

**Gustavo de Oliveira Luz**

**Comparação da esclerose endoscópica com a  
ligadura elástica para o tratamento da fase aguda  
da hemorragia por ruptura de varizes de esôfago**

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

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

São Paulo  
2008

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Luz, Gustavo de Oliveira

Comparação da esclerose endoscópica com a ligadura elástica para o tratamento da fase aguda da hemorragia por ruptura de varizes de esôfago / Gustavo de Oliveira Luz. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Fauze Maluf Filho.

Descritores: 1.Hipertensão portal 2.Hemorragia 3.Varizes esofágicas e gástricas/terapia 4.Endoscopia gastrointestinal 5.Ligadura 6.Escleroterapia

USP/FM/SBD-143/08

**Dedicatória**

---

A minha querida Cintia, companheira indispensável em todos os momentos, com amor lhe dedico este trabalho.

À minha querida mãe, Silvia, pelo amor, dedicação, ensinamentos e força em todos os momentos.

Ao meu querido pai, Guy, grande exemplo da minha vida.

Aos meus queridos irmãos, sobrinhos e cunhados sempre presentes e incentivadores.

Aos meus tios, Ângela e Misael, pelo carinho e incentivo.

À tio Crésio e tia Belita pelo apoio e carinho.

## **Agradecimentos**

---

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fauze Maluf-Filho, a quem tenho profundo respeito e admiração pelo profissional, pela pessoa que representa e pela dedicação acadêmica e a quem agradeço o apoio e o aprendizado que me proporcionou.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, todo meu agradecimento pelos ensinamentos, apoio e oportunidades.

Ao Dr. Shinichi Ishioka, grande mestre, responsável pelo crescimento e desenvolvimento deste serviço de endoscopia.

Ao Dr. Sérgio Matuguma, amigo e grande colaborador deste trabalho.

.Ao Dr. Edson Ide pelo incentivo e colaboração fundamental no meu aprendizado.

Aos Drs. Spencer Cheng, Jeane Melo, Sônia Nádia Fylyk e Fábio Hondo pela amizade, contribuição neste trabalho e colaboração a minha formação.

Aos médicos assistentes do serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Drs. Adriana Safatle-Ribeiro, Dalton Marques Chaves, Eduardo Guimarães H. de Moura, Elisa R. Baba, Eunice Komo Chiba, Everson Artifon, Koshiti Hondo, Renato Baracat, Rogério Kuga, Sérgio Miyajima, Sérgio Ueda, Sebastião D´ Antonio e Toshiro Tomishige pela colaboração valiosa a minha formação.

Ao Dr. Thiago Ferreira de Souza amigo e colaborador deste trabalho.

Aos Drs. Luciana Okamura, Edson Gorogi, Tomazo Franzini, Kendi Yamazaki colegas e colaboradores deste trabalho.

Ao Dr. Carlos Furuya agradeço a contribuição para a finalização deste trabalho.

Aos Drs. Fernanda Teani, Giordano Nappi, Márcio H. Ribeiro, meu agradecimento pela ajuda na elaboração deste trabalho.

À enfermeira Graça pela atenção e disponibilidade de sempre

A todos funcionários do serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Maria José, Suzi, Rozana e Adilson.

À Dêmerson Polli pela análise estatística deste trabalho.

À Maria Helena Afonso, agradeço o apoio para realização deste trabalho.

Aos pacientes, agradeço a participação, espero poder ajudar com a realização deste trabalho.

**Epígrafe**

---





## **Sumário**

---

## **Listas**

## **Resumo**

## **Summary**

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	6
3. MÉTODOS .....	8
3.1 Ética.....	9
3.2 Critérios de inclusão .....	10
3.3 Preparo para endoscopia digestiva .....	10
3.4 Técnica endoscópica .....	11
3.4.1 Esclerose endoscópica.....	12
3.4.2 Ligadura elástica .....	13
3.5 Recidiva da hemorragia digestiva.....	14
3.6 Seguimento dos pacientes .....	14
3.7 Metodologia estatística .....	15
4. CASUÍSTICA.....	16
4.1 Idade.....	17
4.2 Sexo .....	17
4.3 Diagnóstico etiológico da hipertensão portal .....	18
4.4 Classificação de Child-Pugh.....	19
4.5 Doenças concomitantes à hipertensão portal.....	19
4.6 Hemorragia primária x hemorragia secundária.....	20
4.7 Intensidade da hemorragia digestiva .....	20
4.8 Hemoglobinemia à admissão .....	22

4.9	Calibre das varizes .....	22
4.10	Sinais da cor vermelhas nas varizes esofágicas .....	23
4.11	Critérios endoscópicos de sangramento varicoso .....	24
4.12	Número de bandas aplicadas .....	26
4.13	Volume total injetado da substância esclerosante .....	27
4.14	Uso prévio de balão esofágico .....	28
5.	RESULTADOS .....	29
5.1	Resultado do tratamento endoscópico .....	31
5.1.1	Falha no controle do sangramento (até 5 dias) .....	31
5.1.2	Recidiva hemorrágica precoce (5 dias a 6 semanas) .....	33
5.2	Complicações .....	35
5.3	Mortalidade .....	35
6.	DISCUSSÃO .....	39
7.	CONCLUSÕES .....	46
8.	ANEXOS .....	48
	Anexo A – Definição de falha, segundo Baveno IV .....	49
	Anexo B – Classificação de Child-Pugh .....	50
9.	REFERÊNCIAS .....	51

**Listas**

---

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1.</b>	Características demográficas e a etiologia da hipertensão portal.....	18
<b>Tabela 2.</b>	Classificação de Child-Pugh .....	19
<b>Tabela 3.</b>	Hemorragia primária x hemorragia secundária.....	20
<b>Tabela 4.</b>	Intensidade da hemorragia digestiva .....	21
<b>Tabela 5.</b>	Valores médios das taxas de hemoglobinemia à admissão dos pacientes.....	22
<b>Tabela 6.</b>	Distribuição dos pacientes quanto à presença das manchas vermelhas .....	24
<b>Tabela 7.</b>	Crítérios endoscópicos de sangramento varicoso.....	26
<b>Tabela 8.</b>	Índice de sucesso, ressangramento e óbitos até 5 dias .....	31
<b>Tabela 9.</b>	Índice de sucesso, ressangramento e mortalidade entre pacientes Child-Pugh C em 5 dias.....	32
<b>Tabela 10.</b>	Comparativo de sucesso, ressangramento e óbitos de 5 dias até 6 semanas.....	34
<b>Tabela 11.</b>	Taxa de mortalidade por período .....	35
<b>Tabela 12.</b>	Taxa de sangramento ativo e mortalidade em 6 semanas .....	37
<b>Tabela 13.</b>	Índice de sucesso, ressangramento e óbitos até 5 dias, excluindo-se pacientes esquistossomóticos .....	37
<b>Tabela 14.</b>	Taxa de mortalidade por período, excluindo pacientes esquistossomóticos .....	38

## Lista de gráficos

<b>Gráfico 1.</b>	Distribuição dos pacientes quanto ao calibre das varizes.....	23
<b>Gráfico 2.</b>	Gráfico comparativo de sucesso, ressangramento e óbitos até 5 dias .....	31
<b>Gráfico 3.</b>	Índice de sucesso, ressangramento e mortalidade entre pacientes Child-Pugh C em 5 dias.....	32
<b>Gráfico 4.</b>	Índice de sucesso, ressangramento e óbitos de 5 dias até 6 semanas .....	34
<b>Gráfico 5.</b>	Taxa de mortalidade por período .....	36
<b>Gráfico 6.</b>	Causas de óbitos entre os grupos .....	36

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Cateter de esclerose endoscópica / oleato de etanolamina.....	12
<b>Figura 2.</b> Dispositivo de ligadura elástica .....	13
<b>Figura 3.</b> Tampão fibrino plaquetário .....	25
<b>Figura 4.</b> Sangramento ativo .....	25
<b>Figura 5.</b> Sangue no estômago e presença de varizes sem ponto de ruptura visível.....	25
<b>Figura 6.</b> Aspecto final após liberação dos anéis elásticos .....	27
<b>Figura 7.</b> Injeção do oleato de etanolamina .....	27
<b>Figura 8.</b> Distribuição da casuística .....	30



## Lista de Abreviaturas

Col.	Colaborador (es)
Et al.	E outros

## Lista de Siglas

ABRI	<i>Adjusted blood requirement index</i>
ANVISA:	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST:	Aspartato Transaminase
EE:	Esclerose Endoscópica
FDA:	Food and Drug Administration
FMUSP:	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDA:	Hemorragia Digestiva Alta
HIV:	Vírus da Imunodeficiência Humana
HVPG:	<i>Hepatic Venous-pressure Gradient</i>
LE:	Ligadura Elástica
PS:	Pronto-Socorro
TIPS:	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>

## Lista de Símbolos

cm	centímetro
g/dl	grama por decilitro
h	hora
IV	intravenoso
l/min	litro por minuto
mcg/kg	micrograma por quilo
mg	miligramas
mg/kg	miligramas por quilo
ml	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercurio

**Resumo**

---

Luz GO. *Comparação da esclerose endoscópica com a ligadura elástica para tratamento da fase aguda da hemorragia provocada pela ruptura das varizes de esôfago* (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 55p.

Embora esteja comprovada a superioridade da ligadura elástica sobre a esclerose endoscópica na profilaxia secundária da hemorragia varicosa, ainda há discussão se esta vantagem também é observada no tratamento da fase aguda do sangramento. O presente estudo tem como objetivo comparar os resultados da ligadura elástica com a esclerose endoscópica em pacientes admitidos no Pronto-Socorro (PS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) por hemorragia digestiva alta provocada por ruptura de varizes de esôfago. Trata-se de estudo unicêntrico, prospectivo, com alocação aleatória dos pacientes sem *crossover*. A fim de se detectar diferença de 20% entre a capacidade de hemostasia de cada um dos métodos, cada grupo deveria ser constituído por 260 pacientes, considerando poder estatístico de 80% e nível de significância inferior a 5%. Após diagnóstico endoscópico de ruptura de varizes de esôfago, foi realizado sorteio para inclusão dos pacientes em dois grupos: esclerose endoscópica (EE) x ligadura elástica (LE). A esclerose foi realizada através da injeção intravascular de oleato de etanolamina a 3%, em alíquotas de 5ml, acima e abaixo do ponto de ruptura, respeitando o valor máximo por sessão de 20ml. No grupo LE, procurou-se ligar a variz sobre o ponto de ruptura. Se isto não foi possível, procurou-se ligar todo o tecido varicoso dos 3cm finais do esôfago. Foi utilizado o kit de ligadura MBL-6 e cateter VINF 23 (Cook, E. Tamussino). As variáveis estudadas foram: a taxa de hemostasia inicial (até 5 dias), recidiva hemorrágica precoce (5 dias a 6 semanas), complicações e mortalidade. De maio de 2005 a maio de 2007, foram admitidos, no PS do HCFMUSP, 480 pacientes com hemorragia digestiva alta (HDA) provocada por hemorragia varicosa esofágica. Destes, 380 foram excluídos pelos seguintes motivos: mais de um tratamento prévio com ligadura ou esclerose (n=180), não randomização (n=85), uso de outra técnica hemostática como adesivo tissular de cianoacrilato (n=62) ou tratamento clínico incompleto no momento do exame endoscópico (n=53). Cem pacientes, 50 no grupo EE e 50 no LE foram incluídos no estudo. Destes, 72 eram homens e 28 mulheres, média de idade 52 anos. Os grupos se mostraram homogêneos quanto ao sexo, idade, Child-Pugh, hemoglobinemia à admissão, presença de choque hipovolêmico e calibre das varizes. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes

entre os grupos com relação ao controle inicial do sangramento (5 dias), ressangramento precoce (5 dias a 6 semanas), complicações e mortalidade (9 no grupo EE e 10 no grupo LE). Ao final de 6 semanas, 36 (80%) pacientes no grupo esclerose e 33 (77%) no grupo ligadura elástica estavam vivos e sem sinais de sangramento. Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a classificação de Child-Pugh e mortalidade ( $p < 0,001$ ), que foi de 16% nos graus A ou B e 84% nos pacientes Child-Pugh C. Os resultados obtidos com esta casuística limitada sugerem que EE e a LE são igualmente eficazes no controle da hemorragia varicosa aguda.

Descritores: 1.Hipertensão portal 2.Hemorragia 3.Varizes esofágicas  
4.Endoscopia gastrointestinal 5.Ligadura 6.Escleroterapia

**Summary**

---

Luz GO. *Comparison of endoscopic sclerosis with endoscopic band ligation for hemostasis of acute hemorrhage elicited by rupture of esophageal varices* (dissertation). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 55p.

Despite the superiority of banding over endoscopic sclerosis for secondary prophylaxis of variceal bleeding, there is still debate if this advantage is also observed for the acute bleeding setting. The study aims to compare band ligation (BL) with endoscopic sclerosis (SCL) in patients admitted to the emergency unit for rupture of esophageal varices. Prospective study carried out in a single center, with random allocation of the patients without crossover. In order to detect a 20% difference between the results of each method, each group should consist of 260 patients, considering an 80% statistical power and level of significance less than 5%. After an endoscopic diagnosis of rupture of esophageal varices, the patients were randomly allocated in two groups: SCL and BL. Sclerosis was performed by ethanolamine oleate intravascular injection, above and below the rupture point (maximum volume of 20 ml). In the BL group, banding was attempted at the point of rupture followed by ligation of the whole variceal tissue of the distal esophagus. Six-shooter® and VINF23® catheter (Cook, W. Salem, USA) were employed. Studied variables were initial failure in control bleeding (5 days), early rebleeding rates (5 days to 6 weeks), complications and mortality. From May 2005 to May 2007, 480 patients with an episode of variceal bleeding were admitted to the emergency room. From them, 380 were excluded because more than one previous treatment with SCL or BL (n=180), non-randomization (n=85), the use of another hemostatic technique such as cyanoacrylate tissular adhesive (n=62) and incomplete clinical treatment (n=53). One hundred patients, 50 in the SCL and 50 in the BL group were included in the study (72 male, 28 female, mean age 52 years). No differences between the groups were detected regarding gender, age, Child-Pugh status, the presence of shock at admission, mean hemoglobin levels and varices size. No statistically significant differences were found between the groups regarding control bleeding (5 days) and early rebleeding rates (5 days to 6 weeks), complications and mortality (9 in the SCL vs. 10 in the BL group). By the end of 6 weeks 36 (80%) patients in the SCL group and 33 (77%) in the EBL group were alive and free of bleeding. A statistically significant association was found between Child-Pugh status and mortality ( $p < 0,001$ ), which was 16% for A and B grades and 84% for grade C patients. The results obtained with this limited number of patients suggest that SCL and BL are equally efficient in the control of acute variceal bleeding.

Descriptors: 1.Hypertension portal 2.Hemorrhage 3.Esophageal varices 4.Gastrointestinal endoscopy 5.Ligation 6.Sclerotherapy



## **1. INTRODUÇÃO**

---

A hipertensão portal é a base fisiopatológica para a formação das varizes de esôfago, que estão presentes, no momento do diagnóstico de cirrose, em 30-40% dos pacientes compensados, e em, cerca de 60% dos pacientes descompensados (ascite e/ou hemorragia digestiva varicosa)<sup>1,2</sup>. Hemorragia varicosa ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes cirróticos, com mortalidade de até 50% nas primeiras 6 semanas após o primeiro episódio, e de 30% nos sangramentos subseqüentes<sup>3</sup>. Ruptura das varizes esofágicas representa 70% de todas as causas de sangramento nos pacientes com hipertensão portal<sup>4</sup>. Cerca de 60% dos pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio de sangramento, se não tratados, ressangrarão<sup>5</sup>.

O tratamento inicial da hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes de esôfago baseia-se na proteção das vias aéreas, na reposição volêmica com uso de soluções cristalóides ou colóides, drogas vasoativas e antibioticoprofilaxia. A proteção das vias aéreas tem por objetivo prevenir o risco de aspiração pulmonar, principalmente naqueles com alteração do nível de consciência devido à encefalopatia hepática. A entubação orotraqueal deve ser considerada também nos pacientes com hemorragia maciça. Reposição volêmica deve ser iniciada de imediato para prevenir complicações como choque hipovolêmico e insuficiência renal. A transfusão de concentrados de hemácias objetiva manter o hematócrito entre 25% e 30%,

com taxa de hemoglobina de 8g/dl. As drogas vasoativas, com mecanismo de ação através da diminuição da pressão portal<sup>6</sup>, devem ser usadas na admissão do paciente com suspeita de sangramento varicoso e mantidas por 2-5 dias. A terlipressina deve ser a droga de escolha, deixando a somatostatina e análogos como segunda opção<sup>7,8</sup>. Antibióticos, como quinolonas e cefalosporinas de 3ª geração, devem ser usados em todos os pacientes por 5-7 dias, pois diminuem o risco de infecção, a taxa de ressangramento e a mortalidade<sup>9,10</sup>. Em seguida, preconiza-se o tratamento endoscópico através do uso da ligadura elástica ou da injeção de substâncias esclerosantes<sup>11</sup>. Estudos clínicos placebos controlados demonstraram que 40-50% dos pacientes apresentam controle espontâneo do sangramento<sup>7,12</sup>. Com os tratamentos atuais, o controle do sangramento aumenta para cerca de 80%<sup>4,12</sup>.

Em 1939, Craaford & Frenckner<sup>13</sup> descreveram a injeção de quinino a 2,5% na luz de varizes esofágicas, através de esofagoscopia rígida, em paciente portadora de trombose de veia porta. Até meados da década de 70, a revisão da literatura demonstra menos de mil pacientes tratados através desta modalidade, sempre considerada alternativa temporária, em face da possibilidade do tratamento cirúrgico da hipertensão portal<sup>14</sup>. A introdução do endoscópio e da agulha injetora flexíveis por Kapp & Buess<sup>15</sup> em 1973 e, o desapontamento com os resultados cirúrgicos imediatos e tardios, foram fatos que contribuíram para a incorporação da escleroterapia endoscópica como método de tratamento das varizes esofágicas hemorrágicas. Em nosso meio, Sakai<sup>16</sup> demonstrou a importância das condições da função hepática

nos resultados obtidos com a escleroterapia endoscópica na interrupção da hemorragia e na prevenção do ressangramento varicoso. Segundo o autor, enquanto o sangramento varicoso foi controlado a longo prazo em quase 95% dos pacientes esquistossomóticos com função hepática preservada, a escleroterapia endoscópica obteve sucesso em menos da metade dos pacientes portadores de cirrose hepática em fase adiantada de sua doença.

A ligadura elástica foi utilizada pela primeira vez em 1986 por Stiegmann *et al.*<sup>17</sup> e baseia-se na ligadura dos cordões varicosos do terço distal do esôfago em vários pontos, através da aplicação de anéis elásticos, cujo mecanismo de ação é a oclusão e trombose do vaso. A ligadura elástica do vaso provoca necrose tecidual. Sete a 10 dias mais tarde, há queda da escara, causando ulceração superficial da mucosa que se reepiteliza em 2 semanas. Inicialmente a aplicação era feita elástico por elástico, implicando várias entubações esofágicas. Atualmente há dispositivos que liberam até 10 anéis em uma única passagem do endoscópio.

Apesar de os estudos indicarem a superioridade da ligadura elástica sobre a esclerose endoscópica na profilaxia secundária da hemorragia varicosa, há controvérsias em relação à melhor abordagem do sangramento agudo: ligadura elástica ou esclerose. O consenso internacional sobre hipertensão portal (Baveno IV<sup>18</sup>) recomenda a realização de ligadura elástica como primeira opção de tratamento, deixando a escleroterapia como procedimento de segunda escolha. Segundo alguns estudos, a ligadura apresenta menor índice de complicações e promove aumento da sobrevida<sup>18,19</sup>.

Em recente metanálise, Triantos *et al.*<sup>20</sup> sugerem que a escleroterapia deve permanecer como primeira opção de escolha na vigência do sangramento. Para eles, após o diagnóstico endoscópico de ruptura de varizes do esôfago, a injeção de substâncias esclerosantes pode ser realizada de imediato pela passagem do cateter pelo canal de trabalho do endoscópio, sem necessidade da retirada do aparelho para montagem do sistema, como acontece na ligadura elástica, aumentando o risco de complicações e o tempo do procedimento.

Segundo Boix *et al.*<sup>21</sup>, a grande variação em relação à eficácia e à segurança da esclerose nos trabalhos publicados se deve ao fato de a técnica requerer maior experiência e habilidade, enquanto a ligadura elástica é mais facilmente reproduzível. Em mãos experientes, os resultados são semelhantes àqueles obtidos com a ligadura elástica e, por isso, ela deve permanecer como terapia de primeira escolha.

No nosso meio, a esclerose endoscópica, por ser procedimento de baixo custo, facilidade técnica e eficácia relevante, vem sendo realizada pela maioria dos serviços de endoscopia. Apesar de a esclerose ser técnica amplamente empregada, não há no país estudo comparativo entre essas duas terapias endoscópicas, o que motivou a realização desta pesquisa.

## **2. OBJETIVOS**

---

Comparar os resultados da ligadura elástica com os resultados da esclerose no controle da hemorragia por ruptura de varizes de esôfago, na recidiva hemorrágica e na mortalidade hospitalar.

### **3. MÉTODOS**

---



No período de maio de 2005 a maio de 2007, foram atendidos, no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), 480 pacientes com sangramento por ruptura de varizes de esôfago. Destes, 380 foram excluídos por não aleatorização do tratamento ou por não preencherem os critérios de inclusão. Foram incluídos no protocolo cem pacientes, 50 no grupo esclerose endoscópica (EE) e 50 no grupo ligadura elástica (LE). Foi um estudo unicêntrico, prospectivo, controlado e aleatorizado. A randomização foi realizada através de sorteio de cem envelopes selados, feito por pessoa diversa do pesquisador. A cada paciente selecionado para inclusão no estudo, era aberto um envelope indicando o tratamento a ser realizado. Todas as endoscopias foram realizadas pelos médicos assistentes ou residentes sob supervisão.

### **3.1 Ética**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão Ético-científica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesp da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo de pesquisa n° 389/06) em 4 de novembro de 2005 e 29 e junho de 2006, respectivamente.

### 3.2 Critérios de inclusão

- Paciente > 18 anos.
- Consentimento livre esclarecido assinado pelo paciente ou responsável.
- Sinais clínicos de hemorragia digestiva alta há pelo menos 24h (hematêmese e/ou melena confirmadas).
- Achado endoscópico de hemorragia varicosa: sangramento ativo ou tampão fibrino-plaquetário ou lago mucoso sanguinolento, sem qualquer outra fonte potencial de hemorragia, exceto varizes esofágicas.
- Aleatorização do método.
- Tratamento clínico prévio completo (utilização de drogas vasoativas, uso de antibiótico).
- No máximo, um episódio de sangramento prévio com tratamento endoscópico.

### 3.3 Preparo para endoscopia digestiva

O exame endoscópico foi realizado na unidade de endoscopia ou no leito da unidade de cuidados intensivos, após estabilização hemodinâmica do paciente. Todos os pacientes encaminhados para endoscopia estavam em uso de droga vasoativa (terlipressina - dose 1-4mg *in bolus*, seguida de dose de manutenção - 2mg IV 4/4h por 2 a 5 dias) e antibioticoprofilaxia (cefalosporina de 3° geração ou quinolona). Durante os exames, os pacientes

foram monitorizados com oxímetro de pulso e receberam oxigênio (média 2l/min) via cateter nasal. Na presença de hematêmese volumosa, optou-se, em alguns pacientes, pela proteção das vias aéreas através de entubação oro-traqueal. Em pacientes comatosos, mesmo na ausência de hematêmese volumosa, o exame endoscópico foi realizado após entubação oro-traqueal.

Os doentes receberam anestesia tópica da orofaringe com cloridrato de lidocaína a 10% (dose máxima: 5-7 mg/kg) e sedação através da administração endovenosa de fentanil (dose:1-2 mcg/kg) associado a midazolam (dose de 0,02 mg/kg).

O exame esofagogastroduodenoscópico foi realizado de maneira sistemática em todos os casos, na busca da origem da hemorragia digestiva. Quando a grande quantidade de sangue e coágulos impediram a visualização do fundo e corpo gástrico alto, foi realizada mudança de decúbito do paciente com o objetivo de deslocá-los, facilitando o exame dessas regiões.

### **3.4 Técnica endoscópica**

Os aparelhos endoscópicos utilizados foram esofagogastrofibroscópios e videogastroendoscópios Olympus® (Olympus® – Tóquio – Japan). Após diagnóstico endoscópico de ruptura de varizes de esôfago, foi realizado sorteio para inclusão dos pacientes em dois grupos: esclerose (EE) x ligadura (LE).

### 3.4.1 Esclerose endoscópica

A esclerose foi realizada conforme técnica adotada no serviço de endoscopia do HCFMUSP. Utilizou-se o esclerosante oleato de etanolamina a 5%. Para um total de 6 ml de etanolamina foram adicionados 4ml de glicose a 50%. A solução esclerosante foi injetada intravasal em alíquotas de 5ml, acima e abaixo do ponto de ruptura, respeitando-se o limite de 20ml por sessão. A agulha de esclerose utilizada foi cateter VINF 23 (Cook<sup>®</sup>, E. Tamussino). Quando não se conseguiu identificar o local exato da ruptura esofágica, na vigência ou não de sangramento ativo, realizaram-se injeções intravasais em todos os cordões, na região da transição mucosa esofagogástrica, respeitando-se o volume máximo.



**Figura 1.** Cateter de esclerose endoscópica / oleato de etanolamina

### 3.4.2 Ligadura elástica

Após a aleatorização indicar como tratamento ligadura elástica, o endoscópio foi retirado do paciente para montagem das bandas elásticas. Procurou-se ligar a variz sobre o ponto de ruptura, tratando também os demais cordões com os anéis restantes. Na impossibilidade desse procedimento, todos os cordões varicosos dos 3cm finais do esôfago foram ligados. Foi utilizado sistema de ligadura MBL-6 (Cook<sup>®</sup>, E. Tamussino), contendo seis anéis elásticos.



Figura 2. Dispositivo de ligadura elástica

### **3.5 Recidiva da hemorragia digestiva**

A fim de avaliar a eficácia dos dois tratamentos, os grupos foram comparados quanto a: falha no controle do sangramento (até 5 dias); recidiva hemorrágica precoce (5 dias a 6 semanas), complicações e mortalidade.

As definições de falha e recidiva seguiram os critérios dos Consensos de Baveno II<sup>22</sup>, reiteradas nos Congressos de Baveno III<sup>23</sup> e Baveno IV<sup>18</sup> (Anexo A).

Foram consideradas apenas as complicações locorregionais mais graves que implicaram tratamento cirúrgico ou prolongamento da internação, a saber: hematoma dissecante, disfagia importante, úlcera hemorrágica, perfuração, mediastinite e estenose esofágica.

Mortalidade relacionada ao sangramento foi definida como qualquer óbito ocorrido no período compreendido entre a admissão até 6 semanas<sup>18, 12</sup>.

### **3.6 Seguimento dos pacientes**

Após o tratamento endoscópico, os pacientes foram acompanhados por até 6 semanas através de visita ao leito ou contato telefônico (pacientes com alta hospitalar em menos de 6 semanas) para análise de ressangramento, complicações e mortalidade. A profilaxia secundária com ligadura elástica foi indicada a partir do 14<sup>o</sup> dia do procedimento inicial, sempre que as condições clínicas permitiram.

### **3.7 Metodologia estatística**

Foram aplicados o teste t-Student para comparação de médias para as variáveis com distribuição Normal e o teste Mann-Whitney para comparação de médias das variáveis sem distribuição Normal. Para análise dos dados de contagem (tabelas de contingência) foram usados o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher quando necessário. O nível de significância estatística considerada para os efeitos foi igual a 5% ( $p < 0,05$ ).

## **4. CASUÍSTICA**

---



Os grupos foram avaliados em relação à distribuição por idade e sexo, etiologia da hipertensão portal e classificação de Child-Pugh. Foi também avaliada a presença de co-morbidades, se a hemorragia foi a causa da internação (hemorragia primária) ou a ocorrência da admissão hospitalar foi provocada por outros motivos (hemorragia secundária), intensidade da hemorragia, hemoglobinemia à admissão, calibre das varizes, presença de manchas vermelhas, critérios endoscópicos do sangramento varicoso e número de bandas elásticas aplicadas.

#### **4.1 Idade**

A idade variou de 32 a 94 anos no grupo ligadura, com média de 54 anos, e entre 17 e 77 anos no grupo esclerose, com média de 50 anos.

Comparados pelo Teste *t-Student* conclui-se que os dois grupos são homogêneos em relação à idade ( $p= 0,47$ ).

#### **4.2 Sexo**

Dentre os pacientes do grupo ligadura, 37 (74%) eram do sexo masculino e 13 (26%) do feminino. No grupo esclerose, houve 35 pacientes masculinos (70%) e 15 (30%) femininos.

Utilizando teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), concluiu-se que os grupos foram homogêneos com relação à distribuição dos sexos ( $p= 0,58$ ).

### 4.3 Diagnóstico etiológico da hipertensão portal

No grupo ligadura, 38% dos pacientes receberam o diagnóstico de cirrose alcoólica e 38% tiveram o diagnóstico de cirrose de etiologia viral. No grupo esclerose, 34% tiveram o diagnóstico de cirrose alcoólica e 30% tiveram o diagnóstico de cirrose de etiologia viral (Tabela 1).

Aplicando a Prova de Mann-Whitney, concluiu-se que os dois grupos são semelhantes em relação à etiologia da cirrose ( $p= 0,22$ ).

Na tabela a seguir, são apresentadas as características demográficas e a etiologia da hipertensão portal dos pacientes dos dois grupos:

**Tabela 1.** Características demográficas e a etiologia da hipertensão portal

	<b>Ligadura (n - %)</b>	<b>Esclerose (n - %)</b>	
	<b>n = 50</b>	<b>n = 50</b>	
Média de idade (anos)	54,48	50,24	p1 = 0,47
Sexo (n - %)			
Masculino	37 (74 %)	35 (70 %)	p2 = 0,58
Feminino	13 (26 %)	15 (30 %)	
Etiologia (n - %)			
Álcool	19 (38%)	17 (34%)	
Vírus	19 (38%)	15 (30%)	
Esquistossomose	6 (12%)	11 (22%)	
Cirrose biliar secundária	4 (8%)	3 (6%)	p3 = 0,22
Criptogênica	1 (2%)	2 (4%)	
Cirrose biliar primária	1(2%)	2 (4%)	

p1: Teste t-Student; p2 Teste do  $\chi^2$ ; p3: Prova de Mann-Whitney

#### 4.4 Classificação de Child-Pugh

Para a classificação dos pacientes de ambos os grupos, foram considerados os dados clínicos (ascite e alterações neurológicas) e exames laboratoriais (bilirrubinas totais séricas, albumina sérica e atividade de protrombina) colhidos na data de entrada do estudo (Anexo B).

**Tabela 2.** Classificação de Child-Pugh

CHILD-PUGH	Ligadura (n - %)	Esclerose (n - %)
	n = 50	n = 50
A	2 (4%)	3 (6%)
B	22 (44%)	21 (42%)
C	20 (40%)	15 (30%)
esquistossomose	6 (12%)	11(22%)

p= 0,69

#### 4.5 Doenças concomitantes à hipertensão portal

No grupo ligadura, cinco pacientes (10%) apresentavam *diabetes mellitus*, sendo um (2%) com hipertensão arterial sistêmica concomitante. Dois pacientes (4%) eram soro positivo para vírus da imunodeficiência humana (HIV+). No grupo esclerose, um paciente (2%) era diabético e coronariopata, um (2%), hipertenso, um (2%), hipertenso e diabético, e dois (4 %) ,apresentavam doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

#### 4.6 Hemorragia primária x hemorragia secundária

No grupo ligadura, 46 pacientes (92%) apresentaram hemorragia varicosa primária (procuraram o hospital devido a quadro clínico hemorrágico) e quatro pacientes (8%) apresentaram hemorragia secundária: três estavam internados por descompensação clínica da diabetes e um era soropositivo para HIV e estava internado na unidade de doenças infecto-contagiosas em tratamento de pneumonia.

No grupo esclerose, 47 pacientes (94%) apresentaram hemorragia varicosa primária e três (6%) apresentaram hemorragia varicosa secundária: um deles estava internado na pneumologia por descompensação da DPOC, e os outros dois, internados por descompensação de diabetes.

**Tabela 3.** Hemorragia primária x hemorragia secundária

Hemorragia	Ligadura n = 50	Esclerose n = 50
Primária	46 (92%)	47 (94%)
Secundária	4 (8%)	3 (6%)

p = 0,48

#### 4.7 Intensidade da hemorragia digestiva

A intensidade da hemorragia foi avaliada segundo os critérios de Johnston *et al.*<sup>24</sup> como:

- Leve: sem, ou com discretos sinais e sintomas de repercussão hemodinâmica, apresentando tontura e sudorese fria transitórias, frequência cardíaca inferior a 100 batimentos por minuto, pressão arterial sistólica acima de 100 mmHg e taxa de hemoglobina acima de 10g/dl;
- Moderada: com repercussão hemodinâmica moderada, apresentando tontura e sudorese fria persistentes, frequência cardíaca entre 100 e 120 batimentos por minuto e taxa de hemoglobina entre 8 e 10g/dl;
- Grave: com repercussão hemodinâmica acentuada, apresentando hipotensão postural e/ou síncope, frequência cardíaca acima de 120 batimentos por minuto, pressão arterial sistólica abaixo de 80 mmHg e taxa de hemoglobina abaixo de 8g/dl;

Na tabela abaixo, classifica-se a intensidade da hemorragia de acordo com os critérios de Johnston *et al.*<sup>24</sup>

**Tabela 4.** Intensidade da hemorragia digestiva

<b>Hemorragia</b>	<b>Ligadura</b> <b>n = 50</b>	<b>Esclerose</b> <b>n = 50</b>
Leve	15 (30%)	17 (34%)
Moderada	20 (40%)	19 (38%)
Grave	15 (30%)	14 (28%)

p = 0,32

## 4.8 Hemoglobinemia à admissão

Na tabela abaixo, observam-se os valores médios das taxas de hemoglobinemia à admissão:

**Tabela 5.** Valores médios das taxas de hemoglobinemia à admissão dos pacientes

	<b>Ligadura</b>	<b>Esclerose</b>
	<b>n = 50</b>	<b>n = 50</b>
Média ± dp	8,52 ± 3.25	8.47 ± 2.55
Mínimo – máximo	4,5 – 11,5	4 – 13,3

p = 0,96

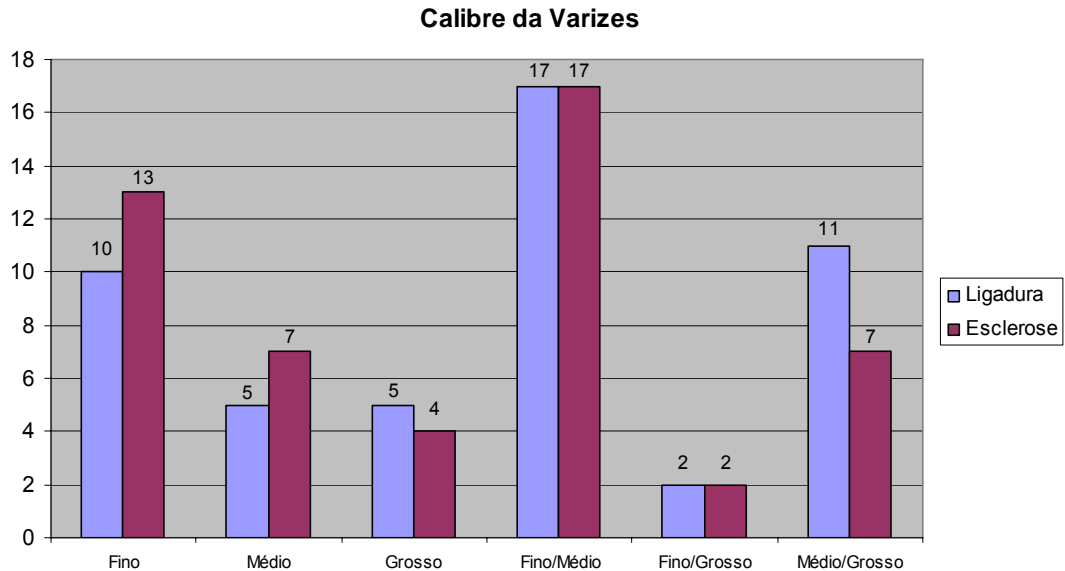
## 4.9 Calibre das varizes

Durante o exame endoscópico, o calibre das varizes do esôfago foi classificado em fino, médio e grosso ou associação desses calibres, conforme descrito pelos médicos executantes. Foi utilizada a classificação de Paquet.<sup>25</sup>, que classifica as varizes em quatro graus:

- grau I (fino) – variz menor que 3mm de diâmetro
- grau II (médio) – variz entre 3mm e 6mm de diâmetro
- grau III (grosso) – variz com mais de 6mm e, em geral, tortuosa
- grau IV – variz com mais de 6mm, tortuosa e com manchas vermelhas na superfície

No gráfico 1 adiante, pode-se observar a distribuição dos pacientes quanto ao calibre das varizes, classificadas durante a hemorragia:

**Gráfico 1.** Distribuição dos pacientes quanto ao calibre das varizes



p=0,48

#### 4.10 Sinais da cor vermelhas nas varizes esofágicas

As manchas vermelhas (*red spots*) sobre os cordões varicosos foram classificadas pelo examinador em presentes ou ausentes.

Na tabela 6, observa-se a distribuição dos pacientes quanto à presença das manchas vermelhas.

**Tabela 6.** Distribuição dos pacientes quanto à presença das manchas vermelhas

	<b>Ligadura</b>	<b>Esclerose</b>
	<b>n = 50</b>	<b>n = 50</b>
Presentes	46 (92%)	43 (86%)
Ausentes	4 (8%)	7 (14%)

p = 0,64

#### 4.11 Critérios endoscópicos de sangramento varicoso

O diagnóstico de ruptura de varizes de esôfago foi aceito em três situações: visualização de sangramento varicoso ativo (“sangramento ativo”), identificação do tampão fibrino plaquetário sobre a ruptura do cordão varicoso (“sinal de sangramento”) e a presença de varizes esofágicas sem ponto de ruptura associado à presença de sangue vivo e coágulos no estômago, desde que ausentes outras lesões potencialmente hemorrágicas ou com estigmas de sangramento recente (“local de ponto de ruptura não identificado – NI”)

Denominou-se “sangramento ativo”, quando se observou: variz rota e hemorragia tipo “jato”; sangramento lento; e quando não se pôde identificar o ponto exato de ruptura, porém a ocorrência de hemorragia ativa era indiscutível. A expressão “sinal de sangramento” ou “estigma” foi utilizada quando se identificou tampão fibrino plaquetário ou coágulo aderido sobre o cordão varicoso roto, associado à presença de sangue vivo ou coágulos recentes na câmara gástrica.

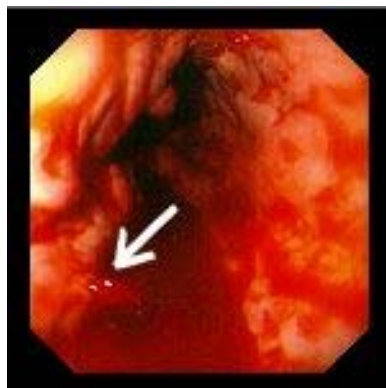


A denominação “local de ruptura varicosa não identificado” (NI) ou “sem estigma” foi utilizada quando, cessado o sangramento ativo, não se identificaram estigmas de ruptura sobre os cordões varicosos. Porém, a presença de sangue vivo ou de coágulos recentes na câmara gástrica, sem outra lesão que pudesse explicá-los, sugeriu a etiologia varicosa do sangramento.

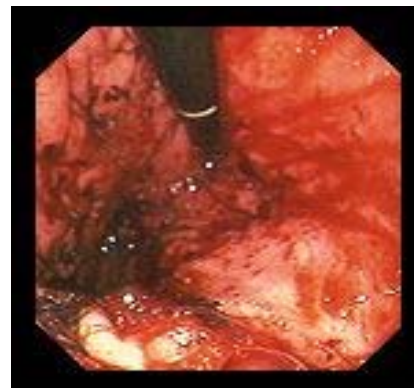
No grupo ligadura, 35 pacientes apresentavam tampão fibrino plaquetário (Figuras 3A e 3B), cinco pacientes apresentavam sangramento ativo (Figura 4), e em 10 pacientes não se observou ponto de ruptura nas varizes (Figura 5).



**Figuras 3A e 3B.** Tampão fibrino plaquetário



**Figura 4.** Sangramento ativo



**Figura 5.** Sangue no estômago e presença de varizes sem ponto de ruptura visível

No grupo esclerose, 34 pacientes apresentavam tampão fibrino plaquetário, nove pacientes apresentavam sangramento ativo, e em sete pacientes não se observou ponto de ruptura nas varizes (Tabela 7).

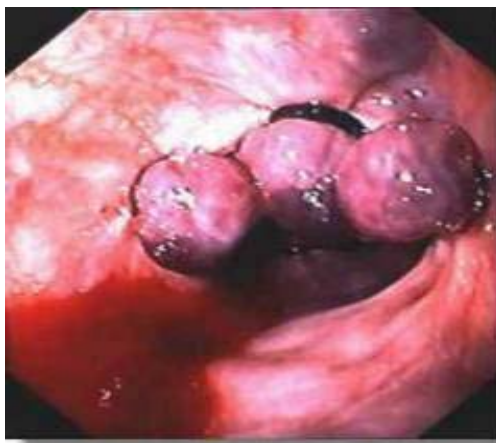
**Tabela 7.** Critérios endoscópicos de sangramento varicoso

	<b>Ligadura</b>	<b>Esclerose</b>
	<b>n = 50</b>	<b>n = 50</b>
Sangramento ativo	5 (10%)	09 (18%)
Tampão fibrino plaquetário	35 (70%)	34 (68%)
Varizes + sangue gástrico	10 (20%)	7 (14%)
Uso prévio de balão	1 (2%)	-

p= 0,43

#### **4.12 Número de bandas aplicadas**

Nos 50 pacientes incluídos no grupo ligadura, 218 anéis elásticos foram aplicados, variando de 1 até 6 por paciente e, em média, 4 anéis por procedimento (Figura 6).



**Figura 6.** Aspecto final após liberação dos anéis elásticos

#### **4.13 Volume total injetado da substância esclerosante**

Não foi avaliado o volume total injetado em cada sessão de escleroterapia (Figura 7).



**Figura 7.** Injeção do oleato de etanolamina

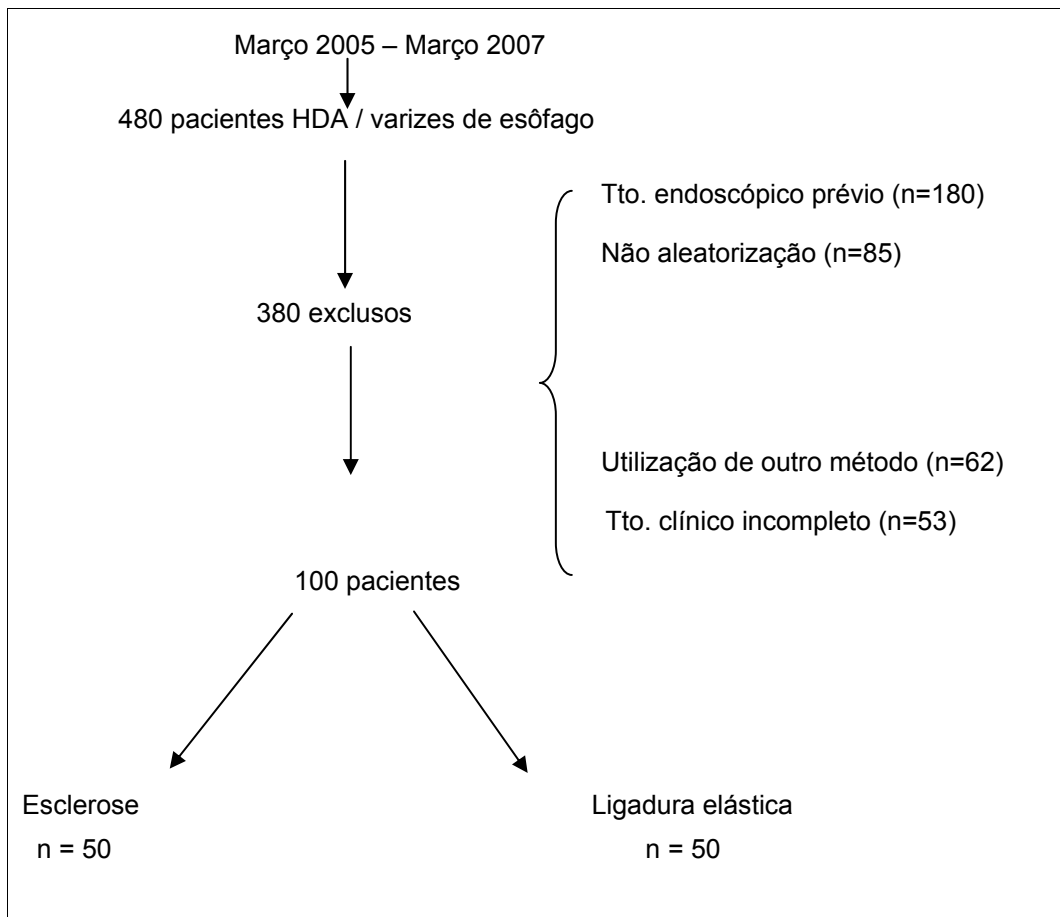
#### **4.14 Uso prévio de balão esofágico**

No presente estudo, apenas um paciente do grupo ligadura fez uso prévio de balão de tamponamento esofágico. Neste paciente, considerou-se como forma de apresentação do sangramento aquela encontrada na endoscopia após a retirada do balão.

## **5. RESULTADOS**

---

De maio de 2005 a maio de 2007, foram atendidos 480 pacientes com sangramento secundário à ruptura por varizes de esôfago. Desses, 380 foram excluídos por diferentes motivos (Figura 8).



**Figura 8.** Distribuição da casuística

Participaram do protocolo 100 pacientes, 50 no grupo esclerose e 50 no grupo ligadura elástica.

## 5.1 Resultado do tratamento endoscópico

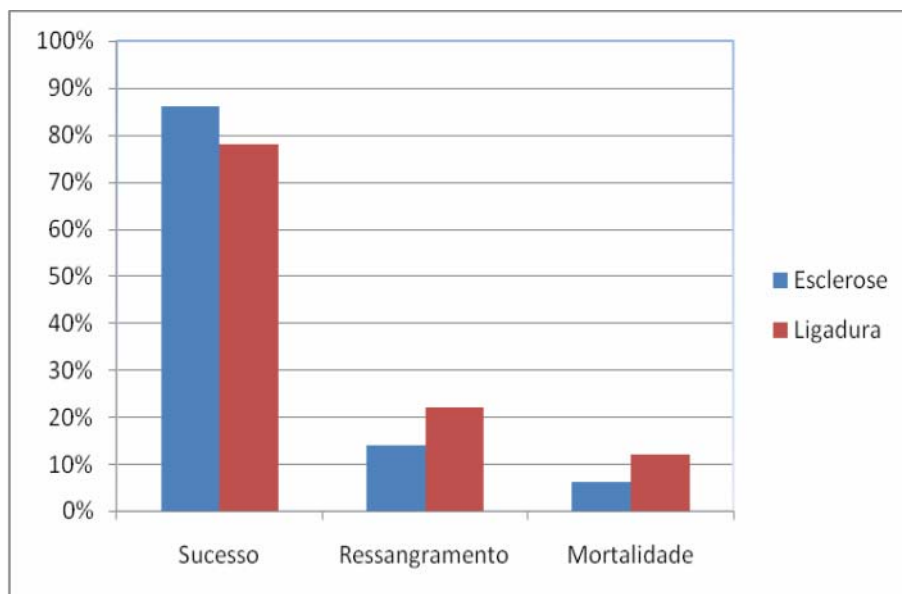
### 5.1.1 Falha no controle do sangramento (até 5 dias)

**Tabela 8.** Índice de sucesso, ressangramento e óbitos até 5 dias

Grupo	Sucesso	Ressangramento	Mortalidade
Esclerose (n=50)	43 (86%)	7 (14%)	3 (6%)
Ligadura (n=50)	39 (78%)	11 (22%)	6 (12%)

p= 0,63

**Gráfico 2.** Gráfico comparativo de sucesso, ressangramento e óbitos até 5 dias



Dos 50 pacientes submetidos à esclerose, sete (14%) ressangraram no período de até 5 dias. No grupo ligadura elástica, 11 pacientes (22%) ressangraram neste mesmo período. Não há significância estatística na falha do controle do sangramento entre os grupos estudados ( $p = 0,30$ ).

Dentre os pacientes que ressangraram no grupo esclerose, um (2%) era portador de esquistossomose, dois (4%) eram cirróticos Child-Pugh B e quatro (8%) Child-Pugh C. Nos pacientes do grupo ligadura, quatro (8%) eram cirróticos Child-Pugh B e sete (14%) Child-Pugh C.

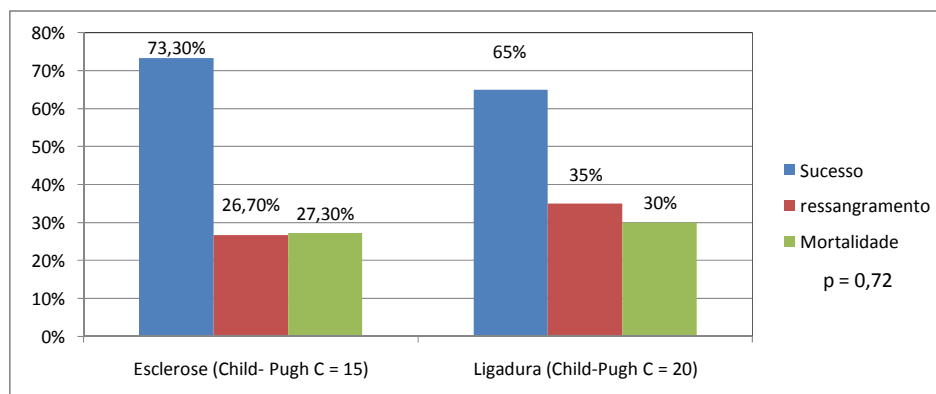
O total de indivíduos que ressangraram em 5 dias foi de 18 pacientes, sendo 11 (61,11%) Child-Pugh C. No grupo esclerose, dos 15 pacientes Child-Pugh C, quatro (26,7%) ressangraram nos 5 primeiros dias e, no grupo ligadura, dos 20 pacientes Child-Pugh C, sete (35%) ressangraram neste período. Pelo Teste Exato de Fisher não se observa diferença com relação à falha para esse subgrupo de pacientes ( $p= 0,72$ ).

**Tabela 9.** Índice de sucesso, ressangramento e mortalidade entre pacientes Child-Pugh C em 5 dias

Grupo	Sucesso	Ressangramento	Mortalidade
Esclerose (Child-Pugh C =15)	7 (73,3%)	4 (26,7%)	3 (27,3%)
Ligadura (Child-Pugh C =20)	13 (65%)	7 (35%)	6 (30%)

$p= 0,72$

**Gráfico 3.** Índice de sucesso, ressangramento e mortalidade entre pacientes Child-Pugh C em 5 dias





Pelo Teste Exato de Fisher, observa-se significância estatística na falha do controle do sangramento nos pacientes Child-Pugh C, comparados aos outros grupos ( $p = 0,014$ ). A chance de um indivíduo Child-Pugh C ressangrar foi 3,74 vezes maior em comparação com os indivíduos Child-Pugh A ou B.

Nos pacientes que falharam no grupo esclerose, em dois (4%) houve falha na hemostasia imediata, necessitando de mudança da técnica para alcançá-la após a realização da esclerose. O primeiro dos pacientes foi controlado através da utilização do cianoacrilato. O segundo foi submetido a tamponamento esofágico, que foi retirado após 18h, tendo sido efetuada nova esclerose com sucesso.

No grupo ligadura elástica, a falha imediata durante o exame ocorreu em quatro pacientes (8%). O primeiro paciente foi tratado com complementação através de esclerose. O segundo recebeu injeção de cianoacrilato. O terceiro foi submetido a tamponamento esofágico e o quarto paciente foi submetido a tamponamento por 12h, injeção de cianoacrilato após retirada do balão, sendo, em seguida, encaminhado para passagem de *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS), evoluindo sem ressangramento até 6 semanas de acompanhamento.

### **5.1.2 Recidiva hemorrágica precoce (5 dias a 6 semanas)**

No período de 5 dias a 6 semanas (ressangramento precoce), foram acompanhados 42 pacientes no grupo esclerose e 37 pacientes no grupo

ligadura. Esses dados são posteriores aos óbitos do período inicial (até 5 dias) e à perda de seguimento de cinco pacientes no grupo esclerose e de sete pacientes no grupo ligadura.

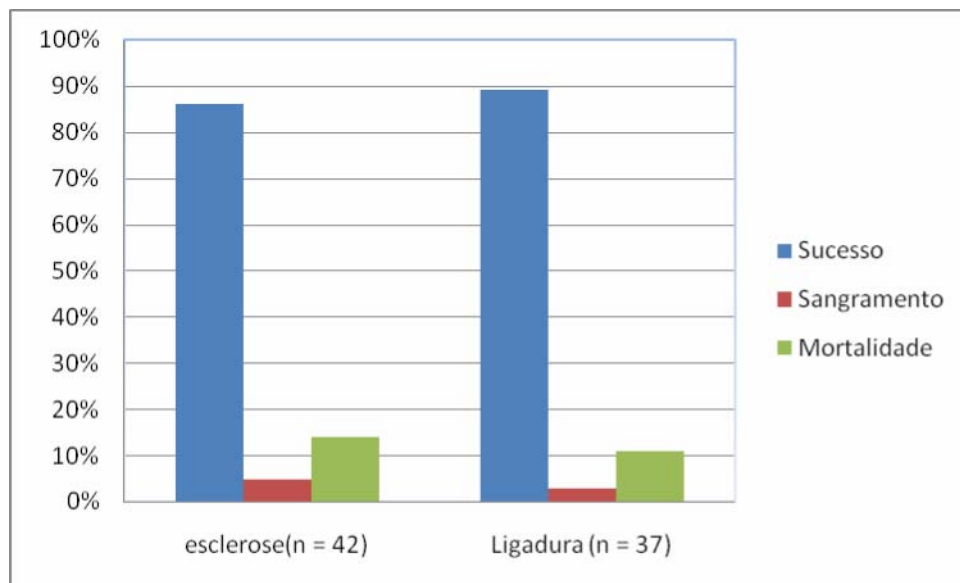
No grupo esclerose, dois pacientes (4,8%) ressangraram após 5 dias, seis (14%) foram a óbito após 5 dias e 36 (86%) sobreviveram até o final do estudo. No grupo ligadura, um paciente (2,7%) ressangrou após 5 dias, quatro (11%) foram a óbito e 33 (89%) sobreviveram até o final do estudo.

**Tabela 10.** Comparativo de sucesso, ressangramento e óbitos de 5 dias até 6 semanas

Grupo	Sucesso	Ressangramento	Mortalidade
Esclerose (n = 42)	36 (86%)	2 (4,8%)	6 (14%)
Ligadura (n = 37)	33 (89%)	1 (2,7%)	4 (11%)

p= 0,58

**Gráfico 4.** Índice de sucesso, ressangramento e óbitos de 5 dias até 6 semanas



## 5.2 Complicações

Não se observaram complicações relevantes.

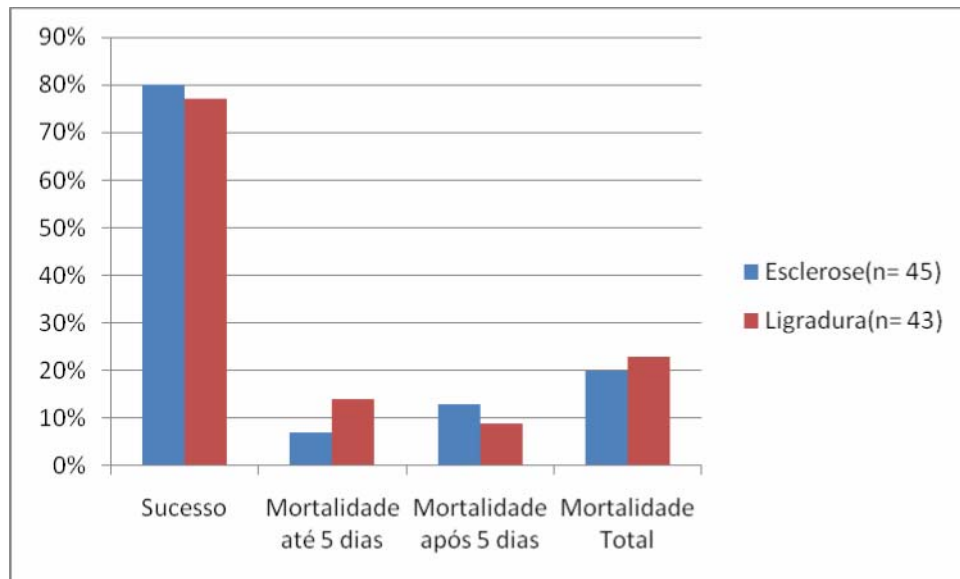
## 5.3 Mortalidade

Houve 19 óbitos (21,6%) dos 88 pacientes incluídos no estudo: nove (20%) no grupo esclerose e 10 (23%) no grupo ligadura elástica, sendo três (16%) Child-Pugh B e 16 (84%) Child-Pugh C ( $p < 0,001$ ). Dos 15 pacientes Child-Pugh C do grupo esclerose, sete (46,6%) foram a óbito no período de 6 semanas. No grupo ligadura, dos 20 pacientes Child-Pugh C, nove foram a óbito em 6 semanas (45%).

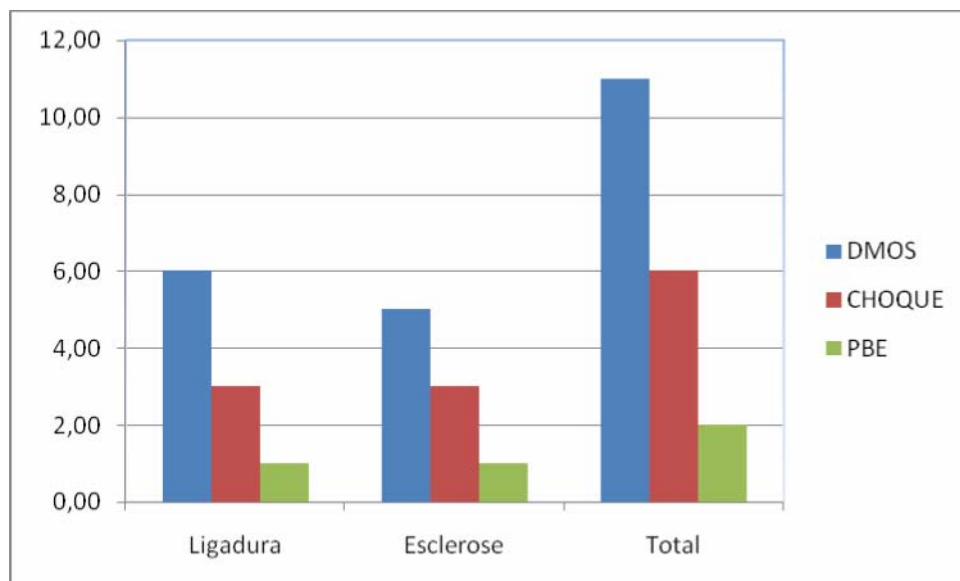
**Tabela 11.** Taxa de mortalidade por período

Grupo	Óbitos por período			Sucesso
	Mortalidade até 5 dias	Mortalidade 5 dias a 6 sem	Mortalidade Total	
Esclerose(n= 45)	3 (7%)	6 (13%)	9 (20%)	36 (80%)
Ligadura(n= 43)	6 (14%)	4 (9%)	10 (23%)	33 (77%)

$p = 0,40$

**Gráfico 5.** Taxa de mortalidade por período

p=0,40

**Gráfico 6.** Causas de óbitos entre os grupos

DMOS: disfunção de múltiplos órgão e sistemas

PBE: peritonite bacteriana espontânea

Dos pacientes que apresentaram sangramento ativo no exame endoscópico (n=15), 10 (66%) eram do grupo esclerose e cinco (34%) do grupo ligadura elástica. Neste subgrupo de pacientes, a mortalidade em 6 semanas foi de 33% (dois pacientes do grupo esclerose e três pacientes no grupo ligadura).

**Tabela 12.** Taxa de sangramento ativo e mortalidade em 6 semanas

Grupo	Sangramento	Mortalidade 6 semanas
Esclerose	10 (66%)	2 (33%)
Ligadura	5 (34%)	3 (33%)

p=0,186

Os resultados também foram analisados com a exclusão dos pacientes esquistossomóticos.

**Tabela 13.** Índice de sucesso, ressangramento e óbitos até 5 dias, excluindo-se pacientes esquistossomóticos

Grupo	Sucesso	Sangramento	Mortalidade 5 dias
Ethamolin (n = 39)	33 (84,6%)	6 (15,4%)	3 (7,7%)
Ligadura (n = 44)	33 (75,0%)	11 (25,0%)	6 (13,6%)

p= 0,41

p=0,49

Não se observa diferença entre os grupos com relação ao ressangramento (Teste Exato de Fisher -  $p = 0,41$ ). Também não há diferença significativa com relação à mortalidade até 5 dias (Teste Exato de Fisher -  $p = 0,49$ ).

**Tabela 14.** Taxa de mortalidade por período, excluindo pacientes esquistossomóticos

<b>Grupo</b>	<b>Sucesso</b>	<b>Mortalidade 5 dias</b>
Ethamolin (n = 39)	8 (20,5%)	5 (12,8%)
Ligadura (n = 44)	10 (22,7%)	4 (9,1%)
	$p=0,99$	$p=0,72$

Excluídos os esquistossomóticos, não há diferenças significativas quanto à mortalidade após 5 dias ( $p = 0,73$ ) e nem quanto à mortalidade no período de 6 semanas ( $p = 0,99$ ).

## **6. DISCUSSÃO**

---

O sangramento provocado pela ruptura de varizes esofágicas é a principal complicação da hipertensão portal e apresenta alta mortalidade. Nas últimas 2 décadas, tem sido observada considerável redução da mortalidade nas primeiras 6 semanas, de 42% no estudo de Graham e Smith<sup>5</sup>, publicado em 1981, para 15-20% nos estudos atuais<sup>4,26,27,28</sup>.

A incidência de ressangramento precoce alcança cerca de 30-40% nas primeiras 6 semanas. O maior risco de ressangramento ocorre nos 5 primeiros dias, atingindo cerca de 40% nesse período, permanecendo alto nas 2 semanas seguintes, declinando lentamente nas 4 semanas ulteriores. Após 6 semanas, o risco de ressangramento retorna ao período que antecedeu à hemorragia aguda.<sup>5</sup> Infecção bacteriana<sup>29</sup>, sangramento ativo durante a endoscopia<sup>4,29</sup>, Child-Pugh Classe C<sup>4,29</sup>, níveis elevados de aspartato transaminase (AST<sup>4</sup>), presença de trombose da veia porta<sup>4</sup> e *hepatic venous-pressure gradient (HVPG) > 20 mmHg*, medido na admissão do paciente<sup>30</sup>, são fatores de risco preditores de falha no controle do sangramento nos primeiros 5 dias.

A melhora dos resultados no tratamento da fase aguda do sangramento varicoso pode ser atribuída ao melhor manejo desses pacientes.

O uso de drogas vasoativas e a antibioticoprofilaxia são atualmente condutas obrigatórias no paciente com sangramento varicoso. O uso de antibióticos reduziu a taxa de infecção de 45 para 14%<sup>10</sup>, a recorrência do



sangramento de 44% para 18%<sup>9</sup> e a mortalidade de 48% para 15%<sup>10</sup>. A terlipressina se mostrou tão efetiva quanto o tratamento endoscópico, com eficácia no controle do sangramento varicoso agudo de 80% dos pacientes nas primeiras 48 h<sup>31</sup>.

Se, por um lado, já existe na literatura recomendação do nível mais elevado para o uso de antibióticos e drogas vasoativas no tratamento do episódio agudo da rotura varicosa<sup>32</sup>, no que se refere ao tratamento endoscópico ainda há discussão quanto ao melhor tratamento a ser empregado: ligadura elástica ou escleroterapia.

A escleroterapia é comprovadamente inferior à ligadura elástica para as profilaxias primária e secundária da hemorragia varicosa devido ao maior número de complicações e ao maior número de sessões para alcançar erradicação das varizes<sup>33,34</sup>. Contudo, o emprego da escleroterapia endoscópica para o controle do sangramento agudo ainda tem se mostrado semelhante à ligadura elástica em alguns estudos<sup>20</sup>.

A ligadura elástica, descrita em 1986 por Stiegmann *et al.*<sup>17</sup>, atua de forma mecânica através do estrangulamento do cordão varicoso, que necrosa levando à queda da escara 7-10 dias mais tarde. A diferença técnica se faz pelo número de bandas (anéis) utilizadas podendo ser aplicadas até 10 no mesmo exame endoscópico. Devido à facilidade da técnica, os resultados são mais reproduzíveis e homogêneos.

Ao contrário da ligadura elástica, a injeção intravaricosa de substância esclerosante foi o primeiro tratamento endoscópico a ser utilizado, quase 50 anos antes<sup>13</sup>. Existe grande variação da técnica de esclerose, o que inclui o

tipo de esclerosante empregado, sua concentração, o volume injetado, o local da injeção (intravascular, paravascular ou combinado), levando a resultados heterogêneos entre as diferentes publicações. Adicionalmente, é técnica que requer experiência e habilidade do endoscopista, mais operador dependente que a ligadura elástica.

Em 2006, Triantos et al.<sup>20</sup> publicaram metanálise, comparando o uso da escleroterapia com a ligadura elástica. Esta publicação envolveu 12 estudos num total de 1.309 pacientes. A eficácia da escleroterapia na hemostasia inicial teve média de 95% (76%-100%) comparado com a média de 97% (86%-100%) no grupo da ligadura elástica. Apesar dos melhores resultados da ligadura elástica no controle do sangramento, não houve diferença na mortalidade, concluindo os autores que, para o controle da hemorragia varicosa aguda, tanto a ligadura elástica como a escleroterapia podem ser empregadas.

Em 2006, Villanueva e col.<sup>35</sup> compararam a escleroterapia com oleato de etanolamina a 5% com a ligadura elástica para o tratamento do sangramento varicoso agudo, envolvendo 179 pacientes (89 no grupo esclerose e 90 no grupo ligadura). Falha terapêutica ocorreu em 24% no grupo esclerose, e em 10% no grupo ligadura elástica (risco relativo: 2,4%), e a taxa de efeitos adversos maiores foi de 13% nos pacientes que receberam esclerose e em 4% nos pacientes do grupo ligadura ( $p=0,04$ ). Apesar da melhor eficácia e segurança da ligadura elástica, a probabilidade de sobrevivência em 6 semanas foi similar nos dois grupos ( $p=0,17$ ), com 19 óbitos (21%) no grupo esclerose e 12 (13%) no grupo ligadura elástica.

No presente estudo, a eficácia da escleroterapia para o controle do sangramento nos primeiros 5 dias foi de 86% e no grupo ligadura elástica foi de 78% ( $p = 0,30$ ). A mortalidade em 6 semanas foi de 20% no grupo esclerose (nove pacientes) e de 23 % no grupo ligadura elástica (10 pacientes), números estes semelhantes aos apresentados na literatura. De fato, os efeitos adversos locais provocados pela escleroterapia, tais como úlcera hemorrágica e perfuração, são mais freqüentemente descritos na literatura<sup>35</sup> do que se observa no presente estudo. Este fato sugere o refinamento da técnica de esclerose empregada no serviço do HCFMUSP. Exemplo deste refinamento é o emprego da solução de esclerosante diluído a 3%, diferentemente de outros estudos<sup>35</sup> que a empregam na apresentação de 5%.

O serviço de endoscopia digestiva do HCFMUSP tem experiência de mais de 30 anos com a utilização da escleroterapia no tratamento das varizes de esôfago. Em 1985, Sakai<sup>36</sup>, em sua tese de doutoramento, demonstrou o benefício da escleroterapia em esquistossomóticos, alcançando 95% de eficácia no controle do sangramento. Cinco anos mais tarde, o mesmo autor descreveu a importância da função hepática nos resultados da técnica de escleroterapia endoscópica<sup>16</sup>. Por outro lado, a ligadura elástica foi introduzida nesse serviço em 2004 para controle do sangramento varicoso agudo. A introdução da técnica de ligadura elástica há menos tempo pode ter favorecido os resultados da escleroterapia.

Algumas falhas metodológicas são encontradas no presente estudo. Para cálculo do tamanho amostral, considerando-se uma diferença de 20% entre os resultados das duas técnicas, um poder estatístico de 80% e um

nível de significância menor que 5%, cada grupo deveria conter cerca de 260 pacientes. Este número é muito além daquele apresentado, com apenas 50 pacientes em cada grupo. Em parte, isto ocorreu devido a 138 pacientes elegíveis não terem sido incluídos, o que é atribuível ao grande número de médicos plantonistas envolvidos com a realização dos exames, em se tratando de serviço universitário. O rigoroso critério de seleção adotado também contribuiu para a redução da casuística, uma vez que se exigiu que todos os pacientes estivessem em uso de antibiótico e de droga vasoativa no momento do exame. Na verdade, o uso destas medicações, após o tratamento endoscópico, não invalidaria sua eficácia. Apesar desta falha metodológica, em se tratando de estudo prospectivo e randomizado, seus resultados servem para a inclusão em futura metanálise sobre o assunto.

No presente estudo, a falha no controle do sangramento e mortalidade foram mais freqüentes em pacientes Child-Pugh C. Dos 18 pacientes que ressangraram nos primeiros 5 dias, 11 (61,1%) eram Child-Pugh C e do total de óbitos no período de 6 semanas (19 pacientes), 16 pacientes (84%) também eram Child-Pugh C. A mortalidade deste subgrupo, ao final de 6 semanas, atingiu 45,7%, sendo 45% no grupo ligadura e 46,6% no grupo escleroterapia.

Em 2001, Maluf-Filho e col.<sup>37</sup>, em estudo comparando o uso da esclerose com oleato de etanolamina com a injeção de n-butil-2-cianoacrilato (Hystoacril<sup>®</sup>) em pacientes cirróticos Child-Pugh C, para o controle do sangramento agudo, mostraram resultados significativamente superiores com o uso do Hystoacril<sup>®</sup>. A hemostasia inicial para o sangramento ativo foi

obtida em 43,75% dos pacientes do grupo esclerose com etanolamina e em todos os pacientes do grupo Hystoacril<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ). A recidiva hemorrágica foi de 50 % no grupo etanolamina e 14,28% no grupo Hystoacril<sup>®</sup> ( $p = 0,05$ ) e a sobrevida nas primeiras 8 semanas foi maior no grupo Hystoacril<sup>®</sup> ( $p = 0,006$ ).

Apesar de seu uso ser recomendado tradicionalmente para pacientes com varizes gástricas<sup>18</sup>, sua utilização em varizes de esôfago em pacientes Child-Pugh C melhora os resultados no controle do sangramento. O Hystoacril<sup>®</sup> é substância que leva à obliteração do vaso sangrante independentemente dos fatores de coagulação. Trata-se de técnica que não se popularizou pelo risco de dano ao endoscópio e, na América do Norte, é substância ainda não aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para este fim e, portanto, não empregada. No Brasil, já teve seu registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Vale, por fim, ressaltar o aspecto econômico do tratamento desta complicação da hipertensão portal. Um dispositivo de ligadura com seis bandas elásticas custa, em média, em valores atuais, 1.000 reais. Uma agulha de esclerose custa cerca de 200 reais, a ela se somando o valor da substância esclerosante, aproximadamente 30 reais. Atuando em meio onde os recursos financeiros destinados à saúde são escassos, a utilização de técnica menos onerosa e de eficácia semelhante é racional.

## **7. CONCLUSÕES**

---

Com base no estudo prospectivo e randomizado de cem pacientes com hipertensão portal, admitidos com hemorragia digestiva alta de origem varicosa, tratados por meio da esclerose endoscópica com oleato de etanolamina (n=50) e ligadura elástica (n=50), conclui-se que:

- 1 - EE e a LE são igualmente eficazes no controle da hemorragia varicosa aguda.
- 2 - O tipo de tratamento endoscópico empregado (EE ou LE) não tem influência na mortalidade.

## **8. ANEXOS**

---



## Anexo A

### Definições de falha, segundo Baveno IV

Tempo zero: é o tempo da admissão hospitalar; neste estudo, consideramos o tempo zero como o tempo da terapêutica endoscópica.

Falha terapia: é o sangramento nas primeiras 120h (5 dias) após o tratamento endoscópico inicial.

Falência: significa necessidade de mudança na terapia ou qualquer dos seguintes critérios:

- Hematêmese após 2h de iniciado o tratamento com droga ou endoscópico. Na minoria dos pacientes em uso de sonda nasogástrica, a aspiração de 100ml de sangue vermelho associado a sinais de instabilidade hemodinâmica ( pressão sistólica < 100 mmHg e/ou pulso > 100 bpm) também significa falência.
- Queda de três pontos na taxa de hemoglobina ou 9% no hematócrito caso não ocorra transfusão sanguínea.
- Morte.
- Se houver transfusão sanguínea, utilizar a seguinte regra:

$$ABRI > 0,75$$

$$ABRI = \text{quantidade de bolsas transfundidas} / (\text{Ht final} - \text{Ht inicial}) + 0,01$$

O hematócrito é mensurado a cada 6h nos primeiros 2 dias e a cada 12h do terceiro ao quinto dia. A transfusão sanguínea objetiva alcançar hematócrito de 24% ou hemoglobina de 8g/dl.

**Anexo B****Classificação de CHILD-PUGH**

	<b>PONTOS</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Bilirrubinas (mg%)	<2	2 a 3	> 3
Albumina (mg%)	> 3,5	2.3-3.5	< 2.8
Atividade de protrombina (%)	> 70	40 a 70	< 40
Ascite	ausente	moderada	tensa
Encefalopatia	ausente	mínimos	moderado a coma

Child-Pugh A      5 a 6 pontos

Child-Pugh B      7 a 9 pontos

Child-Pugh C      > ou igual a 10 pontos

## **9. REFERÊNCIAS**

---

1. Atti E A El, Nevens F, Bogaerts K, Verbeke G, Fevery J. Variceal pressure is a strong predictor of variceal haemorrhage in patients with cirrhosis as well as in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *GUT*. 1999;45:618-21.
2. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254-61.
3. McCormick P A, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *GUT*. 2001; 49 (5):607-8.
4. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38 (3):599-612.
5. Graham D, Smith J. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981; 80 (4):800-9.
6. Blei AT, Groszmann RJ. Vasopressin and vasoconstrictors. In: *the physiology of the intestinal microcirculation*. Raven Press, New York 1984, p 377.
7. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19:475-505.
8. Abraldes JG, Bosch J. The treatment of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41: 312-7.
9. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: A randomized trial. *Hepatology*. 2004;39:746-53.

10. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology*. 1999; 29(6):1655-61.
11. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:1081-91.
12. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Seminars in liver disease*. 2008; 28: 3-25.
13. Craaford C, Frenckner P. New surgical treatment of varices veins of the esophagus. *Acta Otolaryngol*. 1939; 27:422-9.
14. Sivak MV. Esophageal varices. In: SIVAK, M. V. Jr., ed. *Gastroenterologic endoscopy*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1987. p. 342-72.
15. Kapp F, Buess HJ. Osaphaguswandsklerosierungs therapie blutender osopaghusuaringen bei inoperablen patienten. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 1973; 98:2465-9.
16. Sakai, P. *Resultados tardios da esclerose endoscópica de varizes sangrantes do esôfago em pacientes com cirrose hepática e esquistossomose hepato-esplênica* (tese livre-docência). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1991.
17. Stiegmann VG, Cambre T, Sun JH. A new endoscopic elastic band ligating device. *GI Endoscopy* .1986; 32:230-3.
18. de Francis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2005; 43: 167-76.
19. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. *Am College of Physicians*. 1995; 123 :280-7.

20. Triantos CK, Goulis J, Patch D, Papatheodoridis GV, Leandro G, Samonakis D, et al. An evaluation of emergency sclerotherapy of varices in randomized trial: looking the needle in the eye. *Endoscopy*. 2006; 38 (8): 797-807.
21. Boix J, Lorenzo-Zuñiga V, Moreno de Vega V, Domenech E, Gassull MA. Sclerotherapy and esophageal variceal bleeding: time to forget it, or not? *Endoscopy*. 2007; 39: 478.
22. de Franchis R, editor. Portal hypertension II. Proceedings of the second Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. *Oxford: Blackwell Science*; 1996.
23. de Franchis R, editor. Portal hypertension III. Proceedings of the III Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. *Oxford: Blackwell Science*; 2001.
24. Johnston SJ, Jones PS, Kylei J, Needhan C. Epidemiology and course of gastrointestinal hemorrhage in North-East-Scotland. *Br. Med. J* 1973; 3:655-60.
25. Paquet KJ, Oberhammer E. Sclerotherapy of bleeding oeseophageal varices by means of endoscopy. *Endoscopy* 1978; 10:7-12.
26. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over past two decadas. *Hepatology*. 2004; 40(3):652-9.
27. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:653-9.
28. Stokkeland K, Brandt L, Ekbohm A, Hultcrantz. Improved prognosis for patient hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology*.2006; 43(3):500-5.
29. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infections is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1998; 27(5):1207-12.

30. Abraides JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garci A-Pagán JC et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol*. 2008; 48(2):229-36.
31. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(1):53-64.
32. 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.
33. VanBuuren H R , Rasch MC, Batenburg PL, Bolwerk CJ, Nicolai JJ, Van Der Werf SD, et al. Endoscopic sclerotherapy compared with no specific treatment for the primary prevention of bleeding from esophageal varices. A randomized controlled multicentre trial. *BMC Gastroenterology*. 2003; 3:22.
34. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005; 2:526-35.
35. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer M, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatology*. 2006; 45:560-7.
36. Sakai P. *Escleroterapia Endoscópica das Varizes Sangrantes do Esôfago em Pacientes Esquistossomóticos* (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1985.
37. Maluf Filho F, Sakai P, Ishioka S, Matuguma S. Endoscopic sclerosis versus cyanoacrylate endoscopic injection for the first episode of variceal bleeding: a prospective, controlled and randomized study in Child-Pugh Class C patients. *Endoscopy*. 2001; 3(5):421-7.