RICARDO KAWAOKA MIYAKE

Fatores preditivos para sangramento por úlcera após
ligadura elástica de varizes esofagianas na
hipertensão portal cirrótica: estudo observacional

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. Alberto Queiroz Farias

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Miyake, Ricardo Kawaoka

Fatores preditivos para sangramento por úlcera
após ligadura elástica de varizes esofágicas na
hipertensão portal cirrótica : estudo observacional
/ Ricardo Kawaoka Miyake. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Alberto Queiroz Farias.

Descritores: 1.Cirrose 2.Hipertensão portal
3.Varizes esofágicas e gástricas 4.Endoscopia
5.Hemostasia 6.Ligadura

USP/FM/DBD-468/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Yosiyuki Miyake e Kimiye Kawaoka Miyake que sempre incentivaram e nunca mediram esforços na formação de seus filhos.

A minha companheira Tereza Tieko pela compreensão e incentivo nesta árdua tarefa empreendida nesta fase da carreira.

Ao meu filho Pedro que vive intensamente cada momento e segue nossos passos e motivo ainda maior desta conquista.

Aos meus irmãos Lilian e Reinaldo sempre presentes em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias, amigo , orientador , pela paciência e estímulo ao trazer ao mundo acadêmico quem já tinha desistido e vencido pelo pragmatismo.

Ao Prof. Dr Daniel Mazo pela valiosa colaboração nos derradeiros momentos deste trabalho.

Aos Prof. Drs. Flair José Carrilho e Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque pela oportunidade de desenvolver esta tese neste departamento.

Aos parceiros adquiridos ao longo desta caminhada : Helton Noriyoshi Yamasaki, Ricardo Ishikawa e Fabio Kassab com os quais vivenciei e aliviaram o peso desta jornada.

Aos colegas do serviço da disciplina de Gastroenterologia e Hepatologia por compartilharem experiências e informações essenciais para a realização da tese: Dra Evandra Rocha, Dr Evandro de Oliveira Sousa e Dr Rafael Ximenes.

As enfermeiras de pesquisa Sras Patricia Momoyo Zitelli, Danusa Ramos e a bióloga Sra Caroline Marcondes Ferreira.

Aos participantes da banca de qualificação pelas valiosas críticas e sugestões.

Aos colegas do serviço de endoscopia do Hospital Samaritano por compreenderem e colaborarem na minha ausência.

EPÍGRAFE

“ A melhor maneira de ser feliz é contribuir para a felicidade dos outros.
O caminho para se conseguir a felicidade é fazendo as outras pessoas felizes”
(Robert Baden-Powell)

NORMALIZAÇÃO 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. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, et al. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMARIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRAFICOS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Hipertensão portal e risco de sangramento varicoso.....	1
1.2 Abordagem terapêuticas das varizes gastroesofagianas	4
2. OBJETIVOS.....	12
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	13
3.1 Critérios de inclusão e exclusão	13
3.2 Casuística	13
3.3. Métodos	14
4. RESULTADOS	18
4.1 Inclusões e características basais dos pacientes.....	18
4.2 Parâmetros hematológicos e bioquímicos	23
4.3 Características das varizes, tipo de profilaxia, número de sessões e sangramento após LEVE.....	23
4.4 Pontos de corte de exames laboratoriais rotineiros	24
4.5 Desempenho do INR, plaquetas, albumina e bilirrubina para prever sangramento (n=513).....	29
4.6 Validações internas	32
5. DISCUSSÃO.....	35
6. CONCLUSÕES.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
7. ANEXOS.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características clínicas dos pacientes por sangramento após LEVE	22
Tabela 2 - Características laboratoriais.....	23
Tabela 3 – Características endoscópicas.....	24
Tabela 4 – Frequência de sangramento após LEVE de acordo com pontos de corte de parâmetros laboratoriais rotineiros.....	25
Tabela 5 – Resultados do modelo de regressão logística univariada para risco de sangramento.....	26
Tabela 6 – Resultado dos modelos de regressão logística inicial e final, utilizando os componentes da classificação de Child (n=513).....	27
Tabela 7 – Resultado dos modelos de regressão logística inicial e final, utilizando a classificação de Child (n=513).....	28
Tabela 8 - Sensibilidade, especificidade e respectivos intervalos de confiança de 95% e acurácia global.....	31
Tabela 9 - Valores preditivos e razão de verossimilhança positivos e negativos e respectivos intervalos de confiança de 95% (n=513).....	31
Tabela 10 – Porcentagem dos pacientes por classificação. O modelo 1 inclui níveis de albumina e número de sessões e o modelo 2 inclui a classificação de Child e o número de sessões como variáveis potencialmente preditoras.....	32
Tabela 11 - Sensibilidade, especificidade e respectivos intervalos de confiança de 95% e acurácia global	32
Tabela 12- Valores preditivos e razão de verossimilhança positivos e respectivos intervalos de confiança de 95%.....	33
Tabela 13 - Sensibilidade, especificidade e acurácia global via Bootstrap	34
Tabela 14 - Valores preditivos, razão de verossimilhança positivos e negativos via Bootstrap.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma de inclusão.....	18
Figura 2 - Distribuição dos pacientes por sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes esofagianas.....	19
Figura 3 – Etiologia dos pacientes cirróticos que apresentaram sangramento	20
Figura 4 – Etiologia dos pacientes com cirrose e que não apresentaram sangramento.....	21

LISTA DE GRAFICOS

Gráfico 1 – Curva ROC para probabilidade estimada – modelo com componentes do CHILD.....	29
Gráfico 2 – Curva ROC para probabilidade estimada – modelo com CHILD	30

ABREVIATURAS E SIGLAS

APRI	Índice AST <i>versus</i> plaquetas
AUC	<i>Area under the curve</i>
CBP	Cirrose Biliar Primária
CDG	Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia
CEP	Colangite Esclerosante Primária
DP	Desvio Padrão
E	Especificidade
GOV1	Varizes esofago-gástricas com extensão para pequena curvatura
HAI	Hepatite Auto Imune
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
IC	Intervalo de Confiança
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
LEVE	Ligadura Elástica de Varizes de Esôfago
MELD	<i>Model For End-Stage Liver Disease</i>
NASH	<i>Non Alcoholic Steatohepatitis</i>
NIEC	<i>North Italian Endoscopy Club</i>
NNT	Número Necessário para Tratar
OH	Alcool
OR	<i>Odds Ratio</i>
ROC	<i>Receive Operating Characteristic</i>
RVN	Razões de Verossimilhança Negativa
RVP	Razões de Verossimilhança Positiva
S	Sensibilidade
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
TP	Tempo de Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VPN	Valores Preditivos Negativos
VPP	Valores Preditivos Positivos

RESUMO

Miyake RK. *Fatores preditivos para sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes esofagianas na hipertensão portal cirrótica: estudo observacional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina , Universidade de São Paulo , 2019.

Introdução: A ligadura elástica de varizes de esôfago (LEVE) é um método de tratamento endoscópico amplamente utilizado. Apesar da sua reconhecida eficácia, em torno de 5% a 10% dos pacientes tratados apresentam úlceras hemorrágicas no local de aplicação da ligadura, com difícil controle do sangramento. Até o momento, não está claro na literatura os possíveis fatores preditivos da ocorrência dessa complicação. **Objetivo:** Avaliar a prevalência e determinar os fatores de risco para sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes esofagianas em pacientes com hipertensão portal cirrótica. **Pacientes e métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes com cirrose submetidos à ligadura elástica de varizes de esôfago no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013. Critérios de inclusão: candidatos a LEVE e idade ≥ 18 anos . Critérios de exclusão: portadores de TIPS, gestantes e falta de dados (prontuário não disponível para consulta). As variáveis clínicas, laboratoriais e endoscópicas dos pacientes foram avaliados quanto à sua influência na ocorrência de hemorragia digestiva alta (HDA) após LEVE mediante modelos de regressões logísticas uni e multivariadas. Os resultados foram validados internamente pelos métodos “*leave-one-out*” e *Bootstrap*. Foi adotado um nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram avaliados 40.061 exames de endoscopia, sendo selecionados 513 pacientes submetidos à LEVE. Entre estes pacientes, vinte e um (4,1%) apresentaram sangramento após LEVE . Os 492 restantes foram classificados como controle. Não houve diferenças entre os grupos com relação à etiologia da doença hepática. Os pacientes que sangraram após LEVE frequentemente apresentavam ascite ($p=0,028$), etilismo ativo ($p=0,013$), albumina sérica mais baixa ($p<0,001$) e predominantemente classificados como Child C ($p=0,004$). Não se verificou associação entre sangramento e sinais vermelhos ou tipo de profilaxia de sangramento varicoso. Utilizando o modelo de regressão logística multivariada com os componentes da classificação de Child, observamos que a albumina (OR:0,17, IC95%:0,08-0,37 , $p<0,001$) e o número de sessões de LEVE (OR:1,29, IC95%:1,04-1,59, $p=0,021$) estiveram associados ao evento sangramento após LEVE. No modelo com o estágio Child permanecem significantes o número de sessões de LEVE (OR:1,25, IC95%:1,02-1,54 , $p=0,032$) e observamos que o estadiamento Child C (OR:6,81, IC95%:2,18-21,25, $p=0,001$) foi associado ao aumento do risco de sangramento. Verificou-se maior poder de discriminação (AUC 0,80) no modelo utilizando o nível de albumina sérica e o número de sessões de LEVE. Neste modelo, a sensibilidade foi 81,0%, a especificidade foi 69,9% e a acurácia 70,4%. Na validação interna cruzada por “*leave-one-out*” a sensibilidade foi 76,2%, especificidade 69,7% e a acurácia 70% e por *Bootstrap* foi 77,3%, 71,9%, a acurácia 72,2% respectivamente.

Descritores: Cirrose; Hipertensão portal; Varizes esofágicas e gástricas; Endoscopia; Hemostasia; Ligadura.

ABSTRACT

Miyake RK *Predictive factors for ulcer bleeding after band ligation of esophageal varices in cirrhotic portal hypertension: observational study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2019.

BACKGROUND AND AIMS: Band ligation of esophageal varices (EVBL) is a widely used endoscopic treatment method. Despite its recognized efficacy, around 5% to 10% of treated patients have hemorrhagic ulcers at the ligature site, with difficult bleeding control. So far, it is not clear in the literature the possible predictors of the occurrence of this complication. Evaluate the prevalence and determine risk factors for ulcer bleeding after band ligation of esophageal varices in patients with cirrhotic portal hypertension. **METHODS:** Retrospective study of patients with cirrhosis who underwent band ligation of esophageal varices from January 2006 to December 2013. Inclusion criteria: EVBL candidates and age $\geq$ 18 years. Exclusion criteria: TIPS patients, pregnant women and lack of data (medical records not available for consultation). The clinical, laboratory and endoscopic variables of the patients were evaluated for their influence on the occurrence of upper gastrointestinal hemorrhage after EVBL using univariate and multivariate logistic regression models. The results were internally validated by the leave-one-out and bootstrap methods. A significance level of 5% was adopted. **RESULTS:** 40,061 endoscopy exams were evaluated, and 513 patients undergoing EVBL were selected. Among these patients, twenty-one (4.1%) had bleeding after EVBL. The remaining 492 were classified as controls. There were no differences between groups regarding the etiology of liver disease. Patients who bled after EVBL most frequently had ascites ($p=0.028$), active alcoholism ($p=0.013$), lower serum albumin ($p<0.001$) and predominantly classified as Child C ($p=0.004$). There was no association between bleeding and red signs or type of varicose bleeding prophylaxis. Using the multivariate logistic regression model with the components of the Child classification, we observed that albumin (OR: 0.17, 95% CI: 0.08-0.37, $p<0.001$) and the number of EVBL sessions (OR: 1.29, 95% CI: 1.04-1.59, $p=0.021$) were associated with the bleeding event after EVBL. In the Child stage model, the number of EVBL sessions (OR: 1.25, 95% CI: 1.02-1.54, $p=0.032$) remained significant, and we observed that Child C staging (OR: 6.81, 95% CI: 2.18-21.25, $p=0.001$) was associated with increased risk of bleeding. Higher discriminating power (AUC 0.80) was found in the model using serum albumin level and number of EVBL sessions. In this model, sensitivity was 81.0%, specificity was 69.9% and accuracy 70.4%. In the internal validation crossed by "leave-one-out" sensitivity was 76.2%, specificity 69.7% and accuracy 70% and Bootstrap was 77.3%, 71.9%, accuracy 72.2%. respectively.

Descriptors: Cirrhosis; Hypertension, portal; Esophageal and gastric varices; Endoscopy; Hemostasis; Ligation.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão portal e risco de sangramento varicoso

Os pacientes com hipertensão portal, independente da etiologia, cirrótica ou não, apresentam prognóstico desfavorável quando ocorre o sangramento gastrointestinal. A mortalidade associada ao primeiro episódio de sangramento varicoso situa-se entre 30% a 50% nas séries históricas (1, 2), porém estatísticas mais recentes mostram redução na mortalidade para taxas entre 10 e 15%. (3) Tais números decorrem fundamentalmente da melhoria e do acesso aos recursos técnicos. Ao redor de 60% dos pacientes apresentarão novos episódios ao longo do primeiro ano, com uma mortalidade de aproximadamente 20%. (3)

O sangramento varicoso tem sido tema de intensa investigação na literatura. O objetivo maior é compreender os seus fatores de risco e avaliar medidas visando à redução do risco de sangramento e, por conseguinte, da mortalidade. Medidas para profilaxia primária (prevenção do primeiro episódio de sangramento), manejo do sangramento agudo e a profilaxia secundária (prevenção do ressangramento) foram sistematizadas ao longo dos últimos 20 anos e adotadas por diversos consensos nacionais e internacionais. (4-8) A escolha entre as várias modalidades terapêuticas para profilaxia deve levar em consideração as diferenças entre esses cenários específicos. Considera-se que na profilaxia primária, o risco de sangramento é de 20% em um ano e a mortalidade não ultrapassa 5%. Por outro lado, na profilaxia secundária, tal risco em um ano ultrapassa 70% e a mortalidade 30%. O risco de morte é maior na vigência do sangramento e nas seis semanas subsequentes ao episódio agudo. (9)

Os fatores de risco para ruptura varicosa foram bem explorados na literatura. Seguramente, o aumento de pressão portal tem sido apontado como o determinante principal dessa complicação. Como a medida direta da pressão portal é muito invasiva e arriscada, utiliza-se a medida do gradiente venoso hepático como medida indireta da pressão sinusoidal. Atualmente, essa medida é considerada fator preditor independente do risco de sangramento e da própria

evolução da hipertensão portal. (2) Apesar de ser considerado padrão-ouro, a medida do gradiente hepático necessita do cateterismo da veia hepática e, por esse motivo, o seu uso tem sido limitado. Do ponto de vista fisiopatológico, as varizes de esôfago são observadas quando o gradiente venoso hepático ultrapassa 10 mmHg, o que representa o dobro do valor normal. Valores acima de 12 mmHg tem sido associados a risco aumentado de ruptura das varizes e hemorragia. (10) No estudo de Garcia-Tsao, o valor médio do gradiente foi de 20 ± 5 mmHg nos pacientes com antecedente de sangramento, em comparação a 16 ± 5 mmHg naqueles que nunca sangraram. (2) Essas observações têm grande repercussão clínica e na tomada de decisões quanto à melhor forma de profilaxia. (7) Embora o emprego do gradiente venoso hepático forneça importantes informações prognósticas, na prática clínica a avaliação do risco de ruptura varicosa é habitualmente feita com base no estado funcional do fígado e nas características das varizes esofagianas. (11)

O risco de sangramento varicoso é diretamente ligado ao grau de declínio da função hepática. Se a função hepática estiver pouco comprometida e as varizes forem finas, o risco de sangramento será baixo. Se a doença hepática caracterizar-se por grave disfunção e se as varizes forem calibrosas, o risco de sangramento e a mortalidade aumentam consideravelmente. No estudo do Clube de Endoscopia do Norte da Itália para Estudo e Tratamento de Varizes de Esôfago – NIEC (9), os percentuais de sangramento em dois anos foram 17%, 31% e 39% nos pacientes classificados como Child A, B e C, respectivamente. (12)

As características endoscópicas das varizes são um dos principais parâmetros para predizer o risco de sangramento. Temos de considerar o tamanho das varizes, pois à medida que aumenta a pressão no interior do vaso ocorre aumento do seu raio e diminuição da sua espessura, explicando a razão das varizes grossas apresentarem o dobro do risco de ruptura em relação às varizes finas. (8) Os sinais vermelhos na superfície das varizes são pontos de fraqueza na parede das varizes e correlacionam-se com o risco de sangramento. No estudo do Clube de Endoscopia do Norte da Itália para Estudo e Tratamento de Varizes de Esôfago, envolvendo 347 pacientes, foram descritas as seguintes

taxas de sangramento, de acordo com os diferentes tipos de sinais vermelhos: 80% em pacientes com vasos sobre vasos, 60% daqueles com manchas hematócísticas, 55% com manchas vermelho-cerejas e 42% com hiperemia difusa sobre as varizes. Considerando que isoladamente o índice de acerto das características endoscópicas é de somente 19%, chegou-se a criação de propor um escore, combinando as características endoscópicas das varizes e o grau de comprometimento da função hepática, estimado pela classificação de Child-Pugh, para prever o risco de ruptura varicosa. (9)

Outros fatores de risco para sangramento varicoso têm sido menos investigados na literatura, porém merecem citação como nas infecções bacterianas e o etilismo ativo. Infecções bacterianas provocam sangramento varicoso pelo aumento da expressão de endotelina na circulação intra-hepática, com consequente aumento da resistência ao fluxo e da pressão portal. Esse aumento da endotelina decorre da liberação de endotoxinas bacterianas. (13)

O etilismo ativo está diretamente relacionado à contínua deterioração da função hepática. Isso leva ao aumento do risco de sangramento varicoso, conforme discutido. O consumo do álcool aumenta a pressão portal e o fluxo sanguíneo das colaterais. Estes achados sugerem que mesmo o consumo moderado de álcool piore a síndrome de hipertensão portal e, portanto, pode aumentar o risco de sangramento por varizes em pacientes com cirrose alcoólica. (1, 14, 15) No estudo de Liao e colaboradores, 240 pacientes com cirrose e sangramento varicoso foram pareados com 240 pacientes com cirrose e sem sangramento, de acordo com o estadió Child-Pugh. Os autores observaram que o consumo de álcool foi um fator independente para ocorrência do primeiro episódio de sangramento varicoso. Outros fatores associados como constipação, vômitos e tosse grave também poderiam precipitar este mesmo evento, embora devamos considerar essas observações como especulativas, uma vez que não houve medida do gradiente venoso hepático. (15)

1.2 Abordagem terapêuticas das varizes gastroesofagianas

Como as varizes representam o ponto frágil no sistema submetido ao regime de hipertensão portal, as medidas visando ao manuseio clínico estão baseadas na prevenção do surgimento das varizes ou na sua erradicação. (16) Quatro cenários são possíveis no paciente com hipertensão portal: pré-profilaxia primária, profilaxia primária, tratamento do sangramento agudo e profilaxia secundária.

1.2.1 Profilaxia pré-primária

Este termo se refere à prevenção da formação de varizes. Em pacientes sem varizes gastroesofagianas, um estudo randomizado multicêntrico demonstrou que a terapia com beta-bloqueador não foi eficaz em evitar o surgimento de varizes. Deste modo, atualmente a única forma de evitar o surgimento de varizes é tratar eficazmente a doença de base. (17)

1.2.2 Profilaxia primária

Em função da alta taxa de mortalidade associada ao primeiro episódio de hemorragia por varizes, a prevenção primária é indicada. As opções são os beta-bloqueadores não seletivos (propranolol ou nadolol), bloqueadores alfa1 e beta (carvedilol) ou a ligadura elástica das varizes.

Em pacientes com varizes finas e risco elevado de hemorragia (varizes com sinais vermelhos ou classificação Child C), beta-bloqueadores não seletivos são recomendados. (5) Pacientes com varizes finas e sem sinais vermelhos podem, a critério clínico, ser tratados com beta-bloqueadores; entretanto mais estudos são necessários para confirmar seu benefício. (5)

Em pacientes com varizes de médio ou grosso calibre, tanto beta-bloqueadores não seletivos quanto a ligadura elástica endoscópica podem ser utilizados. Uma meta-análise de alta qualidade com estudos randomizados e controlados demonstrou eficácia equivalente e nenhuma diferença na sobrevida. (18) A escleroterapia não é recomendado para a profilaxia primária. (19) As

vantagens de beta-bloqueadores não seletivos são o baixo custo, seu uso é simples e apresentam o potencial de evitar outras complicações da hipertensão portal (sangramento de gastropatia hipertensiva, ascite e peritonite bacteriana espontânea), ao reduzirem a pressão portal. (20, 21) As desvantagens destes agentes incluem contra-indicações relativamente comuns e efeitos colaterais (fadiga e dispneia) que impedem o tratamento ou levam à suspensão em 15% a 20% dos pacientes. (20)

O carvedilol é um β - antagonista não seletivo com atividade antagonista dos receptores α_1 , que proporciona uma redução maior da pressão portal que o propranolol. (5) O carvedilol resulta em menores taxas de sangramento em comparação com a ligadura em alguns estudos. O carvedilol em baixas doses (6,25-12,5 mg por dia) foi comparado com ligadura elástica das varizes em um recente estudo randomizado, demonstrando-se taxas menores do sangramento por varizes (10% vs 23%) e um perfil de efeitos colaterais aceitável. (22, 23)

A ligadura é uma opção aceitável para profilaxia primária. Segundo os consensos de Baveno V e VI, os resultados são semelhantes entre o uso de beta-bloqueadores e ligadura. Críticos do método da ligadura salientam que, embora os efeitos adversos sejam menos comuns e os efeitos secundários raros, a úlcera hemorrágica após ligadura pode ser muito mais grave do que a maioria dos efeitos adversos induzidos pelo uso do beta-bloqueador, que não são fatais. (24)

A combinação da terapêutica farmacológica e endoscópica também foi avaliada e apresenta resultados contrastantes e não é atualmente recomendada. No estudo de Sarin et al, a ligadura elástica endoscópica mais bloqueadores beta-adrenérgicos não ofereceu nenhum benefício adicional em termos de prevenção do primeiro sangramento quando comparado com ligadura elástica em monoterapia. (25)

A escolha do método para profilaxia primária dependerá de aspectos como: perfil do paciente, efeitos adversos de drogas, contra-indicações, disponibilidade, experiência e custos. Na maioria dos casos, o beta -bloqueador é recomendado como o tratamento de primeira linha para a profilaxia primária, sendo a ligadura uma opção em pacientes que são intolerantes ao beta-bloqueador ou mesmo em quem ele é contra-indicado.

1.2.3 Manejo do sangramento agudo

O tratamento inicial pode ser dividido nos seguintes itens: a) estabilização hemodinâmica; b) prevenção de infecção com o uso sistemático e obrigatório de antibióticos; c) emprego de drogas vasoativas (tratamento farmacológico); d) tratamento endoscópico; e) terapia de resgate, para pacientes que apresentam falência ao tratamento combinado dos tópicos mencionados. (4-7)

O tratamento endoscópico deve ser realizado nas primeiras 12 a 24 horas do episódio agudo de sangramento, a depender da estabilidade hemodinâmica e do grau de rebaixamento do nível de consciência do paciente. O uso precoce de vasoconstrictores esplâncnicos juntamente com o tratamento endoscópico melhora o campo de visão do endoscopista e aumenta a eficácia do controle de sangramento, reduzindo, deste modo, a mortalidade. Não existe motivo para postergar tratamento endoscópico no sangramento varicoso em pacientes com coagulopatia, traduzida por INR alargado ou plaquetopenia. O emprego de fatores de coagulação ou plaquetas antes do procedimento é tema altamente controverso na literatura, não havendo recomendações formais nos consensos. (4-7)

Dentre o arsenal endoscópico disponível podemos destacar: 1) escleroterapia; 2) ligadura elástica de varizes; 3) emprego de colas, principalmente cianoacrilato para varizes gástricas; 4) modalidades emergentes: prótese esofagiana, obliteração de varizes gástricas com molas e/ou colas guiadas por endoscopia ou ecoendoscopia.

Dentre todos esse métodos citados a ligadura elástica de varizes é o procedimento de escolha até o momento para o tratamento de varizes de esôfago e das varizes gástricas GOV 1. A preferência se explica pela menor frequência de fatores adversos ao tratamento e melhor controle do sangramento varicoso (26). Atualmente, a escleroterapia é um recurso de exceção, na indisponibilidade ou impossibilidade técnica da realização da ligadura.

1.2.4 Profilaxia secundária

O ressangramento pode ocorrer em aproximadamente dois terços dos pacientes. Por esse motivo, a profilaxia secundária deve ser iniciada o mais cedo

possível, geralmente a partir do quinto dia do sangramento nos casos com sucesso de controle do episódio agudo. Os fatores implicados com a recorrência incluem: pressão portal elevada, reserva hepática diminuída, varizes de grosso calibre, infecções bacterianas e trombose da veia porta. (1, 27, 28)

A combinação de terapia farmacológica com beta-bloqueadores não seletivos e ligadura elástica endoscópica das varizes está indicada como melhor opção para reduzir o alto risco de recorrência, apesar dos efeitos colaterais serem maiores do que quando se opta por terapia única (recomendado para profilaxia primária). Ambos, beta-bloqueadores não-seletivos e endoscopia, têm-se mostrado eficazes na prevenção do ressangramento, em comparação com os controles não tratados. (21, 29) Para o tratamento endoscópico, duas opções são aceitáveis: a escleroterapia e a ligadura elástica. No entanto, o método de ligadura suplantou a escleroterapia em numerosos estudos e firmou-se como padrão-ouro. (26, 30)

As taxas de ressangramento são menores quando se utiliza a combinação de terapia endoscópica mais a terapia medicamentosa quando comparadas a qualquer monoterapia. O tratamento combinado é apoiado por quatro estudos bem conduzidos. (31-34) A fundamentação está no fato dos beta-bloqueadores reduzirem a pressão portal e a ligadura elástica tratar localmente as varizes. Na meta-análise de Thiele, nove ensaios randomizados comparando a terapia combinada versus a monoterapia foram incluídos. A terapia combinada reduziu a mortalidade ligada ao sangramento ($RR=0.52$; IC 95% 0,27-0,99; NNT 33 pacientes) e o risco de ressangramento de varizes esofagianas ($RR=0.68$; IC 95% 0,54-0,85; NNT 8 pacientes), sem apresentar efeito na mortalidade total ($RR=0.89$; IC 95%= 0.65-1.21). (35)

Em pacientes que não são candidatos à ligadura elástica, a estratégia seria maximizar a redução da pressão portal através da combinação de beta-bloqueadores não seletivos a outras drogas. As mais estudadas foram os nitratos (5, 20) e a sinvastatina. (36, 37)

1.2.5 Falência do tratamento

Entre 10-20% dos pacientes com sangramento varicoso não respondem ao tratamento inicial endoscópico e /ou farmacológico associado. Se o sangramento é leve e o paciente tem uma boa função hepática, uma segunda terapia endoscópica poderia ser tentada. Caso haja falha nesta tentativa, ou o sangramento for massivo, outros métodos derivativos poderiam ser ofertados antes da piora do estado clínico. (5) Nestes cenários vários métodos são indicados como “ponte” até a terapia definitiva do sangramento massivo ou refratário (transplante hepático): tamponamento com balão, próteses autoexpansíveis, TIPS e cirurgia de derivação portal.

Tamponamento com balão - O uso do tamponamento com balão para o tratamento do sangramento agudo varicoso foi introduzido em meados de 1950, possibilitando o controle na grande maioria destes pacientes. (38) Atualmente é utilizado como procedimento ponte até que haja uma outra terapia definitiva. Uma das preocupações com o uso do balão, principalmente quando prolongado, se refere à ocorrência de complicações potencialmente fatais como necrose e ruptura do esôfago, mediastinite e pneumonia aspirativa. (39)

Próteses metálicas autoexpansíveis - A colocação de próteses recobertas metálicas autoexpansivas é uma alternativa ao tamponamento com balão. A introdução da prótese é realizada sobre um fio guia endoscópico com introdutor próprio sem a necessidade de fluoroscopia, onde o controle do sangramento seria decorrente da compressão das varizes. (40) Essa prótese ficaria alocada no período de 2 semanas, podendo ser removida facilmente. O procedimento é seguro, entretanto complicações são descritas: a) Ulcerações esofagianas; b) Compressão brônquica; c) Migração para o estômago. (41) Como o tamponamento com o balão, esse procedimento é reservado para pacientes com sangramento refratário ao tratamento medicamentoso e endoscópico. (42) Dados recentes sugerem que o uso de prótese metálica auto-expansiva é efetiva e segura. (43) Em um estudo randomizado controlado, comparou-se o uso do balão esofágico e prótese autoexpansível no controle do sangramento refratário agudo. O controle de sangramento foi mais eficiente no grupo tratado com prótese que no grupo tratado com balão (85 vs 47%; $p=0.037$). A necessidade de transfusões (2

vs 6 bolsas de hemácias; $p=0,08$) e os eventos adversos foram menores (15 vs 47%; $p=0,077$) no grupo da prótese. (43)

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) - Após sua colocação, o sangramento cessa em pelo menos 80% no período de 30 dias (44) e sua taxa de recorrência de sangramento após um ano está entre 8 a 18%. (45) As desvantagens desse procedimento são o risco de encefalopatia hepática, bem como a oclusão do TIPS com o risco de sangramento recorrente. Com a melhoria tecnológica representada pelo advento dos stents recobertos, houve melhora nas taxas de patência em longo prazo. Um estudo recente investigou o papel do uso precoce do TIPS em pacientes de alto risco, onde a colocação de TIPS com menos de 72 horas do sangramento inicial foi comparada ao tratamento endoscópico conjugado ao medicamentoso. (46, 47) As taxas de ressangramento foram 51,9% no grupo que recebeu o tratamento padrão e de 9,8% no grupo tratado com TIPS precoce. (48) Em um ano, a mortalidade foi de 86% no grupo com TIPS vs 61% no grupo tratamento padrão. (46)

Cirurgia de derivação portal - Indicada nos pacientes em que os tratamentos combinados medicamentoso e endoscópico não foram eficazes ou o TIPS não for disponível ou não factível por problemas técnicos ou anatômicos. Shunts cirúrgicos representam uma alternativa em pacientes classificados como Child-Pugh A e B. (49) O shunt esplenorenal distal apresenta-se como uma alternativa pela eficácia semelhante ao TIPS, necessitando menor reintervenção no período de 5 anos, resultado decorrente de trombose ou mesmo estenose (shunt esplenorenal distal 11% vs TIPS 82%; $p<,001$). (50)

1.2.6. Ligadura elástica de varizes: aspectos técnicos e complicações

Stiegmann e Goff em 1989 modificaram a técnica de ligadura elástica de hemorróidas internas com o objetivo de obliterar as varizes esofagianas por estrangulamento mecânico com bandas de borrachas. (51) Estas varizes sofreriam uma reação inflamatória e trombótica restrita à mucosa superficial. A ligadura consiste na colocação de anéis de borracha na extremidade distal das varizes, mediante aspiração para o interior de um cilindro plástico, em que previamente estão montadas as bandas elásticas. (52) Ao girar a manopla do

dispositivo, cada banda é liberada, interrompendo o fluxo na variz. As alterações fisiopatológicas após o procedimento de ligadura são bem conhecidas: a) estrangulamento do cordão varicoso; b) trombose da variz com variados graus de necrose isquêmica; c) descolamento da ligadura; d) formação de úlcera superficial; e) cicatrização em 2-3 semanas; f) fibrose na submucosa. (53)

Podemos considerar as varizes erradicadas quando essas desaparecem ou não podem ser capturadas e ligadas, necessitando cerca de 2 a 4 sessões de ligadura em cerca de 90% dos pacientes. (30, 54) A recorrência após erradicação é evento comum. (21)

As complicações mais descritas são: a) laceração esofágica ou perfuração; b) disfagia transitória; c) dor retroesternal; d) estenose esofágica; e) acentuação transitória da gastropatia hipertensiva portal; e) bacteremia; f) úlcera hemorrágica no local de aplicação que podem acarretar sangramentos de difícil controle. (55)

Em nosso meio, Sakai em 1994 avaliou episódios de hemorragia por úlcera após ligadura elástica de varizes de esôfago (LEVE) sete dias após o procedimento em pacientes classificados como Child C, atribuído à piora da função hepática. (56) Na vigência do sangramento agudo, o tratamento endoscópico com ligadura elástica foi associado a risco de ressangramento 3,7 vezes maior em pacientes Child C em comparação com Child A ou B. (57)

Racional do estudo

A ligadura elástica de varizes de esôfago (LEVE) é um método de tratamento endoscópico aplicável em todos os cenários possíveis em pacientes com varizes de esôfago. Diversos consensos e diretrizes internacionais e nacionais apoiam o seu uso para profilaxia primária, manejo do sangramento agudo e profilaxia secundária. Apesar da sua reconhecida eficácia, em torno de 5% a 10% dos pacientes tratados apresentam úlceras hemorrágicas no local de aplicação da ligadura, com difícil controle do sangramento. Até o momento, não está claro na literatura quais são os possíveis fatores preditivos da ocorrência dessa complicação. (58) Tomados em conjunto, os dados publicados não fornecem explicação clara para os motivos da ocorrência do sangramento por úlcera após LEVE, que poderiam ser atribuídos aos aspectos locais (queda da escara sem ter havido fibrose adequada), função hepática mais comprometida (Child C, com consequente maiores níveis de pressão portal) ou coagulopatia associada.

2. OBJETIVOS

1- Avaliar a prevalência de hemorragia digestiva alta (HDA) após ligadura elástica de varizes de esôfago em pacientes com cirrose;

2- Identificar os fatores de risco para sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes de esôfago em pacientes com hipertensão portal cirrótica;

3- Avaliar o desempenho de modelos preditivos de sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes de esôfago.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram:

- a) Pacientes com cirrose submetidos à endoscopia com ligadura elástica de varizes de esôfago eletiva;
- b) Idade superior a 18 anos.

Os critérios de exclusão foram:

- a) Portadores de TIPS prévio;
- b) Gestação;
- c) Falta de dados (prontuário não disponível para consulta)

3.2 Casuística

Os pacientes pesquisados foram caracterizados com base nas informações dos prontuários e laudos de endoscopia quanto:

- a) Sexo
- b) Idade
- c) Etiologia da hipertensão portal
- d) Presença de carcinoma hepatocelular
- e) Classificação de Child-Pugh (Anexo 2)
- f) Escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*)
- g) Parâmetros laboratoriais da rotina assistencial: hemoglobina, plaquetas, INR, creatinina, bilirrubina total, albumina.
- h) Indicação da ligadura (profilaxia primária ou secundária)
- i) Data da primeira sessão e número de sessões
- j) Evento sangramento
- k) Sinais vermelhos na superfície das varizes
- l) Etilismo ativo
- m) Trombose de veia porta
- n) Uso de anticoagulante oral e propranolol
- o) Ascite

3.3. Métodos

Desenho do estudo:

Tratou-se de um estudo retrospectivo de “vida real”, realizado a partir da análise de registros hospitalares de pacientes cirróticos que realizaram tratamento endoscópico por ligadura elástica de varizes esofagianas.

Período e local de estudo:

Os procedimentos endoscópicos foram realizados no Centro Diagnóstico de Gastroenterologia (CDG) da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 2006 a 2013.

Definição de sangramento:

Foram considerados “casos” aqueles pacientes que apresentaram sangramento digestivo alto resultante de úlcera após queda de banda elástica até um mês após a realização de ligadura eletiva, independente da indicação do procedimento, se profilaxia primária ou secundária. Os pacientes que não apresentaram sangramento até um mês após o procedimento endoscópico foram o grupo controle.

Técnica de realização do tratamento endoscópico

Os pacientes foram submetidos ao tratamento com ligadura elástica, recomendada pelos consensos de tratamento da hipertensão portal. (4-7) As sessões de ligadura foram repetidas a cada 2 a 4 semanas até a erradicação das varizes de esôfago, com controle endoscópico no 3º, 6º e 12º mês após erradicação das varizes conforme rotina do serviço e o Consenso Internacional de Baveno VI. (7) A ligadura elástica foi realizada utilizando kit de 6 anéis elásticos, fabricado pela companhia Wilson Cook® (Carolina do Norte, EUA).

Os anéis elásticos são aplicados nas varizes segundo a técnica convencional. (59) Todos os pacientes receberam orientações quanto aos cuidados após ligadura, incluindo uso inibidor de bomba de prótons (omeprazol 20 mg duas vezes ao dia via oral até 30 dias após a última sessão de ligadura).

Avaliação dos desfechos

Sangramento varicoso secundário à queda da escara da ligadura. O sangramento foi definido como um ou mais dos itens abaixo, conforme os Consensos de Baveno V e VI e confirmado por endoscopia digestiva alta. (5, 7)

a) Hematêmese/melena ou débito sanguinolento maior que 100 ml através de SNG.

b) Queda maior ou igual de 3 g/dl nos níveis de hemoglobina, sem haver necessidade de transfusão sanguínea.

Tratamento do sangramento

Nos casos de hemorragia após ligadura, o paciente foi tratado de acordo com a rotina do serviço. Considerando que se trata de estudo retrospectivo, não foi utilizado nenhum protocolo de tratamento diferente daquele utilizado na instituição para tratamento dessa complicação, inclusive quanto à política de uso de hemoderivados e pró-coagulantes.

Análise Estatística

Variáveis contínuas e categóricas – as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão e comparadas utilizando-se o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriados. A comparação de médias entre dois grupos foi realizada, utilizando-se o teste de t de Student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney, quando apropriado.

Regressão logística – inicialmente foram ajustados modelos de regressão logística univariada tendo como variável dependente o sangramento e, como

variável preditora, cada um dos possíveis fatores de risco. Em seguida, devido ao grande número de variáveis preditoras e à baixa prevalência do sangramento varicoso, utilizamos o teste de Hosmer e Lemeshow. No modelo multivariado inicial foram selecionadas as variáveis cujas associações com a variável dependente foram significantes a 20% na análise univariada. Em decorrência, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância (método *backward*). Para as variáveis preditoras presentes na forma numérica e categórica, considerou-se aquela na forma cuja associação com o sangramento apresentou-se mais significativa.

A equação para a estimativa da probabilidade de ocorrência de sangramento, segundo o modelo regressão logística univariada para sangramento após ligadura elástica tendo, por exemplo, como variável preditora a ascite, é dada por:

$$\hat{P}(\text{sangramento}) = \frac{e^{-0,641+0,975 \times \text{Ascite}}}{1 + e^{-0,641+0,975 \times \text{Ascite}}}$$

onde $e = 2,718282$ e $\text{ascite} = 1$, se presença de ascite e 0, caso contrário.

Assim, a probabilidade de sangramento após ligadura elástica de um paciente hipotético com ascite será dada por:

$$\begin{aligned}\hat{P}(\text{sangramento}) &= \frac{e^{-0,641+0,975 \times (1)}}{1 + e^{-0,641+0,975 \times (1)}} \\ &= \frac{e^{0,334}}{1 + e^{0,334}} = \frac{1,40}{1 + 1,40} = 0,58 \Rightarrow 58\%\end{aligned}$$

Os resultados foram descritos como *odds ratio* (razão de chances) e intervalo de confiança de 95% (IC95%).

A capacidade preditiva entre modelos foi avaliada via medidas de acurácia (sensibilidade - S, especificidade - E, valores preditivos positivos -VPP e

negativos - VPN e razões de verossimilhança positiva – RVP e negativa - RVN) e testes de comparações de áreas sob a curva ROC.

Validação interna - os resultados foram validados internamente, sendo realizado por dois métodos distintos:

a) Validação cruzada pelo método “*leave-one-out*” devido à baixa prevalência de HDA. Foram gerados 513 modelos de regressão logística excluindo-se um paciente por vez. Desta forma, cada modelo foi estimado com 512 pacientes. A partir de cada modelo, foi estimada a probabilidade de ocorrência de HDA do paciente excluído na análise e em seguida, avaliaram-se as porcentagens de classificação correta. A validação cruzada realizada pelo método “*leave-one-out*” permite a avaliação do desempenho do modelo baseada em uma amostra menor.

b) Simulação *Bootstrap*. Foram geradas 500 amostras de tamanho 513 com reposição, sendo estimada em cada uma delas os dois modelos finais de regressão logística. A partir das probabilidades de ocorrência de HDA estimadas, foram obtidas as áreas sob a curva ROC e medidas de acurácia.

Nível de significância e softwares - para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por um bioestatístico com o uso do software estatístico SPSS 20.0 fabricado pela IBM® (Nova Iorque, EUA).

Aspectos Éticos

O estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinki e após a aprovação do protocolo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa- CAPPesq com o número 741.953 de 06/08/2014. (Anexo 1).

4. RESULTADOS

4.1 Inclusões e características basais dos pacientes

No período de 2006 a 2013 foram realizados 40.061 exames de endoscopia no CDG da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 537 pacientes foram submetidos à ligadura elástica de varizes de esôfago de maneira eletiva. Foram excluídos 24 pacientes que apresentavam hipertensão portal não cirrótica. Dentre os 513 pacientes com cirrose incluídos no estudo, 21 pacientes apresentaram sangramento após LEVE. Os 492 restantes foram classificados como controle. A figura 1 apresenta o fluxograma de inclusões.

Figura 1- Fluxograma de inclusão.

Conforme figura 2 nota-se que 4,1% dos pacientes apresentaram sangramento por úlcera após LEVE.

Figura 2 - Distribuição dos pacientes por sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes esofagianas

Em relação à etiologia da doença hepática de base, observamos, dentre os 21 casos de ocorrência de sangramento, a seguinte distribuição de frequência: alcoólica (n=8; 38,0%), infecção pelo vírus da hepatite C (n=6, 28,6%), infecção pelo vírus da hepatite C associada a consumo elevado de álcool (n=2, 9,5%), infecção vírus da hepatite B e álcool (n=2, 9,5%), cirrose biliar primária (n=1, 4,8%), colangite esclerosante primária (n=1, 4,8%) e deficiência de alfa1 anti-tripsina (n=1, 4,8%), conforme demonstrado no gráfico 2.

VHC: vírus hepatite C ; VHB: vírus hepatite B; OH: álcool; CBP: cirrose biliar primária; CEP: colangite esclerosante primária

Figura 3 – Etiologia dos pacientes cirróticos que apresentaram sangramento.

Dentre os pacientes que não apresentaram sangramento, as causas de cirrose foram: infecção pelo vírus da hepatite C (n=133, 25,9%), alcoólica (n=123, 24,0%), criptogênica (n=67, 13,1%) e esteato-hepatite não alcoólica (n=39, 7,5%) entre as principais (Figura 3). Não observamos diferença quanto às etiologias majoritárias de cirrose em pacientes com ou sem sangramento. As causas registradas refletem a etiologia da cirrose em nosso meio.

VHC: vírus da hepatite C; NASH: esteato-hepatite não alcóolica; VHB: vírus Hepatite B; HAI: hepatite autoimune; OH : álcool; CBP: cirrose biliar primária

Figura 4 – Etiologia dos pacientes com cirrose e que não apresentaram sangramento.

A comparação das principais características basais dos pacientes com e sem sangramento após LEVE está apresentada na tabela 1. Observa-se que pacientes com ascite (6,5% versus 2,6%; $p=0,028$), etilismo ativo (16,7% versus 3,5%; $p=0,013$) e aqueles classificados com estágio Child C (11,9% versus 2,4%; $p=0,004$) apresentaram maior frequência de sangramento após LEVE.

Tabela 1- Características clínicas dos pacientes por sangramento após LEVE.

Características Clínicas	Total (n= 513)	Com sangramento após LEVE (n=21)	Sem sangramento após LEVE (n=492)	Valor p
Idade (anos)	54,4±12,3	50,9±12,2	54,5±12,3	0,199
Sexo masculino	309 (100,0)	16 (5,2)	293 (94,8)	0,127
Ascite	200 (100,0)	13 (62,0)	187 (38,0)	0,028
Encefalopatia hepática	75 (100,0)	5 (6,7)	70 (95,3)	0,213
Carcinoma Hepatocelular	46 (100,0)	3 (6,5)	43 (93,5)	0,422
Trombose portal	59 (100,0)	2 (3,4)	57 (96,6)	1,000
Etilismo ativo	24 (100,0)	4 (16,7)	20 (83,3)	0,013
Anticoagulante	4 (100,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	0,154
Propranolol	368 (100,0)	17 (4,6)	351 (95,4)	0,346
Child-Pugh				0,004
A	290 (100,0)	7 (2,4)	283 (97,6)	
B	164 (100,0)	7 (4,3)	157 (95,7)	
C	59 (100,0)	7 (11,9)	52 (88,1)	
Escore MELD	11,7 ± 4,2	12,7 ± 4,9	11,7 ± 4,1	0,381

*MELD: *Model For End-Stage Liver Disease*. Resultados expressos com média ± desvio padrão ou número absoluto (percentual); LEVE: *Ligadura Elástica de Varizes de Esôfago*.

4.2 Parâmetros hematológicos e bioquímicos

Em relação aos exames laboratoriais, houve diferença significativa no parâmetro albumina ($p < 0,001$), de forma que os pacientes com sangramento apresentaram valores médios de albumina sérica inferiores àqueles sem sangramento, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2 - Características laboratoriais

Características Laboratoriais	Total (n= 513)	Com sangramento após LEVE (n=21)	Sem sangramento após LEVE (n=492)	P
Albumina (g/dL)	3,6 ± 0,6	3,0 ± 0,5	3,6 ± 0,6	<0,001
Bilirrubina total (mg/dL)	2,0 ± 2,1	3,2 ± 4,2	1,9 ± 2,0	0,108
Creatinina (mg/dL)	0,94 ± 0,69	0,81 ± 0,18	0,94 ± 0,7	0,346
Plaquetas (mil/mm ³)	98,8 ± 59,2	109,1 ± 56,6	98,3 ± 59,3	0,191
INR	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3	0,126

INR: *International Normalized Ratio*; LEVE: *Ligadura Elástica de Varizes de Esôfago*

4.3 Características das varizes, tipo de profilaxia, número de sessões e sangramento após LEVE

Conforme a tabela 3, não se verificou associação entre sangramento e a presença de sinais vermelhos na superfície das varizes ($p=0,099$) ou tipo de profilaxia para sangramento varicoso ($p=0,312$). A associação entre o sangramento e número de sessões mostrou tendência à significância ($p=0,053$).

Tabela 3 – Características endoscópicas

Tratamento Endoscópico (n=513)	Com sangramento após LEVE (n=21)	Sem sangramento após LEVE (n=492)	p
Sinais vermelhos			0,099
Sim	19 (4,9%)	367 (95,1%)	
Não	2 (1,6%)	125 (98,4%)	
Profilaxia			0,321
Primária	7 (3,1%)	218 (96,9%)	
Secundária	14 (4,9%)	274 (95,1%)	
Número de sessões	2,9 ± 1,5	2,3 ± 1,5	0,053

LEVE: Ligadura Elástica de Varizes de Esôfago

4.4 Pontos de corte de exames laboratoriais rotineiros

Conforme a tabela 4 estratificada por pontos de corte dos exames laboratoriais rotineiros, verificou-se associação entre o sangramento após LEVE e níveis de albumina sérica ($p < 0,001$). Dessa forma, observou-se uma porcentagem maior de sangramento em pacientes com albumina baixa (8,1% contra 1,3%).

Tabela 4 – Frequência de sangramento após LEVE de acordo com pontos de corte de parâmetros laboratoriais rotineiros

Pontos de corte	Com sangramento após LEVE (n=21)	Sem sangramento após LEVE (n=492)	p
Albumina (g/dL)			<0,001
≤ 3,5	17 (8,1%)	193 (91,9%)	
> 3,5	4 (1,3%)	299 (98,7%)	
Bilirrubina total (mg/dL)			0,296
> 2,0	8 (5,6%)	136 (94,4%)	
≤ 2,0	13 (3,5%)	356 (96,5%)	
Plaquetas (mil/mm³)			0,494
< 50.000	1 (1,6%)	60 (98,4%)	
≥ 50.000	20 (4,4%)	430 (95,6%)	
INR			0,369
>1,5	5 (5,9%)	80 (94,1%)	
≤ 1,5	16 (3,7%)	411 (96,3%)	

INR: *International Normalized Ratio* ; LEVE: *Ligadura Elástica de Varizes de Esôfago*

A tabela 5 mostra as razões de chance de diversos fatores para ocorrência de sangramento após LEVE à regressão logística simples. Observa-se que as variáveis ascite, níveis de albumina e bilirrubinas e o estágio Child C foram estatisticamente significantes,

Tabela 5 – Resultados do modelo de regressão logística univariada para risco de sangramento

	Razão bruta de Chances (IC95%)	p
Sexo masculino	0,46 (0,17 - 1,28)	0,136
Idade (anos)	0,98 (0,95 - 1,01)	0,184
Profilaxia	1,59 (0,63 - 4,01)	0,325
Propranolol	1,71 (0,56 - 5,16)	0,343
Ascite	2,65 (1,08 - 6,51)	0,034
Encefalopatia	1,88 (0,67 - 5,31)	0,231
CHC	1,74 (0,49 - 6,15)	0,389
Trombose portal	0,79 (0,18 - 3,51)	0,760
Anticoagulante	8,15 (0,81 - 81,85)	0,075
Plaquetas	1,00 (1,00 - 1,01)	0,417
Albumina	0,19 (0,09 - 0,41)	<0,001
INR	1,80 (0,64 - 5,07)	0,266
Bilirrubina	1,16 (1,03 - 1,31)	0,012
Creatinina	0,30 (0,04 - 2,16)	0,233
MELD	1,05 (0,96 - 1,15)	0,274
Sinais vermelhos	3,24 (0,74 - 14,09)	0,118
Nº de sessões	1,17 (0,96 - 1,43)	0,126
CHILD (ref.=A)		0,009
B	1,80 (0,62 - 5,23)	0,279
C	5,44 (1,83 - 16,16)	0,002

* CHC: Carcinoma Hepato Celular; INR: *International Normalized Ratio*; MELD: *Model For End-Stage Liver Disease*.

Foram consideradas como variáveis potencialmente preditoras, no modelo multivariado, sexo, idade, ascite, anticoagulante, albumina, bilirrubina, hemoglobina, sinais vermelhos, nº de sessões e a classificação de Child, com a ressalva de que níveis mais baixos de hemoglobina refletem o sangramento e não é propriamente variável preditora. O etilismo ativo foi desconsiderado devido à subjetividade sobre essa condição (período de referência, frequência e

quantidade de consumo). Devido ao fato de ascite, albumina e bilirrubina integrarem a classificação de Child, foram ajustados dois modelos: um com os componentes da classificação de Child e o outro, somente com a classificação de Child associado às outras variáveis potencialmente preditoras.

Os resultados da regressão logística multivariada inicial e final pelo teste de Hosmer e Lemeshow estão apresentados nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6 – Resultado dos modelos de regressão logística inicial e final, utilizando os componentes da classificação de Child (n=513)

	Modelo Inicial		Modelo Final	
	Razão de Chances Ajustada (IC95%)	p	Razão de Chances Ajustada (IC95%)	P
Sexo masculino	0,62 (0,2 - 1,92)	0,411	-	-
Ascite	0,99 (0,33 - 2,98)	0,981	-	-
Idade	0,99 (0,95 - 1,03)	0,601	-	-
Anticoagulante	4,42 (0,37 - 52,87)	0,240		
Albumina	0,19 (0,07 - 0,47)	<0,001	0,17 (0,08 - 0,37)	<0,001
Bilirrubina	1,03 (0,88 - 1,21)	0,702	-	-
Sinais vermelhos	2,35 (0,51 - 10,77)	0,271	-	-
Nº de sessões	1,253 (1,004 - 1,564)	0,046	1,29 (1,04 - 1,59)	0,021

Teste de Hosmer e Lemeshow do modelo final (p=0,638)

De acordo com a tabela 6, permaneceram significantes no modelo final os parâmetros albumina (p<0,001) e número de sessões (p=0,021). Dessa forma, observa-se que a cada aumento de 1 mg/dL na albumina sérica, ocorre uma redução de 83% na chance de sangramento. Ou de forma análoga, a cada redução de 1 mg/dL na albumina sérica, ocorre um aumento de 6,01 vezes

(IC95%=1,25-10,78) na chance de sangramento. Já a cada aumento de 1 sessão a mais, ocorre um aumento de 29% na chance de sangramento.

Tabela 7 – Resultado dos modelos de regressão logística inicial e final, utilizando a classificação de Child (n=513)

	Modelo Inicial		Modelo Final	
	Razão de Chances Ajustado (IC95%)	P	Razão de Chances Ajustado (IC95%)	P
Sexo masculino	0,70 (0,23 - 2,08)	0,518	-	-
Idade	0,99 (0,95 - 1,02)	0,469	-	-
Anticoagulante	4,35 (0,36 - 52,5)	0,248	-	-
Sinais vermelhos	2,56 (0,57 - 11,46)	0,219	-	-
Nº de sessões	1,21 (0,97 - 1,50)	0,088	1,25 (1,02 - 1,54)	0,032
Child (ref.=A)		0,022	-	0,004
B	1,90 (0,63 - 5,73)	0,253	2,05 (0,69 - 6,10)	0,197
C	5,42 (1,63 - 18,06)	0,006	6,81 (2,18 - 21,25)	0,001

Teste de Hosmer e Lemeshow do modelo final (p=0,996)

De acordo com a tabela 7, permaneceram significantes no modelo final o número de sessões (p=0,032) e a classificação Child C (p=0,001). Dessa forma, observa-se que cada sessão adicional de LE acarreta aumento de 25% no risco de sangramento. Além disso, o risco de um paciente classificado como Child C apresentar sangramento é 6,8 vezes maior que a dos pacientes com Child A. Não foi verificada diferença de risco entre pacientes classificados como Child A ou B (p=0,197).

4.5 Desempenho do INR, plaquetas, albumina e bilirrubina para prever sangramento (n=513)

Verificou-se maior discriminação (área sob a curva ROC) no modelo tendo como variáveis preditoras o número de sessões de LEVE e albumina, conforme apresentados nos gráficos 1 e 2:

Gráfico 1 – Curva ROC para probabilidade estimada – modelo com componentes do CHILD

Gráfico 2 – Curva ROC para probabilidade estimada – modelo com CHILD

Deste modo, ao se adotar um ponto de corte de 0,042 (4,2%) na probabilidade de sangramento, observou-se uma sensibilidade de 81,0% e especificidade de 69,9%. Assim, se todos os pacientes com probabilidade estimada igual ou superior a 0,042 (4,2%) (Gráfico 1 e Anexo 3), forem classificados como tendo sangramento, o modelo classificará corretamente 81,0% dos pacientes que realmente tiveram sangramento. Analogamente, dos pacientes que realmente não apresentaram sangramento, 69,9% serão classificados corretamente como não tendo sangramento.

Utilizando-se a curva ROC nas probabilidades estimadas pelo modelo tendo como variáveis preditoras o número de sessões e Child (Gráfico 2 e Anexo 4), obteve-se um ponto de corte de 0,038 (3,8%) na probabilidade (estimada a partir do modelo final) associada a uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 66,3%.

Conforme as tabelas 8 e 9, pode-se notar que as maiores sensibilidades foram observadas no modelo 1 e com o parâmetro laboratorial albumina. A comparação de áreas sob a curva ROC entre os modelos 1, 2 e da albumina

apontou capacidades preditivas distintas ($p < 0,0001$) – o modelo 1 apresentou capacidade preditiva superior aos do modelo 2 e da albumina, similares entre si.

Tabela 8 - Sensibilidade, especificidade e respectivos intervalos de confiança de 95% e acurácia global.

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
Probabilidades estimadas			
Modelo 1 (cut off = 4,2%)	81,0 (58,1 - 94,6)	69,9 (65,7 - 73,9)	70,37
Modelo 2 (cut off = 3,8%)	66,7 (43,0 - 85,4)	66,3 (61,9 - 70,4)	66,28
Parâmetros laboratoriais de normalidade			
INR >1,5	23,8 (8,2 - 47,2)	83,7 (80,1 - 86,9)	81,30
Plaquetas < 50.000	4,8 (0,1 - 23,8)	87,8 (84,5 - 90,5)	84,30
Albumina $\leq$ 3,5	81,0 (58,1 - 94,6)	60,8 (56,3 - 65,1)	61,60
Bilirrubina > 2,0	38,1 (18,1 - 61,6)	72,4 (68,2 - 76,3)	71,00

INR: *International Normalized Ratio*

Tabela 9 - Valores preditivos e razão de verossimilhança positivos e negativos e respectivos intervalos de confiança de 95% (n=513)

	Valor Preditivo		Razão de Verossimilhança	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Probabilidades estimadas				
Modelo 1 (cut off = 4,2%)	10,3 (6,1 - 16,0)	98,9 (97,1 - 99,7)	2,7 (2,1 - 3,5)	0,3 (0,1 - 0,7)
Modelo 2 (cut off = 3,8%)	7,8 (4,3 - 12,7)	97,9 (95,7 - 99,2)	2,0 (1,4 - 2,7)	0,5 (0,3 - 0,9)
Parâmetros laboratoriais de normalidade				
INR >1,5	5,9 (1,9 - 13,2)	96,3 (94,0 - 97,8)	1,5 (0,7 - 3,2)	0,9 (0,7 - 1,2)
Plaquetas < 50.000	1,6 (0,0 - 8,8)	95,6 (93,2 - 97,3)	0,4 (0,1 - 2,7)	1,1 (1,0 - 1,2)
Albumina $\leq$ 3,5	8,1 (4,8 - 12,6)	98,7 (96,7 - 99,6)	2,1 (1,6 - 2,6)	0,3 (0,1 - 0,8)
Bilirrubina > 2,0	5,6 (2,4 - 10,7)	96,5 (94,1 - 98,1)	1,4 (0,8 - 2,4)	0,9 (0,6 - 1,2)

INR: *International Normalized Ratio*

4.6 Validações internas

I. Validação dos modelos pelo método “*leave-one-out*”

A tabela 10 apresenta a validação cruzada pelo método “*leave-one-out*”, enquanto as medidas-resumo estão apresentadas nas tabelas 11 e 12.

Tabela 10 – Porcentagem dos pacientes por classificação. O modelo 1 inclui níveis de albumina e número de sessões e o modelo 2 inclui a classificação de Child e o número de sessões como variáveis potencialmente preditoras.

de classes como variáveis potencialmente preditoras.							
	HDA				Total		Porcentagem de classificação correta
	Não		Sim				
	N	%	N	%	N	%	
Modelo 1	492	95,9%	21	4,1%	513	100,0%	70,0%
Não	343	66,9%	5	1,0%	348	67,8%	
Sim	149	29,0%	16	3,1%	165	32,2%	
Modelo 2	492	95,9%	21	4,1%	513	100,0%	75,2%
Não	374	72,9%	9	1,8%	383	74,7%	
Sim	118	23,0%	12	2,3%	130	25,3%	

Tabela 11 - Sensibilidade, especificidade e respectivos intervalos de confiança de 95% e acurácia global

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia Global ¹ (%)
Modelo 1	76,2 (52,8 - 91,8)	69,7 (65,4 - 73,7)	70,0%
Modelo 2	57,1 (34,0 - 78,2)	76,0 (72,0 - 79,7)	75,2%

Tabela 12- Valores preditivos e razão de verossimilhança positivos e respectivos intervalos de confiança de 95%

	Valor Preditivo		Razão de Verossimilhança	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Modelo 1	9,7 (5,6 - 15,3)	98,6 (96,7 - 99,5)	2,5 (1,9 - 3,3)	0,3 (0,2 - 0,7)
Modelo 2	9,2 (4,9 - 15,6)	97,7 (95,6 - 98,9)	2,4 (1,6 - 3,6)	0,6 (0,3 - 0,9)

N=512. ¹Porcentagem de classificação correta

Conforme apresentado nas tabelas 10 e 11, observou-se que o modelo 2 apresentou porcentagem maior (75,2% versus 70,0%) de classificação correta (acurácia global) e maior especificidade (76,0% versus 69,7%) do que o modelo 1.

Observamos que (tabelas 11 e 12) a sensibilidade do modelo 1 foi maior (76,2% versus 57,1%) bem como a razão de verossimilhança negativa (0,3 versus 0,6). Adicionalmente, nota-se que os valores preditivos positivos e negativos, bem como a razão de verossimilhança positiva dos dois modelos foram similares.

Quando se compara a acurácia do modelo obtido a partir da amostra total com o de validação cruzada, nota-se:

Modelo 1 – uma redução na sensibilidade (de 81,0% para 76,2%). A especificidade manteve-se em níveis similares (69,9% e 69,7%, respectivamente para a amostra total e de validação cruzada);

Modelo 2 – uma redução na sensibilidade (de 66,7% para 57,1%) e um aumento na especificidade (de 66,3% para 76,0%).

II. Simulação por Bootstrap

As medidas-resumo estão apresentadas nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13 - Sensibilidade, especificidade e acurácia global via Bootstrap.

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia Global¹ (%)	Área sob a curva ROC (%)
Modelo 1	77,3 (53,6 - 94,3)	71,9 (57,0 - 86,6)	72,2 (57,8 - 86,4)	80,6 (69,8 - 90,4)
Modelo 2	61,4 (28,6 - 85,0)	72,1 (46,7 - 89,6)	71,8 (47,7 - 88,1)	72,8 (61,0 - 82,4)

¹Porcentagem de classificação correta Estimativa (IC95%)

Tabela 14 - Valores preditivos, razão de verossimilhança positivos e negativos via Bootstrap

	Valor Preditivo		Razão de Verossimilhança	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Modelo 1	10,6 (7,1 - 14,8)	98,7 (97,2 - 99,7)	3,0 (1,6 - 5,3)	0,3 (0,1 - 0,6)
Modelo 2	9,1 (5,1 - 15,2)	97,9 (96,4 - 99,0)	2,5 (1,3 - 4,8)	0,5 (0,2 - 0,9)

Estimativa (IC95%)

Conforme descrito nas tabelas 13 e 14, observou-se que, embora ambos os modelos tenham apresentado acurácias globais (cerca de 72,0%) e especificidades (cerca de 72,0%) similares, o modelo 1 apresentou melhores sensibilidades (77,3% versus 61,4%), VPP (10,6% versus 9,1%), VPN (98,7% versus 97,9%), RVP (3,0 versus 2,5), RVN (0,3 versus 0,5) e área sob a curva ROC (80,6% versus 72,8%). As medidas-resumo das acurácias estão apresentadas no anexo 4.

5. DISCUSSÃO

A ligadura elástica de varizes de esôfago (LEVE) é um método de tratamento endoscópico amplamente utilizado. Apesar da sua reconhecida eficácia, em torno de 5% a 10% dos pacientes tratados apresentam úlceras hemorrágicas no local de aplicação da ligadura, com difícil controle do sangramento. Até o momento, não está claro na literatura os possíveis fatores preditivos da ocorrência dessa complicação. O objetivo de nosso estudo foi avaliar a prevalência e determinar os fatores de risco para sangramento por úlcera após LEVE em pacientes com hipertensão cirrótica. Trata-se de um estudo retrospectivo de “vida real”, realizado a partir da análise de registros hospitalares de 513 pacientes com cirrose que foram submetidos à LEVE de forma eletiva.

Foram realizadas quarenta mil e sessenta e uma endoscopias no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013, sendo realizados quinhentos e trinta e sete procedimentos de ligadura elástica. Excluímos vinte e quatro pacientes de etiologia não cirrótica, restando 513 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e foram caracterizados quanto ao evento sangramento por úlcera após LEVE.

A formação de úlceras é um evento sempre esperado quando as varizes são tratadas endoscopicamente. Os tecidos ligados necrosam, formando uma úlcera rasa no local de aplicação no período de alguns dias (intervalo de 1 a 10 dias). As úlceras induzidas pela ligadura são mais rasas, tem uma maior área de superfície e epitelizam-se mais rapidamente que as úlceras provocadas pela escleroterapia. (60, 61) Recomenda-se o uso de bloqueadores da secreção ácido-péptica durante as semanas em que o paciente estiver sendo tratado, pois pacientes que receberam pantoprazol após a ligadura apresentavam mesmo número total de úlceras e sintomas, porém apresentavam úlceras menores do que aqueles indivíduos que receberam placebo. (62) Embora a formação de úlceras rasas seja a regra, o sangramento dessas úlceras tem sido relatado em 5% a 10% dos casos. (63, 64) Tais episódios podem ser explicados pelo deslocamento prematuro da banda de borracha das áreas com necrose, antes da ocorrência da fibrose.

O nosso estudo confirma que o sangramento após LEVE é uma complicação incomum da ligadura. De fato, a nossa prevalência do sangramento por úlcera após LEVE foi de 4,1 % em todas as ligaduras realizadas no serviço. Apesar da baixa incidência, a taxa de mortalidade do sangramento após LEVE é significativa na literatura.

Na meta-análise realizada por Vanbiervliet e colaboradores, em 2010, o sangramento da úlcera após a queda espontânea da banda elástica após LEVE foi de 2,74%, com desfecho fatal na grande maioria dos casos em função de sepse (52%). Quatro fatores preditivos independentes foram apontados: esofagite péptica, sangramento digestivo alto prévio por varizes, valor alto do escore APRI e o tempo de protrombina alargado. (65)

Nader em 2014 demonstra o “fardo” da doença hepática no Brasil. As doenças do fígado foram a oitava maior causa de mortes com uma taxa de mortalidade de 3,34%. A cirrose foi a principal causa de admissões hospitalares e morte por doenças do fígado. Em relação aos pacientes do presente estudo, observamos que as etiologias majoritárias em nossa casuística foram uso de álcool, infecção pelo vírus da hepatite C e esteato-hepatite não alcoólica, achados esperados e compatíveis com causas comuns de cirrose no Brasil. (66)

Analizamos as possíveis variáveis preditoras de sangramento após LEVE, incluindo as características clínicas e demográficas dos pacientes e resultados de testes laboratoriais rotineiros e da endoscopia digestiva, todos eles itens principais da nossa prática clínica. Observamos que o coagulograma convencional alterado não foi preditor de sangramento. Na rotina médica utilizamos o tempo de protrombina/INR (TP/INR), o tempo de tromboplastina parcialmente ativado (TTPa) e a contagem de plaquetas para avaliar o risco de sangramento associado a procedimentos invasivos. Tradicionalmente, resultados anormais são interpretados como fator de risco, predispondo o paciente à hemorragia. (67) Entretanto, os conceitos de hemostasia na cirrose mudaram ao longo dos últimos anos, com o surgimento do conceito de re-equilíbrio da coagulação. Temos mecanismos compensatórios que manteriam a funcionalidade do sistema hemostático pelo re-equilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes naturais, que seria suficiente para preservar a

geração de trombina na maior parte dos pacientes. O TP/INR, apesar de valores alterados, não demonstraria o re-equilíbrio, por não avaliar os anticoagulantes naturais. Assim, poderíamos inferir que apesar do INR tornar-se aumentado em pacientes cirróticos, haveria geração adequada de trombina. Deste modo, não haveria relação entre ambos – INR e geração de trombina – e correlação entre sangramento após procedimento e alteração dos exames de coagulação. (68, 69) A contagem de plaquetas deve ser mais valorizada que o TP, uma vez que está demonstrada a relação entre contagens plaquetárias de pelo menos 56.000/mm³ e geração de trombina adequada. (70) Todavia, não conseguimos demonstrar neste estudo a relação entre sangramento e contagem de plaquetas.

Correlacionamos o evento sangramento por úlcera após LEVE com os escores prognósticos que estimam a gravidade e a probabilidade de sobrevivência de pacientes com cirrose. O escore de Child-Pugh combina cinco variáveis independentes: encefalopatia hepática, ascite, albumina, bilirrubinas e tempo de protrombina /INR em uma pontuação que varia de 5 a 15 e definem três classes indicadas como A, B ou C. (71) Existe uma limitação deste escore de Child-Pugh em não avaliar o comprometimento da função renal, dificuldade que pode ser suprida pelo escore MELD (Model for End-Stage Liver Disease), baseado nos valores de bilirrubinas total, creatinina e INR. O escore MELD é mais fiel como índice de gravidade da doença em curto prazo e tem sido usado para determinar prioridades de alocação de órgãos para transplante hepático.

Na análise descritiva, pudemos constatar que os pacientes que apresentaram sangramento tinham as seguintes características: portadores de ascite (6,5% versus 2,6%; $p=0,028$), etilismo ativo (16,7% versus 3,5%; $p=0,013$) e piora da função hepática, caracterizada como Child C (11,9% versus 2,4%; $p=0,004$).

Em um trabalho chinês de 2011, Xu *et al.* estudaram 342 pacientes submetidos à LEVE, tendo encontrado uma taxa de hemorragia de 7,6% e com a maioria dos casos ocorrendo entre o 7º e 13º dia. Nessa situação a mortalidade foi de 26,9%. Destacamos o fato de que houve mais sangramento entre os classificados como Child C, particularmente naqueles com ascite volumosa e com encefalopatia. Os pesquisadores encontraram fatores

independentes de aumento do risco de sangramento diferentes dos descritos anteriormente na literatura, destacando o volume de ascite, número de bandas aplicadas, variz de risco (grosso calibre e sinais vermelhos) e o prolongamento do tempo de protrombina como fatores que merecem atenção na avaliação de risco de hemorragia. (72)

Considerando os parâmetros hematológicos e bioquímicos, observamos que os pacientes com sangramento apresentaram valores médios de albumina inferiores àqueles sem sangramento (8,1% contra 1,3% , $p < 0,001$). Em relação às características endoscópicas, pudemos constatar que não houve associação entre sangramento e sinais vermelhos à superfície das varizes ($p=0,099$) e o tipo de profilaxia do sangramento, se primária ou secundária ($p=0,312$). Todavia, chamou atenção a associação marginalmente significativa entre sangramento e maior número de sessões de LEVE ($p=0,053$).

Sinclair, em 2015, demonstrou que a taxa de sangramento por úlcera após LEVE é baixa (2,8%), mas associada com significativa mortalidade (28%). Entretanto, quando estratificadas em relação ao cenário de indicação da LEVE, incidências mais elevadas foram observadas quando a LEVE é indicada por sangramento agudo, na qual o procedimento era inevitável. Entretanto, a incidência seria menor em procedimento profilático eletivo de ligadura e a classificação de MELD seria o fator de risco predominante. A esofagite de refluxo também permanece como fator potencial de risco, porém necessita de maior investigação comprobatória. (73)

Na regressão logística simples, apresentaram razões de chance (OR) significantes: ascite (OR:2,65;IC95%:1,08-6,51; $p=0,034$); albumina (OR:0,19;IC95%:0,09–0,41; $p < 0,001$); bilirrubinas (OR:1,16;IC95%:1,03–1,31; $p=0,012$), estágio Child C (OR:5,44;IC95%:1,83–16,16; $p=0,002$) e o nível de normalidade da albumina (OR:6,58; IC95%:2,18-19,86, $p=0,001$). (Anexo 5)

No presente estudo, o parâmetro laboratorial albumina baixa foi o principal preditor de sangramento, seja considerado isoladamente, seja na classificação de Child C (modelos 1 e 2 e nos testes de validação), assim como o número de sessões de LEVE. Entretanto, utilizando as curvas ROC, houve maior discriminação com o modelo 1 em relação ao modelo 2. Pudemos observar que o modelo 1 (albumina e número de sessões) apresenta uma boa

capacidade discriminativa (AUC 0,80) comparativamente ao modelo 2 (Child C e número de sessões) que apresenta esta capacidade discriminativa regular (AUC 0,70).

Em um estudo prospectivo realizado no nosso serviço no ano 2010 por Rocha e colaboradores, desenhado para avaliar o valor preditivo de testes convencionais e expandidos de coagulação em relação ao sangramento após ligadura, não se conseguiu demonstrar que a frequência e a gravidade do sangramento secundário à úlcera após LEVE eletiva estivessem associadas a anormalidades demonstráveis da coagulação. Todavia, chamou a atenção o fato dessa complicação ter sido mais frequente naqueles pacientes classificados como Child C. (74)

Cho, em 2017, procurou relacionar os possíveis fatores de risco independentes para sangramento após LEVE, que foi observado 3,6% dos casos da sua série. (75) Seriam esses fatores: a) o MELD score > 10; b) Concomitância de varizes de fundo gástrico GVF3, classificada de acordo com o sistema proposto por Hashizume (76); c) Destacamento precoce das bandas de ligaduras avaliadas em função da alta proporção (23%) de endoscopias no seguimento realizadas no período de uma até duas semanas após cada sessão de ligadura.

A ligadura elástica é o padrão ouro endoscópico no sangramento agudo e um método de tratamento no nosso contexto e, portanto, deveria haver uma maneira em reduzir o risco do sangramento por úlcera após procedimento. Embora não apoiado por consensos, a fim de minimizar esse risco, todo paciente cirrótico poderia participar de um programa preventivo de erradicação destas varizes tão logo o diagnóstico seja realizado ou o uso de beta-bloqueadores. Idealmente os candidatos devem encontrar-se com função hepática bem preservado, situação onde se verifica o mesmo risco de sangramento.

As limitações são várias em nosso estudo. Trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes de um hospital terciário. Além disso, estudamos pacientes com cirrose e candidatos a LEVE eletiva, sem incluir casos de sangramento agudo. Não incluímos casos de hipertensão portal não cirrótica.

Deste modo, as conclusões do presente estudo podem não ser necessariamente aplicáveis a todo candidato a LEVE.

Reconhecemos que teria sido de valor correlacionar nossos resultados com medidas objetivas da avaliação do grau de hipertensão portal e insuficiência hepática, como valores do gradiente venoso portal e teste de função hepática de depuração de verde de indocianina. A medida do gradiente venoso hepático é considerada o padrão ouro e é um fator preditor independente do risco de sangramento e da própria evolução da hipertensão portal, apesar de ser invasiva e apresentar algum risco para o paciente. Podemos inferir que este evento de sangramento de úlcera após LEVE está diretamente relacionado ao estado funcional do fígado, onde destacamos a alta sensibilidade relacionada à piora da função pelo baixo nível sérico de albumina.

A associação de insuficiência hepática, hipertensão portal e coagulopatia continua sendo muito desafiadora na avaliação de risco de sangramento no hepatopata. Este estudo, em síntese, demonstrou que a função hepática deteriorada é o principal fator de risco para sangramento após LEVE. Entretanto, há espaço para estudos futuros avaliando o papel da pressão portal neste evento.

6. CONCLUSÕES

1. A prevalência de sangramento por úlcera após LEVE nesta amostra de pacientes com cirrose foi baixa (4,1%);
2. A ocorrência do sangramento após LEVE esteve associada ao nível sérico de albumina mais baixo, pior função hepática (Child C) e número de sessões de tratamento endoscópico;
3. O modelo preditivo com a albumina e o número de sessões de LEVE demonstrou boa capacidade discriminativa (AUC 0,801) da ocorrência de sangramento por úlcera após LEVE.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Amico G, De Franchis R, Group CS. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38(3):599-612.
2. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 1985;5(3):419-24.
3. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut*. 2001;49(5):682-5.
4. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43(1):167-76.
5. de Franchis R, Baveno VF. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2010;53(4):762-8.
6. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA, Pannel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding BaSoH. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(2):202-16.
7. de Franchis R, Faculty BV. 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.
8. Bittencourt PL, Strauss E, Farias AQ, Mattos AA, Lopes EP. VARICEAL BLEEDING: UPDATE OF RECOMMENDATIONS FROM THE BRAZILIAN ASSOCIATION OF HEPATOLOGY. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(4):349-55.
9. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995;22(1):332-54.
10. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of Gastroesophageal varices and variceal Hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922-38.
11. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis*. 1986;6(4):318-31.
12. Varices NIECftSaToE. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988;319(15):983-9.
13. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet*. 1999;353(9147):139-42.
14. Luca A, García-Pagán JC, Bosch J, Feu F, Caballería J, Groszmann RJ, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1284-9.
15. Liao WC, Hou MC, Chang CJ, Lee FY, Lin HC, Lee SD. Potential precipitating factors of esophageal variceal bleeding: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):96-103.
16. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2012;18(11):1166-75.

17. 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(21):2254-61.
18. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2842-8; quiz 1, 9.
19. Schuman BM, Beckman JW, Tedesco FJ, Griffin JW, Assad RT. Complications of endoscopic injection sclerotherapy: a review. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(9):823-30.
20. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362(9):823-32.
21. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37(4):902-8.
22. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*. 2009;50(3):825-33.
23. Tsochatzis EA, Triantos CK, Burroughs AK. Gastrointestinal bleeding: Carvedilol-the best beta-blocker for primary prophylaxis? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(12):692-4.
24. Laine L. Primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: an endoscopic approach. *J Hepatol*. 2010;52(6):944-5.
25. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, Jain AK, Issar SK, Murthy NS. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2888-93.
26. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123(4):280-7.
27. de Franchis R, Dellera A, Fazzini L, Zatelli S, Savojardo V, Primignani M. Evaluation and follow-up of patients with portal hypertension and oesophageal varices: how and when. *Dig Liver Dis*. 2001;33(8):643-6.
28. Mihas AA, Sanyal AJ. Recurrent variceal bleeding despite endoscopic and medical therapy. *Gastroenterology*. 2004;127(2):621-9.
29. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):475-505.
30. de Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):439-55.
31. de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology*. 2005;41(3):572-8.
32. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2005;2(11):526-35.
33. Kumar A, Jha SK, Sharma P, Dubey S, Tyagi P, Sharma BC, et al. Addition of propranolol and isosorbide mononitrate to endoscopic variceal

ligation does not reduce variceal rebleeding incidence. *Gastroenterology*. 2009;137(3):892-901, .e1.

34. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology*. 2000;32(3):461-5.

35. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;35(10):1155-65.

36. Pollo-Flores P, Soldan M, Santos UC, Kunz DG, Mattos DE, da Silva AC, et al. Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial. *Dig Liver Dis*. 2015;47(11):957-63.

37. Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1651-8.

38. SENGSTAKEN RW, BLAKEMORE AH. Balloon tamponade for the control of hemorrhage from esophageal varices. *Ann Surg*. 1950;131(5):781-9.

39. Panés J, Terés J, Bosch J, Rodés J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. *Dig Dis Sci*. 1988;33(4):454-9.

40. Dechêne A, El Fouly AH, Bechmann LP, Jochum C, Saner FH, Gerken G, et al. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents. *Digestion*. 2012;85(3):185-91.

41. Zehetner J, Shamiyeh A, Wayand W, Hubmann R. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc*. 2008;22(10):2149-52.

42. Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: Diagnosis, prevention and management. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(31):5035-50.

43. Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade Vs esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter RCT. *Hepatology*. 2015.

44. Orloff MJ, Isenberg JI, Wheeler HO, Haynes KS, Jinich-Brook H, Rapier R, et al. Liver transplantation in a randomized controlled trial of emergency treatment of acutely bleeding esophageal varices in cirrhosis. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4101-8.

45. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology*. 1996;111(1):138-46.

46. Carlos Garcia-Pagan J, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(25):2370-9.

47. Thabut D, Rudler M, Lebrech D. Early TIPS with covered stents in high-risk patients with cirrhosis presenting with variceal bleeding: are we ready to dive into the deep end of the pool? *J Hepatol*. 2011;55(5):1148-9.

48. Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, Redhead DN, Forbes J, Dillon JF, et al. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology*. 1997;26(5):1115-22.
49. Terés J, Baroni R, Bordas JM, Visa J, Pera C, Rodés J. Randomized trial of portacaval shunt, stapling transection and endoscopic sclerotherapy in uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol*. 1987;4(2):159-67.
50. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1643-51.
51. Hall RJ, Lilly JR, Stiegmann GV. Endoscopic esophageal varix ligation: technique and preliminary results in children. *J Pediatr Surg*. 1988;23(12):1222-3.
52. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med*. 1992;326(23):1527-32.
53. Polski JM, Brunt EM, Saeed ZA. Chronology of histological changes after band ligation of esophageal varices in humans. *Endoscopy*. 2001;33(5):443-7.
54. Villanueva C, Colomo A, Aracil C, Guarner C. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(2):261-78.
55. Bolognesi M, Balducci G ea. Complications in the medical treatment of portal hypertension. Proceedings of the third Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Oxford (UK): Blackwell Science; 2000.
56. Sakai P, Maluf Filho F, Melo JM, Ishioka S. Is endoscopic band ligation of esophageal varices contraindicated in Child-Pugh C patients? *Endoscopy*. 1994;26(5):511-2.
57. Luz GO, Maluf-Filho F, Matuguma SE, Hondo FY, Ide E, Melo JM, et al. Comparison between endoscopic sclerotherapy and band ligation for hemostasis of acute variceal bleeding. *World J Gastrointest Endosc*. 2011;3(5):95-100.
58. Tierney A, Toriz BE, Mian S, Brown KE. Interventions and outcomes of treatment of postbanding ulcer hemorrhage after endoscopic band ligation: a single-center case series. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(1):136-40.e1.
59. Van Stiegmann G, Cambre T, Sun JH. A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastrointest Endosc*. 1986;32(3):230-3.
60. Lo GH. The role of endoscopy in secondary prophylaxis of esophageal varices. *Clin Liver Dis*. 2010;14(2):307-23.
61. Young MF, Sanowski RA, Rasche R. Comparison and characterization of ulcerations induced by endoscopic ligation of esophageal varices versus endoscopic sclerotherapy. *Gastrointest Endosc*. 1993;39(2):119-22.
62. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2005;41(3):588-94.
63. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology*. 2001;33(4):802-7.

64. Norberto L, Polese L, Cillo U, Grigoletto F, Burroughs AK, Neri D, et al. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13(9):1272-8.
65. Vanbiervliet G, Giudicelli-Bornard S, Piche T, Berthier F, Gelsi E, Filippi J, et al. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2010;32(2):225-32.
66. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int.* 2014;34(6):844-9.
67. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol.* 2010;53(2):362-71.
68. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, Tuddenham EG, Makris M, Burroughs AK. Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):1994-2000.
69. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology.* 2005;41(3):553-8.
70. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol.* 2007;46(4):727-33.
71. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
72. Xu L, Ji F, Xu QW, Zhang MQ. Risk factors for predicting early variceal rebleeding after endoscopic variceal ligation. *World J Gastroenterol.* 2011;17(28):3347-52.
73. Sinclair M, Vaughan R, Angus PW, Gow PJ, Parker F, Hey P, et al. Risk factors for band-induced ulcer bleeding after prophylactic and therapeutic endoscopic variceal band ligation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(8):928-32.
74. Vieira Da Rocha EC, D'Amico EA, Caldwell SH, Flores Da Rocha TR, Solon Soares E Silva CS, Bomfim VDS, et al. A Prospective Study of Conventional and Expanded Coagulation Indices in Predicting Ulcer Bleeding After Variceal Band Ligation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2009;7(9):988-93.
75. Cho E, Jun CH, Cho SB, Park CH, Kim HS, Choi SK, et al. Endoscopic variceal ligation-induced ulcer bleeding: What are the risk factors and treatment strategies *Medicine (Baltimore).* 2017;96(24):e7157.
76. Hashizume M, Kitano S, Yamaga H, Koyanagi N, Sugimachi K. Endoscopic classification of gastric varices. *Gastrointest Endosc.* 1990;36(3):276-80.

7. ANEXOS

Anexo 1. Aprovação da CAPPEsq

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

PROJETO DE PESQUISA

Título: FATORES DE RISCO PARA SANGRAMENTO APÓS LIGADURA ELÁSTICA DE VARIZES ESOFAGIANAS NA HIPERTENSÃO PORTAL CIRRÓTICA E NÃO CIRRÓTICA: ESTUDO OBSERVACIONAL

Pesquisador Responsável: Alberto Queiroz Farias

Versão: 1

Pesquisador Executante: Ricardo Kawaoka Miyake

CAAE: 33301614.6.0000.0068

Co-autores: Rafael Ximenes de Oliveira, Natalia Sousa Freitas, Betania Rocha, Daniel Ferraz de Campos Mazo, Roque Gabriel Rezende de Lima, Evandro Souza, Danusa de Souza Ramos, Flair Jose Carrilho

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Alberto Queiroz Farias

Instituição: HCFMUSP

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12420

Número do Parecer: 741.953

Data da Relatoria: 06/08/2014

Apresentação do Projeto: Trata-se de um projeto de pesquisa retrospectivo observacional para avaliar os resultados do tratamento endoscópico de todos os pacientes submetidos à ligadura elástica e matriculados no Serviço de Gastroenterologia Clínica do ICHC. Os critérios de inclusão serão: ter sido submetido à endoscopia com ligadura elástica de varizes esofagianas; ter prontuário disponível; idade superior a 18 anos. Os critérios de exclusão serão: pacientes que já estavam em programa regular de escleroterapia ou ligadura elástica ou com varizes erradicadas previamente à inclusão; portadores de TIPS prévio; gestação. As variáveis clínicas, laboratoriais e endoscópicas dos pacientes com e sem sangramento pós ligadura serão comparados e será calculado um escore preditivo do risco de sangramento.

Objetivo da Pesquisa: Determinar os fatores de risco para sangramento por úlcera após ligadura elástica de varizes esofagianas em pacientes com hipertensão portal cirrótica e não cirrótica e estabelecer um escore preditivo de risco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há risco (exceto de sigilo da informação), tratando-se de um projeto retrospectivo observacional baseado na análise dos dados de prontuário.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Benefício científico significativo do projeto de pesquisa proposto. Projeto com desenho adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Dispensa do TCLE. Demais documentos adequados.

Recomendações: Aprovação.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 08 de Agosto de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo 2. Classificação de Child-Pugh: parâmetros avaliados e pontuação correspondente (71)

PONTOS			
	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4
Ascite	Ausente	Leve/ Moderada	Tensa
Bilirrubinas	<2	2-3	>3
Albumina	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Atividade/ Tempo de protrombina	>70% <4 seg	50%-70% 4-6 seg	<50% >6 seg

Child-Pugh A: 5 a 6 pontos

Child-Pugh B: 7 a 9 pontos

Child-Pugh C: maior ou igual a 10 pontos

Anexo 3. Coordenadas da curva ROC para a probabilidade estimada via regressão logística – modelo com componentes do CHILD

Ponto de corte	Sensibilidade	1 - Especificidade	Especificidade
0,00%	100,00%	100,00%	0,00%
0,15%	100,00%	99,80%	0,20%
0,21%	100,00%	99,59%	0,41%
0,24%	100,00%	98,98%	1,02%
0,26%	100,00%	98,78%	1,22%
0,28%	100,00%	98,17%	1,83%
0,29%	100,00%	97,97%	2,03%
0,31%	100,00%	97,76%	2,24%
0,32%	100,00%	97,56%	2,44%
0,34%	100,00%	96,95%	3,05%
0,37%	100,00%	95,93%	4,07%
0,40%	100,00%	95,33%	4,67%
0,41%	100,00%	94,72%	5,28%
0,44%	100,00%	94,31%	5,69%
0,46%	100,00%	94,11%	5,89%
0,49%	100,00%	92,89%	7,11%
0,52%	100,00%	92,28%	7,72%
0,55%	100,00%	92,07%	7,93%
0,57%	100,00%	90,45%	9,55%
0,59%	100,00%	90,24%	9,76%
0,62%	100,00%	89,02%	10,98%
0,66%	100,00%	88,62%	11,38%
0,70%	100,00%	86,38%	13,62%
0,75%	100,00%	83,54%	16,46%
0,79%	100,00%	82,72%	17,28%
0,82%	100,00%	80,69%	19,31%
0,84%	100,00%	80,28%	19,72%
0,89%	100,00%	79,67%	20,33%
0,94%	100,00%	77,85%	22,15%
0,96%	100,00%	77,64%	22,36%
0,97%	95,24%	75,20%	24,80%
1,01%	95,24%	75,00%	25,00%
1,03%	95,24%	74,80%	25,20%
1,07%	95,24%	73,37%	26,63%
1,12%	95,24%	72,56%	27,44%
1,16%	95,24%	70,12%	29,88%
1,21%	95,24%	69,51%	30,49%
1,27%	95,24%	68,29%	31,71%
1,34%	95,24%	65,85%	34,15%
1,36%	95,24%	65,65%	34,35%
1,39%	90,48%	62,80%	37,20%
1,44%	90,48%	62,60%	37,40%
1,46%	90,48%	62,40%	37,60%
1,49%	90,48%	60,77%	39,23%

1,54%	90,48%	60,57%	39,43%
1,60%	90,48%	59,35%	40,65%
1,66%	90,48%	58,33%	41,67%
1,72%	90,48%	57,52%	42,48%
1,78%	90,48%	55,89%	44,11%
1,84%	90,48%	55,69%	44,31%
1,91%	85,71%	54,07%	45,93%
1,98%	85,71%	53,05%	46,95%
2,05%	85,71%	51,42%	48,58%
2,16%	80,95%	50,41%	49,59%
2,27%	80,95%	49,19%	50,81%
2,35%	80,95%	47,36%	52,64%
2,44%	80,95%	47,15%	52,85%
2,53%	80,95%	44,72%	55,28%
2,62%	80,95%	44,51%	55,49%
2,71%	80,95%	42,48%	57,52%
2,81%	80,95%	40,45%	59,55%
2,90%	80,95%	39,63%	60,37%
3,01%	80,95%	36,99%	63,01%
3,11%	80,95%	36,59%	63,41%
3,22%	80,95%	36,18%	63,82%
3,34%	80,95%	34,35%	65,65%
3,46%	80,95%	34,15%	65,85%
3,64%	80,95%	33,13%	66,87%
3,83%	80,95%	32,11%	67,89%
3,97%	80,95%	31,30%	68,70%
4,11%	80,95%	30,28%	69,72%
4,18%	80,95%	30,08%	69,92%
4,25%	76,19%	29,27%	70,73%
4,40%	76,19%	29,07%	70,93%
4,55%	76,19%	27,64%	72,36%
4,63%	76,19%	27,44%	72,56%
4,71%	76,19%	25,41%	74,59%
4,87%	76,19%	25,20%	74,80%
4,96%	76,19%	25,00%	75,00%
5,04%	76,19%	23,37%	76,63%
5,22%	76,19%	22,76%	77,24%
5,40%	76,19%	21,54%	78,46%
5,49%	76,19%	21,34%	78,66%
5,59%	76,19%	19,92%	80,08%
5,78%	66,67%	19,31%	80,69%
6,08%	66,67%	18,09%	81,91%
6,39%	66,67%	16,46%	83,54%
6,61%	66,67%	14,63%	85,37%
6,84%	66,67%	14,02%	85,98%
7,07%	66,67%	12,80%	87,20%
7,31%	61,90%	12,80%	87,20%
7,55%	61,90%	11,99%	88,01%
7,81%	57,14%	11,38%	88,62%

8,07%	47,62%	10,98%	89,02%
8,20%	47,62%	10,77%	89,23%
8,48%	42,86%	10,16%	89,84%
8,91%	38,10%	9,96%	90,04%
9,20%	38,10%	8,54%	91,46%
9,50%	38,10%	8,33%	91,67%
9,65%	38,10%	8,13%	91,87%
9,82%	33,33%	7,72%	92,28%
10,14%	33,33%	7,52%	92,48%
10,47%	28,57%	7,52%	92,48%
10,64%	28,57%	7,32%	92,68%
10,99%	23,81%	6,10%	93,90%
11,52%	23,81%	5,89%	94,11%
11,89%	23,81%	5,69%	94,31%
12,27%	23,81%	5,49%	94,51%
12,66%	23,81%	5,28%	94,72%
13,07%	23,81%	5,08%	94,92%
13,70%	23,81%	4,67%	95,33%
14,35%	19,05%	4,27%	95,73%
14,79%	19,05%	4,07%	95,93%
15,24%	19,05%	3,66%	96,34%
15,71%	14,29%	3,66%	96,34%
16,20%	14,29%	3,46%	96,54%
16,69%	14,29%	3,25%	96,75%
16,94%	14,29%	3,05%	96,95%
17,20%	14,29%	2,85%	97,15%
17,71%	9,52%	2,85%	97,15%
18,52%	9,52%	2,64%	97,36%
19,92%	9,52%	2,44%	97,56%
21,38%	9,52%	2,24%	97,76%
22,29%	9,52%	2,03%	97,97%
23,25%	9,52%	1,83%	98,17%
24,21%	4,76%	1,42%	98,58%
24,86%	4,76%	1,22%	98,78%
26,23%	4,76%	1,02%	98,98%
27,29%	4,76%	0,81%	99,19%
28,02%	4,76%	0,61%	99,39%
29,08%	4,76%	0,41%	99,59%
31,39%	4,76%	0,20%	99,80%
36,24%	4,76%	0,00%	100,00%
100,00%	0,00%	0,00%	100,00%

N=513

Anexo 4. Coordenadas da curva ROC para a probabilidade estimada via regressão logística – modelo com CHILD

Ponto de corte	Sensibilidade	1 - Especificidade	Especificidade
0,00%	100,00%	100,00%	0,00%
1,75%	95,24%	81,50%	18,50%
2,19%	85,71%	66,46%	33,54%
2,73%	76,19%	52,64%	47,36%
3,08%	71,43%	47,15%	52,85%
3,46%	66,67%	35,57%	64,43%
3,84%	66,67%	33,74%	66,26%
4,30%	57,14%	23,98%	76,02%
4,77%	57,14%	22,76%	77,24%
5,33%	52,38%	16,67%	83,33%
5,91%	47,62%	15,65%	84,35%
6,72%	38,10%	12,40%	87,60%
8,14%	33,33%	11,79%	88,21%
9,00%	33,33%	11,59%	88,41%
9,44%	33,33%	11,38%	88,62%
10,47%	23,81%	5,89%	94,11%
11,56%	23,81%	5,69%	94,31%
12,79%	14,29%	2,85%	97,15%
14,09%	14,29%	2,64%	97,36%
15,28%	9,52%	1,42%	98,58%
16,80%	9,52%	1,22%	98,78%
19,29%	0,00%	0,41%	99,59%
26,62%	0,00%	0,20%	99,80%
100,00%	0,00%	0,00%	100,00%

N=513

Anexo 4 – Medidas-resumo das acurácias via *Bootstrap* por modelo

	Média	Mínimo	P2.5	P5	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	P95	P97.5	Máximo	Desvio Padrão
Modelo I											
Sensibilidade (%)	77,35	33,33	53,60	60,00	71,43	78,26	84,00	90,48	94,27	100,00	9,71
Especificidade (%)	71,93	48,02	56,97	60,01	67,48	72,05	76,75	83,88	86,64	94,86	7,38
Acurácia Global¹ (%)	72,23	49,12	57,80	60,82	67,84	72,51	76,80	83,62	86,35	94,35	7,03
Valor Preditivo											
Positivo	10,59	5,97	7,13	7,51	9,24	10,40	11,82	13,97	14,79	21,00	2,03
Negativo	98,70	95,87	97,22	97,66	98,42	98,78	99,10	99,51	99,73	100,00	0,59
Razão de Verossimilhança											
Positivo	2,96	1,28	1,59	1,83	2,37	2,77	3,36	4,78	5,31	11,12	0,96
Negativo	0,32	0,00	0,07	0,13	0,23	0,31	0,40	0,57	0,62	0,73	0,13
Área sob a curva ROC	80,56	66,35	69,82	71,86	77,24	80,49	84,08	87,93	90,36	97,30	4,98
Modelo II											
Sensibilidade (%)	61,40	0,00	28,57	33,33	52,63	62,73	72,22	82,34	85,00	100,00	14,74
Especificidade (%)	72,07	1,03	46,71	52,38	63,29	74,82	82,74	88,71	89,56	98,81	12,90
Acurácia Global¹ (%)	71,78	6,43	47,69	53,41	63,60	74,27	81,63	87,33	88,11	97,08	12,00
Valor Preditivo											
Positivo	9,14	0,00	5,08	5,56	7,29	8,79	10,47	14,44	15,15	20,83	2,65
Negativo	97,87	95,43	96,42	96,67	97,44	97,90	98,35	98,88	99,05	100,00	0,67
Razão de Verossimilhança											
Positivo	2,51	0,00	1,26	1,38	1,78	2,28	3,02	4,41	4,80	8,03	0,96
Negativo	0,53	0,00	0,25	0,27	0,42	0,52	0,63	0,78	0,85	1,01	0,15
Área sob a curva ROC	72,79	53,07	61,04	63,65	69,27	72,74	76,58	81,27	82,43	87,83	5,49

Anexo 5 – Razões de chance IC 95% - Padrão referência

	Razão de Chances Bruto (IC95%)	p
Plaquetas - inadequado (ref.= adequado)	0,36 (0,05 - 2,71)	0,320
Albumina - inadequado (ref.= adequado)	6,94 (2,3 - 20,92)	0,001
INR - inadequado (ref.= adequado)	1,60 (0,57 - 4,50)	0,369
Bilirrubina - inadequado (ref.= adequado)	1,84 (0,70 - 4,88)	0,218