

JOÃO PAULO AGUIAR RIBEIRO

**Resultados do tratamento da hemorragia varicosa esofágica
através da injeção endoscópica de N-2-butil-cianoacrilato
em pacientes cirróticos Child-Pugh C**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf-Filho.

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, João Paulo Aguiar

Resultados do tratamento da hemorragia varicosa esofágica através da injeção endoscópica de N-2-butil-cianoacrilato em pacientes cirróticos Child-Pugh C / João Paulo Aguiar Ribeiro. -- São Paulo, 2014.

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

Orientador: Fauze Maluf-Filho.

Descritores: 1.Hipertensão portal 2.Hemorragia gastrointestinal 3.Varizes esofágicas e gástricas/terapia 4.Endoscopia gastrointestinal 5.Técnicas hemostáticas

USP/FM/DBD-078/14

Dedico esta dissertação às pessoas mais presentes em minha vida: minha amada Cristina, fundamental em todos os momentos, sempre compreendendo e doando, principalmente tempo, que nunca vai voltar. Meu pequeno João, meu maior presente, fruto de muito amor. Minha querida mãe, Yara, pela dedicação à família e generosidade. Meu querido pai, Dr. Batista, pelo exemplo de pai e de médico, sempre ao meu lado. Meus queridos irmãos, Claryanne e Batistinha, sempre presentes e incentivadores. Meus queridos sogros, Ângela e Pedro, pelo constante apoio, direto ou indireto.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor doutor Fauze Maluf-Filho, que acreditou em meu potencial, sempre disposto a ajudar, exemplo de dedicação acadêmica e profissional, expresseo profundo agradecimento pela orientação e apoio incondicionais, que muito elevaram os meus conhecimentos científicos.

Ao professor doutor Paulo Sakai, pelos ensinamentos, apoio e dedicação ao Serviço de Endoscopia.

Ao professor doutor Eduardo Moura, pelo apoio e pela dedicação ao Serviço de Endoscopia.

Ao doutor Sérgio Matuguma, pela colaboração fundamental à realização deste trabalho.

Aos médicos assistentes do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela colaboração valiosa a minha formação e à realização deste trabalho.

Aos colegas residentes do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meu agradecimento pela colaboração para realizar este trabalho.

Ao professor doutor Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, pelo apoio à realização deste trabalho.

Ao professor doutor José Jukemura, todo meu agradecimento pelo incentivo à realização deste trabalho.

Ao professor doutor Paulo Herman, agradeço o apoio para a realização deste trabalho.

A todos os funcionários do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, agradeço pela dedicação e pelo empenho em suas atividades.

Ao setor de estatística do Programa Ciências da Gastroenterologia, pela análise estatística deste trabalho.

A todos os funcionários da secretaria da Pós-Graduação, pela atenção e disponibilidade de sempre.

A Conceição Vasconcelos, agradeço o apoio para a finalização deste trabalho.

Aos pacientes, nosso objetivo maior, para cujo restabelecimento espero contribuir com este trabalho.

*“Seja lá o que você pode fazer, ou
sonhar... comece. A ousadia sempre traz
consigo genialidade, poder e magia”.*
(Goethe)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação 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, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 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*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	7
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	9
3.1 Critérios de inclusão	9
3.2 Critérios de exclusão	10
3.3 Análise estatística	13
4 RESULTADOS	16
5 DISCUSSÃO.....	26
6 CONCLUSÃO.....	36
7 ANEXO	38
8 REFERÊNCIAS	40

LISTA DE ABREVIATURAS

HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LEV	Ligadura Elástica de Varizes
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Curvas de sobrevida: Grupo I x Grupo II ($p=0,001$)	20
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	-	Análise descritiva da amostra (n=63).....	17
Tabela 2	-	Resultados do tratamento endoscópico.....	18
Tabela 3	-	Resultados do tratamento endoscópico de pacientes do Grupo I.....	19
Tabela 4	-	Resultados do tratamento endoscópico de pacientes do Grupo II.....	19
Tabela 5	-	Fatores prognósticos para falha no controle do sangramento - Análise de Regressão Cox simples	21
Tabela 6	-	Fatores prognósticos relacionados à falha no controle do sangramento - Análise de Regressão Cox múltipla	22
Tabela 7	-	Fatores prognósticos para falha na profilaxia secundária - Análise de Regressão Cox simples	23
Tabela 8	-	Fatores prognósticos relacionados à mortalidade - Análise de Regressão Cox simples	23
Tabela 9	-	Fatores prognósticos relacionados à mortalidade - Análise de Regressão Cox múltipla.....	24

RESUMO

Ribeiro JPA. *Resultados do tratamento da hemorragia varicosa esofágica através da injeção endoscópica de N-2-butil-cianoacrilato em pacientes cirróticos Child-Pugh C* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Apesar da reconhecida eficácia da escleroterapia e da ligadura elástica no controle de hemorragia por varizes, os resultados do tratamento endoscópico em pacientes *Child-Pugh* classe C continuam pobres. O objetivo deste estudo retrospectivo foi descrever os resultados da injeção do adesivo tecidual N-butil-2-cianoacrilato no controle de episódios agudos de ruptura de varizes esofágicas em pacientes classe C *Child-Pugh*. **PACIENTES E MÉTODOS:** Estudo retrospectivo realizado em um único centro. De setembro de 2004 a janeiro de 2010, 63 pacientes cirróticos classe C de *Child-Pugh* foram admitidos na sala de emergência com episódio de hemorragia por varizes de esôfago. Todos foram tratados por injeção de cianoacrilato. Os pacientes foram divididos em dois grupos: *Child-Pugh* classe C com pontuações de 10 a 13 (Grupo I) e pacientes com escores de 14 ou 15 (Grupo II). As variáveis estudadas foram falha em controlar o sangramento (até cinco dias) e incapacidade de evitar ressangramento e mortalidade. Os dados foram analisados pelo teste do qui-quadrado. **RESULTADOS:** Sessenta e três pacientes foram incluídos no estudo, 50 do sexo masculino e 13 do sexo feminino, com idade média de 49 anos, faixa de 22-74. Os pacientes dos dois grupos (Grupo I = 50 pacientes e Grupo II = 13 pacientes) tinham características semelhantes. Quase 75% dos pacientes tiveram sucesso em controlar o sangramento nos primeiros cinco dias. Não houve diferença entre os grupos. Tampouco se evidenciou diferença estatística entre os grupos em relação às taxas de mortalidade até cinco dias (Grupo I = 20%; Grupo II = 38,5%). Trinta e quatro (54%) dos 63 pacientes apresentaram-se livres de sangramento até seis semanas, com diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (Grupo I = 32 de 50, 64%; Grupo II = dois de 13, 15,4%; $p < 0,001$). A taxa de mortalidade global foi de 44,4 %, com diferença importante entre os dois grupos (Grupo I = 17 de 50, 34%; Grupo II = 11 de 13, 84,6%, $p < 0,001$). **CONCLUSÃO:** Estes resultados suportam a visão de que a injeção de cianoacrilato é uma boa opção no controle do sangramento por varizes esofágicas em pacientes *Child-Pugh* classe C. Além disso, os resultados sugerem que, para pacientes *Child-Pugh* classe C com pontuação baixa (10-13), a injeção de cianoacrilato pode ser considerada tratamento de primeira linha.

Descritores: Hipertensão portal; Hemorragia gastrointestinal; Varizes esofágicas e gástricas/terapia; Endoscopia gastrointestinal; Técnicas hemostáticas.

SUMMARY

Ribeiro JPA. *Results of treatment of esophageal variceal hemorrhage by endoscopic injection of N-2-butyl-Cyanoacrylate in patients with cirrhosis Child-Pugh C* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

BACKGROUND AND STUDY AIMS: Despite the recognized efficacy of sclerotherapy and elastic band ligation in controlling variceal hemorrhage, the results of endoscopic treatment in Child-Pugh class C patients remain poor. The aim of this retrospective study was to describe the results of the injection of tissue adhesive N-butyl-2-cyanoacrylate in controlling acute episodes of rupturing of esophageal varices in Child-Pugh class C patients. **PATIENTS AND METHODS:** Retrospective study carried out in a single center. From September 2004 to January 2010, 63 Child-Pugh class C cirrhotic patients were admitted to the emergency room with an acute episode of esophageal variceal bleeding. They were all treated by injection of cyanoacrylate. The patients were divided in two groups: Child-Pugh class C scores from 10 to 13 (Group I) and patients scoring 14 or 15 (Group II). Studied variables were initial failure in control bleeding (five days), failure to prevent re-bleeding and mortality. Data was analyzed by chi-square test. **RESULTS:** Sixty three patients were included in the study, 50 male and 13 female, mean age 49 years, range 22-74. The patients in the two groups (Group I = 50 patients and Group B = 13 patients) had similar characteristics. Almost 75% of the patients had success in controlling the bleeding in the first five days, with no difference between the groups. Neither there were no statistically differences between the groups related to the mortality rates until five days either (Group I = 20 %; Group II = 38,5 %). Thirty four (54%) of the 63 patients were found free of bleeding until six weeks, with statistically differences between the two groups (Group I = 32 of 50, 64%; Group II = two of 13, 15,4%; $p < 0,001$). The overall mortality rate was 44,4%, with important difference between the two groups (Group I = seventeen of 50, 34 %; Group II = 11 of 13, 84,6%; $p < 0,001$). **CONCLUSION:** These findings support the view that cyanoacrylate injection is a good option to control esophageal variceal bleeding in Child-Pugh class C patients. Furthermore, the results suggest that for patients Child-Pugh class C with low score (10-13), cyanoacrylate injection may be considered first line treatment.

Keywords: Portal Hypertension; Gastrointestinal bleeding; Esophageal varices and gastric/therapy; Gastrointestinal endoscopy; Hemostatic techniques.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão portal faz parte da fisiopatologia das complicações mais graves da cirrose hepática, incluindo ascite, encefalopatia hepática e hemorragia por rotura de varizes gastroesofágicas. Sangramento por varizes esofágicas ocorre em torno de 30% dos pacientes cirróticos^{1,2}, acarretando mortalidade de 50% nas primeiras seis semanas após o primeiro episódio, e de 30% nos sangramentos subsequentes²⁻⁴. Se não tratados, cerca de 60% dos pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio de sangramento irão ressangrar³.

O tratamento inicial do episódio de hemorragia varicosa baseia-se na reposição volêmica com uso de soluções cristaloides ou coloides, no uso de drogas vasoativas, na antibioticoterapia profilática e na terapêutica endoscópica. A antibioticoprofilaxia é parte integral da terapia, devendo ser instituída desde a admissão do paciente ao serviço de emergência^{5,6}. Antibióticos, principalmente as quinolonas, reduzem as taxas de infecção, mortalidade e de recorrência do sangramento, independentemente da realização de algum procedimento endoscópico^{6,7}. Drogas vasoativas, como terlipressina, devem ser iniciadas precocemente, de preferência antes do exame endoscópico. Essas substâncias promovem vasoconstrição esplâncnica, reduzindo a pressão portal⁸. O tratamento endoscópico também faz parte da abordagem terapêutica inicial⁹. O consenso de Baveno⁵, na sua quinta edição, aborda aspectos do diagnóstico e do tratamento da

hipertensão portal e recomenda a realização de ligadura elástica endoscópica como primeira opção de tratamento, deixando a escleroterapia como segunda opção. Por outro lado, Luz e cols. realizaram ensaio clínico aleatorizado e concluíram que ambos os métodos são igualmente eficazes, sem influência na mortalidade¹⁰.

Alguns fatores estão relacionados ao pior prognóstico do episódio da rotura varicosa, tais como o calibre das varizes, a presença de manchas vermelhas e a classificação de *Child-Pugh*. Pacientes cirróticos *Child-Pugh* classe C ou aqueles B com sangramento persistente na endoscopia são de alto risco para falha no tratamento e apresentam prognóstico reservado¹¹. O risco de falha no tratamento endoscópico de pacientes *Child-Pugh* C é elevado quando comparado ao encontrado em outros grupos^{6,10,12}. Estudo randomizado de Luz e cols., que trataram 88 pacientes em sangramento varicoso esofágico com escleroterapia ou ligadura elástica, revelou que 84% dos óbitos até seis semanas apresentavam *Child-Pugh* C, sem óbitos no grupo *Child-Pugh* A. Pensando na necessidade de tratamento diferenciado para esse grupo de pior prognóstico, Maluf-Filho e cols. compararam o tratamento do primeiro episódio de sangramento varicoso esofágico de pacientes cirróticos *Child-Pugh* C com injeção de etanolamina a outro em que se adotou a injeção de N-2-butil-cianoacrilato em pequena casuística, descrevendo resultados consistentes favoráveis ao uso de cianoacrilato nesse grupo de pacientes¹³. Desde então, o tratamento da hemorragia varicosa esofágica aguda em pacientes cirróticos C com injeção de N-2-butil-cianoacrilato tornou-se rotina no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Recentemente, Garcia-Págan et al. publicaram que os pacientes cirróticos *Child-Pugh* classe C com pontuação entre 10 e 13 ou classe B com hemorragia ativa ao exame endoscópico são beneficiados com a realização de TIPS precoce, corroborando a ideia de tratamento diferenciado para esse grupo de pacientes¹¹.

A substância N-2-butil-cianoacrilato é ácido acrílico na apresentação líquida. Quando em contato com endotélio ou sangue, o líquido sofre reação exotérmica de polimerização e solidifica-se, sendo, dessa forma, agente embolizante. Quando se injeta cianoacrilato na variz gástrica ou esofágica, ocorre a obliteração do vaso quase imediatamente. O adesivo injetado causa reação inflamatória, que leva à extrusão do agente acrílico em seis a oito semanas, seguida de obliteração definitiva do vaso com fibrose. Essa substância, além de no tratamento endoscópico de varizes, também é utilizada em cirurgias tradicionais, laparoscópicas e no tratamento por radiologia intervencionista e neurorradiologia vascular¹⁴⁻¹⁸.

Embora o produto do ensaio clínico aleatorizado e controlado seja considerado a melhor evidência na diferenciação entre dois tratamentos, algumas limitações são reconhecidas, entre as quais se destaca o ambiente artificial em que se insere o paciente, que o cerca de atenção especial, favorecendo a geração de resultados muitas vezes além do esperado. Passados quase 10 anos desde sua introdução na rotina do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da FMUSP, o conceito da utilização da injeção endoscópica do cianoacrilato foi enraizado no tratamento de

emergência dos cirróticos descompensados, restando saber se, fora do ambiente artificial em que se realiza o ensaio clínico, persistem os resultados obtidos outrora.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Descrever os resultados do tratamento da hemorragia varicosa esofágica com a injeção de N-2-butil-cianoacrilato em pacientes cirróticos *Child-Pugh* classe C quanto à falha no controle do sangramento (até cinco dias), à falha na profilaxia secundária (seis dias a seis semanas), além da avaliação das complicações e da taxa de mortalidade.

Identificar fatores de risco para falha no controle do sangramento, falha na profilaxia secundária e para mortalidade.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo unicêntrico e retrospectivo, realizado mediante revisão dos prontuários de pacientes cirróticos *Child-Pugh* classe C do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), submetidos a tratamento endoscópico com injeção de N-2-butil-cianoacrilato em varizes de esôfago, devido a sangramento varicoso agudo no período de setembro de 2004 até janeiro de 2010, totalizando 63 pacientes, obedecendo aos seguintes critérios de inclusão e de exclusão.

3.1 Critérios de inclusão

- Idade superior ou igual a 18 anos;
- Cirrose hepática com *Child-Pugh* classe C;
- Sinais clínicos de hemorragia digestiva alta;
- Tratamento clínico prévio completo (drogas vasoativas e uso de antibióticos);
- Achado endoscópico de hemorragia varicosa (uma das três situações abaixo):
 - Hemorragia varicosa ativa;

- Tampão fibrino-plaquetário sobre o cordão varicoso - estigma de sangramento varicoso recente;
- Lago mucoso sanguinolento associado à presença de varizes, sem qualquer outra fonte potencial de hemorragia - sangramento varicoso recente sem estigma endoscópico sobre a variz.

3.2 Critérios de exclusão

- Prontuários incompletos;
- TIPS ou tratamento cirúrgico da hipertensão portal previamente ao episódio hemorrágico;
- Suspeita de outra causa possível de sangramento.

Na técnica de obliteração de varizes, os pacientes receberam injeção intravaricosa de 0,5ml de N-2-butil-cianoacrilato (Histoacryl blue™, B. Braun Melsungen Ltda. Melsulgen, Germany) associada a 0,7ml de óleo de papoula iodado (Lipiodol Ultra Fluído™, Laboratório Braun, Rio de Janeiro, Brasil). Conforme a técnica preconizada no HCFMUSP, o cateter de esclerose é preenchido com 0,5ml de lipiodol. Imediatamente antes da injeção, é fundamental lavar o cateter injetor com água destilada, para mantê-lo livre do sangue contido no canal do endoscópio e conhecer o

volume necessário para preenchê-lo. O vaso é puncionado próximo ao ponto de ruptura. Nesse momento, a seringa com água é substituída por outra contendo o adesivo, que é injetado. Para empurrar o adesivo para o vaso, 1,5ml de água destilada é injetado logo em seguida. Esse volume costuma ser suficiente para esvaziar todo o conteúdo do cateter. Se volumes maiores são injetados com maior velocidade o cianoacrilato é “lavado” do interior da variz antes de sua solidificação. Daí a importância de se conhecer previamente o volume de líquido que preenche o cateter injetor. O endoscópio é então introduzido no estômago e nenhum fluido é aspirado por cerca de 30s, para que sejam evitados danos ao equipamento. O aparelho é geralmente protegido com camada de silicone. O uso do meio de contraste retarda a reação de polimerização, assim como possibilita checar o resultado da injeção radiologicamente. A quantidade de ampolas de cianoacrilato usadas depende de cada caso, porém, a diluição em lipiodol segue sempre a mesma proporção. Nos casos em que não foi possível identificar o cordão varicoso roto, foi realizada injeção no cordão varicoso mais calibroso.

Após o tratamento endoscópico do episódio hemorrágico agudo, os pacientes foram encaminhados para sessões ambulatoriais de ligadura elástica de varizes esofágicas, sempre que as condições clínicas assim o permitiram, já a partir de sete dias após a hemorragia inicial.

Foram analisadas variáveis como gênero, idade, etiologia da cirrose hepática, classificação de *Child-Pugh*, história de sangramentos varicosos prévios no último ano, classificação da hemorragia em primária (pacientes procuram o hospital devido a quadro clínico hemorrágico) ou secundária

(pacientes estão hospitalizados por outras causas e apresentam sangramento digestivo durante a internação), utilização do balão de Sengstaken-Blakemore para tamponamento esofágico, achados endoscópicos (sangramento varicoso ativo ou sangramento recente), além da quantidade de ampolas de cianoacrilato empregada na terapêutica. Para a classificação de *Child-Pugh*, foram considerados os dados clínicos (ascite e alterações neurológicas) e os exames laboratoriais (bilirrubinas totais séricas, albumina sérica e atividade de protrombina) colhidos na data do exame endoscópico (Anexo A).

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a Classificação de *Child-Pugh*. O Grupo I reuniu aqueles com pontuação de *Child* de 10 a 13, e o Grupo II, os com 14 e 15 pontos. Nestes pacientes, foi estudada a resposta ao tratamento endoscópico de acordo com os critérios estabelecidos pelo Consenso de Baveno V⁵:

- falha no controle do sangramento: até cinco dias após o tratamento endoscópico;
- falha na profilaxia secundária: de seis dias até seis semanas após o tratamento endoscópico.

Avaliaram-se também a ocorrência de complicações e a taxa de mortalidade.

Como possíveis fatores prognósticos para os desfechos supramencionados foram considerados a idade, a pontuação da

classificação de *Child-Pugh* (Grupo I e Grupo II), a história de sangramento varicoso prévio, o uso de balão esofágico, os achados endoscópicos de sangramento, o número de ampolas de cianoacrilato usadas no tratamento, o diagnóstico etiológico da hipertensão portal e o tipo de hemorragia, primária ou secundária.

3.3 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva das variáveis qualitativas etiologia, classificação de *Child-Pugh*, gênero, tipo de hemorragia, história de sangramento prévio, necessidade de tamponamento esofágico, achados endoscópicos e quantidade de ampolas de cianoacrilato (dividida em dois grupos de acordo com o número de ampolas), e da variável quantitativa idade.

Numa segunda etapa, o teste de Fisher foi empregado para comparação das variáveis qualitativas e o teste de Kruskal-Wallis, para variáveis quantitativas, a fim de se verificar a existência de associação entre a Classificação de *Child-Pugh* e as demais variáveis nos mesmos períodos previamente descritos.

Ainda, os modelos de regressões Cox simples e múltipla foram considerados para se avaliar o tempo até o óbito e até o sangramento nos mesmos períodos de observação, segundo as características iniciais do paciente e do tratamento. A partir desses modelos, foi possível calcular o

risco relativo e seu respectivo intervalo de confiança de 95%. Finalmente, os gráficos das curvas de sobrevivência foram obtidos pelo emprego do modelo de Kaplan-Meyer. O nível de significância adotado foi o valor inferior a 0,05.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período entre setembro de 2004 e janeiro de 2010 foram atendidos, no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), 76 pacientes cirróticos *Child C*, com sangramento por rotura de varizes esofagogástricas e tratados com injeção de N-2-butil-cianoacrilato. Desses, 13 foram excluídos por apresentarem prontuários médicos incompletos, sem informações fundamentais para as análises do estudo.

A idade variou de 22 a 74 anos, com média de 49,9a (± 13). Dentre os pacientes, 50 (79,4%) eram do gênero masculino e 13 (20,6%), do feminino. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a Classificação de *Child-Pugh*. A amostra foi composta por 50 (79,4%) pacientes do Grupo I e 13 (20,6%) pacientes do Grupo II.

A maioria dos pacientes (50 - 79,4%) apresentou hemorragia do tipo primária, enquanto apenas 13 (20,6%) pacientes foram classificados com hemorragia do tipo secundária. A principal etiologia da hipertensão portal foi a viral, com 28 (44,4%) pacientes, seguida da alcoólica, com 10 (15,8%) pacientes e da criptogênica, com nove (14,2%) pacientes. A história de sangramento prévio (76,2%) predominou na amostra, assim como o não emprego do balão esofágico para tamponamento de varizes esofagogástricas (88,9%).

À endoscopia, predominaram os achados endoscópicos compatíveis com sangramento recente - 40 (63,5%) pacientes -, enquanto que 23 (36,5%) pacientes apresentaram sangramento ativo ao exame.

Após análise do número de ampolas de cianoacrilato utilizadas no tratamento do sangramento varicoso, constatou-se que a grande maioria (50 - 79,4%) dos pacientes necessitou de apenas uma ampola para o tratamento endoscópico. Não se observaram complicações relevantes diretamente relacionadas ao tratamento com cianoacrilato. A análise descritiva da amostra é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Análise descritiva da amostra (n=63).

		N (%)
Idade (anos) ± DP	49,9±13 (22-74)	63 (100)
Classificação de Child-Pugh	Grupo I (GI)	50 (79,4)
	Grupo II (GII)	13 (20,6)
Gênero	Feminino (F)	13 (20,6)
	Masculino (M)	50 (79,4)
Tipo de Hemorragia	Primária (P)	50 (79,4)
	Secundária (S)	13 (20,6)
Sangramento Prévio	Não (N)	15 (23,8)
	Sim (S)	48 (76,2)
Uso prévio de balão esofágico	Não (N)	56 (88,9)
	Sim (S)	07 (11,1)
Achado Endoscópico	Sangramento ativo (AS)	23 (36,5)
	Sangramento recente (SR)	40 (63,5)
Cianoacrilato	1 ampola	50 (79,4)
	2 ou mais ampolas	13 (20,6)
Etiologia	Álcool (A)	10 (15,8)
	Álcool e Vírus (A e V)	07 (11,1)
	Criptogênica (C)	09 (14,2)
	Vírus (V)	28 (44,4)
	Outras (O)	09 (14,2)
Total		63 (100)

FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Na continuidade, a resposta ao tratamento da hemorragia varicosa esofágica com injeção de N-2-butil-cianoacrilato em pacientes cirróticos *Child-Pugh C* é apresentada na Tabela 2. Dos 63 pacientes tratados, 16 (25,3%) evoluíram com falha no controle do sangramento. Dentre os 16 pacientes que falharam em até cinco dias, apenas um (6,2%) sobreviveu ao sangramento.

Todos os pacientes que ainda estavam vivos após cinco dias de tratamento foram considerados para a análise de falha na profilaxia secundária (n=48). Destes, 13 (27,0%) pacientes falharam, não sobrevivendo até 42 dias após o tratamento inicial. Quando considerados os 63 pacientes da amostra, e analisada a mortalidade em todo o período do estudo, foi observado um índice de mortalidade de 44,4%.

Tabela 2 - Resultados do tratamento endoscópico.

	N (%)
Falha no controle do sangramento (n=63)	16 (25,3)
Falha na profilaxia secundária (n=48*)	13 (27,0)
Mortalidade Global (n=63)	28 (44,4)

*Um paciente que apresentou falha no controle do sangramento sobreviveu ao sangramento

FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Os resultados do tratamento endoscópico obtidos nos Grupos I e II, relacionados à falha no controle do sangramento, à falha na profilaxia secundária e à mortalidade global são apresentados nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Resultados do tratamento endoscópico de pacientes do Grupo I

	N (%)
Falha no controle do sangramento (n=50)	11 (22,0)
Falha na profilaxia secundária (n=40*)	07 (17,5)
Mortalidade Global (n=50)	17 (34,0)

* Um paciente que apresentou falha no controle do sangramento sobreviveu ao sangramento.
 FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Tabela 4 - Resultados do tratamento endoscópico de pacientes do Grupo II.

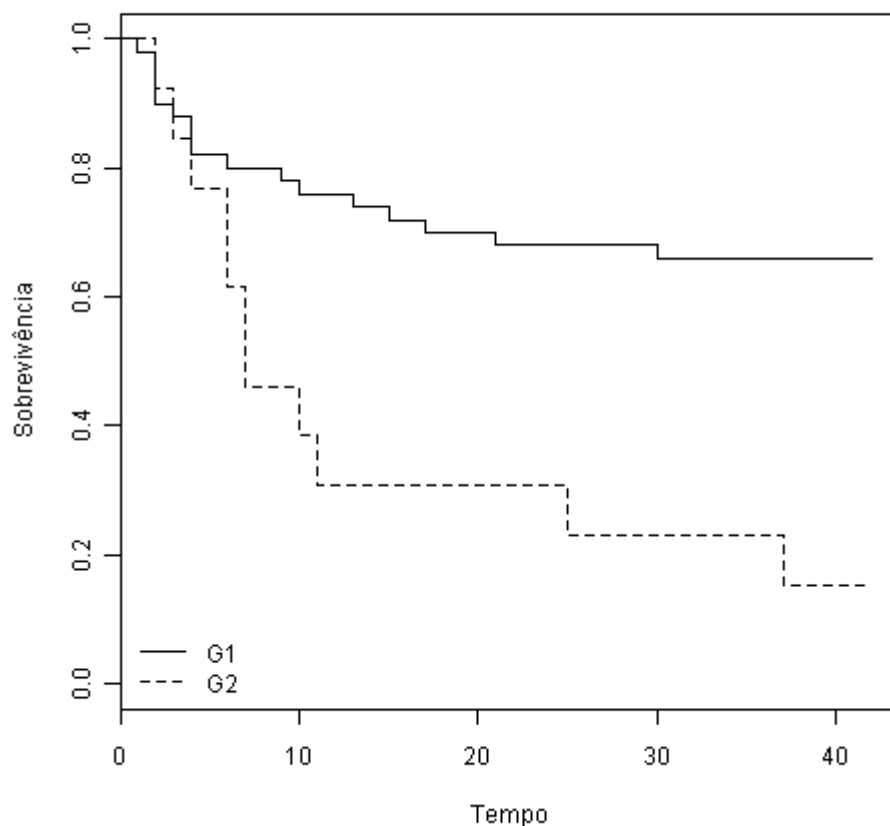
	N (%)
Falha no controle do sangramento (n=13)	05 (38,4)
Falha na profilaxia secundária (n=08)	06 (75,0)
Mortalidade Global (n=13)	11 (84,6)

FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Verifica-se que a falha que ocorreu no controle do sangramento do Grupo I foi de 22%, enquanto no Grupo II, foi de 38,4% ($p=0,20$). A falha na profilaxia secundária foi de 17,5% no Grupo I e de 75,0% no Grupo II ($p<0,001$).

A mortalidade dos grupos evidenciada nas Tabelas 3 e 4 foi menor no Grupo I ($p=0,001$). De fato, em pacientes do Grupo I, observou-se mortalidade de 34,0%. Já no Grupo II, a mortalidade foi de 84,6%, com 11 óbitos entre 13 pacientes estudados.

A diferença identificada entre os dois grupos no que diz respeito à mortalidade é ilustrada na Figura 1, na qual são apresentadas as curvas de sobrevida.



FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Figura 1 - Curvas de sobrevivência: Grupo I x Grupo II ($p=0,001$).

Foram avaliados possíveis fatores de risco ou de proteção para a falha do tratamento endoscópico, a falha da profilaxia secundária e para a mortalidade.

As Tabelas 5 e 6, na sequência, apresentam análises dos fatores prognósticos para falha no controle de sangramento.

Tabela 5 - Fatores prognósticos para falha no controle do sangramento - Análise de Regressão Cox simples.

	Risco Relativo	IC 95%		"p"
Child-Pugh: Grupo II x Grupo I	1,95	0,68	5,61	0,216
Hemorragia: Secundária x Primária	2,76	1	7,61	0,049
Sangramento Prévio: Sim x Não	0,25	0,09	0,66	0,005
Tamponamento Esofágico: Sim x Não	1,2	0,27	5,29	0,808
Achado Endoscópico: Sangramento recente x Sangramento ativo	1,19	0,41	3,43	0,744
Cianoacrilato: 2 ou mais ampolas x 1 ampola	3,1	1,12	8,55	0,029
Etiologia: Álcool e Vírus x Álcool	0,65	0,06	7,15	0,723
Etiologia: Criptogênica x Álcool	-	-	-	-
Etiologia: Vírus x Álcool	1,66	0,28	9,95	0,579
Etiologia: Outras x Álcool	1,75	0,38	8,01	0,468

FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Dentre os fatores prognósticos para a falha no controle do sangramento, considerando-se a análise individual de cada variável (Tabela 5), destacaram-se a história de sangramento prévio, o tipo de hemorragia e o número de ampolas de cianoacrilato utilizadas. Porém, após análise de Regressão Cox múltipla, considerando-se nível de significância de 10% ($p < 0,1$) para seleção de variáveis a partir da Regressão Cox simples, foram identificadas apenas a história de sangramento e o número de ampolas de cianoacrilato usadas como fatores prognósticos (Tabela 6).

Pacientes sem antecedente de sangramento prévio apresentaram risco 4,76 vezes maior de falha nos primeiros cinco dias após o tratamento do que indivíduos com história de sangramento prévio ($p = 0,002$). Dito de outro modo, pacientes que apresentam sangramento prévio têm cerca de 1/5 (0,21) do risco de falha no controle da hemorragia em relação àqueles com história de outros episódios hemorrágicos no último ano. Indivíduos que necessitaram de duas ampolas ou mais de cianoacrilato apresentaram risco

de falha 3,74 vezes maior do que aqueles que necessitaram de apenas uma ampola ($p=0,012$).

Tabela 6 - Fatores prognósticos relacionados à falha no controle do sangramento - Análise de Regressão Cox múltipla.

	Risco Relativo	IC 95%		"p"
Sangramento Prévio: Sim x Não	0,21	0,08	0,58	0,002
Cianoacrilato: 2 ou mais ampolas x 1 ampola	3,74	1,34	10,41	0,012

FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Considerando-se apenas os pacientes que sobreviveram pelo menos cinco dias após o tratamento inicial, foram avaliados os fatores prognósticos para falha na profilaxia secundária (Tabela 7), dentre os quais merece destaque a subdivisão da Classificação de *Child*. Pacientes do Grupo II apresentaram risco 6,59 vezes maior de falha na profilaxia secundária do que pacientes do Grupo I ($p=0,001$). Vale ressaltar que todos os pacientes que falharam no período de seis a 42 dias foram a óbito, relacionado ou não a novos episódios de sangramento. A análise de Regressão Cox múltipla obteve valores idênticos, confirmando a importância da subdivisão da Classificação de *Child* como fator prognóstico para a falha na profilaxia secundária.

Tabela 7 - Fatores prognósticos para falha na profilaxia secundária - Análise de Regressão Cox simples.

	Risco Relativo	IC 95%		"p"
Child-Pugh: Grupo II x Grupo I	6,59	2,2	19,77	0,001
Hemorragia: Secundária x Primária	2,08	0,57	7,57	0,266
Sangramento Prévio: Sim x Não	0,63	0,17	2,3	0,484
Tamponamento Esofágico: Sim x Não	0,72	0,09	5,56	0,755
Achado Endoscópico: Sangramento recente x Sangramento ativo	0,47	0,16	1,4	0,174
Cianoacrilato: 2 ou mais ampolas x 1 ampola	3,14	0,96	10,24	0,058
Etiologia: Criptogênica x Álcool e Vírus	1,02	0,17	6,1	0,984
Etiologia: Vírus x Álcool e Vírus	1,24	0,17	8,85	0,827
Etiologia: Outras x Álcool e Vírus	1,01	0,2	5,02	0,989

FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Quanto à mortalidade, a pontuação de 14 ou 15 na classificação de *Child*, a hemorragia do tipo secundária, a história negativa para sangramento prévio e a necessidade de injeção de duas ou mais ampolas de cianoacrilato foram critérios de pior prognóstico.

A análise do risco relativo das diferentes variáveis, consideradas individualmente, em relação à mortalidade é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8 - Fatores prognósticos relacionados à mortalidade - Análise de Regressão Cox simples.

	Risco Relativo	IC 95%		"p"
Child-Pugh: Grupo II x Grupo I	3,47	1,61	7,51	0,002
Hemorragia: Secundária x Primária	2,72	1,22	6,03	0,014
Sangramento Prévio: Sim x Não	0,33	0,15	0,71	0,004
Tamponamento Esofágico: Sim x Não	1,01	0,31	3,36	0,983
Achado Endoscópico: Sangramento recente x Sangramento ativo	0,7	0,33	1,49	0,359
Cianoacrilato: 2 ou mais ampolas x 1 ampola	2,44	1,1	5,4	0,028
Etiologia: Álcool e Vírus x Álcool	2,17	0,36	13,02	0,395
Etiologia: Criptogênica x Álcool	1,49	0,25	8,93	0,662
Etiologia: Vírus x Álcool	3,54	0,68	18,34	0,131
Etiologia: Outras x Álcool	3,11	0,71	13,6	0,133

FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Quando estudadas em conjunto numa análise múltipla, apenas as variáveis *Child-Pugh* e história de sangramento prévio apresentam relevância, conforme apresentado na Tabela 9.

Tabela 9 - Fatores prognósticos relacionados à mortalidade - Análise de Regressão Cox múltipla.

	Risco Relativo	IC 95%		"p"
Child-Pugh: Grupo II x Grupo I	3,32	1,53	7,19	0,002
Sangramento Prévio: Sim x Não	0,35	0,16	0,74	0,007

FONTE: Pesquisa Direta (2013).

Constatou-se que pacientes do Grupo II da subdivisão de *Child-Pugh* apresentam risco 3,32 vezes maior que os do Grupo I ($p=0,002$), enquanto que pacientes sem antecedente de sangramento prévio apresentam risco 2,86 vezes maior que os com esse histórico ($p=0,007$).

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O manejo dos pacientes com sangramento varicoso esofágico permanece campo desafiador, apesar da popularidade dos atuais métodos de tratamento endoscópico¹³.

A história natural do sangramento varicoso nos pacientes cirróticos graves tem prognóstico reservado. Em 1988, em estudo desenvolvido no Serviço de Endoscopia do HCFMUSP, ficou demonstrado que os resultados do tratamento endoscópico de varizes com escleroterapia dependem fundamentalmente da função hepática¹⁹. Naquela ocasião, Sakai relatou que 73% dos pacientes cirróticos *Child C* apresentaram ressangramento nos primeiros dois meses e sobrevida nula em 24 meses de seguimento. Demonstrava-se, desde esse estudo, a necessidade de tratamento diferenciado para pacientes com função hepática bastante comprometida e comorbidades existentes. Ulteriormente, a Ligadura Elástica de Varizes (LEV) foi reconhecida como tratamento de escolha para hemorragia por varizes esofágicas. Contudo, alguns pesquisadores têm relatado resultados insatisfatórios em pacientes com doença hepática avançada²⁰⁻²¹. Lopes e colaboradores avaliaram 128 pacientes cirróticos com histórico de sangramento varicoso, tratados com LEV. Ressangramento ocorreu em 20,2% dos pacientes *Child A/B* e em 41,7% dos pacientes *Child C* ($p=0,001$). A taxa de mortalidade entre esses pacientes foi de apenas 13,5% do Grupo *Child A/B*, enquanto no Grupo *Child C* atingiu 37,5% ($p=0,01$). Sakai e Maluf

Filho descreveram experiência inicial com a LEV para o tratamento endoscópico de varizes esofágicas em cirróticos. Após observarem que quatro pacientes apresentaram ressangramento importante em até sete dias, com dois desses evoluindo para óbito, indagaram se a LEV não deveria ser contraindicada em cirróticos Child C²¹.

O uso do cianoacrilato na endoscopia foi introduzido com sucesso por Soehendra, em 1986, para o tratamento de varizes gástricas²². Até o momento, poucos são os trabalhos publicados sobre a utilização de cianoacrilato em varizes de esôfago^{13, 23-25}, sendo ainda menor o número de estudos abordando o tratamento do sangramento ativo. Em 2001, Maluf-Filho e colaboradores publicaram estudo prospectivo randomizado com resultados otimistas nos pacientes *Child C* no primeiro episódio de sangramento varicoso, tratados com cianoacrilato, quando comparados com os pacientes tratados com injeção de etanolamina. Nestes, o índice de redução da mortalidade intra-hospitalar foi de 39% em valores absolutos¹³. Cipolletta e colaboradores trataram pacientes cirróticos admitidos por hemorragia varicosa esofágica com cianoacrilato, independentemente da classificação de *Child* ou da função hepática dos mesmos. Uma vez obtida a hemostasia, a profilaxia secundária foi feita com LEV. Os resultados do estudo, publicados em 2009, foram animadores, descrevendo uma mortalidade geral em seis semanas de apenas 8,27%, não sendo possível destacar quantos pacientes apresentavam classificação de *Child-Pugh C*²³. Outros estudos compararam a injeção de cianoacrilato com outras terapias,

como o uso de betabloqueador ou a LEV para profilaxia secundária da hemorragia varicosa do esôfago^{25,26}.

Nos estudos mencionados, no grupo tratado com cianoacrilato, a injeção da cola era repetida nas sessões de tratamento endoscópico até a erradicação dos cordões. Não se observou vantagem em relação à utilização da LEV. Pelo contrário, mais complicações locais e sistêmicas, a exemplo de úlceras esofágicas, disfagia, febre e dor torácica, foram observadas no grupo tratado com cianoacrilato. Essa abordagem de injeções repetidas não é adequada, porquanto a injeção do cianoacrilato provoca intensa reação inflamatória do tipo corpo estranho. Assim, a injeção da cola deve ser considerada apenas para a interrupção da hemorragia ativa ou recente, funcionando como “tamponamento químico”. De fato, no presente estudo, à semelhança do entendimento de outros autores^{23,27} e de nossa experiência publicada previamente¹³, a injeção da cola foi empregada apenas para a hemostasia na fase aguda. Ljubicic e colaboradores trataram cirróticos com sangramento esofágico agudo com cianoacrilato ou LEV, seguidos por sessões de ligaduras até a erradicação das varizes. Os resultados desse estudo, de 2011, não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os métodos²⁷. Contudo, ressalta-se que participaram pacientes *Child* A, B e C, sem avaliação estratificada de resultados em cada um desses grupos.

As características clínicas dos pacientes estudados não diferem das que apresenta a literatura. São pacientes predominantemente homens, com média de idade de aproximadamente 50 anos, com hemorragia do tipo

primária, de etiologia viral para a hipertensão portal e com história de sangramentos prévios^{10,13}.

À endoscopia, predominaram os achados endoscópicos compatíveis com sangramento recente, sendo necessária, na grande maioria das intervenções, a utilização de apenas uma ampola de cianoacrilato para o efeito hemostático desejado. O bom atendimento inicial a esses pacientes, incluindo drogas vasoativas e antibióticos, está diretamente relacionado ao sucesso no tratamento endoscópico^{3,5-7}.

A falha no controle da hemorragia varicosa esofágica com injeção de N-2-butil-cianoacrilato em pacientes cirróticos *Child-Pugh C* foi de 25,3%. Chama atenção o fato de apenas um (6,2%) paciente ter sobrevivido ao sangramento nos primeiros cinco dias após o tratamento inicial. Tratava-se de paciente cirrótico por infecção viral, com 10 pontos na classificação de *Child-Pugh*, que apresentou nova hemorragia quatro dias após o tratamento inicial, sendo novamente tratado com injeção de cianoacrilato, sobrevivendo até seis semanas.

A falha na profilaxia secundária neste estudo foi de 27,0%. Vale ressaltar que o consenso Baveno V considera o óbito, por qualquer causa, ocorrido em até seis semanas após o tratamento inicial uma falha. Sendo assim, muitos pacientes do estudo, principalmente do Grupo II, faleceram nesse período de outras causas, como falência de múltiplos órgãos, sem novos episódios de sangramento. Todos os 13 pacientes que falharam entre cinco e 42 dias evoluíram com óbito.

A divisão dos pacientes *Child C* em dois grupos encontra respaldo na literatura¹¹. Estudos publicados recentemente, que avaliaram métodos de tratamento para hemorragia varicosa em cirróticos *Child C*, excluíram pacientes com pontuação *Child* 14 e 15. A explicação para essa medida seria o estado geral desses pacientes, com resultados pífios a qualquer tipo de intervenção. A amostra foi composta por 50 (79,4%) pacientes do Grupo I, com pontuação de *Child-Pugh* entre 10 e 13.

Tendo em vista que quase todas as falhas foram óbitos ou sangramento que evoluíram a óbito, a curva de sobrevivência até seis semanas, comparando-se os dois grupos estudados, retrata bem as diferenças de resultados entre eles. Conforme análise da curva, a diferença entre os grupos surge a partir do quinto dia após o tratamento inicial, havendo diferença significativa entre as curvas. Essa análise culmina com a importante diferença entre os índices de mortalidade dos grupos, sendo de 34% no Grupo I contra 84,6% no Grupo II. A baixa reserva hepática e os distúrbios de coagulação devem explicar a diferença de resultados entre os grupos. A mortalidade geral em todo o período do estudo foi de 44,4%.

Luz e cols. realizaram estudo randomizado tratando sangramento varicoso esofágico com escleroterapia ou ligadura elástica, com mortalidade em seis semanas de 84% entre os pacientes com *Child-Pugh C*, sem óbitos no Grupo *Child-Pugh A*¹⁰. Maluf-Filho, em ensaio clínico randomizado, prospectivo e controlado tratou com cianoacrilato pacientes *Child C* com primeiro episódio de sangramento varicoso esofágico, obtendo mortalidade

de 33%¹³. Nesses dois estudos, não é possível definir quantos pacientes apresentavam pontuação de *Child* de 14 ou 15.

García-Págan e colaboradores, em estudo multicêntrico publicado em 2010, trataram pacientes cirróticos *Child* B com nove pontos e *Child* C até 13 pontos com episódio agudo de hemorragia varicosa do esôfago. Todos receberam antibioticoterapia, drogas vasoativas, e foram submetidos à avaliação endoscópica com aplicação de ligadura elástica na fase aguda. Foram então randomizados para receber a colocação de TIPS nas primeiras 72h ou continuar com o tratamento conservador. Os autores ressaltaram a importância da colocação do TIPS realizada precocemente, com sobrevida de 86% em um ano. Contudo, ressalta-se que participaram apenas pacientes *Child* B com sangramento ativo ou *Child* C com pontuação máxima de 13, tratados com sucesso por fármacos e terapia endoscópica nas primeiras 24 horas¹¹. Ainda, o número de pacientes *Child* C foi menor que 50% da amostra e, considerando-se a participação de nove centros, houve centros que incluíram pouquíssimos pacientes, sugerindo a possibilidade de viés de seleção. Desse modo, considera-se um relevante resultado a sobrevida de mais de 65% dos pacientes do Grupo I.

Pacientes com história prévia de sangramento apresentaram melhores índices no controle do sangramento e de sobrevida quando comparados com pacientes admitidos com o primeiro episódio de rotura varicosa. A provável explicação para isso seria que esses pacientes já eram acompanhados por hepatopatia e apresentavam sangramentos prévios, com utilização de medicamentos e tratamento endoscópico profilático, muitos,

possivelmente, em processo de erradicação das varizes. Daí apresentarem resultados melhores do que aqueles pacientes eventualmente não acompanhados em ambulatório ou em tratamento endoscópico das varizes esofágicas.

Outro fator de risco para falha no controle do sangramento foi a utilização de mais de uma ampola de cianoacrilato na tentativa de parar o sangramento. É possível que a explicação para esse achado resida no fato de que pacientes mais graves, com sangramento varicoso abundante de difícil tratamento e com função hepática bastante comprometida, apresentem piores resultados em relação aos outros, necessitando, muitas vezes, de mais de uma punção com cianoacrilato na tentativa, às vezes frustrada, de se coibir o sangramento.

A maior dificuldade técnica do método de injeção endoscópica do cianoacrilato quando comparado à ligadura elástica é provavelmente um dos motivos que explicam sua subutilização. A técnica do uso dessa substância deve seguir a padronização descrita a fim de evitar danos ao aparelho endoscópico e a solidificação precoce da mistura, antes de ser injetada. Os danos ao aparelho são perfeitamente evitáveis se algumas medidas simples são tomadas, aliadas à boa técnica do endoscopista. De fato, neste estudo, não houve qualquer relato de danos aos aparelhos de endoscopia. Outro fator que contribui para a restrição à difusão do método é que muitos países não aprovam o uso do cianoacrilato para tratamento endoscópico, apesar dos inúmeros trabalhos publicados com importantes resultados no tratamento de varizes gástricas. No Brasil, o produto italiano Glubran 2 é

registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Trata-se de uma cola cirúrgica sintética, de base cianoacrílica, que, conforme o fabricante, está indicada para tratamento endoscópico de fístulas, úlceras, varizes esofágicas, gástricas e duodenais.

As principais complicações do uso do cianoacrilato são tromboembólicas. Apesar de não terem sido observadas complicações relacionadas ao tratamento com cianoacrilato, sabe-se que elas podem ocorrer, tendo em vista a existência, na literatura, de relatos de casos com embolia pulmonar, cerebral e portal²⁸⁻³¹. Santos e seus colaboradores descreveram um paciente que evoluiu com infarto esplênico após a injeção de cianoacrilato numa variz esofágica, enquanto Chen relatou um caso de pericardite grave após tratamento. Complicações locais também podem ocorrer. Kim e colaboradores relataram a formação de fístula esofágica após injeção de cianoacrilato em úlcera esofágica formada após tratamento com LEV. Essas complicações são muitas vezes relacionadas ao volume de cianoacrilato injetado. No HCFMUSP, a relação de uma ampola de cianoacrilato por punção é sempre obedecida, sendo esta a provável explicação para a ausência de complicações embólicas na presente casuística.

O presente estudo apresenta algumas limitações inerentes às séries retrospectivas, dentre as quais a falta de informações colhidas e registradas nos arquivos médicos dos pacientes. Como mencionado, dos 76 pacientes *Child C* com sangramento por rotura de varizes esofagogástricas e tratados com injeção de N-2-butil-cianoacrilato, 13 foram excluídos por seus

prontuários estarem incompletos, impossibilitando a completa avaliação de seus dados.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O tratamento endoscópico da hemorragia varicosa com injeção de cianoacrilato em pacientes cirróticos *Child-Pugh* classe C apresenta falha no controle de sangramento de 25,3%, falha na profilaxia secundária de 27% e índice de mortalidade global de 44,4%. O tratamento dos pacientes com *Child-Pugh* de 10 a 13 pontos apresenta menores taxas de falha na profilaxia secundária e mortalidade, quando comparadas ao Grupo *Child-Pugh* de 14 ou 15 pontos.

Pacientes com história prévia de hemorragia varicosa no ano anterior ao episódio index têm maiores chances de obter melhores resultados com o tratamento endoscópico em relação ao controle do sangramento e à sobrevida. O mesmo pode ser dito em relação àqueles em que a injeção de apenas uma ampola de cianoacrilato foi suficiente para obter a hemostasia varicosa.

A etiologia da cirrose hepática, o sexo do paciente e os achados endoscópicos parecem não interferir no resultado do tratamento da hemorragia varicosa com cianoacrilato em pacientes cirróticos *Child C*.

7 ANEXO

**Anexo A - Classificação de Child modificada por Pugh
(Pugh et al, 1973)**

Classificação de Child modificada por Pugh (Pugh et al, 1973)

CRITÉRIOS	PONTUAÇÃO		
	1	2	3
Bilirrubinas (mg %)	<2	2 a 3	> 3
Albumina (mg %)	> 3,5	3 a 3,5	< 3
Atividade de protrombina (%)	> 70	40 a 70	< 40
Ascite	ausente	fácil controle	difícil controle
Transtornos neurológicos	ausentes	mínimos	moderados a coma

Classificação de Child-Pugh

Child-Pugh A 5 a 6 pontos

Child-Pugh B 7 a 9 pontos

Child-Pugh C > ou igual a 10 pontos

8 REFERÊNCIAS

8 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. van Buuren HR, Rasch MC, Batenburg PL, Bolwerk CJ, Nicolai JJ, van der Werf SD, Scherpenisse J, Arends LR, van Hattum J, Rauws EA, Schalm SW. Endoscopic sclerotherapy compared with no specific treatment for the primary prevention of bleeding from esophageal varices: a randomized controlled multicentre trial. *BMC Gastroenterology*. 2003 Aug 15;3:22.
3. de Franchis R, Banares R, Silvain C. Emergency endoscopy strategies for improved outcomes. *Scand J Gastroenterol*. 1998;(Suppl. 226):25-36.
4. McCormick PA, O'Keefe C. *Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades.* *GUT*. 2001;49:682-5.
5. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53:762-8.
6. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA. Panel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding - Brazilian Society of Hepatology. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol*. 2010 Apr-Jun;47(2):202-16.

7. 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 Jun;29(6):1655-61.
8. Blei, AT, Groszmann, RJ. Vasopressin and vasoconstrictors. In: Shepherd AP, Granger DN, editors. *The physiology of the intestinal microcirculation*. New York: Raven Press; 1984. p. 377.
9. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 1997 Jul;92(7):1081-91.
10. Luz, GO, Maluf-Filho F, Matuguma SE, Hondo FY, Ide E, Melo JM, Cheng S, Sakai P. Comparison between endoscopic sclerotherapy and band ligation for hemostasis of acute variceal bleeding. *World J Gastrointest Endosc*. 2011 May 16;3(5):95-100.
11. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362:2370-9.
12. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. 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 Oct 13;319(15):983-9.

13. Maluf-Filho F, Sakai P, Ishioka S, Matuguma SE. Endoscopic Sclerosis versus Cyanoacrylate Endoscopic Injection for the First Episode of Variceal Bleeding: A Prospective, Controlled, and Randomized Study in Child-Pugh Class C Patients. *Endoscopy*. 2001 May;33(5):421-7.
14. Kumar A, Ahuja CK, Khandelwal N, Mathuriya SN. Endovascular N-Butyl cyanoacrylate glue embolization of traumatic anterior cerebral artery pseudo-aneurysm. *Neurol India*. 2012;60:663-5.
15. Kitagawa A, Izumi Y, Hagihara M, Kamei S, Ikeda S, Katsuda E, Kimura J, Ota T, Ishiguchi T. Ethanolamine oleate sclerotherapy combined with transarterial embolization using n-butyl cyanoacrylate for extracranial arteriovenous malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Jun 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23737022.
16. Wu Z, Vakalopoulos KA, Kroese LF, Boersema GS, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Reducing Anastomotic Leakage by Reinforcement of Colorectal Anastomosis with Cyanoacrylate Glue. *Eur Surg Res*. 2013 May 31;50(3-4):255-61. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23736305.
17. Ikeda O, Nakasone Y, Yokoyama K, Inoue S, Takamori H, Baba H, Yamashita Y. Successful Treatment of Mesenteric Varices by Retrograde Transvenous Obliteration by the Delivery of N-butyl-2-cyanoacrylate via an Abdominal Wall Vein. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 May 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23716126.
18. Poh PG, Tan BS, Tham SC, Tay KH, Htoo AM, Lin MB, Cheng CW, Chong TW, Foo KT, Lim WE. The use of n-butyl-2 cyanoacrylate as an embolic agent in the minimally invasive treatment of renal arteriovenous malformations. *Ann Acad Med Singapore*. 2013 Apr;42(4):207-9. PubMed PMID: 23677217.

19. Sakai P, Boaventura S, Capacci ML, Macedo TM, Ishioka SZ. Endoscopic sclerotherapy of bleeding esophageal varices: a comparative study of results in patients with schistosomiasis and cirrhosis. *Endoscopy*. 1988 Jul;20(4):134-6.
20. Lopes CV, Pereira-Lima JC, Pereira-Lima LF, Hornos AP, Marques DL, Cassal AP, Marroni CA. The efficacy of endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients according to the hepatocellular function. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):195-200.
21. Sakai P, Maluf-Filho F, Melo JM, Ishioka S. Is endoscopic band ligation of esophageal varices contraindicated in Child-Pugh C patients? *Endoscopy*. 1994 Jun;26(5):511-2.
22. Soehendra N, Nam VC, Grimm H, Kempeneers I. Endoscopic obliteration of large esophago-gastric varices with bucrylate. *Endoscopy*. 1986 Jan;18(1):25-6.
23. Cipolletta L, Zambelli A, Bianco MA, de Grazia F, Meucci C, Lupinacci G, Salerno R, Piscopo R, Marmo R, Orsini L, Rotondano G. Acrylate glue injection for acutely bleeding oesophageal varices: A prospective cohort study. *Digestive and Liver Disease* 2009;41:729-34.
24. Rivet C, Robles-Medrandá C, Dumortier J, Le Gall C, Ponchon T, Lachaux A. Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009;69(6):1034-8.

25. Santos MM, Tolentino LH, Rodrigues RA, Nakao FS, Rohr MR, de Paulo GA, Kondo M, Ferrari AP, Libera ED. Endoscopic treatment of esophageal varices in advanced liver disease patients: band ligation versus cyanoacrylate injection. *European J of Gastroenterol & Hepatol*. 2011 Jan;23(1):60-5.
26. Evrard S, Dumonceau JM, Delhaye M, Golstein P, Devière J, Le Moine O. Endoscopic histoacryl obliteration vs. propranolol in the prevention of esophagogastric variceal rebleeding: a randomized trial. *Endoscopy*. 2003;35:729-35.
27. Ljubicić N, Bisćanin A, Nikolić M, Supanc V, Hrabar D, Pavić T, Boban M. A randomized-controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection vs. variceal ligation. *Hepatogastroenterology*. 2011 Mar-Apr;58(106):438-43.
28. Kim EK, Sohn JH, Kim TY, Kim BK, Yu YH, Eun CS, Jeon YC, Han DS. Esophageal sinus formation due to cyanoacrylate injection for esophageal variceal ligation-induced ulcer bleeding in a cirrhotic patient. *Korean Journal of Gastroenterology*. 2011;57(3):180-3.
29. Martins Santos MM, Correia LP, Rodrigues RA, Lenz Tolentino LH, Ferrari AP, Della Libera E. Splenic artery embolization and infarction after cyanoacrylate injection for esophageal varices. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007;65(7):1088-90.
30. Chen YY, Shen TC, Soon MS, Lai JH. Life-threatening pericarditis after N-butyl-2-cyanoacrylate injection for esophageal variceal bleeding: case report. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005;61(3):487-9.

31. Gallet B, Zemour G, Saudemont JP, Renard P, Hillion ML, Hiltgen M. Echocardiographic demonstration of intracardiac glue after endoscopic obturation of gastroesophageal varices. *J Am Soc Echocardiogram*. 1995;8:759-61.