

LEONARDO TREVIZAN MONICI

**COAGULAÇÃO POR MICROONDAS *VERSUS*
ESCLEROTERAPIA APÓS LIGADURA ELÁSTICA
ENDOSCÓPICA PARA TRATAMENTO DE VARIZES
ESOFÁGICAS EM CIRRÓTICOS**

CAMPINAS

2007

LEONARDO TREVIZAN MONICI

**COAGULAÇÃO POR MICROONDAS *VERSUS*
ESCLEROTERAPIA APÓS LIGADURA ELÁSTICA
ENDOSCÓPICA PARA TRATAMENTO DE VARIZES
ESOFÁGICAS EM CIRRÓTICOS**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de
Mestre em Clínica Médica, área de concentração em
Clínica Médica.*

ORIENTADORA: PROF. DRA. ELZA COTRIM SOARES

CAMPINAS

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M748c Monici, Leonardo Trevizan
Coagulação por microondas versus escleroterapia após ligadura
elástica endoscópica para tratamento de varizes esofágicas em
cirróticos /Leonardo Trevizan Monici. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientador : Elza Cotrim Soares
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Varizes esofágicas. 2. Escleroterapia. 3. Microondas. I.
Soares, Elza Cotrim. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Microwave coagulation versus sclerotherapy after band
ligation for treatment of esophageal varices in cirrhotic**

Keywords: • Esophageal varices
• Sclerotherapy
• Microwave

Titulação: Mestre em Clínica Médica
Área de concentração: Clínica Médica

Banca examinadora: Profa. Dra Elza Cotrim Soares
Prof Dr Jazon Romilson de Souza Almeida
Prof Dr Ermelindo Della Libera Junior

Data da defesa: 09 - 08 - 2007

Banca examinadora de Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Elza Cotrim Soares

Membros:

Professor Doutor Ermelindo Della Libera Junior



Professor Doutor Jozon Romilson Souza Almeida

Professora Doutora Elza Cotrim Soares



Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 09/08/2007

200802290

DEDICATÓRIA

*Aos meus amores, Keila e Tarsila.
Aos meus adorados pais, Júlio e Olívia.*

AGRADECIMENTOS

Sem o comprometimento de um grande número de pessoas dedicadas, não poderiam ter sido realizados os mais de mil exames endoscópicos desta pesquisa.

Agradeço à minha orientadora Prof. Dra. Elza Cotrim Soares, responsável pela predileção que a maioria dos ex-residentes da Gastroclínica da Unicamp têm pela hepatologia, por ter aceitado um aluno com tantas atividades distintas da pós-graduação.

Ao Dr. José Olympio Meirelles dos Santos, idealizador deste trabalho. Agradeço pela confiança e oportunidade de conduzir o estudo, pelos ensinamentos sobre a escleroterapia e principalmente pela sua amizade.

Ao Prof. Dr. José Murilo Robillotta Zeitune, culpado por minhas tentativas de fazer ciência, pelos ensinamentos sobre o papel da Universidade e pelo exemplo de vida.

Aos Profs. Drs. Jazon Romilson Souza Almeida e Ciro Garcia Montes, grandes incentivadores deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ademar Yamanaka, responsável pela parceria com a JICA (Japan International Cooperation Agency) que nos disponibilizou o aparelho de microondas entre outros inúmeros benefícios a esta Universidade.

A Prof. Dra. Maria Aparecida Mesquita pela ajuda na confecção do artigo.

Aos demais médicos e docentes do Gastrocentro e da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da Unicamp: Dr. Fábio Guerrazzi, Dra. Cristiane Vieira da Cruz, Dr. Antônio Carvalho, Dr. Tiago Sevá Pereira, Dra. Sônia Letícia Lorena, Prof. Dr. Rogério Pereira Filho, Prof. Dr. Antônio Frederico Magalhães.

Aos professores de fora de Campinas que se dispuseram a fazer parte da banca: Prof. Dr. Ermelindo Della Libera Júnior e Prof. Dr. Giovanni Faria Silva.

Aos médicos e docentes das Disciplinas de Gastroenterologia Cirúrgica e Cirurgia do Trauma da Unicamp, cuja participação é fundamental no tratamento dos pacientes com hipertensão portal.

A todos os médicos residentes, estagiários, enfermeiros e técnicos de enfermagem do Serviço de Endoscopia do Gastrocentro.

Aos funcionários da recepção, secretaria, manutenção, segurança e higiene do Gastrocentro.

A toda minha família e amigos, em especial pela compreensão da Keila e pelo imprescindível auxílio artístico da Tarsila.

Aos pacientes que aceitaram participar do estudo, e todos aqueles atendidos na Unicamp, razão de ser do nosso trabalho.

*“O mundo se divide em dois tipos de pessoas:
as que gritam Oba! e as que exclamam Epa!”.*

Ivan Lessa
Escritor, no “Pasquim” - 1970

*“O maior pecado da mente humana é
acreditar em coisas sem evidências.
A ciência é somente o supra-sumo
do bom senso – isto é, rigidamente
precisa em sua observação e
inimiga da lógica falaciosa”*

Thomas Henry Huxley
Biólogo britânico – Século XIX

	PÁG.
RESUMO	<i>xii</i>
ABSTRACT	<i>xiv</i>
INTRODUÇÃO	16
Microondas.....	22
HIPÓTESE	24
OBJETIVOS	27
CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
Origem dos pacientes e critérios de inclusão e exclusão.....	30
Desenho do estudo e definições.....	31
Técnica do tratamento endoscópico.....	33
Análise dos resultados.....	36
Análise estatística e tamanho amostral.....	36
Aspectos éticos.....	37
RESULTADOS	38
DISCUSSÃO	45
CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	60
Anexo I- Termo de Consentimento.....	61
Anexo II- Resultados individuais dos pacientes.....	63
APÊNDICE	67

LISTA DE ABREVIATURAS

BICAP	eletrocoagulação bipolar
EI	escleroterapia por injeção
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
Gastrocentro	Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo HDA: hemorragia digestiva alta
IC	intervalo de confiança
LE	ligadura elástica
MC	microondas
TIPS	“shunt” porto-sistêmico intra-hepático transjugular
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
VE	varizes esofágicas

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1- Características clínicas e endoscópicas dos pacientes no momento da randomização.....	40
Tabela 2- Resultados do tratamento.....	42
Tabela 3- Análise univariada dos fatores associados com a recidiva de varizes.....	44

LISTA DE FIGURAS

	<i>PÁG.</i>
Figura 1- Aparelho gerador de microondas.....	34
Figura 2- Cateter para aplicação endoscópica das microondas.....	35
Figura 3- Aspecto endoscópico durante a aplicação de microondas em varizes esofágicas de fino calibre no esôfago distal.....	35
Figura 4- Curva de Kaplan Meier considerando a recorrência de varizes como evento.....	43

RESUMO



Antecedentes: A ligadura elástica endoscópica (LE) é um dos métodos mais utilizados para profilaxia secundária de sangramento por varizes esofágicas, mas a recorrência varicosa é freqüente após este tratamento. A associação de LE com escleroterapia endoscópica por injeção (EI) reduz este risco. A coagulação por microondas (MC) é um método térmico de terapia endoscópica e sua associação com LE poderia reduzir o risco de recidiva de varizes.

Objetivo: Avaliar a segurança e a eficácia da associação de LE com MC para o tratamento e prevenção da recidiva de varizes esofágicas em pacientes cirróticos com antecedente de hemorragia por varizes, em comparação com a associação de LE com EI.

Desenho: Estudo prospectivo randomizado e controlado.

Pacientes: Setenta pacientes cirróticos com episódio prévio de sangramento por varizes esofágicas tratados com LE até que restassem apenas vasos de fino calibre.

Métodos: Trinta e seis pacientes foram randomizados para receber EI com etanol absoluto (Grupo A) e trinta e quatro para receber MC (Grupo B) até a completa erradicação das varizes. Foi realizado seguimento endoscópico para detecção de recidiva.

Principais parâmetros avaliados: Ressangramento, complicações das intervenções, mortalidade dos pacientes, recorrência de varizes e fatores que afetam a recidiva.

Resultados: Não houve diferença significativa entre os grupos A e B em termos de recidiva de varizes (27,7% *versus* 17,6%), ressangramento (8,3% *versus* 0%) e mortalidade em um tempo médio de seguimento de $34,9 \pm 11,4$ meses. As complicações foram raras e nenhuma diferença significativa foi verificada entre os grupos. A presença de varizes gástricas afetou a recorrência de varizes com um risco relativo de 3,9 vezes (IC de 1,14 a 13,1).

Conclusões: A aplicação de MC no esôfago após a LE é segura e eficaz no tratamento de varizes esofágicas. Não houve diferença nas taxas de recorrência comparando-se a associação de LE com MC em relação à LE com EI. A presença de varizes gástricas aumenta o risco de recidiva.

ABSTRACT



Background: Endoscopic band ligation (LE) is an usual choice for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding but recurrence of varices is frequent after this treatment. Association of EBL with endoscopic injection sclerotherapy (EI) reduces this risk. Microwave coagulation (MC) is a thermal endoscopic therapy method and its association with EBL may reduce the risk of variceal recurrence.

Objective: Evaluate the safety and efficacy of the association of LE with MC for treatment and prevention of recurrence of esophageal varices compared to the association of LE with EI.

Design: Randomized controlled trial.

Patients: Seventy cirrhotic patients with previous bleeding from esophageal varices treated with EBL until only thin vessels remained.

Interventions: Thirty-six patients were randomized to receive EI with ethanol (Group A) and thirty-four to receive MC (Group B) until complete eradication. Endoscopic follow-up was performed to detect recurrence.

Main outcome measurements: Rebleeding, intervention complications, mortality, variceal recurrence and factors that affect recurrence.

Results: No significant difference was found between Groups A and B in variceal recurrence (27.7% vs. 17.6%), rebleeding (8.3% vs. 0%) and mortality in a mean follow-up of 34.9 ± 11.4 months. Complications were rare and no difference was observed between both groups. The presence of gastric varices affects recurrence with an *odds ratio* of 3.9 (1.14 to 13.1).

Conclusions: Application of MC in the esophagus after band ligation is safe and effective. There is no difference in recurrence rates comparing the association of LE with MC to LE plus EI. The presence of gastric varices increases the risk of esophageal varices recurrence.

INTRODUÇÃO



A cirrose hepática é uma doença de importante morbidade e mortalidade em todo o mundo. Na nossa população sua frequência é muito significativa, ainda mais levando-se em conta que existem falhas na notificação. Segundo os Indicadores e Dados Básicos do Brasil do DATASUS, ocorreram 13.737 mortes por cirrose hepática no ano de 2002, com um índice de 7,79 óbitos por cem mil habitantes. Estes valores aumentam com a idade e há nítido predomínio no sexo masculino. Na região metropolitana de Campinas, este índice chega a 51,56 mortes por cirrose a cada cem mil habitantes entre homens com mais de 50 anos. Em cada óbito por esta doença ocorre uma perda média de 15,5 anos produtivos de vida (Lessa, 1997).

Não temos dados precisos sobre o número de internações hospitalares por esta doença no nosso meio. Nos Estados Unidos, país com índice de mortalidade por hepatopatia crônica semelhante ao Brasil, no ano de 2004, ocorreram 513 mil internações por cirrose e suas complicações (NVSR, 2006). A mortalidade no primeiro mês após a admissão hospitalar destes pacientes é em torno de 15% e não parece ter havido alteração significativa nos índices nos últimos trinta anos (Roberts et al., 2005). O alcoolismo crônico e a infecção pelo vírus C da hepatite são atualmente seus principais fatores etiológicos no nosso meio (Boin et al., 2004).

Muitas complicações da cirrose podem ocasionar piora da qualidade de vida, internações e óbito, principalmente as relacionadas à hipertensão portal como a ascite, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepato-renal e hemorragia digestiva por varizes gastro-esofágicas (Burroughs et al., 1992). Mesmo com avanços importantes na sua terapêutica, a ruptura de varizes leva à morte de 20% a 30% dos pacientes com hipertensão portal já no primeiro episódio de sangramento (Sharara et al., 2001). O esôfago distal é o local mais comum de ocorrência de varizes sangrantes nestes doentes.

Estima-se que 30% dos pacientes com cirrose apresentam pelo menos um episódio de hemorragia varicosa (Tait et al., 1999). Sendo assim, a hemorragia digestiva alta (HDA) por ruptura de varizes esofágicas é uma das mais graves e frequentes conseqüências da cirrose hepática. Além de poder ocasionar choque hipovolêmico, a HDA em hepatopatas pode levar à broncoaspiração, encefalopatia, insuficiência renal e quadros infecciosos como a peritonite bacteriana espontânea. Estes pacientes normalmente ficam

internados por vários dias em unidades de terapia intensiva, utilizam muitos medicamentos e suporte hemoterápico, realizam freqüentes exames laboratoriais e de imagem e são avaliados por vários especialistas. O custo financeiro do seu tratamento é elevado e as exigências técnicas dos serviços que os atendem são grandes.

No tratamento dos eventos de hemorragia por varizes as prioridades são a estabilização hemodinâmica, com a infusão de cristalóides e hemoderivados, a prevenção de complicações infecciosas com a administração de antibióticos, bem como a adoção de medidas que visem à interrupção do sangramento. A primeira opção para o controle da HDA é uma combinação da administração de medicamentos por via parenteral que têm como objetivo reduzir a pressão portal, como a terlipressina e o octreotide, com o tratamento endoscópico (Zaman et al., 2005). A ligadura elástica endoscópica (LE) é a melhor opção de tratamento endoscópico, mas a escleroterapia com injeção (EI) também pode ser utilizada (ASGE, 2005). Nos pacientes com insuficiência hepática grave, a injeção de cianoacrilato pode apresentar bons resultados (Maluf-Filho et al., 2001). Nos pacientes onde estas técnicas não funcionam, pode-se obter temporariamente o controle do sangramento com o balão de compressão esofágica tipo “Sengstaken-Blakemore”. Finalmente, as cirurgias de descompressão portal nos pacientes com boa reserva funcional hepática e a aplicação do TIPS (“shunt” porto-sistêmico intra-hepático transjugular) nos demais podem ser utilizadas nos casos refratários (Thabut et al., 2007).

Para os pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio de hemorragia por varizes, o maior risco passa a ser a recorrência do sangramento. Se nenhuma medida for tomada, 80% dos indivíduos voltam a ter HDA nos dois anos subsequentes (Sarin et al., 1997; de Franchis, 2000), a maioria dos episódios de ressangramento ocorrendo já nos primeiros seis meses. A cada evento hemorrágico os pacientes voltam a correr os riscos de complicações e mortalidade semelhantes aos já descritos no quadro inicial. Sendo assim, é imprescindível que se tomem cuidados para a prevenção de novos sangramentos.

Várias estratégias foram estudadas para a profilaxia secundária da hemorragia por varizes esofágicas em cirróticos. As mais utilizadas e estudadas são a administração por via oral de medicamentos que visam reduzir a pressão portal, como os beta-bloqueadores não seletivos e os nitratos, bem como a terapia endoscópica que visa à erradicação das

varizes. A colocação do TIPS é eficiente na prevenção do ressangramento, mas são poucos serviços que têm este método disponível e é freqüente a ocorrência de encefalopatia hepática após este tratamento (Papatheodoridis et al., 1999; Harrison et al., 2001). As cirurgias para hipertensão portal como a desconexão ázigo-portal com esplenectomia ou derivações porto-sistêmicas, como o “shunt” espleno-renal distal e o “shunt” porto-cava, também apresentam boa eficácia na profilaxia, porém resultam em elevada mortalidade e morbidade (Khan et al., 2006). O transplante hepático é capaz de prevenir a HDA varicosa, mas tem custo elevado, implica em riscos significativos intrínsecos ao procedimento e sua disponibilidade é limitada devido à escassez de órgãos (Ewaga et al., 1994). Sendo assim, o emprego destas cirurgias e do TIPS fica reservado para os pacientes que não apresentem resultados satisfatórios com o tratamento endoscópico ou medicamentoso.

Dentre as alternativas de tratamento endoscópico, as mais estudadas são a LE e a EI. Muitos trabalhos onde estas duas técnicas foram comparadas evidenciaram vantagens para a ligadura, como menor número de sessões para se obter a erradicação, menor risco de ressangramento e maior sobrevida (Laine et al., 1995; Baroncini et al., 1997; Sarin et al., 1997). O índice de complicações relacionados ao tratamento endoscópico, como perfurações e estenoses, é maior nos pacientes tratados com escleroterapia. Por estes motivos, a LE se firmou como primeira alternativa de tratamento endoscópico para profilaxia secundária da hemorragia por varizes esofágicas.

Com relação ao uso de medicamentos, os beta-bloqueadores - como o propranolol e o nadolol - se mostraram capazes de reduzir ocorrência de ressangramento (Teres et al., 1993; Patch, et al., 2002). A utilização de nitratos isoladamente não parece ser eficaz, mas em associação com beta-bloqueadores podem ser efetivos, apesar de alguns estudos mostrarem aumento de mortalidade com estes medicamentos (Garcia-Pagan et al., 2001; Villanueva et al., 2001; Bosch et al, 2003; Sarin et al., 2005). Em comparação com a LE, a utilização de beta-bloqueadores seria semelhante ou discretamente menos eficiente na prevenção do ressangramento, mas igualmente eficaz nos resultados de sobrevida (Patch et al., 2002; Sarin et al., 2005; Romero et al., 2006). O consenso de Baveno IV sobre hipertensão portal de 2005 recomenda tanto a LE como o uso de beta-bloqueadores como alternativas de primeira escolha para profilaxia secundária da

HDA varicosa (de Franchis, 2005). Existem algumas evidências de que a associação dos dois métodos poderia ser vantajosa em relação ao uso exclusivo de um deles, porém mais estudos ainda precisam ser concluídos para que isto seja recomendado (Rubenstein et al., 2004; de la Pena et al., 2005).

Algumas observações com relação ao uso de beta-bloqueadores merecem ser mencionadas. Em torno de 30% dos pacientes cirróticos têm contra-indicações ao seu uso ou não os toleram por sintomas de dispnéia ou baixo débito cardíaco. Além disto, os pacientes que apresentam melhores resultados são aqueles onde se consegue a redução da pressão portal a valores inferiores a 12mmHg ou uma redução superior a 20% nos valores basais após a introdução dos medicamentos (D'Amico et al., 2006).

Podemos estimar a pressão portal por métodos indiretos como a medida do gradiente de pressão da veia hepática ou pelo ultra-som Doppler com medida do fluxo da veia porta (Schepke et al., 2001; Kuramochi et al., 2007). Estes exames não são muito disponíveis e o controle dos resultados da utilização dos beta-bloqueadores baseado apenas na frequência cardíaca não é muito confiável (López-Mendez E et al., 2006). Assim sendo, a maioria dos centros acaba optando pela LE para profilaxia secundária do sangramento de varizes esofágicas.

Um dos problemas da LE é o elevado índice de recidiva de varizes. No primeiro ano após a erradicação, de 26 a 48% dos pacientes voltam a apresentar varizes esofágicas, chegando a níveis de 43 a 88% de recorrência no segundo ano (Sarin et al., 1997; Baroncini et al., 1997; Lo et al., 1998; Hou et al., 2000; Argonz et al., 2000; Hou et al., 2001; Cheng et al., 2001; Cipolletta et al., 2002; Ohmoto et al., 2003). O impacto destes níveis de recidiva na sobrevida, segundo os citados estudos, parece não ser muito significativo, mas na maioria deles esta variável não foi avaliada. Contudo, existe risco de ressangramento, que chega a ocorrer em até 57% dos pacientes com recorrência segundo estudo de Krige et al. (2006). Tal fato obriga não só um seguimento endoscópico dos pacientes tratados por este método, como também novos procedimentos terapêuticos voltados para os vasos que apresentarem recidiva. Por conta disto, alguns autores defendem a manutenção do uso de beta-bloqueadores após a erradicação endoscópica (Seewald et al., 2001). Seria importante buscar alternativas para reduzir a recorrência.

A escleroterapia apresenta níveis de recorrência menor que a ligadura. Após a erradicação com EI, a recidiva de varizes varia de 6 a 35% no primeiro ano e entre 20 a 45% no segundo (Sarin et al., 1997; Baroncini et al., 1997; Hou et al., 2000). Uma das justificativas desta constatação seria de que com a injeção se poderia obter fibrose em planos mais amplos e profundos da mucosa e submucosa esofágica, impossibilitando que vasos perfurantes da parede do órgão servissem de fonte para a gênese de novos vasos (Sato et al., 2004). Por conta disso, alguns pesquisadores avaliaram a associação de LE com esclerose.

Existem basicamente duas formas de associação das terapêuticas endoscópicas. Numa delas, chamada de tratamento “combinado” ou “sincrônico”, a LE e a EI são efetuadas no mesmo exame endoscópico ou em sessões alternadas. Em uma meta-análise de Karsan et al. (2005) esta forma combinada da associação não foi recomendada por estar associada a níveis elevados de complicações. Uma outra forma de associação que parece mais promissora é chamada “seqüencial” ou “metacrônica”, onde se realiza LE nas primeiras sessões até se obter a eliminação de vasos de grosso e médio calibre e em seguida se iniciam sessões de EI nos vasos mais finos (Seewald et al., 2001). Em alguns estudos onde não foram evidenciadas vantagens nesta associação, a variável recidiva não foi avaliada (Laine et al., 1996; Singh et al., 2002). Outros trabalhos, entretanto, evidenciaram menor recorrência sem maior incidência de complicações (Bhargava et al., 1997; Lo et al., 1998; Hou et al., 2001; Cheng et al., 2001).

No estudo que evidenciou a menor taxa de recidiva, a ligadura foi associada com um método térmico de tratamento endoscópico, a aplicação de plasma de argônio (Cipolletta et al., 2002). Num grupo de 16 pacientes tratados com LE e argônio seqüencial não houve recidiva varicosa num período médio de 16 meses de seguimento. Sendo assim, a associação de ligadura com tratamento térmico se mostrou bastante promissora. Dentre os métodos térmicos que também poderiam ser avaliados, são disponíveis - entre outros - o “heater probe”, a eletrocoagulação bipolar (BICAP) e a coagulação por microondas. Optou-se por avaliar a eficácia da aplicação de microondas em varizes esofágicas com base nas características deste método que serão agora detalhadas.

Microondas

As microondas são ondas eletromagnéticas com frequência superior a 300 mega Hz que podem produzir calor ao gerar vibração de moléculas bipolares, particularmente a água. (Tabuse et al., 1982). A aplicação de calor sobre tecidos pode provocar, dependendo da intensidade e da resistência tecidual, desidratação e morte celular, desnaturação protéica, contração colágena e até carbonização. Numa temperatura entre 60 e 80°C ocorre a coagulação sanguínea com interrupção no fluxo no vaso (Johnston et al., 1987).

Suas aplicações em medicina se iniciaram no final da década de 1970, no Japão. Atualmente a coagulação por microondas é utilizada em vários centros, principalmente para cirurgias endoscópicas e endovasculares em urologia, ginecologia e cardiofisiologia. No Oriente, também é bastante aplicado na ablação percutânea de tumores de vísceras sólidas (Seki et al., 1994; Seki et al., 1999). No Japão, as microondas são freqüentemente utilizadas para o tratamento do hepatocarcinoma, principalmente na Universidade de Kansai, em Osaka.

Durante a década de 90, a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) firmou uma parceria com a Agência de Cooperação Internacional Japonesa (JICA). Através deste convênio, foi disponibilizado ao Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo da Unicamp (Gastrocentro) um gerador de microondas para realização de estudos nas áreas de endoscopia e hepatologia, após a visita de alguns médicos da Unicamp à Universidade de Kansai.

As microondas vêm sendo utilizadas em endoscopia digestiva desde 1982 como método terapêutico. Seu uso foi iniciado no Japão e, apesar de vários estudos com bons resultados, não foi adequadamente difundido para outros países. Pode ser utilizado para o tratamento de úlceras hemorrágicas, ectasias vasculares e para redução de massa tumoral em neoplasias de estômago e esôfago. Estudos clínicos (Tabuse et al., 1985; Kuyama et al., 1987; Panes et al., 1991) e experimentais (Michaletz et al., 1989; Kalabakas et al., 1993) evidenciaram que a coagulação por microondas é um método eficaz para o tratamento de úlceras gastro-duodenais hemorrágicas, comparável a outras formas de terapia endoscópica. Através de um cateter com cabo de transmissão introduzido pelo

endoscópio, as microondas são geradas ao redor de uma agulha localizada na extremidade do mesmo. A extensão da ação das microondas atinge em torno de 1mm em torno da agulha e não ultrapassa a profundidade da mesma inserida no tecido. Como possíveis vantagens desta técnica, comparada a outros métodos térmicos, podem ser citadas: risco menor de perfuração em relação ao BICAP; maior precisão na escolha do ponto onde se quer tratar em comparação ao argônio; e maior rapidez para se conseguir hemostasia em relação ao “heater probe” (Michaletz et al., 1989).

Na literatura existem apenas dois estudos onde a microonda foi utilizada na erradicação de VE, apresentados na Semana de Doenças Digestivas (DDW) dos Estados Unidos, um deles realizado no Gastrocentro da Unicamp. Com pequeno número de pacientes, os estudos evidenciaram que o método se mostrou seguro e de fácil aplicação (Kuga et al., 1998; Meirelles-Santos et al., 2001).

Com base nas citadas características da coagulação por microondas e na necessidade de avaliar melhor o método no tratamento de varizes esofágicas, optou-se por desenvolver um projeto para verificar a eficácia e segurança da sua aplicação nestes vasos. A seguir, será detalhada a hipótese que foi investigada neste estudo.

HIPÓTESE

Destacando alguns aspectos detalhados durante a introdução:

- A ligadura elástica é o método mais utilizado para profilaxia secundária da hemorragia por varizes esofágicas em cirróticos;
- O principal problema da LE é o elevado índice de recidiva varicosa após ter se atingido a erradicação;
- A associação da LE com esclerose na forma seqüencial pode reduzir a recidiva sem necessariamente trazer maiores complicações, principalmente se for associada com métodos térmicos de tratamento endoscópico;
- A coagulação com microondas é um método térmico de tratamento endoscópico que apresenta algumas vantagens em relação às outras técnicas e ainda não foi adequadamente estudado para o tratamento de varizes esofágicas.

Tendo em vistas estas considerações, foi formulada a seguinte hipótese: *A associação de ligadura elástica endoscópica com coagulação por microondas seqüencial é eficaz e segura no tratamento e prevenção da recidiva de varizes esofágicas em pacientes com cirrose hepática e antecedente de hemorragia varicosa.*

Para testar esta hipótese, um grupo de pacientes tratados com este esquema terapêutico deveria ser comparado com um grupo controle. Várias opções de tratamento poderiam ser utilizadas como controle. Como um dos parâmetros que precisavam de avaliação seria a recidiva de varizes após tratamento endoscópico, o uso exclusivo de beta-bloqueadores no grupo controle foi descartado. Sabendo que a utilização isolada de LE resulta em elevados índices de recidiva, decidimos utilizar como controle um dos esquemas disponíveis que proporcionam menor recorrência, ou seja, a associação de LE com esclerose por injeção.

Para agente esclerosante optou-se por utilizar o etanol absoluto, talvez o método de esclerose com menor custo e com o qual nosso serviço possui boa experiência. Sarin et. al. (1987) mostrou que a injeção intravascular de etanol absoluto é eficaz na

erradicação de varizes esofágicas. O mesmo autor, em 1988, evidenciou que a esclerose com álcool absoluto é equivalente à realizada com o oleato de etanolamida, que é o agente mais utilizado nos estudos sobre escleroterapia de varizes esofágicas. Um projeto conduzido no Gastrocentro da Unicamp também demonstrou que a esclerose com etanol absoluto é igualmente eficaz e segura em comparação com a injeção de etanolamida no tratamento de varizes esofágicas (Meirelles-Santos et al., 2000).

OBJETIVOS



- 1) Verificar a segurança e a eficácia da aplicação da coagulação com microondas após ligadura elástica na erradicação de varizes esofágicas.

- 2) Avaliar a associação de ligadura elástica com coagulação com microondas para o tratamento e prevenção de recidiva de varizes esofágicas em pacientes com cirrose hepática e antecedente de hemorragia varicosa em comparação com a associação de ligadura mais escleroterapia com injeção de etanol absoluto.

- 3) Verificar os fatores de risco relacionados com a recidiva de varizes esofágicas após erradicação com tratamento endoscópico.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Origem dos pacientes e critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes com hemorragia digestiva por ruptura de varizes esofágicas atendidos no Pronto-Socorro do Hospital de Clínicas da Unicamp foram avaliados e acompanhados pelas Disciplinas de Gastroenterologia Clínica e/ou Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM). Além de avaliação clínica, foram submetidos a exames laboratoriais e radiológicos para se determinar a etiologia da cirrose, a reserva funcional hepática e as complicações associadas.

Após estabilização inicial do episódio hemorrágico, os pacientes eram encaminhados, na alta, para seguimento médico ambulatorial. Durante o estudo, os pacientes mantiveram consultas nos ambulatórios específicos das disciplinas citadas. A maior parte dos mesmos iniciavam tratamento endoscópico com ligadura elástica, em sessões com intervalos entre 15 a 30 dias, num ambulatório específico do Gastrocentro. Os indivíduos atendidos nesta unidade do Gastrocentro que se enquadravam nos critérios do estudo fizeram parte deste protocolo.

Foram **incluídos** no estudo pacientes com todas as características abaixo:

- portadores de cirrose hepática;
- antecedente de sangramento por VE;
- tratados endoscopicamente somente com LE até que restassem apenas vasos de fino calibre.

O diagnóstico de cirrose foi baseado em achados da anamnese, do exame físico, de exames laboratoriais e de imagem, principalmente no ultra-som abdominal. Em alguns casos o diagnóstico foi confirmado por biópsia hepática. A ruptura de VE foi considerada como origem da hemorragia digestiva em pacientes com história de hematêmese e/ou melena que realizaram exame de endoscopia digestiva com quaisquer dos achados a seguir:

- VE com sangramento ativo ou sinal de sangramento recente;
- VE de alto risco de ruptura (cor azulada, de médio ou grosso calibre e com sinais da cor vermelha) não se evidenciando outra origem possível de sangramento.

Foram **excluídos** os pacientes com quaisquer das condições abaixo:

- disfunção hepática grave, definida para este estudo como pontuação igual ou superior a dez pontos na classificação de Child-Pugh (Pugh et al., 1973);
- coagulopatia grave, definida para este estudo como RNI superior a 1,7 ou contagem de plaquetas abaixo de 50 000 por mm³;
- presença de neoplasia avançada;
- presença de trombose de veia porta, assim identificada por ultra-som Doppler;
- ingestão mantida de bebidas alcoólicas;
- hepatopatia associada à infecção por *Schistosoma mansoni*;
- antecedente de cirurgia para hipertensão portal ou colocação de TIPS;
- antecedente de qualquer tipo de tratamento endoscópico diferente da LE.

Desenho do estudo e definições

Assim que no exame endoscópico fossem encontrados vasos de fino calibre - F1, segundo a classificação Japonesa (Japanese Research Society for Portal Hypertension, 1980), os pacientes que se encaixavam nos critérios e aceitavam fazer parte do estudo iniciavam sua participação. Neste momento, os indivíduos foram randomizados em dois grupos: no **Grupo A** foram submetidos à escleroterapia com injeção de etanol absoluto e no **Grupo B** à coagulação com microondas. A randomização foi realizada por meio de um único sorteio promovido por um médico não participante do protocolo. É preciso deixar claro que o estudo teve início no momento da randomização, quando os pacientes apresentavam varizes de fino calibre, e não após o diagnóstico do quadro inicial de sangramento. Também é necessário esclarecer que os pacientes randomizados ainda não tinham erradicado as varizes e necessariamente tinham vasos que, apesar de fino calibre, demandavam tratamento (com cor azulada e/ou sinais da cor vermelha).

As sessões de tratamento endoscópico foram realizadas em nível ambulatorial no Gastrocentro, em intervalos de 15 a 30 dias, até que as varizes fossem erradicadas. A erradicação foi definida quando os pacientes apresentavam no exame endoscópico achados de seqüela de tratamento endoscópico sem vasos remanescentes no esôfago ou com a presença apenas de vasos finos, brancos, retos, sem sinal da cor vermelha. Em todo exame endoscópico, os pacientes foram questionados quanto à ocorrência de hematêmese ou melena, bem como a presença de disfagia, odinofagia, febre ou outros eventos relacionados ao tratamento. Estes dados, bem como os achados do exame endoscópico e a terapêutica aplicada, foram armazenados em planilha de computador.

Não foi permitido o uso de beta-bloqueadores ou nitratos no decorrer do protocolo.

Após a erradicação, foram realizados exames endoscópicos num intervalo de três, seis e doze meses e, a partir daí, anualmente para pesquisa de recidiva. Foi considerada recidiva de varizes esofágicas quando foram detectados vasos com quaisquer das seguintes características: calibre médio ou grosso, trajeto tortuoso, cor azulada ou presença de sinal da cor vermelha. Uma vez detectada recidiva, os pacientes foram tratados com o mesmo método da randomização e continuaram seguimento clínico para detecção de ressangramento.

Os indivíduos que apresentaram HDA durante o estudo foram submetidos à endoscopia de urgência e, quando houve necessidade de tratamento endoscópico, foi realizado aquele considerado mais adequado pelo examinador, independente do protocolo. Após a resolução da HDA, estes pacientes seguiram normalmente o estudo desde que a terapêutica utilizada tenha sido LE. Aqueles em que o método tenha sido diverso do utilizado no estudo seriam excluídos.

Os pacientes que não responderam ao tratamento endoscópico foram submetidos a outro tipo de terapêutica. Foram considerados não respondedores os pacientes que apresentaram pelo menos três episódios de HDA por VE após o primeiro episódio hemorrágico ou aqueles que apresentaram varizes com sinal da cor vermelha após dez sessões de tratamento endoscópico, incluindo as sessões de LE.

O acompanhamento foi mantido até que os pacientes fossem considerados não respondedores, fossem submetidos a transplante hepático ou não apresentassem recidiva por um período de 36 meses.

Técnica do tratamento endoscópico

Os exames de endoscopia foram realizados no Gastrocentro da Unicamp conforme a rotina do serviço utilizando endoscópios Olympus GIF – 100 (Tóquio – Japão). Todos os exames dos pacientes deste protocolo foram realizados por dois únicos pesquisadores.

Técnica de ligadura elástica, da maneira com é rotineiramente procedida no Gastrocentro: foram utilizados kits de seis anéis elásticos (Wilson Cook Medical Inc, EUA). O primeiro anel foi colocado nos dois centímetros distais do esôfago no cordão mais calibroso. Os anéis seguintes foram distribuídos proximalmente obedecendo a uma orientação espiral, respeitando um intervalo de pelo menos 2cm entre cada ligadura. Foram colocados no máximo seis anéis por exame.

Técnica da escleroterapia com etanol: foram utilizados etanol absoluto (99,9%) e cateter de injeção transparente com agulha de 25x7 G. A primeira punção foi no ponto mais distal do vaso mais calibroso. A punção seguinte foi pelo menos 1cm mais proximal no vaso mais calibroso deste nível, e assim sucessivamente. A injeção foi preferencialmente intra-vasal, colocando-se no máximo 1mL por punção. A injeção era imediatamente interrompida caso fosse notado extravasamento do agente. Foram injetados até 3mL e aplicadas no máximo cinco punções por exame.

Técnica da coagulação com microondas: foi utilizado um gerador de microondas da marca Microtaze OT-110M (Tóquio, Japão), que gera ondas com frequência de 2,3 gigaHz, e um cateter do tipo agulha, esterilizável, da marca Microtaze TE 24N (Tóquio, Japão), conforme se observam nas figuras 1 e 2.



Figura 1- Aparelho gerador de microondas.

A orientação das punções foi a mesma da descrita na escleroterapia com etanol, procurando-se realizar as aplicações em posição intra-vasal. Foi utilizada potência de 40 Watts e, após cada punção, as microondas eram aplicadas durante 20 segundos, sendo 10s para coagulação e 10s para dissociação. A corrente de dissociação tem como objetivo a liberação de água na superfície da agulha, proporcionando uma fácil separação do tecido adjacente (Figura 3). Foram realizadas no máximo sete punções por exame. Permitimos um número maior de punções neste grupo tendo em vista que a extensão da lesão tecidual provocada pelas microondas é inferior à causada pelo etanol absoluto (Kalabakas et al., 1993).



Figura 2- Cateter para aplicação endoscópica das microondas.



Figura 3- Aspecto endoscópico durante a aplicação de microondas em varizes esofágicas de fino calibre no esôfago distal.

Análise dos resultados

Foram verificadas as seguintes variáveis nos dois grupos no momento da inclusão: idade, sexo, etiologia da hipertensão portal, classificação de Child-Pugh, presença de varizes gástricas ou esôfago-gástricas, presença e gravidade de gastropatia da hipertensão portal. A gastropatia da hipertensão portal foi graduada em leve ou grave segundo a classificação de McCormack (1985). Também foram comparadas, retrospectivamente, as características clínicas e endoscópicas durante o período de ligadura elástica: número de sessões e anéis para se atingir vasos F1, calibre das varizes no episódio inicial de HDA e ressangramento.

Para se avaliar os resultados das modalidades terapêuticas foram comparadas as variáveis: sucesso na erradicação, número de sessões e total de punções para se atingir a erradicação, recidiva de varizes, ressangramento, piora na severidade da hipertensão portal, desenvolvimento de varizes gástricas ou esôfago-gástricas, mortalidade e complicações (ressangramento, febre, disfagia, dor, estenose, perfuração e sangramento relacionado ao tratamento). Também foram comparados o tempo médio de seguimento, o tempo para recorrência nos pacientes que apresentaram recidiva e o tempo livre de varizes nos pacientes que não a apresentaram.

As variáveis que poderiam ter afetado a recorrência varicosa foram analisadas: idade, gênero, classificação de Child-Pugh, calibre inicial das varizes, presença de gastropatia da hipertensão portal e de varizes gástricas, piora na severidade da hipertensão portal durante o tratamento e ressangramento durante o mesmo.

Análise estatística e tamanho amostral

Considerando-se um intervalo de confiança de 95%, um poder de 80% e assumindo-se um nível de recorrência de 30% no Grupo A (Argonz, 2000; Cheng, 2001; Hou, 2001; Ferrari 2005), foi calculada uma amostra capaz de detectar uma redução de 20% na recorrência de varizes no Grupo B, ou seja, 32 pacientes por grupo.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste de qui-quadrado e de Fisher para comparação das variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Uma curva de sobrevida do tipo Kaplan-Meier foi calculada para cada grupo considerando-se a recidiva de varizes como evento, utilizando-se o teste de Breslow para comparação. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo. Uma análise multivariada do tipo “stepwise” foi realizada para se determinar os fatores relacionados à recorrência de varizes, calculando-se o *Odds ratio* com intervalo de confiança.

Aspectos éticos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM- Unicamp (Parecer 553-03). Os pacientes autorizaram a inclusão no estudo através da assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi aberta a possibilidade de deixarem de participar do mesmo a qualquer momento sem prejuízo na continuidade do tratamento no serviço. Todas as informações pessoais foram mantidas em sigilo, garantindo o anonimato dos participantes.

RESULTADOS



A inclusão de pacientes no protocolo de estudo ocorreu entre outubro de 1999 e fevereiro de 2002. Em julho de 2004 se encerrou o período de acompanhamento do protocolo. Cento e treze pacientes avaliados abrangeram os critérios de inclusão. Deste total, 11 não aceitaram participar do estudo e 29 apresentavam um ou mais critérios de exclusão. Sendo assim, 73 pacientes foram randomizados.

Trinta e oito pacientes foram randomizados para o grupo A e trinta e cinco para o grupo B. Dois pacientes do grupo A e um do grupo B perderam seguimento. Completaram o protocolo do estudo um total de 70 pacientes, sendo 36 do grupo A e 34 do grupo B. Como a perda de seguimento foi muito baixa, foram analisados os resultados dos pacientes que completaram o estudo, optando-se por não realizar avaliação com base na intenção de tratamento.

Conforme evidenciamos na Tabela 1, os dois grupos foram muito similares com relação à idade, gênero, classificação de Child-Pugh, calibre das varizes no primeiro episódio de hemorragia, etiologia da cirrose, presença de gastropatia da hipertensão portal e de varizes gástricas. A grande maioria dos pacientes foi classificada como Child A (77,7% no grupo A e 85,3% no grupo B). As etiologias mais frequentes foram as hepatites virais e o álcool (71,4% dos pacientes).

O número médio de sessões de ligadura elástica para se chegar a vasos de fino calibre foi de 5,5 no grupo A e 5,3 no grupo B. O número médio de anéis colocados por indivíduo foi de 22,9 no grupo A e 22,6 no grupo B. No período entre o primeiro episódio de sangramento e a randomização, seis pacientes do grupo A e dois do grupo B apresentaram nova hemorragia por varizes esofágicas confirmadas por endoscopia ($p=0,26$). Todos estes episódios de sangramento foram controlados com medidas clínicas e LE quando necessário. A complicação mais frequente nos pacientes durante a fase de ligadura foi a disfagia, que foi autolimitada em todos os casos, não sendo detectado nenhum caso de estenose.

Tabela 1- Características clínicas e endoscópicas dos pacientes no momento da randomização (n=70)

	Grupo A (n=36)	Grupo B (n=34)	<i>p</i>
	Etanol	Microondas	
Sexo masculino/feminino	25/11	26/8	0,51
Idade (média, variação)	47,8 (30-68)	48,5 (22-71)	0,88
Classificação de Child-Pugh A/B	28/8	29/5	0,42
Calibre das varizes no primeiro episódio de HDA (F2/F3)	17/19	21/13	0,22
Gastropatia da Hipertensão Portal	18	12	0,21
Varizes gástricas	7	9	0,48
Etiologia da Cirrose			
Alcoolismo	12	8	-
Hepatite Viral	13	11	-
Alcoolismo + Hepatite Viral	3	3	-
Outras	8	12	-
Sessões de ligadura	5,5	5,3	0,78
Total de elásticos	22,9	22,6	0,93
Ressangramento após início da ligadura e antes da randomização	6	2	0,26

P não significante para todas as comparações.

O tempo de seguimento médio do estudo foi de $34,9 \pm 11,4$ meses (variando de 14 a 54 meses), não havendo diferença significativa entre os grupos. Dois pacientes em cada grupo foram submetidos a transplante de fígado e um paciente de cada grupo foi a óbito por insuficiência hepática. Não houve nenhum caso de morte por hemorragia varicosa.

Não foi possível atingir a erradicação em um paciente de cada grupo os quais foram encaminhados para outro tipo de tratamento (Tabela 2). Nos pacientes que apresentaram erradicação das varizes, o número médio de sessões de tratamento endoscópico realizadas foi de 2,75 no grupo do álcool e 2,38 no grupo de microondas. O número médio de punções para se atingir a erradicação foi maior no grupo B em relação ao grupo A (9,32 x 6,38; $p=0,015$). As complicações relacionadas ao procedimento foram muito raras nos dois grupos, não se observando nenhuma diferença significativa. Entre elas, três pacientes do grupo A e nenhum do B apresentaram episódios de hemorragia varicosa durante o tratamento (diferença não significativa). A causa do sangramento foi varizes rotas em um deles e úlcera pós-esclerose nos outros dois. Estes pacientes foram tratados com sucesso através de medidas clínicas. Além disto, três pacientes do grupo A tiveram sangramento significativo imediatamente após injeção do esclerosante, mas em todos eles o mesmo cessou espontaneamente. Não houve nenhum caso de perfuração ou estenose.

A recorrência de varizes ao longo do seguimento foi similar nos grupos, sendo 27,7% no grupo A e 17,5% no grupo B ($p=0,31$). Nos primeiros 12 meses de seguimento a recidiva foi de 19,5% no grupo A e 17,5% no B. Nos pacientes que apresentaram recidiva o tempo médio para a recorrência foi de nove meses nos dois grupos. Considerando-se a recidiva de varizes como evento, a curva de Kaplan-Meyer (Figura 4) não mostrou diferença significativa entre os grupos ($p=0,557$). Não houve diferença estatística no número de pacientes que desenvolveram varizes gástricas ou apresentaram piora na gastropatia da hipertensão portal. Não foi registrado nenhum episódio de ressangramento nos pacientes erradicados, mesmo naqueles em que houve recidiva de varizes.

Tabela 2- Resultados do tratamento

	Grupo A	Grupo B	p
	Etanol	Microondas	
Sessões de escleroterapia	2,75 (1-8)	2,38 (1-7)	0,44
Número de punções	6,38 (1-17)	9,32 (2-28)	0,015*
Falha na erradicação	1	1	1,0
Recidiva de varizes	10 (27,7%)	6 (17,6%)	0,31
Recidiva de varizes como F2	2 (5,5%)	4 (11,7%)	0,42
Aparecimento de varizes gástricas	3	0	0,23
Aumento na gravidade da gastropatia da hipertensão portal	11	5	0,20
Complicações			
Hemorragia pós procedimento	3	0	0,23
Ressangramento	3	0	0,23
Dor	1	1	-
Disfagia	0	1	-
Febre	1	0	-
Estenose	0	0	-
Mortalidade	2	2	-
Mortalidade por hemorragia varicosa	0	0	-
Tempo de seguimento(meses)	36,1 (15-53)	33,6 (14-54)	0,87
Tempo para recidiva de varizes (meses)	9,5	9,16	0,95
Tempo de seguimento livre de varizes (meses)	20,4	16,5	0,33

* Diferença significativa

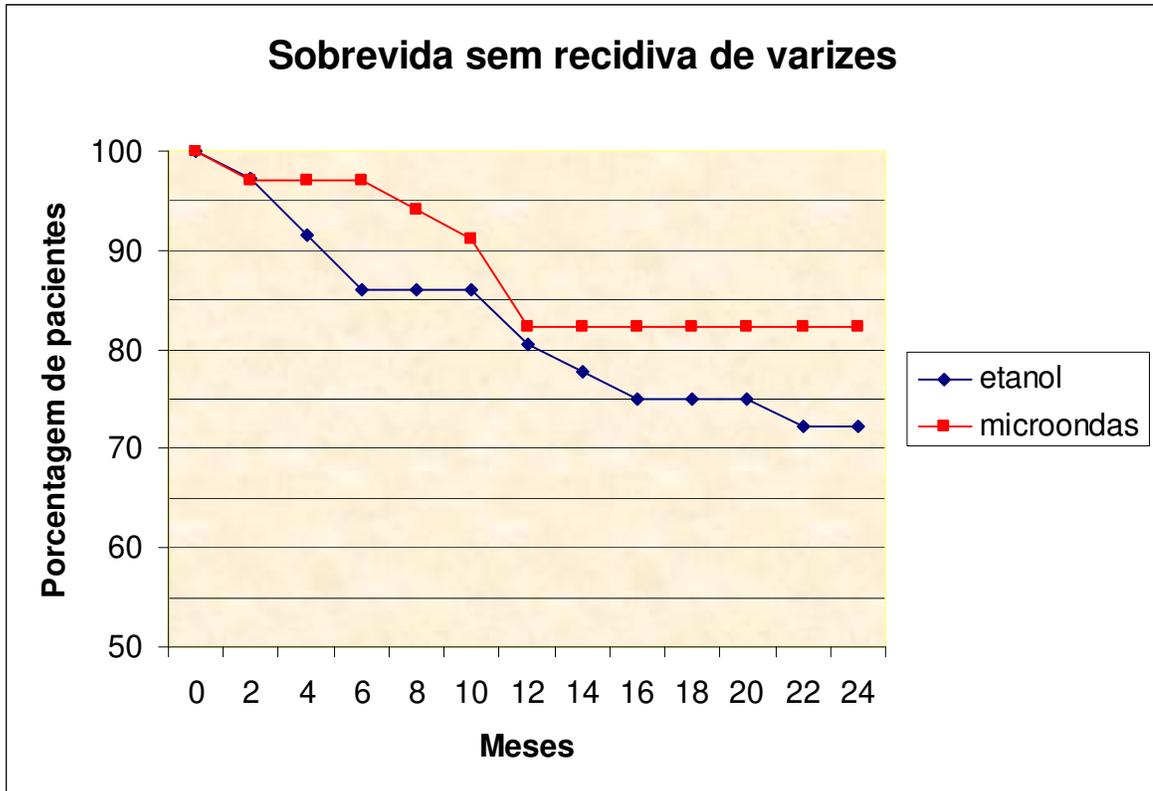


Figura 4- Curva de Kaplan Meier considerando a recorrência de varizes como evento. Não foi observada diferença significativa. ($p=0,557$)

Como os resultados foram muito similares nos dois grupos, as variáveis que poderiam influenciar a recidiva foram analisadas considerando-se o total dos pacientes estudados, não separando por grupos (Tabela 3). A única variável que afetou a recidiva foi a presença de varizes gástricas antes do tratamento ($p=0,029$), com um risco relativo de 3,9 (intervalo de confiança de 1,14 a 13,1).

Tabela 3- Análise univariada dos fatores associados com a recidiva de varizes.

	<i>p</i>	Risco Relativo	Intervalo de confiança (95%)
Idade	0,49	1,02	0,97-1,07
Sexo	0,83	1,15	0,32-4,15
Classificação de Child (B versus A)	0,45	1,67	0,44-6,36
Calibre inicial (F2 versus F3)	0,86	1,11	0,36-3,40
Presença de gastropatia da hipertensão portal	0,51	1,45	0,47-4,46
Presença de varizes gástricas	0,029 *	3,89	1,15-13,17
Recorrência de sangramento	0,87	1,14	0,20-6,30
Aumento da gravidade da gastropatia	0,46	1,59	0,46-5,48
Número de sessões de ligadura	0,31	0,89	0,72-1,10
Número de anéis	0,25	0,97	0,96-1,02
Número de punções	0,49	1,03	0,94-1,13
Etanol X Microondas	0,31	1,79	0,57-5,63

*Diferença significativa.

DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou que a aplicação de coagulação por microondas em varizes esofágicas de fino calibre previamente tratadas com ligadura elástica é eficaz na erradicação dos vasos e na prevenção de ressangramento, não apresentando complicações relevantes num grupo de 34 pacientes (Tabela 2). Este método térmico de tratamento endoscópico não havia sido suficientemente avaliado para o tratamento de varizes e os resultados mostraram que é factível e seguro. Novos estudos seriam necessários para avaliar o método em varizes mais calibrosas.

Em comparação com outras técnicas de terapia endoscópica as microondas mostraram algumas vantagens. Em relação à injeção de etanol absoluto, a principal vantagem é que não há preocupação determinante de se realizar punções intravasais. Não é simples realizar punções no interior de vasos de fino calibre em todos os procedimentos. A injeção de etanol absoluto no subcutâneo pode causar grandes ulcerações com risco de perfuração (Sarin et al., 1987). Com as microondas, as punções intra ou paravasais atingem a mesma profundidade de ação e uma punção adjacente ao vaso pode provocar coagulação deste tanto como punções intravasais (Figura 3). Tendo isto em vista, permitimos maior número de punções no Grupo B. De fato, o número médio de punções foi significativamente maior neste grupo sem, contudo, aumentar o índice de complicações, ilustrando a segurança do método. Outra vantagem verificada é que não houve nenhum caso de sangramento imediatamente após a aplicação das microondas, ao contrário do que ocorreu com três pacientes do Grupo A. É verdade que em nenhum destes pacientes foram necessárias medidas para contenção do sangramento, que cessou espontaneamente após um período de observação.

Acreditamos ainda que a aplicação de microondas seja mais fácil que o plasma de argônio, já que permite o contato direto da agulha com o local a ser tratado. Com o argônio é necessário manter uma distância em torno de três a cinco milímetros do aplicador para o tecido, para melhores resultados, o que exige maior destreza do endoscopista. É verdade que a velocidade para se obter coagulação com o argônio é muito maior do que com as microondas, fazendo deste método mais adequado para tratamento de superfícies mais amplas.

Como as microondas são um método de contato direto, que não há obrigatoriedade de punção intra-vasal e que a possibilidade de sangramento após punção é exígua, este método se apresenta como um dos tecnicamente mais fáceis em relação às demais formas de escleroterapia. A curva de aprendizado de sua aplicação é bastante rápida assim como não há grande dificuldade para a homogeneização da técnica entre os endoscopistas.

Os dois grupos de tratamento apresentaram níveis muito baixos de ressangramento e mortalidade. Precisamos ressaltar, entretanto, que a população deste estudo foi fortemente selecionada. Todos os pacientes apresentavam boa função hepática (a grande maioria dos indivíduos foi classificada como Child-Pugh A), tinham boa coagulação, apresentaram boa resposta ao tratamento com ligadura elástica (redução de calibre de F2/F3 para F1) e sobreviveram à fase mais crítica do tratamento, quando ainda tinham varizes de risco elevado de ressangramento (Tabela 1). A extensão dos resultados observados para toda a população de cirróticos com HDA varicosa ficaria limitada. Contudo, este grau de seleção se justifica porque nos propusemos a avaliar um método cuja segurança ainda não havia sido adequadamente testada. Além disto, a variável que mereceu especial atenção foi a recidiva. Acreditamos que a recorrência de varizes pode se tornar um problema principalmente nos pacientes com boa função hepática e que apresentem resposta ao tratamento endoscópico. Os demais correm risco maior de morte e ressangramento durante o tratamento, tendo maior probabilidade de serem submetidos a terapias não endoscópicas da hipertensão portal como o TIPS e o transplante hepático. Os critérios de seleção também justificam, ao nosso entendimento, a baixa frequência de perda de seguimento verificada, já que os pacientes incluídos foram bastante aderentes ao tratamento de ligadura elástica.

Os níveis de recorrência de varizes foram similares nos dois grupos (Tabela 2), em torno de 18% no primeiro ano após erradicação, valores semelhantes a outros estudos onde a LE foi associada com escleroterapia (Lo et al., 1998; Garg et al., 1999, Hou et al., 2001; Cheng et al., 2001). Por outro lado, os valores de recidiva encontrados foram substancialmente menores que os relatados em todos os estudos de monoterapia com LE (Baroncini et al., 1997; Lo et al., 1998; Hou et al., 2000; Cipolleta et al., 2002). Como o

índice de complicações foi exíguo, acreditamos que a associação de LE com escleroterapia por injeção ou termoterapia seja uma alternativa aceitável e talvez até recomendável para a profilaxia secundária da hemorragia por varizes esofágicas, uma vez que reduz a recidiva em comparação ao uso isolado de LE. Devemos ressaltar que, atualmente, devido a grande difusão da ligadura elástica, não são todos os serviços de endoscopia que estão familiarizados com a esclerose de varizes com injeção, especialmente com a utilização de etanol absoluto. Apenas em centros habituados a estes métodos de tratamento endoscópico é que esta associação poderia ser aplicada.

Apesar de a recorrência não ser muito freqüente, os níveis verificados são suficientes para que se mantenha a necessidade de seguimento endoscópico para pesquisa de recidiva. A maioria das recidivas ocorreram já no primeiro ano de seguimento, em média nove meses após a erradicação. Comparando-se o primeiro com o segundo ano de seguimento, houve apenas um discreto aumento no número de pacientes que apresentaram recorrência. É justificável, portanto, uma vigilância endoscópica maior nos primeiros meses após a erradicação.

No presente trabalho, os pacientes que apresentaram recidiva foram submetidos a novas sessões de tratamento endoscópico. Esta estratégia se mostrou bastante eficaz na prevenção de ressangramento já que não foi detectado nenhum caso de hemorragia varicosa nos pacientes recidivados, mesmo se considerando que houve um tempo de seguimento significativo. A alternativa de seguir endoscopicamente os pacientes e retratar os recidivados pode eliminar a necessidade de uso de beta-bloqueadores naqueles com antecedente de sangramento por varizes e erradicados, como defendem alguns autores (Seewald et al., 2001). Até porque, no presente estudo, a utilização destes medicamentos não foi permitida e os resultados foram muito satisfatórios. Acreditamos ainda que devam ser buscadas alternativas para minimizar ainda mais o risco de recidiva, diminuindo a necessidade de seguimento endoscópico, de retratamento e, principalmente, reduzindo as chances de ressangramento.

Não podemos deixar de analisar os custos dos tratamentos. A escleroterapia com etanol é provavelmente o método mais barato de tratamento endoscópico disponível, sendo este um dos motivos pelos quais optamos por utilizá-la no grupo controle. Apesar da

manutenção do gerador de microondas ser praticamente nula – durante todo o estudo não tivemos qualquer defeito no único aparelho disponível e utilizamos apenas dois cateteres esterilizáveis – o custo inicial para aquisição do sistema é relevante. Como os resultados foram similares nos dois grupos e o fator custo é bastante vantajoso para o Grupo A, se tivéssemos que recomendar uma das duas alternativas de tratamento esta seria pela associação de LE com escleroterapia por injeção de etanol absoluto.

Os fatores que poderiam influenciar a recorrência de varizes após erradicação endoscópica não haviam sido motivo de análise em estudos prévios. Dentre as variáveis verificadas neste trabalho, evidenciamos um risco de recidiva significativamente maior nos pacientes com varizes gástricas diagnosticadas antes do tratamento endoscópico (Tabela 3). Estes indivíduos apresentaram um risco de recidiva quase quatro vezes maior em relação aos pacientes sem varizes gástricas, provavelmente devido a níveis de hipertensão portal mais elevados neste subgrupo. No grupo de pacientes que apresentavam varizes gástricas, 44% tiveram recorrência de varizes esofágicas após a erradicação endoscópica, contra 16% daqueles sem varizes gástricas. No seguimento após erradicação, os portadores de varizes gástricas devem merecer pesquisa mais freqüente de recorrência das varizes esofágicas.

Este estudo representa mais uma evidência de que a associação seqüencial de LE com outro método de tratamento endoscópico, tanto a escleroterapia com injeção como a termoterapia, pode ser uma alternativa adequada para a profilaxia secundária da hemorragia por varizes esofágicas. Com os devidos cuidados técnicos, este método se mostrou bastante seguro, com baixíssimos índices de complicações, e recidiva menor que a utilização isolada de ligadura em comparação com diversos estudos (Baroncini et al., 1997; Lo et al., 1998; Hou et al., 2000; Cipolleta et al., 2002). Contudo, a busca de tratamentos que visem minimizar ainda mais o risco de recidiva deve ser mantida até que, eventualmente, se encontre uma alternativa que permita dispensar a necessidade de seguimento endoscópico dos pacientes erradicados. Os objetivos do tratamento endoscópico das varizes esofágicas devem ir além da prevenção do ressangramento e aumento da sobrevida, atingindo também a redução da necessidade da realização de exames invasivos e de retratamentos, garantindo - sobretudo - melhor qualidade de vida para esta população.

CONCLUSÕES



- 1) A aplicação de coagulação por microondas no esôfago em vasos de fino calibre previamente tratados com ligadura elástica é um método seguro e eficaz para se obter a erradicação das varizes.

- 2) Não houve diferença significativa na associação de ligadura com escleroterapia com álcool absoluto em comparação com a associação de ligadura com microondas.

- 3) A presença de varizes gástricas aumenta o risco de recidiva de varizes esofágicas após erradicação.

- 4) O nível de recorrência verificado neste estudo sugere ser necessário manter o seguimento endoscópico nestes pacientes, principalmente no primeiro ano após a erradicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Argonz J, Kravetz D, Suarez A, Romero G, Bildoza M, Passamonti M, Valero J, et al. Variceal band ligation and variceal band ligation plus sclerotherapy in the prevention of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients: a randomized, prospective and controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 157-63.

ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy) Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 651-5.

Baroncini D, Milandri L, Borioni D, Piemontese A, Cennamo V, Billi P, et al. A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the elective treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 1997; 29: 235-40.

Boin IF, Leonardi MI, Pinto AO, Leme RS, Udo E, Stucchi RS, et al. Liver transplant recipients mortality on the waiting list: long-term comparison to Child-Pugh classification and MELD. *Transplant Proc* 2004; 36: 920-2.

Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 2244-5.

Burroughs AK, McCormick PA. Natural history and prognosis of variceal bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6: 437-50.

Cheng YS, Pan S, Lien GS, Suk F, Wu M, Chen J, et al. Adjuvant sclerotherapy after ligation for the treatment of esophageal varices: a prospective, randomized long-term study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 566-71.

Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Meucci C, Piscopo R. Argon plasma coagulation prevents variceal recurrence after band ligation of esophageal varices: preliminary results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 467-71.

D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-54.

D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131:1611-24.

DATASUS – Indicadores e Dados Básicos – Ministério da Saúde – Brasil [página na Internet]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/idb>

de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-52.

de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76.

de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41: 572-8.

Ewaga H, Keeffe EB, Dort J, Concepcion W, Esquivel CO. Liver transplantation for uncontrollable variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1823-6.

Ferrari AP, Paulo GA, Macedo CMF, Araujo I, Della Libera Jr E. Efficacy of absolute alcohol injection compared with band ligation in the eradication of esophageal varices. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 72-6.

Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genesca J, Ruiz-Del-Arbol L, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001; 121: 908-14.

Garg PK, Joshi YK, Tandon RK. Comparison of endoscopic variceal sclerotherapy with sequential endoscopic band ligation plus low-dose sclerotherapy for secondary prophylaxis of variceal hemorrhage: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 369-73.

Harrison P, Karani J. Secondary prophylaxis of oesophageal variceal haemorrhage: a role for transjugular intrahepatic portosystemic shunt? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 591-3.

Hino S, Kakutani H, Ikeda K, Yasue H, Kitamura Y, Sumiyama K, et al. Hemodynamic analysis of esophageal varices using color Doppler endoscopic ultrasonography to predict recurrence after endoscopic treatment. *Endoscopy* 2001; 33: 869-72.

Hou MC, Lin HG, Lee FY, Chang F, Lee S. Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding: comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol* 2000; 32: 202-8.

Hou M, Chen W, Lin H, Lee F, Chang F, Lee S. A new sandwich method of combined endoscopic variceal ligation and sclerotherapy versus ligation alone in the treatment of esophageal variceal bleeding: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 572-8.

Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg* 1980; 10: 84-7.

Kalabakas AA, Porter AJ, Mule L, Birch MJ, Pollock DJ, Swain CP. Design of a microwave system for endoscopy: an experimental study of energy, tissue contact, and hemostatic efficacy. *Gastroenterology* 1993; 104: 680-89.

Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttorp MJ, Edelstein MA, et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 399-406.

Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000553.

Krige JE, Kotze UK, Bornman PC, Shaw JM, Klipin M. Variceal recurrence, rebleeding and survival after endoscopic injection sclerotherapy in 287 alcoholic cirrhotic patients with bleeding esophageal varices. *Ann Surg* 2006; 244: 764-70.

Kuga T, Higushi K, Arakawa T. Endoscopic treatment for esophageal varices with microwaves [abstract]. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: AB71.

Kuramochi A, Imazu H, Kakutani H, Uchiyama Y, Hino S, Urashima M. Color Doppler endoscopic ultrasonography in identifying groups at a high risk of recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment. *J Gastroenterol* 2007; 42: 219-24.

Kuyama Y, Yamamoto N, Takashimizu Y, Tamura Y, Sasabe M, Kurosawa H, et al. Endoscopic microwave treatment. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 229-32.

Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. *Ann Intern Med* 1995; 123: 280-7.

Laine L, Stein C, Sharma V. Randomized comparison of ligation versus ligation plus sclerotherapy in patients with bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1996; 110: 529-33.

Lessa I. Cirrhosis of liver in Brazil: mortality and productive years of life lost prematurely. *Rev Panam Salud Publica* 1997; 1: 125-32.

Lo G, Lai K, Cheng J, Lin C, Huang J, Hsu P, et al. The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: a prospective randomized trial. *Hepatology* 1998; 28: 391-5.

Lo GH. Prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 553-60.

López-Méndez E, Uribe M. Beta-blockers in portal hypertension. Are they really a good option? *Ann Hepatol* 2006; 5: 86-91.

Maluf-Filho F, Sakai P, Ishioka S, Matuguma SE. Endoscopic sclerosis versus cyanoacrylate endoscopic injection for the first episode of variceal bleeding: a prospective, controlled, and randomized study in Child-Pugh class C patients. *Endoscopy* 2001; 33: 421-7.

McCormack TT, Sims J, Eyre-Broock I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985; 26: 1226-32.

Meirelles-Santos JO, Carvalho AF Jr, Callejas-Neto F, Magna LA, Yamanaka A, Zeitune JMR, et al. Absolute ethanol and 5% ethanolamine oleate are comparable for sclerotherapy of esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 573-6.

Meirelles-Santos JO, Montes CG, Guerrazzi F, Carvalho Jr AF, Campos SM, Zeitune JMR, et al. Treatment of esophageal varices using band ligation followed by microwave coagulation [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 3443.

Michaletz PA, Judge D. Microwave energy compared with heater probe and BICAP in canine models of peptic ulcer hemorrhage. *Gastroenterology* 1989; 97:676-84.

NVSR – National Vital Statistics Reports, United States of America, 2006; 54 n. 19.

Ohmoto K, Yamamoto S. Prevention of variceal recurrence, bleeding, and death in cirrhosis patients with hypersplenism, especially those with severe thrombocytopenia. *Hepato-Gastroenterol* 2003; 50:1766-9.

Panés J, Viver J, Forné M. Randomized comparison of endoscopic microwave coagulation and endoscopic sclerosis in the treatment of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:611-16.

Papathodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30: 612-22.

Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1388-91.

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* 1973; 60: 646-9.

Roberts SE, Goldcare MJ, Yeates D. Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. *Gut* 2005; 54: 1615-21.

Romero G, Kravetz D, Argonz J, Vulcano C, Suarez A, Fassio E, et al. Comparative study between nadolol and 5-isosorbide mononitrate vs. endoscopic band ligation plus sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *Alimen Pharmacol Ther* 2006; 24: 601-11.

Rubenstein JH, Eisen GM, Inadomi JM. A cost-utility analysis of secondary prophylaxis for variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1274-88.

Sarin SK, Nanda R, Sachdev G, Chari S, Anand BS, Broor SL. Intravariceal versus paravariceal sclerotherapy: a prospective, controlled, randomized trial. *Gut* 1987; 28: 657-62.

Sarin SK, Mishra SP, Sachdev GK, Thorat V, Dalal L, Broor SL. Ethanolamine oleate versus absolute alcohol as a variceal sclerosant: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 526-30.

Sarin SK, Govil A, Jam AK, Guptan RC, Issar SK, Jain M, et al. Prospective randomized trial of endoscopy sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol* 1997; 26: 826-32.

Sarin SK, Wadhawan M, Gupta R, Shahi H. Evaluation of endoscopic variceal ligation versus propranolol plus isosorbide mononitrate in the prevention of variceal rebleeding: comparison of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1538-47.

Sato T, Yamazaki K, Toyota J, Karino Y, Ohmura T, Akaike J, et al. Perforating veins in recurrent esophageal varices evaluated by endoscopic color Doppler ultrasonography with a galactose-based contrast agent. *J Gastroenterol* 2004; 39: 422-8.

Schepke M, Raad P, Hoppe A, Schiedermaier P, Brensing KA, Sauerbruch T. Comparison of portal vein velocity and the hepatic venous pressure gradient in assessing the acute portal hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2905-9.

Seewald S, Seitz U, Yang AM, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: still a therapeutic challenge? *Endoscopy* 2001; 33: 126-39.

Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Itho T, Shiro T, Kunieda K, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 74:817-25.

Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T, Nishimura A, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for solitary metastatic liver tumors from colorectal cancer: a pilot clinical study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 322-7.

Sharara AI, Rockey DC. Medical progress: gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345(9); 669-81.

Shibukawa G, Irisawa A, Saito A, Takahashi A, Sato H, Takagi T, et al. Variceal recurrence after endoscopic sclerotherapy associated with the perforating veins in lower esophagus independently. *Hepato-Gastroenterol* 2004; 51: 744-7.

Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 623-9.

Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, Nogushi H, Egawa H, Aoyama O. Endoscopic microwave tissue coagulation method. *Gastroenterol Endosc* 1982; 24: 1526.

Tabuse K, Katsumi M, Nagai Y, Kobayashi Y, Noguchi H, Egawa H, et al. Microwave tissue coagulation applied clinically in endoscopy surgery. *Endoscopy* 1985; 17: 139-44.

Tait IS, Krige JE, Terblanche J. Endoscopic band ligation of oesophageal varices. *Br J Surg* 1999; 86: 437-46.

Téres J, Bosch J, Bordas JM, Garcia-Pagan JC, Feu F, Cirera I, et al. Propranolol versus sclerotherapy in preventing variceal rebleeding: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1993; 105: 1508-14.

Thabut D, Bernard-Chabert B. Management of acute bleeding from portal hypertension. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 19-29.

Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345: 647-55.

Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yamamoto K, Kawano Y, Mizuguchi Y, et al. A randomized control trial of bimonthly versus biweekly endoscopic variceal ligation of esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2005-9.

Zaman A, Chalasani N. Bleeding caused by portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 623-42.

ANEXOS



ANEXO I – Termo de consentimento

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do trabalho: Coagulação por microondas *versus* escleroterapia após ligadura elástica endoscópica para tratamento de varizes esofágicas em cirróticos

Uma das complicações que podem surgir em pessoas com doenças no fígado, como cirrose, é o surgimento de varizes (veias) no esôfago. Estas varizes podem romper provocando hemorragia, fazendo a pessoa vomitar sangue ou perder sangue nas fezes ao evacuar. É uma doença grave que exige internação para tratamento, podendo levar a morte.

Quem já teve este tipo de sangramento uma vez tem grande risco de apresentar de novo e precisa ser tratado para evitar que isto ocorra. Vários estudos científicos mostraram que a melhor forma de tratamento para estes pacientes é o tratamento por endoscopia, que visa eliminar todas as varizes.

O tratamento mais utilizado é chamado de ligadura elástica. Nele, são colocados elásticos que “amarram” as varizes até que elas diminuam ou desapareçam. Em outra forma de tratamento é injetado um produto dentro dos vasos, coagulando o sangue e “secando” o vaso. Estes tratamentos são feitos durante um exame de endoscopia comum e raramente provocam dor. Normalmente são necessárias várias sessões, em média cinco, até que se consiga eliminar todas as varizes. Existe risco de ocorrer sangramento enquanto houver varizes e há risco de hemorragia por causa do tratamento endoscópico. Entretanto, este risco é baixo e é muito menor do que se nada for feito. Também é possível que nos primeiros dias após o exame o paciente tenha um pouco de dor no peito, apresente febre ou tenha dificuldade para engolir alimentos sólidos.

Há um método novo, que é a aplicação localizada de microondas, também através de endoscopia. Nele, é aplicado calor sobre o vaso, fazendo o sangue coagular. Não há risco de queimaduras fora do vaso. Como nos outros métodos, o paciente não consegue sentir que está sendo tratado, raramente provocando dor.

O objetivo deste estudo é saber se a aplicação de microondas é um bom método para tratar varizes de esôfago. Vamos comparar com a injeção de álcool, que é uma maneira tradicional de tratamento. Acreditamos que a microonda seja melhor e tenha menos complicações.

Inicialmente todos farão ligadura elástica, até que os vasos fiquem finos. Então haverá um sorteio e alguns farão injeção de álcool e outros aplicação de microondas. O paciente não vai poder escolher o tipo de exame a fazer. O tratamento só vai acabar quando todos os vasos desaparecerem. Depois serão feitos exames periodicamente para ver se as varizes voltarão, sendo neste caso novamente tratadas.

Durante o estudo os pacientes farão consultas regulares nos ambulatórios do Hospital da Unicamp e em caso de complicação mais séria serão internados para tratamento como qualquer paciente acompanhado no local.

Os resultados serão divulgados mantendo total sigilo sobre os dados pessoais dos pacientes. Os pacientes poderão desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo qualquer no tratamento na Unicamp.

Eu, _____, portador de RG _____
estou ciente e compreendi as informações acima e concordo em participar deste estudo.

Campinas ____ de _____ de _____

Paciente

Pesquisador

ANEXO II – Resultados individuais de cada paciente (resumo)

Legenda:

HC: número do registro hospitalar

Id.: Idade

Sx: Sexo

Child: Classificação de Child-Pugh

Gastrop.: Presença de gastropatia da hipertensão portal

V.G.: Presença de varizes gástricas

Grupo: 2= etanol absoluto / 3= microondas

Recidiva: Ocorrência de recidiva após tratamento

Ressang.: Ocorrência de ressangramento

D.V.G.: Desenvolvimento de varizes gástricas

P.G.: Piora da gastropatia

S.LE : Sessões de ligadura elástica

Anéis: Número de anéis de ligadura elástica

Erradic.: Sucesso na erradicação

S.P.: Número de sessões de tratamento endoscópico (Microondas ou Etanol)

Punções: Número de punções

T.seg.: Tempo de seguimento

T. Livre: Tempo livre de varizes após erradicação

T. recidiva: Tempo até recidiva dos pacientes que recidivaram

Óbito: Falecimento durante o seguimento

HC	Id.	Sx	Child	Gastrop.	V.G.	Grupo	Recidiva	Ressang.	D.V.G.	P.G.	S.LE	Anéis	Erradic	S. P.	Punções	T. Seg.	T.Livre	T.recid.	Óbito
62218	66	F	a	Sim	Sim	3	Sim	Não	Não	Sim	4	16	Sim	5	22	45	12	12	Não
0738997	61	m	A	Não	Sim	2	Não	Não	Não	Sim	6	21	Sim	7	13	45	12	0	Não
1075921	53	F	A	Sim	Não	2	Sim	Não	Não	Não	6	21	Sim	1	3	48	16	16	Não
1634739	34	F	A	Não	Sim	2	Não	Não	Não	Sim	6	17	Sim	2	3	52	38		Não
3013234	36	F	A	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	2	4	Sim	3	4	34	23		Não
3953620	63	M	b	Não	Não	3	Não	Não	Não	Sim	3	13	Sim	2	5	48	22		Não
4174425	44	m	b	Não	Não	2	Não	Não	Não	Sim	8	35	Sim	1	1	27	13		Não
4233651	66	F	a	Sim	Sim	3	Não	Não	Não	Sim	3	11	Sim	1	2	48	37		Não
4343460	66	F	a	Não	Sim	3	Não	Não	Não	Não	6	24	Sim	3	12	39	16		Não
4710027	55	F	A	Não	Não	2	Sim	Não	Não	Não	4	16	Sim	8	17	48	1	1	Não
4962515	52	F	A	Não	Não	2	Não	Não	Não	Não	8	24	Sim	1	3	40	36		Não
5598965	52	M	b	Sim	Não	3	Não	Não	Não	Não	4	14	Sim	5	17	36	30		Não
5723594	48	F	a	Sim	Sim	3	Sim	Não	Não	Não	3	12	Sim	2	9	37	12	12	Não
5939266	51	M	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	5	16	Sim	1	4	27	17		Não
6093950	55	M	A	Não	Não	2	Não	Não	Não	Não	7	28	Sim	2	2	37	24		Não
6273211	59	M	A	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	1	5	Sim	6	13	35	20		Não
6291104	40	F	A	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	9	40	Sim	3	8	48	26		Sim
6340488	30	M	A	Não	Sim	2	Sim	Não	Não	Sim	4	16	Sim	5	17	52	22	22	Não
6347826	30	M	a	Sim	Não	3	Não	Não	Não	Não	6	25	Sim	2	4	19	13		Não
6487886	51	M	a	Não	Sim	3	Sim	Não	Não	Sim	3	13	Sim	3	12	44	12	12	Não
6590948	46	m	a	Sim	Não	2	Sim	Não	Não	Não	3	11	Sim	4	7	42	14	14	Não
6672176	31	m	A	Sim	Sim	2	Não	Não	Não	Sim	12	56	Sim	3	11	24	14		Não
6680030	47	M	B	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	5	20	Sim	1	2	17	12		Não
6762313	46	F	A	Não	Não	2	Não	Não	Não	Sim	1	2	Sim	2	4	19	16		Não
6819986	60	M	A	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	1	5	Sim	1	2	15	13		Não
6820416	34	M	a	Não	Sim	3	Não	Não	Não	Não	3	11	Sim	3	8	38	18		Não
6820434	50	F	A	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	3	12	Sim	1	2	42	39		Não
6822268	36	M	A	Sim	Não	2	Não	Não	Sim	Não	3	12	Sim	3	8	41	33		Não
6848854	60	M	B	Sim	Não	2	Sim	Não	Não	Não	1	5	Sim	1	3	50	6	6	Sim

HC	Id.	Sx	Child	Gastrop.	V.G.	Grupo	Recidiva	Ressang.	D.V.G.	P.G.	S.LE	Anéis	Erradic	S. P.	Punções	T. Seg.	T.Livre	T.recid.	Óbito
6869181	52	M	a	Sim	Não	3	Não	Não	Não	Sim	6	20	Sim	5	24	52	15		Não
6876261	43	M	b	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	7	37	Sim	1	5	22	13		Não
6884749	37	F	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	4	14	Sim	7	28	40	13		Sim
6912455	65	M	A	Não	Não	2	Não	Não	Não	Não	8	36	Sim	2	5	47	20		Não
6923226	45	F	A	Não	Não	2	Não	Não	Não	Sim	12	51	Sim	2	3	31	13		Não
6973508	57	m	A	Sim	Sim	2	Sim	Não	Não	Não	6	26	Sim	3	6	50	12	12	Não
6983482	51	M	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	3	12	Sim	1	5	29	14		Não
6998675	39	F	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	2	9	Sim	5	18	30	17		Não
7037874	43	M	b	Não	Não	2	Não	Não	Não	Não	4	16	Sim	1	2	17	12		Não
7051654	55	M	a	Sim	Não	3	Não	Não	Não	Não	8	36	Sim	2	8	38	14		Não
7090088	56	M	A	Não	Sim	2	Não	Não	Não	Não	15	62	Sim	1	3	49	22		Não
7162914	52	M	b	Não	Não	3	Sim	Não	Não	Não	9	38	Sim	2	6	42	7	7	Não
7162964	35	M	A	Sim	Sim	2	Sim	Não	Não	Não	8	30	Sim	1	2	39	3	3	Não
7193761	46	M	B	Não	Não	2	Não	Não	Não	Sim	4	13	Sim	1	2	38	16		Não
7228047	37	M	B	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	5	33	Sim	1	2	39	26		Não
7240966	52	F	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	4	15	Sim	2	8	51	14		Não
7261225	46	M	A	Não	Não	2	Não	Sim	Sim	Sim	5	23	Não	5	13	20	0		Não
7285578	35	M	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	5	27	Sim	1	4	23	12		Não
7294583	41	M	a	Sim	Não	3	Não	Não	Não	Não	2	17	Sim	2	13	27	21		Não
7307304	50	M	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	13	51	Sim	3	11	42	18		Não
7324673	52	M	a	Sim	Sim	3	Sim	Sim	Não	Não	5	22	Sim	1	4	19	10	10	Não
7328904	30	F	A	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	3	10	Sim	3	5	21	13		Não
7372917	71	M	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	2	7	Sim	1	2	15	12		Não
7390773	47	M	B	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	7	28	Sim	5	12	37	12		Não
7458335	22	M	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	7	31	Sim	1	4	32	13		Sim
7473589	37	M	a	Sim	Não	3	Não	Não	Não	Não	6	27	Sim	1	5	28	13		Não
7480910	46	M	A	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	5	24	Sim	4	10	53	24		Não
7484819	42	M	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	12	52	Não	1	4	34	0		Não
7496054	68	M	A	Não	Não	2	Não	Não	Não	Não	4	24	Sim	6	15	33	15		Não

HC	Id.	Sx	Child	Gastrop.	V.G.	Grupo	Recidiva	Ressang.	D.V.G.	P.G.	S.LE	Anéis	Erradic	S. P.	Punções	T. Seg.	T.Livre	T.recid.	Óbito
7516929	67	M	a	Sim	Não	3	Não	Não	Não	Não	10	47	Sim	5	16	54	12		Não
7526526	50	M	B	Não	Não	2	Sim	Não	Não	Não	6	25	Sim	1	3	29	12	12	Não
7581714	59	F	A	Sim	Não	2	Não	Não	Não	Não	5	25	Sim	2	3	30	18		Não
7622184	30	M	a	Não	Sim	3	Não	Não	Não	Não	6	27	Sim	4	16	35	21		Não
7659650	71	M	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	8	37	Sim	3	8	39	12		Não
7846479	47	M	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	7	23	Sim	2	9	26	16		Não
7854842	43	M	A	Não	Não	2	Sim	Não	Sim	Sim	6	26	Sim	3	8	35	6	6	Não
7941940	35	M	a	Sim	Não	3	Não	Não	Não	Não	3	15	Sim	1	6	35	15		Não
8318342	53	M	A	Não	Não	2	Sim	Não	Não	Sim	5	23	Sim	3	13	17	3	3	Não
8426254	53	F	a	Não	Não	3	Não	Não	Não	Não	7	29	Sim	1	5	20	13		Não
8523454	46	m	b	Não	Não	3	Sim	Não	Não	Não	3	12	Sim	1	7	15	2	2	Não
8683381	42	m	a	Não	Sim	3	Não	Não	Não	Sim	2	10	Sim	1	6	14	12		Não

APÊNDICE



Os resultados preliminares deste projeto foram apresentados no XVI Seminário Brasileiro de Endoscopia Digestiva, realizado em Florianópolis – SC, entre 23 a 26 de novembro de 2003, sob o tema “Microondas X Álcool absoluto no tratamento endoscópico de varizes esofágicas”. O estudo recebeu o **Prêmio “Hidílio Lopo Varella”** da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED) de melhor tema livre do seminário.