade (anos)*	59 (55-70,5)	56 (52-63,75)	0,382
Sexo			0,705
Masculino	70,6 (12)	61,5 (8)	
Feminino	29,4 (5)	38,5 (5)	
Etiologia da doença hepática crônica avançada			0,446
Álcool	41,2 (7)	61,5 (8)	
Vírus C	23,5 (4)	30,8 (4)	
Criptogênica	23,5 (4)	7,7 (1)	
Autoimune	11,8 (2)	0 (0)	
Estadiamento Child-Pugh			0,885
A	41,2 (7)	38,5 (5)	
B	58,8 (10)	61,5 (8)	

* Valores representados em mediana e quartis; demais em valores percentuais seguidos de frequências.

4.6.2 Parâmetros endoscópicos e terapia de ligadura elástica

Na Tabela 6, observa-se que o número de sessões e de bandas elásticas para se obter a erradicação varicosa foram maiores nos grupo de pacientes que apresentaram recidiva varicosa.

Tabela 6 - Comparação entre os parâmetros endoscópicos dos pacientes recidivantes e não recidivantes das varizes esofágicas

Variável	Recidivantes (n=17)	Não recidivantes (n=13)	<i>p</i>
Calibre das varizes			0,462
Médio	41,2 (7)	61,5 (8)	
Grande	58,8 (10)	38,5 (5)	
Sessões de ligadura elástica*	4 (2-5)	2 (1-3)	0,011
Bandas elásticas*	16 (11-24)	7 (6-13)	0,004

* Valores representados em mediana e quartis; demais em valores percentuais seguidos de frequências.

4.6.3 Parâmetros ecoendoscópicos

Dentre os parâmetros ecoendoscópicos coletados, em nenhum dos momentos analisados houve significância estatística entre os diâmetros máximos da veia ázigos e do ducto torácico com a recidiva de varizes esofágicas. Entretanto, pacientes com recidiva das varizes esofágicas apresentaram maior diâmetro máximo das varizes paraesofágicas quando comparados aos não recidivantes. Este achado de significância estatística foi observado nos dois momentos de análise, antes e após a erradicação das varizes esofágicas.

Após a validação interna através de regressão por *bootstrap* (100 repetições), os diâmetros das varizes paraesofágicas antes da terapia com ligadura elástica ($p=0,02$ IC95% 0,012-0,15) e após a erradicação das varizes ($p<0,001$ ICR95% 0,38-0,10) permaneceram fatores preditivos para recidiva das varizes esofágicas.

Nas figuras 6 e 7, podemos observar imagens endoscópicas e ecoendoscópicas de dois pacientes com evoluções distintas, recidivante e não recidivante.

Figura 6 - Paciente recidivante. A: Visão endoscópica após a erradicação das varizes esofágicas; Imagem ecoendoscópica; – B: Ducto torácico (2,1 mm); C: Veia ázigos (7 mm); D: Varizes paraesofágicas (7,8 mm).

Figura 7 - Paciente não recidivante. A: Visão endoscópica após a erradicação das varizes; Imagem ecoendoscópica - B: Ducto torácico (4,2 mm); C: Veia ázigos (7,8 mm); Varizes paraesofágicas (3,1 mm).

Os dados coletados nas avaliações ecoendoscópicas estão na Tabela 7.

Tabela 7 - Comparação entre os parâmetros ecoendoscópicos dos pacientes recidivantes e não recidivantes das varizes esofágicas

Variável	Recidivantes (n=17)	Não recidivantes (n=13)	<i>p</i>
Antes da erradicação das varizes esofágicas			
Varizes paraesofágicas	6,3 (3-8,2)	3 (1,8-5,4)	0,017
Veia ázigos	8,9 (6,7-9,3)	8 (7,2-8,4)	0,391
Ducto torácico	3,1 (1,7-4,3)	2,4 (1,9-3)	0,515
Após da erradicação das varizes esofágicas			
Varizes paraesofágicas	7 (3,7-7,7)	2,4 (0-3,5)	0,004
Veia ázigos	8,2 (6-9,5)	7,8 (6,8-9,2)	0,645
Ducto torácico	2,5 (2,1-3,1)	2,7 (2,4-3,6)	0,521

Valores em milímetros representados em mediana e quartis.

No gráfico 2, observam-se os gráficos das medianas das três estruturas analisadas divididas nos grupos de recidivantes e não recidivantes. Desta forma, fica clara a comparação entre os grupos recidivante e não recidivantes, com visualização dos maiores valores dos diâmetros das varizes paraesofágicas.

Gráfico 1 - Variação da mediana do diâmetro das estruturas ecoendoscópicas do grupo recidivante e não recidivante, antes e após erradicação das varizes esofágicas

4.7 Curva ROC

Após a identificação de que o diâmetro das varizes paraesofágicas apresenta relação com a recidiva das varizes esofágicas, a curva ROC foi construída para cada momento da avaliação, tanto antes como após a erradicação das varizes esofágicas. Na realização da curva ROC, foram determinados os valores de corte em cada avaliação.

Antes da erradicação das varizes esofágicas o valor de corte foi 6,3 mm, com acurácia de 70% e uma área sob a curva de 0,749 (Gráfico 3).

Gráfico 2 - Curva ROC para a detecção de recidiva de varizes esofágicas de acordo com o diâmetro das varizes paraesofágicas antes da erradicação das varizes esofágicas

Após a erradicação das varizes esofágicas, o valor de corte foi 4 mm, com acurácia de 76,67% e área sob a curva de 0,801 (Gráfico 4).

Gráfico 3 - Curva ROC para a detecção de recidiva de varizes esofágicas de acordo com o diâmetro das varizes paraesofágicas após a erradicação das varizes esofágicas

4.8 Parâmetros para teste diagnóstico

Para melhor avaliação do teste diagnóstico na predição da recidiva das varizes esofágicas foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia em cada momento do estudo (Tabela 8).

Tabela 8 - Avaliação do teste diagnóstico para predição da recidiva das varizes esofágicas de acordo com os valores de corte obtidos na curva ROC

	Antes da erradicação (6,3 mm)	Após a erradicação (4 mm)
Sensibilidade (%)	53	71
Especificidade (%)	92	85
Valor Preditivo Positivo (%)	90	86
Valor Preditivo Negativo (%)	60	69
Acurácia (%)	70	77

4.9 Acurácia combinada dos parâmetros ecoendoscópicos

A determinação da acurácia combinada do diâmetro varizes paraesofágicas antes e após a erradicação das varizes esofágicas foi realizada.

Quando pacientes apresentaram os dois resultados negativos (diâmetro antes da erradicação <6,3mm e após a erradicação <4mm), o valor preditivo negativo para a recidiva das varizes esofágicas foi de 73,3%.

Quando pacientes apresentaram os dois resultados positivos (diâmetro antes da erradicação $\geq 6,3\text{mm}$ e após a erradicação $\geq 4\text{mm}$), o valor preditivo positivo para a recidiva das varizes esofágicas foi de 88,9%. O valor preditivo positivo para resultados mistos (ou diâmetro antes da erradicação $\geq 6,3\text{mm}$ ou diâmetro após a erradicação $\geq 4\text{mm}$) foi de 83,3%.

Estes resultados combinados, antes e após a erradicação das varizes esofágicas, apresentaram uma acurácia combinada de 79,2% na predição da recidiva das varizes esofágicas.

4.10 Análise estatística secundária

Uma análise estatística secundária foi realizada incluindo os dois pacientes que faleceram por hemorragia digestiva alta, apesar de apenas terem sido obtidos os parâmetros ecoendoscópicos antes da terapia de ligadura elástica. Desta forma, foram considerados os parâmetros ecoendoscópicos de 32 pacientes antes da erradicação das varizes esofágicas, sendo estes dois pacientes incluídos no grupo dos recidivantes.

Novamente, apenas o diâmetro das varizes paraesofágicas foi considerado como fator preditivo para a recidiva das varizes esofágicas ($p=0,013$). Uma curva ROC foi realizada para determinar o valor de corte deste parâmetro, que foi também de 6,3 mm. Este valor de corte apresentou sensibilidade de 52,6%, especificidade de 92,3% e área sob a curva de 0,755.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Uma vez que o problema subjacente hipertensão portal persiste, é esperado que a recidiva de varizes esofágicas e ressangramento ocorra em parcela dos pacientes com DHCA. Acredita-se que as alterações anatômicas observadas na hipertensão portal estejam relacionados a esses eventos. Se essa hipótese estiver correta, podemos individualizar o acompanhamento e o manejo clínico dos pacientes de acordo com suas características anatômicas periesofágicas. Este estudo analisou três estruturas anatômicas que são frequentemente anormais em pacientes com DHCA ^{21, 33}, especificamente o ducto torácico, a veia ázigos e as varizes paraesofágicas antes e após o tratamento endoscópico. O diâmetro do ducto torácico e da veia ázigos não apresentou qualquer significância estatística com a recidiva de varizes esofágicas. No entanto, o diâmetro das varizes paraesofágicas foi associado à recidiva de varizes esofágicas após erradicação endoscópica com ligadura elástica.

Após análise estatística, um maior diâmetro das varizes paraesofágicas foi observado nos pacientes que tiveram recidiva das varizes esofágicas após acompanhamento endoscópico de um ano. Este achado foi encontrado em ambos os períodos de avaliação do estudo. Antes de terapia de ligadura elástica, um diâmetro de variz paraesofágica acima de 6,3 mm foi associado à recidiva de varizes esofágicas, com sensibilidade de 52,9% e especificidade de 92,3%. Após a erradicação das varizes, este valor foi de 4

mm, com sensibilidade de 70,6% e especificidade de 84,6%. Embora ambos os parâmetros tenham apresentado significância estatística, a visualização de varizes paraesofágicas após o tratamento endoscópico foi melhor preditor de recorrência de varizes, pois apresentou menor valor de corte (4 mm vs. 6,3 mm), maior sensibilidade (70,6% vs. 52,9%) e maior área sob a curva ROC (0,801 vs. 0,749). Por outro lado, um diâmetro de variz paraesofágica acima de 6,3 mm antes do tratamento endoscópico apresentou alta especificidade para recidiva de varizes esofágicas, o que significa que um resultado positivo apoiaria a necessidade de vigilância endoscópica mais cautelosa.

Alguns estudos avaliaram ecoendoscopicamente as estruturas periesofágicas e sua relação com recorrência de varizes em pacientes com DHCA. Leung et al.¹³ propuseram que um subgrupo de pacientes com varizes paraesofágicas de grosso calibre tem maior risco de recidiva de varizes e ressangramento após terapia de ligadura elástica endoscópica. Este estudo chegou a propor sistema de classificação para o calibre das varizes paraesofágicas, dividindo em ausentes, pequeno (<5 mm) e grosso (≥5 mm) calibres. Em outro estudo, Lo et al.¹⁴ analisaram o impacto da ligadura elástica e escleroterapia sobre as varizes paraesofágicas. Eles concluíram que os pacientes que haviam sido submetidos à ligadura elástica apresentaram mais varizes paraesofágicas em comparação com o grupo que recebeu escleroterapia, o que poderia prever a recidiva de varizes esofágicas e ressangramento. Em ambos os estudos, a avaliação

ecoendoscópica foi realizada após o tratamento endoscópico das varizes esofágicas.

No entanto, Konishi et al.²² demonstraram a importância da ecoendoscopia antes do tratamento endoscópico na avaliação de estruturas paraesofágicas e recidiva de varizes esofágicas após terapia com ligadura elástica. Kume et al.³¹ também avaliaram estruturas vasculares paraesofágicas antes da ligadura elástica endoscópica e observaram que varizes paraesofágicas de fino calibre e plexo fúndico sem veias perfurantes puderam prever a ausência de recidiva das varizes esofágicas em longo prazo. Desta forma, de acordo com estes achados, não ficou claro qual é o melhor período do tratamento para realizar ecoendoscopia a fim de prever a recidiva de varizes esofágicas.

Ao contrário de estudos anteriores, em nosso trabalho foram realizadas avaliações ecoendoscópicas em ambos os períodos de tratamento, antes e depois da ligadura elástica endoscópica. Nossos resultados não chegaram a resolver esta questão totalmente, pois foi encontrado um maior diâmetro das varizes paraesofágicas nos pacientes com recidiva das varizes esofágicas em ambos os períodos de avaliação. No entanto, como discutido anteriormente, se apenas uma avaliação ecoendoscópica for possível, acreditamos que, quando feita após tratamento endoscópico, ela é melhor preditor, uma vez que proporcionou menor valor de corte, maior sensibilidade e maior valor área sob a curva ROC. Também é razoável pensar que após o tratamento endoscópico é quando essa

estrutura realmente pode ter um impacto sobre a recidiva de varizes e ressangramento.

Podemos salientar que, diferentemente da maioria dos estudos anteriores, foram incluídos somente pacientes que estavam submetidos à terapia com betabloqueador. Isto vai de acordo com o consenso mais recente sobre hipertensão portal que determina que tratamento farmacológico e endoscópico combinado é a primeira opção para profilaxia secundária de sangramento de varizes esofágicas ⁶. Neste sentido, os resultados foram obtidos no contexto atual das recomendações de tratamento.

Apesar de os pacientes inclusos neste estudo terem sido tratados com a terapia padrão, isto é, betabloqueador oral associado a ligadura elástica, foi observado um alto índice de recidiva das varizes esofágicas. Este fato nos leva a pensar em outro aspecto deste estudo, que é o tratamento endoscópico de escleroterapia com foco nas varizes paraesofágicas e podendo ser proposto de acordo com resultados ecoendoscópicos de cada paciente. Se a avaliação ecoendoscópica for realizada antes da terapia de ligadura elástica, um valor de corte de 6,3 mm poderia ser usado para selecionar os pacientes de alto risco. Para esses pacientes, ao invés de terapia única de ligadura elástica, combinação de escleroterapia e ligadura elástica poderia ser proposta objetivando induzir fibrose na submucosa e dificultar a dilatação de varicosidades no órgão ⁴². Se a avaliação ecoendoscópica for realizada após a erradicação das varizes esofágicas, um valor de corte de 4 mm poderia identificar pacientes de alto

risco. Como esses pacientes já apresentam varizes de esôfago erradicadas, poderia ser considerada a escleroterapia guiada por ecoendoscopia com injeção diretamente nas varizes paraesofágicas restantes. Este procedimento é viável e já foi proposto por outros pesquisadores, com resultados promissores⁴³.

Mesmo sendo objetivos secundários do estudo, os aspectos clínicos e endoscópicos foram comparados entre os grupos. Dois parâmetros endoscópicos da terapia de ligadura elástica foram diferentes nos dois grupos analisados. Os pacientes com recidiva das varizes esofágicas necessitaram de maior número de sessões de ligadura elástica, 4 vs. 2 ($p=0,011$). Também foi observado que o número total de bandas elásticas utilizadas em todas as sessões endoscópicas para alcançar a erradicação foi maior no grupo que apresentou recidiva, 16 vs. 7 ($p=0,004$). Estes achados são lembretes de que mesmo parâmetros simples podem ter impacto sobre o acompanhamento dos pacientes e, talvez, mais estudos possam investigar métodos potencialmente menos caros para prever recidiva de varizes esofágicas em pacientes com DHCA.

O presente estudo apresenta limitações que requerem comentários adicionais. Um maior tamanho amostral seria desejável e, por motivos logísticos, nem todos os pacientes consecutivos puderam ser incluídos o que gera potencial viés de seleção. Todos os pacientes foram analisados com ecoendoscópio radial e, como a qualidade dos resultados obtidos por ecoendoscopia são relacionados à experiência do operador, levanta-se a questão de saber se esses resultados poderiam ser alcançados com um

ecoendoscópio linear. Embora a visualização de varizes paraesofágicas com um ecoendoscópio linear seja viável, uma maior dificuldade de identificação de estruturas paraesofágicas poderia ter um impacto na prática clínica, uma vez que este é o modelo mais amplamente utilizado de ecoendoscópio.

Outras limitações são a não determinação sobre o estado de ingestão alcoólica durante o acompanhamento e a exclusão de pacientes em estágio Child-Pugh C. Uma vez que 50% dos nossos casos apresentavam etiologia da DHCA por alcoolismo e que pacientes que permanecem ativamente ingerindo bebidas alcoólicas apresentam maiores taxas de ressangramento¹⁹, a coleta deste dado poderia ser valiosa para comparação entre os grupos recidivantes e não recidivantes. Nossos resultados ficaram limitados a pacientes em estágio Child-Pugh A e B. Esta decisão foi devido ao fato de que pacientes em estágio Child-Pugh C possuem prognóstico reservado após sangramento varicoso. Em trabalho randomizado e controlado, estes pacientes tiveram mortalidade de 66,7% em um ano a maioria, por sepse e deterioração da função hepática⁴⁴. Considerando que em nosso trabalho foi realizado um seguimento endoscópico de um ano após a erradicação endoscópica, a inclusão de pacientes em estágio Child-Pugh C poderia ter comprometido os resultados. Outra potencial limitação foi a elevada taxa de recidiva de varizes esofágicas encontrada nesse estudo o que indaga se houve “subtratamento” das varizes esofágicas, isto é, se as mesmas foram declaradas erradicadas, quando, na verdade, não estavam. Procurou-se reduzir este potencial viés de aferição, através da avaliação tanto da

erradicação como da recidiva varicosa por dois endoscopistas experientes que adotaram conceitos consagrados na literatura pertinente.

Ressalta-se, por fim, a importância do presente estudo, uma vez que avalia complicação da DHCA que pode ter desfecho desfavorável para parcela dos pacientes. Encontrar fatores preditivos para a recidiva de varizes esofágicas é primordial para tentar modificar o curso da doença. Através de parâmetros clínicos, endoscópicos e ecoendoscópicos, conseguiu-se encontrar fatores preditivos, que, com maior aceitação na comunidade médica, podem ser utilizados na prática clínica. Estes achados devem ser validados em coortes prospectivas com maior número de pacientes.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

- O diâmetro das varizes paraesofágicas, avaliado por ecoendoscopia, é fator preditor para a recidiva das varizes esofágicas após a terapia de erradicação com ligadura elástica em pacientes com doença hepática crônica avançada.
- Este achado foi observado tanto antes da terapia com ligadura elástica como após a erradicação das varizes esofágicas e o melhor momento para realizar esta avaliação é após a erradicação das varizes esofágicas, pois apresenta maior acurácia e maior área sob a curva ROC.
- Os parâmetros clínicos e endoscópicos não predizem a recidiva de varizes esofágicas após a erradicação endoscópica com terapia de ligadura elástica em pacientes portadores de DHCA.
- O número de sessões de ligadura elástica ($p= 0,011$) e o número total de bandas elásticas ($p= 0,004$) necessários para alcançar a erradicação das varizes esofágicas são fatores preditores da recidiva de varizes esofágicas em paciente com DHCA.

7 ANEXOS

7.1 Classificação Child-Pugh

	PONTOS		
	1	2	3
Bilirrubinas (mg%)	<2	2-3	>3
Albumina (mg%)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Atividade de protrombina (%)	>70	70-40	<40
Ascite	ausente	moderada	tensa
Encefalopatia	ausente	mínima	moderada a coma

Child-Pugh A : 5 a 6 pontos

Child-Pugh B: 7 a 9 pontos

Child-Pugh C: maior ou igual a 10 pontos

7.2 Documento de aprovação do Conselho de Ética do Departamento de Gastroenterologia

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores preditivos ecoendoscópicos de recidiva de varizes esofágicas após erradicação com ligadura elástica

Pesquisador: Fauze Maluf Filho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 01735712.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Modificação da Finalidade Acadêmica

Justificativa: Após apresentação do projeto e reunião com a direção do departamento, foi

Data do Envio: 15/07/2013

Situação da Notificação: Aguardando revisão do parecer do colegiado

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 335.549

Data da Relatoria: 17/07/2013

Apresentação da Notificação:

Uma solicitação técnica é encaminhada

Objetivo da Notificação:

trata-se de alteração da finalidade acadêmica, de Mestrado para Doutorado direto

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Trata-se de solicitação rotineira para a qual não existem quaisquer impedimentos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 335.549

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.

SAO PAULO, 17 de Julho de 2013

Assinador por:
Luiz Eugênio Garcez Leme
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

7.3 Termo de consentimento

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO -
HCFMUSP**

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE: 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: Fatores preditivos ecoendoscópicos de recidiva de varizes de esôfago após erradicação com ligadura elástica.
PESQUISADOR: Prof. Fauze Maluf Filho
CARGO/FUNÇÃO: Médico do serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 60036
UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Endoscopia Gastrointestinal
2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐
3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Nome do Paciente: _____

DESCRIÇÃO E EXPLICAÇÃO SOBRE O PROCEDIMENTO:

Você é portador de varizes esofágicas e sofreu episódio de sangramento (hemorragia digestiva alta) devido a estas varizes. Após o primeiro episódio de sangramento é muito importante que se inicie o tratamento destas varizes até o seu desaparecimento. O tratamento é realizado através da ligadura das varizes com pequenos anéis de borracha. Entretanto, em cerca de 50% dos pacientes, as varizes reaparecem mesmo após o tratamento adequado.

Seu médico vai avaliar seu histórico médico e fazer um breve exame físico para determinar se você está qualificado para este estudo. Se você for qualificado, o médico vai repassar o conteúdo deste termo de consentimento com você e solicitar sua assinatura antes de iniciar a participação neste estudo. Caso aceite participar, você será um dos aproximadamente 30 (trinta) pacientes que participarão desta pesquisa, a ser conduzida em um único hospital.

Neste estudo, os pacientes serão inicialmente submetidos a um exame de ecoendoscopia (semelhante ao exame de endoscopia só que com aparelho diferente) com sedação (medicação que faz dormir) para avaliação das veias ao redor do esôfago. Depois, você será submetido a um exame de endoscopia para que seja feita a ligadura das varizes com os anéis de borracha. Você retornará para realização de nova endoscopia com ligadura das varizes a cada 3 (três) semanas até que as varizes desapareçam. Usualmente, são necessárias de 3 a 6 sessões para o desaparecimento das varizes, mas este número pode variar de pessoa para pessoa. Após o desaparecimento das varizes você retornará em 1 mês para realização de uma nova ecoendoscopia. Também realizará um acompanhamento com endoscopia em 3 meses, 6 meses, 9 meses e 1 ano para avaliar se haverá reaparecimento de suas varizes.

Antes da realização das endoscopias, você será anestesiado. A anestesia pode ser local, pela aplicação de um “spray” anestésico na garganta, e/ou intravenosa, para auxiliar no seu relaxamento durante a realização da endoscopia. Durante o procedimento, um tubo fino (denominado gastroscópio) e de uso corrente será colocado em sua boca e levado até o esôfago, para permitir ao médico visualizar esta região e avaliar suas varizes. Na realização da ecoendoscopia, a anestesia será semelhante e o aparelho utilizado é um pouco mais grosso que o tubo da endoscopia normal (gastroscópio).

TABELA DOS EXAMES E TESTES DO ESTUDO

	Inicial	1º Exame + Sessão de Ligadura	Terapia de Erradicação com Ligadura Elástica *	Após erradicação das varizes	3 meses	6 meses	9 meses	1 ano
Histórico	X							
Exame Físico	X							
Ecoendoscopia		X		X				
Endoscopia Digestiva Alta		X	X		X	X	X	X

* Como foi explicado anteriormente, a terapia de erradicação de suas varizes esofágicas será realizada com ligaduras elásticas e o número de sessões de ligadura elástica geralmente é de 3 a 6, mas podem haver variações de pessoa para pessoa. Devido a este motivo, não podemos precisar com exatidão quantas sessões serão necessárias em seu caso.

DESCONFORTO E RISCOS POTENCIAIS

A maioria dos pacientes não sente qualquer desconforto após a realização de ecoendoscopia ou endoscopia digestiva alta. Pode ocorrer um leve desconforto na garganta devido à passagem do aparelho por este local. Após a ligadura das varizes pode ocorrer um desconforto ou dor no peito assim como uma leve dificuldade para engolir por cerca de 2 dias. Após a queda do anel de borracha pode ocorrer sangramento das varizes em alguns casos. Complicações com a sedação e/ou anestesia são muito raras, mas podem ocorrer, como aspiração para o pulmão do conteúdo do estômago, depressão respiratória necessitando de intubação e até parada cardiorrespiratória.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Não há benefício direto para o paciente que opte por participar deste estudo uma vez que seu tratamento não será modificado em decorrência do estudo.

O tratamento das varizes com ligadura elástica é, hoje, o tratamento de escolha para o tratamento das varizes de esôfago. Existem tratamentos alternativos como a cirurgia, por exemplo, entretanto, estão associados a um maior número de complicações.

CONTATO DE EMERGÊNCIA COM MÉDICO / CONTATO COM O CEP-FMUSP

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Fauze Maluf Filho, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, Bairro Cerqueira Cesar, São Paulo-SP, Telefone (11) 3069-6000 ramal: 6221. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

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. Eduardo Massad

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

CEP 05403-000 - São Paulo – SP

Telefone : (011) 3069-6442 Ramal 18 FAX: 3069-6442 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

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

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.

O pesquisador tem compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

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.

DESPESAS E COMPENSAÇÕES

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Todo o tratamento para as varizes esofágicas será realizado no Hospital das Clínicas – FMUSP.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **“Fatores preditivos ecoendoscópicos de recidiva de varizes de esôfago após erradicação com ligadura elástica”**.

Eu discuti com o Dr. _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

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

Assinatura do paciente representante legal

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data: ____/____/____

Somente para o responsável do projeto

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ____/____/____

7.4 Tabela com os dados clínicos, endoscópicos e ecoendoscópicos

	Sexo	Idade (anos)	Causa	Child	Antes da terapia de ligadura elástica			Calibre das varizes	Sessões de Ligadura	Bandas elásticas	Após a erradicação das varizes esofágicas			Recidiva	Tempo para recidiva (meses)
					VPE (mm)	VA (mm)	DT (mm)				VPE (mm)	VA (mm)	DT (mm)		
1	F	52	Vírus C	A	NV	8	2,9	Médio	4	13	NV	9	4	Não	-
2	M	34	Álcool	B	5,4	11	7,3	Grosso	1	6	6,1	9,2	3,6	Não	-
3	F	59	Vírus C	A	3	6,7	NV	Médio	3	11	2,6	8,6	3,1	Sim	0-3
4	F	80	Criptogênica	B	10	12,2	NV	Grosso	5	25	17	15	4,8	Sim	0-3
5	F	73	Vírus C	A	4	9	NV	Grosso	6	25	7	6	NV	Sim	6-9
6	M	23	Autoimune	A	2	8,8	4	Grosso	2	6	NV	8,5	NV	Sim	0-3
7	F	72	Criptogênica	B	6	6,6	3,9	Grosso	3	17	4	4	8	Sim	9-12
8	M	56	Álcool	A	6	10	NV	Grosso	2	7	NV	9,7	4,5	Não	-
9	M	63	Criptogênica	B	7	9,3	2,8	Médio	5	23	NV	8,2	NV	Sim	3-6
10	M	57	Álcool	B	7,3	8,9	7	Médio	4	13	10	13	4	Sim	6-9
11	M	66	Autoimune	B	11,1	9,1	9,3	Médio	4	14	15	9,5	4,6	Sim	0-3
12	F	66	Vírus C	A	1,6	5,2	2,4	Grosso	2	7	2,4	6,8	2,5	Não	-
13	M	72	Álcool	B	6,3	11,8	2	Grosso	6	26	7,7	12,9	2,2	Sim	9-12
14	M	49	Álcool	A	8,2	10,5	1,7	Grosso	4	24	5,7	11,1	1,3	Sim	0-3
15	M	55	Álcool	B	2,9	8	1,2	Grosso	2	11	2	7,8	3,5	Não	-
16	M	57	Álcool	B	2,2	4,8	4,5	Grosso	6	28	3,7	7,7	2,5	Sim	3-6
17	F	73	Criptogênica	B	7,2	7,6	3,7	Grosso	5	21	7,1	9,4	2,4	Não	-
18	M	55	Álcool	A	2,7	9	4,3	Grosso	2	12	5,6	6,3	2,7	Sim	0-3
19	M	50	Álcool	A	3	8,2	3	Médio	1	5	3,5	6,8	2,4	Não	-
20	F	56	Vírus C	B	4,9	8,4	1,9	Médio	3	13	NV	7,5	1,7	Não	-
21	M	52	Álcool	B	6	6	2,7	Médio	1	6	NV	5,4	2,7	Não	-
22	M	56	Vírus C	A	1,7	4,4	3,6	Grosso	4	19	2,1	5,2	2,7	Sim	6-9
23	M	60	Álcool	A	8,6	10,8	1,6	Grosso	2	10	7,4	3,3	2,7	Sim	3-6
24	M	55	Álcool	B	4,8	6,7	3,1	Médio	2	10	7,3	6	2,3	Sim	0-3
25	M	46	Álcool	A	NV	7,2	1,5	Médio	1	4	NV	5,8	7	Não	-
26	M	57	Vírus C	B	1,9	6,4	2,4	Médio	1	5	3,5	9,8	2,5	Não	-
27	M	65	Vírus C	B	9,1	8,9	2,3	Médio	3	16	7,4	6,7	2,2	Sim	0-3
28	M	57	Álcool	B	3,1	7,8	4,2	Médio	3	15	3,8	8,9	3,5	Não	-
29	F	67	Álcool	B	1,8	9,8	2,1	Médio	2	10	3,3	6,6	NV	Não	-
30	F	46	Criptogênica	B	6,6	8,7	5,1	Médio	1	6	7,8	9,4	2,1	Sim	3-6

Siglas: F=feminino; M=masculino; VPE=varizes paraesofágicas; VA=veia ázigos; DT=ducto torácico; NV=não visualizado.

7.5 Artigo publicado na “Gastrointestinal Endoscopy”

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE

Role of EUS evaluation after endoscopic eradication of esophageal varices with band ligation

Fred Olavo Aragão Andrade Carneiro, MD, Felipe Alves Retes, MD, Sérgio Eiji Matuguma, MD, Débora Vieira Albers, MD, Dalton Marques Chaves, MD, PhD, Marcos Eduardo Lera dos Santos, MD, PhD, Paulo Herman, MD, PhD, Eleazar Chaib, MD, PhD, Paulo Sakai, MD, PhD, Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, MD, PhD, Fauze Maluf Filho, MD, PhD

São Paulo, Brazil

Background and Aims: Variceal recurrence after endoscopic band ligation (EBL) for secondary prophylaxis is a frequent event. Some studies have reported a correlation between variceal recurrence and variceal rebleeding with the EUS features of paraesophageal vessels. A prospective observational study was conducted to correlate EUS evaluation of paraesophageal varices, azygos vein, and thoracic duct with variceal recurrence after EBL variceal eradication in patients with cirrhosis.

Methods: EUS was performed before and 1 month after EBL variceal eradication. Paraesophageal varices, azygos vein, and thoracic duct maximum diameters were evaluated in predetermined anatomic stations. After EBL variceal eradication, patients were submitted to endoscopic examinations every 3 months for 1 year. We looked for EUS features that could predict variceal recurrence.

Results: Thirty patients completed a 1-year endoscopic follow-up. Seventeen patients (57%) presented variceal recurrence. There was no correlation between azygos vein and thoracic duct diameter with variceal recurrence. Larger paraesophageal varices predicted variceal recurrence in both evaluation periods. Paraesophageal varices diameters that best correlated with variceal recurrence were 6.3 mm before EBL (52.9% sensitivity, 92.3% specificity, and .749 area under the receiver operating characteristic curve [AUROC]) and 4 mm after EBL (70.6% sensitivity, 84.6% specificity, and .801 AUROC).

Conclusions: We conclude that paraesophageal varices diameter measured by EUS predicts variceal recurrence within 1 year after EBL variceal eradication. Paraesophageal diameter after variceal eradication is a better recurrence predictor, because it has a lower cut-off parameter, higher sensitivity, and higher AUROC. (*Gastrointest Endosc* 2016; ■:1-8.)

The current recommendation for secondary prophylaxis of variceal bleeding is endoscopic band ligation (EBL) combined with oral beta-blockers.¹⁻⁶ Eradication of esophageal varices with EBL is successful in over 90% of patients.

Abbreviations: AUROC, area under the receiver operating characteristic curve; EBL, endoscopic band ligation; ROC, receiver operating characteristic.

DISCLOSURE: All authors disclosed no financial relationships relevant to this publication.

Copyright © 2016 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy
0016-5107/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2016.02.006>

Received November 9, 2015. Accepted February 2, 2016.

Current affiliation: Gastrointestinal Endoscopy Unit, Department of Gastroenterology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Reprint requests: Fred Olavo Aragão Andrade Carneiro, MD, University of São Paulo, Gastrointestinal Endoscopy Unit, São Paulo 05403-000, Brazil.

However, variceal recurrence can be as high as 50% within the first year after eradication.⁷⁻¹¹ The rebleeding rate from recurrent varices increases significantly 1 year after variceal eradication.¹⁰ This justifies endoscopic surveillance for variceal recurrence, and the current recommendations are to perform endoscopy 1, 3, and 6 months after variceal eradication.¹²⁻¹⁴ However, it is unclear if endoscopy alone may predict this outcome and which patients will present with a rebleeding episode.

EUS is used as a noninvasive method that can provide anatomic high-resolution images and hemodynamic features of collateral vessels surrounding the distal esophagus and upper stomach in patients with portal hypertension.¹⁵⁻²³ Previous studies performed EUS analysis of paraesophageal varices and reported correlation between their number or diameter with rebleeding episodes and variceal recurrence after endoscopic treatment.^{21,22,24} Leung et al²² compared recurrence and rebleeding rates

ARTICLE IN PRESS

EUS predicts variceal recurrence

Carneiro et al

in patients with small paraesophageal collaterals after endoscopic variceal ligation against larger varices and found that recurrence (46% compared with 93% within 1 year) and rebleeding rates (12% compared with 43%) were higher in the latter patient group. However, in a review article²⁵ the authors concluded that most angiographic and EUS studies indicate that extravascular collaterals, including paraesophageal varices, may prevent the recurrence of esophageal varices by reducing the portal pressure after EBL. These contradictory findings may be one reason why these echoendoscopic patterns have never been used in clinical practice and never had an impact on follow-up in patients with cirrhosis.

To clarify the correlation between paraesophageal anatomic structures and esophageal varices recurrence, we conducted a prospective study via echoendoscopic evaluation observing paraesophageal varices, azygos vein, and thoracic duct characteristics in patients with cirrhosis after their first episode of bleeding. Unlike prior studies, we analyzed these structures before and after esophageal varices eradication. By adopting this approach we aimed to correlate EUS findings with variceal recurrence and propose a better period for EUS evaluation, either before or after esophageal varices eradication with EBL.

METHODS

The study was conducted in a tertiary hospital after institutional review board approval. From May 2011 to August 2013 all cirrhotic patients with portal hypertension referred to our endoscopic unit for secondary prophylaxis of variceal bleeding were invited to participate in this study. Each enrolled patient provided informed consent.

Inclusion criteria were patients over age 18 years at their first bleeding episode from esophageal varices. Patients were excluded based on the following criteria: under age 18; Child-Pugh class C cirrhosis; contraindication or intolerance to oral beta-blockers; and previous endoscopic, pharmacologic, or surgical treatment for variceal bleeding.

Esophageal varices were graded by their maximum diameter into small (<3 mm), medium (3–6 mm), and large (>6 mm) diameter, according to the Palmer and Brick classification.²⁶ All included patients received sessions of EBL performed by endoscopy fellows under the supervision of a senior endoscopist at monthly intervals until all varices were eradicated. The treatment used a multiband ligator (Wilson-Cook Medical, Winston-Salem, NC), and the number of endoscopic sessions and band ligations deployed to achieve eradication per patient was recorded. Variceal eradication was defined as no endoscopic visualization of varices or the presence of small, whitish variceal columns, with no red spots, in which band ligation could not be performed.

EUS evaluation of paraesophageal varices, azygos vein, and thoracic duct was performed both before and 1 month

after variceal eradication with a radial echoendoscope (EUG Radial, Fujinon System 7000, Fujinon, Japan). This stage was determined by 4 senior echoendoscopists, each with over 1000 EUS examinations. The index EUS was performed immediately before the first endoscopic session of band ligation for secondary prophylaxis of bleeding, under the same sedation. This session occurred after patients were discharged from the hospital as an outpatient procedure. It was performed not less than 4 weeks after the bleeding episode. During this evaluation the paraesophageal varices, azygos vein, and thoracic duct were scanned upward from the gastroesophageal junction, and the azygos vein was measured at its proximal aspect, immediately before it assumed the typical arch shape. Their largest diameters were considered for this study.

During the first year after variceal eradication, a researcher blinded to the EUS findings performed 3 monthly endoscopic examinations to assess variceal recurrence. Recurrence was defined as the presence of esophageal varices that could undergo a new endoscopic treatment, such as band ligation or sclerosis, or a new episode of variceal bleeding. At the end of the study patients were divided into groups of recurrent and nonrecurrent esophageal varices.

Statistical analysis between these 2 groups was performed using clinical, endoscopic, and echoendoscopic features. The Fisher test was used to analyze categorical variables such as gender, cirrhosis etiology, and Child-Pugh stage. For continuous variables, a Student *t* test or Wilcoxon test was used to compare differences between groups. Once a parameter was considered a predictive factor for variceal recurrence, a receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to ascertain optimal cut-off values, sensitivity, specificity, and the area under the ROC curve (AUROC). Internal validation of the prediction of variceal recurrence was performed by bootstrap regression (100 repetitions). If 2 or more parameters were considered a predictive factor for variceal recurrence, the results were combined to test their combined accuracy. All calculations were performed using the R-package,²⁷ and statistical significance was considered at *P* < .05.

RESULTS

From May 2011 to August 2013, 317 patients with cirrhosis were referred for endoscopic treatment of esophageal varices. Of those, 282 were excluded on the basis of the exclusion criteria, such as primary prophylaxis, previous endoscopic treatment, Child C cirrhosis, and contraindication for beta-blockers. A total of 35 patients were included in our study (Fig. 1). Of those, 1 patient underwent orthotopic liver transplantation, and 4 died during the endoscopic treatment with band ligation (2 had a new episode of bleeding and 2 died from other adverse events

ARTICLE IN PRESS

Carneiro et al

EUS predicts variceal recurrence

Figure 1. Study flowchart.

TABLE 1. Demographic description

Characteristic	Value
Mean age, y	57.6
Sex	
Male	20
Female	10
Cirrhosis etiology	
Alcohol	15
Virus C	8
Criptogenic	5
Autoimmune	2
Variceal size	
Medium	15
Large	15
Child-Pugh stage	
A	12
B	18

of cirrhosis). Therefore, 30 patients were successfully treated with band ligation to variceal eradication and went on to complete the 1-year endoscopic follow-up.

Twenty patients were male and 10 female; the median age was 57.6 years, ranging from 23 to 80 years. Chronic viral hepatitis and alcohol abuse were the most common etiologies of cirrhosis, accounting for a total of 23 patients (77%). All patients were in therapy with oral beta-blockers (propranolol), and according to Child-Pugh liver stage there were 12 Child A and 18 Child B patients (Table 1).

Regarding the size of esophageal varices before endoscopic treatment, 50% of patients (15) had medium size varices, whereas 50% had large esophageal varices. The

TABLE 2. Echoendoscopic structures median diameter (mm)

	Before variceal eradication	After variceal eradication	P value
Paraesophageal varices	4.85	3.75	.75
Azygos vein	8.55	8	.87
Thoracic duct	2.75	2.6	.53

median number of EBL sessions to achieve eradication was 3, ranging from 1 to 6, and the median number of ligation bands deployed in all endoscopic sessions per patient was 12.5, ranging from 4 to 28 ligation bands. Variceal eradication was achieved in all patients, whereas recurrence was observed in 17 patients (57%) over the course of the 1-year endoscopic follow-up. Of these 17, 12 (70.6%), had variceal recurrence within the first 6 months after initial endoscopic treatment. There were no cases of rebleeding during the 1-year follow-up.

The median diameter of vascular structures before variceal eradication was 4.85 mm for paraesophageal varices, 8.55 mm for the azygos vein, and 2.75 mm for the thoracic duct. Median values after variceal eradication were 3.75 mm for paraesophageal varices, 8 mm for the azygos vein, and 2.6 mm for the thoracic duct. Whether or not EBL resulted in modifications of the echoendoscopic patterns of the vascular structures was also analyzed, comparing each vascular structure (azygos vein, thoracic duct, and paraesophageal varices) before and after variceal eradication, and no statistical difference was found (Table 2).

At the end of the follow-up, the patients were divided into groups of recurrent and nonrecurrent esophageal varices (Figs. 2 and 3). Clinical analysis was performed on the groups, and no difference was found in features such as gender, age, cirrhosis etiology, and Child-Pugh stage. When comparing endoscopic aspects such as variceal size and the number of EBL sessions to achieve eradication, there was also no difference between the groups. However, to achieve variceal eradication, patients with recurrent varices required a higher median number of deployed ligation bands than patients in the nonrecurrent group, 16 versus 7 ($P = .004$).

Statistical analysis found no significant correlation between azygos vein and thoracic duct diameter with variceal recurrence in any evaluation period, before or after variceal eradication. Paraesophageal varices were the only echoendoscopic feature that correlated with variceal recurrence, and this result was found in both evaluation periods (Table 3). After bootstrap regression of prediction rule development, paraesophageal varices diameter before ($P = .02$; 95% confidence interval, .012-.15) and after ($P < .001$; 95% confidence interval, .38-.10) variceal eradication remained predictive factors of variceal recurrence.

Once it was determined that paraesophageal varices correlated with recurrence of esophageal varices, the

ARTICLE IN PRESS

EUS predicts variceal recurrence

Carneiro et al

Figure 2. Recurrent patient. **A**, Endoscopic view after variceal eradication. EUS imaging; **B**, thoracic duct. **C**, Azygos vein (9.4 mm). **D**, Para-esophageal varices (7.8 mm).

ROC curve was produced to determine the optimal cut-off values for this finding. The paraesophageal diameter value achieved that best correlated with variceal recurrence before endoscopic treatment was 6.3 mm, with 52.9% sensitivity, 92.3% specificity, and an AUROC of .749. In a similar analysis the paraesophageal diameter value that best correlated with variceal recurrence after endoscopic treatment was 4 mm, with 70.6% sensitivity, 84.6% specificity, and an AUROC value of .801 (Fig. 4). Diagnostic parameters of these 2 values are presented in Table 4.

A combined accuracy of these 2 parameters was performed, considering paraesophageal diameter before and after variceal eradication. When patients presented both results negative for the prediction of variceal recurrence (paraesophageal varices diameter < 6.3 mm before eradication and < 4.0 mm after eradication), the negative predictive value for variceal recurrence was 73.3%. When patients presented both results positive for the prediction of variceal recurrence (paraesophageal varices diameter $\geq$ 6.3 mm before eradication and $\geq$ 4.0 mm after eradication), the positive predictive value for variceal recurrence

was 88.9%. The positive predictive value for variceal recurrence for mixed results was 83.3%. These combined results from before and after variceal eradication presented 79.2% accuracy in predicting variceal recurrence.

A secondary statistical analysis was performed including the 2 patients that died from rebleeding episodes before their variceal eradication, even though only their first echoendoscopic evaluation was available. Once again, only paraesophageal varices diameter correlated with variceal recurrence ($P = .013$). The ROC curve was produced, and the paraesophageal diameter value achieved that best correlated with variceal recurrence was also 6.3 mm, with 52.6% sensitivity, 92.3% specificity, and an AUROC of .755.

DISCUSSION

Because the underlying problem of portal hypertension remains unresolved, variceal recurrence and rebleeding are expected to occur in a subset of patients with cirrhosis. We

ARTICLE IN PRESS

Carneiro et al

EUS predicts variceal recurrence

Figure 3. Non-recurrent patient. **A**, Endoscopic view after variceal eradication. EUS imaging: **B**, thoracic duct (4.2 mm). **C**, Azygos vein (7.8 mm). **D**, Para-esophageal varices (3.1 mm).

TABLE 3. Correlation between median echoendoscopic patterns (mm) and variceal recurrence

	Nonrecurrent	Recurrent	P value
Before variceal eradication			
Paraesophageal varices	3	6.3	.017
Azygos vein	8	8.9	.391
Thoracic duct	2.4	3.1	.515
After variceal eradication			
Paraesophageal varices	2.4	7	.004
Azygos vein	7.8	8.2	.645
Thoracic duct	2.7	2.5	.521

believe that anatomic changes observed in portal hypertension are related to these events. If that hypothesis is correct, we could individualize the patient's follow-up and clinical management according to their paraesophageal

anatomic findings. This study analyzed 3 anatomic structures that are frequently abnormal in patients with cirrhosis,^{15,16} specifically the thoracic duct, azygos vein, and paraesophageal varices before and after endoscopic treatment. Thoracic duct and azygos vein diameters did not present any correlation with variceal recurrence. However, paraesophageal variceal diameter was associated with variceal recurrence after EBL.

After statistical analysis, paraesophageal varices presented correlation with variceal recurrence in both study periods of evaluation. Although both parameters presented statistical significance, the visualization of paraesophageal varices after endoscopic treatment was a better predictor of variceal recurrence, because it demonstrated a lower cut-off parameter, a higher sensitivity, and a higher AUC (.801 vs .749). On the other hand, a paraesophageal varix diameter above 6.3 mm before endoscopic treatment presented a high specificity for recurrent varices, meaning that a positive finding would support the need for closer endoscopic surveillance.

ARTICLE IN PRESS

EUS predicts variceal recurrence

Carneiro et al

Figure 4. Receiver operating characteristic (ROC) curve to determine the optimal cutoff values for para-esophageal varices. Area under the curve; 0.749 before variceal eradication, 0.801 after variceal eradication.

TABLE 4. Diagnostic parameters of paraesophageal diameter as predictive factor for variceal recurrence

	Before variceal eradication (6.3 mm)	After variceal eradication (4 mm)
Sensitivity	53	71
Specificity	92	85
Positive predictive value	90	86
Negative predictive value	60	69
Accuracy	70	77

Values are percents.

Several studies have focused on paraesophageal structures and their correlation with variceal recurrence in patients with cirrhosis. Leung et al²² proposed that a subset of patients with large paraesophageal varices had a higher risk of variceal recurrence and rebleeding after EBL. This article even proposed a paraesophageal variceal classification system, dividing them into none, small (< 5 mm), and large (> 5 mm). In another study, Lo et al²¹ analyzed the impact of band ligation and sclerotherapy on paraesophageal varices. They concluded that patients that had undergone band ligation presented more paraesophageal varices compared with the group that received injection sclerotherapy, and this fact could predict the recurrence of esophageal varices and rebleeding. In both studies the EUS evaluation was performed after the endoscopic treatment of esophageal varices. However, Konishi et al¹⁷ demonstrated the importance of pretreatment EUS in the evaluation of paraesophageal structures and variceal recurrence after band ligation. Kume et al²⁸ also assessed vascular

structures before EBL and observed that mild collateral varices and a fundic plexus without perforating veins predicted long-term nonrecurrence of esophageal varices.

According to these previous findings, it is not clear which is the optimal treatment period to perform EUS to predict variceal recurrence. Unlike previous studies, we performed EUS evaluation in both periods, before and after EBL. Our results did not fully resolve this question, because paraesophageal varices diameter presented correlation with variceal recurrence in both periods. However, as discussed before, if only 1 EUS evaluation is to be considered, we believe the EUS evaluation after endoscopic treatment is a better predictor, because it yielded a lower cut-off parameter, a higher sensitivity, and a higher AUROC value. It is also reasonable that after endoscopic treatment is when this structure could have a real impact over management of variceal recurrence and rebleeding.

It is also noteworthy that unlike most previous studies, we exclusively included patients that were undergoing beta-blocker therapy, because the recent consensus on portal hypertension dictates that combined pharmacologic and endoscopic treatment is the optimal management for secondary prophylaxis of variceal bleeding.¹ In this sense, our results were obtained in the context of the most up-to-date treatment recommendations.

Another aspect of this study is that endoscopic treatment targeting paraesophageal varices with injection sclerotherapy could be proposed according to EUS findings. If EUS evaluations were performed before endoscopic treatment, a cut-off of 6.3 mm could be used to select high-risk patients. For these patients, instead of band ligation single therapy aimed at paraesophageal varices, a combination of sclerotherapy and band ligation could be proposed.²⁹ If EUS evaluation is performed

ARTICLE IN PRESS

Carneiro et al

EUS predicts variceal recurrence

after endoscopic treatment, a cut-off of 4 mm could identify high-risk patients. Because these patients have already eradicated esophageal varices, direct EUS-guided injection sclerotherapy in the remaining paraesophageal varices could be considered. This procedure is feasible and has been proposed by other researchers.³⁰ However, in the current study no patients with esophageal varices recurrence presented with rebleeding. This fact could argue against the proposal of EUS-guided injection sclerotherapy of paraesophageal varices to reduce esophageal varices recurrence.

Even though it was not the primary aim of the study, other clinical and endoscopic aspects were compared between the groups. It was found that the number of ligation bands deployed in all endoscopic sessions to achieve eradication was higher in the recurrent group, 16 versus 7 ($P = .004$). This fact is a reminder that a simple parameter may have an impact on patient follow-up, and perhaps further studies could investigate a potentially less-expensive method to predict variceal recurrence in patients with cirrhosis.

Our study has limitations that require additional comments. Portal pressure gradient was not measured to correlate with EUS findings. A larger sample size would be desirable, and for logistical reasons not all consecutive patients could be included in this study. All patients were analyzed with a radial echoendoscope, and because the quality of findings produced by EUS are related to the operator's expertise, it raises the question whether these results could be achieved with linear echoendoscope. Even though visualization of paraesophageal varices with a linear echoendoscope is feasible, it could have an impact in clinical practice once this is the most widely used model of echoendoscope. Our results are limited to Child A and B cirrhotic patients. However, Child C cirrhotic patients have a poor prognosis after variceal bleeding with a 1-year mortality rate of 66.7%, mostly caused by sepsis and liver failure.³¹ Considering that we adopted a 1-year follow-up, their inclusion could have compromised our final results. Another limitation is that we have not evaluated the alcohol ingestion during the study because 50% of our cases presented with alcohol as their cirrhosis etiology. These data would be valuable because patients who continue actively drinking have higher rebleeding rates.³²

We conclude that paraesophageal varix diameter correlates with variceal recurrence within 1 year after endoscopic eradication of esophageal varices with band ligation. This correlation was observed with EUS measurements taken before and after variceal eradication, and by collecting these data, it can be used to predict variceal recurrence.

REFERENCES

- de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
- Garcia Pagan JC, De Gottardi A, Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension—primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:178-86.
- Garcia Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726-48.
- Lo GH. The role of endoscopy in secondary prophylaxis of esophageal varices. *Clin Liver Dis* 2010;14:307-23.
- Schmitz RJ, Sharma P, Badr AS, et al. Incidence and management of esophageal stricture formation, ulcer bleeding, perforation and massive hematoma formation from sclerotherapy versus band ligation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:437-41.
- Tait IS, Krige JE, Terblanche J. Endoscopic band ligation of esophageal varices. *Br J Surg* 1999;86:437-46.
- Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999;340:988-93.
- Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952-4.
- Sarin SK, Govil A, Jain AK, et al. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol* 1997;26:826-32.
- Hou MC, Lin HC, Lee FY. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol* 2000;32:202-8.
- Baroncini D, Milandri GL, Borioni D, et al. A prospective randomized trial sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997;29:235-40.
- Harewood GC, Baron TH, Song LM. Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:237-41.
- Garcia Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2007;46:922-38.
- Ouakaa-Kchaou A, Kharrat J, Mir K, et al. Variceal band ligation in the prevention of variceal bleeding: a multicenter trial. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:105-9.
- Faigel DO, Rosen HR, Sasaki A, et al. EUS in cirrhotic patients with and without prior variceal hemorrhage in comparison with noncirrhotic control subjects. *Gastrointest Endosc* 2000;52:455-62.
- Kassem AM, Salama ZA, Zakaria MS, et al. Endoscopic ultrasonographic study of the azygos vein before and after endoscopic obliteration of esophagogastric varices by injection sclerotherapy. *Endoscopy* 2000;32:630-4.
- Konishi Y, Nakamura T, Kida H, et al. Catheter US prove EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structure to predict esophageal variceal recurrence. *Gastrointest Endosc* 2002;55:197-203.
- Suzuki T, Matsutani S, Umebara K, et al. EUS changes predictive for recurrence of esophageal varices in patients treated by combined endoscopic ligation and sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 2000;52:611-7.
- Nakamura S, Murata Y, Mitsunaga A, et al. Evaluation of endoscopic treatment for esophageal varices by three-dimensional endoscopic ultrasonography [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2001;53:AB140.
- Caletti GC, Brocchi E, Barnara L, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the treatment of esophageal varices. *Endoscopy* 1991;23:284-5.
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Prevalence of paraesophageal varices and gastric varices in patients achieving variceal obliteration by banding ligation and by injection sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1999;49:428-36.
- Leung VK, Sung JJ, Ahuja AT, et al. Large paraesophageal varices on endosonography predict recurrence of esophageal varices and rebleeding. *Gastroenterology* 1997;112:1811-6.

ARTICLE IN PRESS

EUS predicts variceal recurrence

Carneiro et al

23. Caletti G, Brocchi E, Baraldini M, et al. Assessment of portal hypertension by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1997;45:332-4.
24. Irisawa A, Saito A, Obara K, et al. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associate with the specific EUS abnormalities: severe periesophageal collateral veins and large perforating veins. *Gastrointest Endosc* 2001;53:77-84.
25. Kakutani H, Hino S, Ikeda K, et al. Prediction of recurrence of esophageal varices—special reference to a role for endoscopic ultrasonography. *Hepatol Res* 2005;33:259-66.
26. Palmer ED, Brick IB. Correlation between the severity of esophageal varices in cirrhosis and their propensity toward hemorrhage. *Gastroenterology* 1956;30:85-90.
27. R Core Team. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015. Available at: <http://www.R-project.org/>. Accessed October 2015.
28. Kume K, Yamasaki M, Watanabe T, et al. Mild collateral varices and a fundic plexus without perforating veins on EUS predict endoscopic non-recurrence of esophageal varices after EVL. *Hepatogastroenterology* 2011;58:798-801.
29. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005;50:399-406.
30. de Paulo GA, Ardengh JC, Nakao FS, et al. Treatment of esophageal varices: a randomized controlled trial comparing endoscopic sclerotherapy and EUS-guided sclerotherapy of esophageal collateral veins. *Gastrointest Endosc* 2006;63:396-402.
31. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370-9.
32. Lucey MR, Connor JT, Boyer TD, et al. Alcohol consumption by cirrhotic subjects: patterns of use and effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1698-706.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38 (3):599-612.
2. Atti E A El, Nevens F, Bogaerts K, Verbeke G, Fevery J. Variceal pressure is a strong predictor of variceal haemorrhage in patients with cirrhosis as well as in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gut*. 1999;45:618-21.
3. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254-61.
4. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut*. 2001;49 (5):607-8.
5. Graham D, Smith J. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80 (4):800-9.
6. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
7. Krag A, Wiest R, Gluud LL. Reduced mortality with non-selective b-blockers compared to banding is not related to prevention of bleeding or bleeding related mortality: systematic review of randomized trials. *J Hepatol*. 2011;54:S72.

8. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012;61(7):967-9.
9. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(3):147-55.
10. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1611-24.
11. Albillos A, Bañares R, González M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, Molinero LM. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):1116-26.
12. Stiegmann VG, Cambre T, Sun JH. A new endoscopic elastic band ligating device. *GI Endoscopy*. 1986; 32:230-3.
13. Leung VK, Sung JJ, Ahuja AT, Tumala IE, Lee YT, Lau JY, Chung SC. Large paraesophageal varices on endosonography predict recurrence of esophageal varices and rebleeding. *Gastroenterology*. 1997;112(6): 1811-6.
14. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Huang RL, Wang SJ, Chiang HT. Prevalence of paraesophageal varices and gastric varices in patients achieving variceal obliteration by banding ligation and by injection sclerotherapy. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:428-36.

15. Debernardi Venon W, Elia C, Stradella D, Bruno M, Fadda M, DeAngelis C, Rizzetto M, Saracco G, Marzano A. Prospective randomized trial: endoscopic follow up 3 vs 6 months after esophageal variceal eradication by band ligation in cirrhosis. *Eur J Intern Med.* 2014;25(7):674-9.
16. Harewood GC, Baron TH, Song LM. Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:237-41.
17. Garcia Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. The Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of the Liver Disease, The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology.* 2007;46:922-38.
18. Ouakaa-Kchaou A, Kharrat J, Mir K, Houda B, Abdelli N, Ajmi S, et al. Variceal band ligation in the prevention of variceal bleeding: a multicenter trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2011;17(2):105-9.
19. Lucey MR, Connor JT, Boyer TD, Henderson JM, Rikkers LF; DIVERT Study Group. Alcohol consumption by cirrhotic subjects: patterns of use and effects on liver function. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1698-706.
20. Sung JJ, Lee YT, Leong RW. EUS in portal hypertension. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:S35-43.
21. Kassem AM, Salama ZA, Zakaria MS, Hassaballah M, Hunter MS. Endoscopic ultrasonographic study of the azygos vein before and after endoscopic obliteration of esophagogastric varices by injection sclerotherapy. *Endoscopy.* 2000;32:630-4.

22. Konishi Y, Nakamura T, Kida H, Seno H, Okazaki K, Chiba T. Catheter US prove EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structure to predict esophageal variceal recurrence. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:197-203.
23. Suzuki T, Matsutani S, Umebara K, Sato G, Maruyama H, Mitsuhashi O, Nakano Y, Fukamachi T, Saisho H. EUS changes predictive for recurrence of esophageal varices in patients treated by combined endoscopic ligation and sclerotherapy. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52(5):611-7.
24. Nakamura S, Murata Y, Mitsunaga A, et al. Evaluation of endoscopic treatment for esophageal varices by three-dimensional endoscopic ultrasonography. *Gastrointes Endosc.* 2001;53:AB140.
25. Parasher VK, Meroni E, Malesci A, Spinelli P, Tommasini MA, Markert R, Bhutani MS. Observation of thoracic duct morphology in portal hypertension by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc.* 1998; 48(6):588-92.
26. Schieber W. Lymphangiographic demonstration of thoracic duct dilation in portal cirrhosis. *Surgery.* 1965;57:522-4.
27. Dumont AE, Mulholland JH. Flow rate and composition of thoracic duct lymph in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1960;263:471-4.
28. Salama ZA, Kassem AM, Giovannini M, Hunter MS. Endoscopic ultrasonographic study of the azygos vein in patients with varices. *Endoscopy.* 1997;29(9):748-750.
29. Hashizume M, Kitano S, Sueishi K. Three-dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical hypertension. *Hepatology.* 1988;8:1482-7.

30. Masalaite L, Valantinas J, Stanaitis J. Endoscopic ultrasound findings predict the recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation: a prospective cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50(11):1322-30.
31. Kume K, Yamasaki M, Watanabe T, Yoshikawa I, Otsuki M, Harada M. Mild collateral varices and a fundic plexus without perforating veins on EUS predict endoscopic non-recurrence of esophageal varices after EVL. *Hepato-Gastroenterology.* 2011;58(107-108):798-801.
32. Caletti GC, Brocchi E, Baraldini M, Ferrari A, Gibilaro M, Barbara L. Assessment of portal hypertension by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1990;36 (2 Suppl):S21-S27.
33. Faigel DO, Rosen HR, Sasaki A, Flora K, Benner K. EUS in cirrhotic patients with and without prior variceal hemorrhage in comparison with noncirrhotic control subjects. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:455-62.
34. Caletti GC, Brocchi E, Barbara L. Role of endoscopic ultrasonography in the treatment of esophageal varices. *Endoscopy.* 1991;23(5):284-5.
35. Caletti G, Brocchi E, Baraldini M, Ferrari A, Gibilaro M, Barbara L. Assessment of portal hypertension by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:332-4.
36. Nakamura H, Endo M, Shimojuu K, Goseki N, Inoue H. Esophageal varices evaluated by endoscopic ultrasonography: observation of collateral circulation during non-shunting operations. *Surg Endosc.* 1990;4(2):69-75.

37. Choudhuri G, Dhiman RK, Agarwal DK. Endosonographic evaluation of the venous anatomy around the gastro-esophageal junction in patients with portal hypertension. *Hepatogastroenterology*. 1996;43: 1250-5.
38. Irisawa A, Saito A, Obara K, Shibukawa G, Takagi T, Shishido H, et al. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associate with the specific EUS abnormalities: severe periesophageal collateral veins and large perforating veins. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(1):77-84.
39. Kakutani H, Hino S, Ikeda K, Sumiyama K, Uchiyama Y, Kuramochi A, Kawamura M, Tajiri H. Prediction of recurrence of esophageal varices - special reference to a role for endoscopic ultrasonography. *Hepatol Res*. 2005;33(4):259-66.
40. Palmer ED, Brick IB. Correlation between the severity of esophageal varices in cirrhosis and their propensity toward hemorrhage. *Gastroenterology*. 1956;30:85-90.
41. R Core Team. A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015. <http://www.R-project.org/>.
42. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttorp MJ, Edelstein MA, Gralnek IM. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2005;50(2):399-406.
43. de Paulo GA, Ardengh JC, Nakao FS, Ferrari AP. Treatment of esophageal varices: a randomized controlled trial comparing endoscopic sclerotherapy and EUS-guided sclerotherapy of esophageal collateral veins. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(3):396-402.

44. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2370-9.