



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIA ALEXANDRA COLAÇO CARDOSO

***TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA ROTURA DE
VARIZES ESOFÁGICAS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR PEDRO MANUEL NARRA DE FIGUEIREDO**

MARÇO/2011

Índice

Glossário.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	4
1. Introdução.....	5
2. Patofisiologia da Hipertensão Portal.....	6
3. História natural de varizes esofágicas.....	9
4. Rastreio e diagnóstico de varizes esofágicas e sua rotura.....	11
5. Tratamento de um episódio agudo de rotura de varizes esofágicas.....	14
5.1. Abordagem Geral.....	14
5.2. Tratamento Farmacológico.....	16
5.3. Tratamento Endoscópico.....	19
5.4. Tratamento Imagiológico.....	21
5.5. Tratamento Cirúrgico.....	22
5.6. Recomendações Actuais.....	23
6. Profilaxia Primária.....	25
6.1. Tratamento Farmacológico.....	26
6.2. Tratamento Endoscópico.....	28
6.3. Recomendações Actuais.....	29
7. Profilaxia Secundária.....	31
7.1 Tratamento Farmacológico.....	31
7.2 Tratamento Endoscópico.....	32
7.3 Tratamento Imagiológico, Tratamento Cirúrgico.....	33
7.4 Recomendações Actuais.....	34

8. Conclusão.....	36
9. Bibliografia.....	38

Glossário

CE = Cápsula Esofágica

CH = Cirrose Hepática

DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EGD = Esofagogastroduodenoscopia

FHPV = “Free Hepatic Venous Pressure”

HP = Hipertensão Portal

HVPG = “Hepatic Venous Pressure Gradient”

MNIS = Mononitrato de Isosorbido

NO = Óxido Nítrico

rFVIIa = Factor VII recombinado activado

TC = Tomografia Computorizada

TNF α =Factor de Necrose Tumoral α

TIPS = “Tranjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt”

VE = Varizes Esofágicas

WHVP = “Wedge Hepatic Venous Pressure”

Resumo

A rotura de Varizes Esofágicas é uma complicação séria e frequente decorrente da Hipertensão Portal, sendo responsável por 1/3 a 1/5 da mortalidade global em doentes cirróticos. O desenvolvimento das varizes não ocorre, regra geral, até que o gradiente de pressão venosa hepática atinja 10-12 mmHg, sabendo-se que uma diminuição por mais de 20% dos valores basais ou para menos de 12 mmHg, diminui o risco de hemorragia. A esofagogastroduodenoscopia é o exame de eleição para o rastreio e diagnóstico de varizes esofágicas e sua rotura, permitindo também a realização de procedimentos terapêuticos. Actualmente, o tratamento e prevenção da rotura de varizes esofágicas baseia-se na utilização de fármacos que diminuem a pressão portal, juntamente com procedimentos endoscópicos, sendo a laqueação elástica o mais utilizado. A realização de “shunts”, cirúrgicos ou não, e o tamponamento por balão, estão reservados para casos mais graves em que o tratamento inicial falha. Não menos importante é a ressuscitação inicial, com correcção da hipovolémia e prevenção de infecções bacterianas. Muitos avanços têm sido realizados nesta área, mas mais investigação será necessária, no sentido de evitar o desfecho fatal que ainda ocorre num elevado número de doentes.

Abstract

Esophageal variceal bleeding is a common and serious complication of Portal Hypertension, being responsible for 1/3 to 1/5 of global mortality in cirrhotic patients. Usually, varices do not develop under a hepatic venous pressure gradient of 10-12 mmHg and it is known that a decrease by more than 20% of baseline levels, or to 12 mmHg or less, significantly reduces the bleeding risk. Esophagogastroduodenoscopy is the goldstandard method for screening and diagnose esophageal varices or esophageal variceal bleeding, also allowing therapeutic measures. Nowadays, treatment and prevention of variceal bleeding relies in the

administration of drugs that reduce portal pressure, combined with endoscopic procedures, mainly endoscopic band ligation. Surgical shunts, non surgical shunts and ballon tamponade, are reserved for patients who fail initial treatment. Not less important, is the initial resuscitation with blood volume replacement and bacterial infections prevention. In spite of the great advances achieved in this context, further research will be necessary to avoid the fatal outcome that still occurs in an elevated number of patients.

Palavras Chave: rotura de varizes esofágicas, terapêutica endoscópica, profilaxia primária, profilaxia secundária

Introdução

A rotura de varizes esofágicas continua a ser a complicação mais séria e ameaçadora de vida relacionada com a Hipertensão Portal (HP), representando aproximadamente 2% a 20% de todas as hemorragias digestivas agudas altas e sendo responsável por 1/3 a 1/5 da mortalidade global em doentes cirróticos, quer por falha no controlo da hemorragia inicial, quer por recidiva hemorrágica [1,2]. De facto, apesar dos grandes avanços efectuados nesta área, esta patologia ainda está associada a uma mortalidade de 20% às 6 semanas, 40 % ao 5º dia e 25 % às 24 horas de evolução [2]. O objectivo do presente artigo é a revisão das mais recentes actualizações da abordagem terapêutica de um episódio de rotura de Varizes Esofágicas e sua prevenção, bem como providenciar um algoritmo de actuação, baseado nas recomendações actuais sobre o assunto.

Patofisiologia da Hipertensão Portal

Hipertensão Portal é uma síndrome clínica caracterizada pelo aumento patológico da pressão portal, resultando de uma estreita relação entre a volêmia no sistema venoso porta, a resistência ao fluxo venoso no fígado (resistência intra-hepática) e a resistência nos colaterais portossistêmicos (resistência portocolateral) [1].

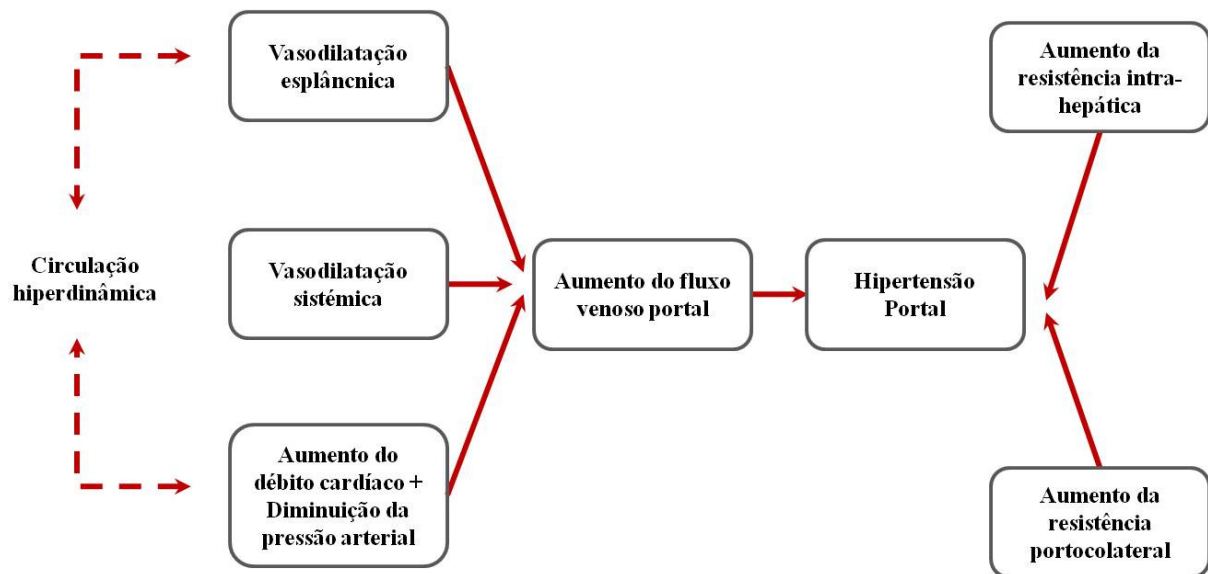


Fig. 1 – Patofisiologia da Hipertensão Portal (adaptado de [1]).

Para melhor avaliar a pressão portal, esta é definida como um gradiente que resulta da diferença de pressões entre a veia porta e a veia cava inferior. Assim pela lei de Ohm: $\Delta P = Q \times R$, em que ΔP representa o gradiente de pressão, Q a volêmia e R a resistência ao fluxo, pode concluir-se que o aumento na pressão portal pode resultar tanto de um aumento no fluxo venoso, como de um aumento na resistência a esse mesmo fluxo [1]. O papel das substâncias vasoativas tem vindo a adquirir uma importância central na fisiopatologia da HP. Glucagina, óxido nítrico (NO), prostaciclina, $TNF\alpha$, ácidos biliares são algumas das substâncias vasodilatadoras que têm sido referidas, produzindo vasodilatação sistêmica e esplâncnica, o que leva a um aumento no fluxo venoso portocolateral, contribuindo assim

para um aumento na pressão portal. Por outro lado, a produção de vasoconstritores como a endotelina-1 e o déficit de vasodilatadores como o NO na circulação intra-hepática, podem contribuir para um aumento na resistência intra-hepática já que estimulam a contracção das células de Ito, presentes nos espaços perisinusoidais do fígado. Em semelhança ao que já foi dito, também um aumento na resistência portocolateral parece ser modulado por substâncias vasoactivas, tais como o NO e a serotonina, contribuindo assim para o estabelecimento da HP [1].

HP pode decorrer de qualquer condição que interfira com o fluxo venoso a diferentes níveis do sistema porta. Sendo assim, de acordo com o local anatómico do obstáculo que condiciona o fluxo, a HP pode ser classificada em: *pré-hepática, intra-hepática e pós-hepática*, sendo que a intra-hepática pode ser dividida em *pré-sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal* [1,3]. As causas pré-hepáticas envolvem habitualmente a veia esplénica, mesentérica ou a veia porta, sendo a mais comum, a trombose da veia porta. A HP pós-hepática resulta de um obstáculo ao fluxo venoso de saída, sendo a causa mais frequente a obstrução da veia cava inferior. Por último, a HP intra-hepática resulta de doenças hepáticas como a Cirrose e a Esquistossomíase. A Cirrose Hepática (CH) é responsável por 90% dos casos de HP nos países desenvolvidos, enquanto a Esquistossomíase é a principal causa nos países em vias de desenvolvimento. Os restantes 10% resultam de causas não cirróticas [1,3,4]. Sendo a CH a principal causa de HP, as restantes secções deste artigo vão centrar-se na HP cirrótica.

Nos doentes com cirrose hepática, de forma geral, o gradiente de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior é determinado como “*hepatic venous pressure gradient*” (HVPG) que é obtido subtraindo o valor de “*free hepatic venous pressure*” (FHPV) ao valor de “*wedge hepatic venous pressure*” (WHVP), um marcador da pressão sinusoidal, de forma a corrigir a interferência da pressão intra-abdominal, de acordo com a seguinte equação:

$$\text{HVPG} = \text{WHVP} - \text{FHPV}$$

O valor normal de HVPG ronda os 3-5 mmHg. A HP é então definida, em doentes cirróticos, como um aumento de HVPG acima deste valor [1,3-7].

Classificação da Hipertensão Portal de acordo com o local anatómico de resistência aumentada ao fluxo

Pré-hepática

- Trombose da veia esplénica
- Trombose da veia porta

Intra-hepática

Pré-sinusoidal

- Esquistossomiase
- Doenças granulomatosas (sarcoidose)
- Doenças Mieloproliferativas
- Hipertensão portal idiopática
- Cirrose biliar primária
- Colangite esclerosante primária
- Fibrose hepática congénita

Sinusoidal

- Cirrose secundária a hepatite crónica
- Cirrose alcoólica
- Cirrose criptogénica
- Metotrexato
- Hipervitaminosa A
- Hepatite alcoólica
- Hiperplasia nodular regenerativa

Pós-sinusoidal

- Doença veno-oclusiva
- Síndrome de Budd-Chiari

Pós-hepática

- Obstrução da veia cava inferior
- Pericardite constitiva
- Insuficiência da tricúspide
- Insuficiência cardíaca direita

Tabela 1. Etiologia da Hipertensão Portal (adaptado de [1])

História natural de varizes esofágicas

Varizes Esofágicas (VE) são os colaterais portossistêmicos mais importantes no decorrer de HP em doentes com cirrose, formando-se a partir da dilatação de canais vasculares pré-existent, ou pela formação de novos vasos. Em geral, estes colaterais não se desenvolvem até que o HVPG atinja 10-12mmHg [1,3,5-8].

Aproximadamente 50% dos doentes com cirrose apresentam varizes esofágicas. A sua presença relaciona-se com a gravidade da doença hepática subjacente, estando presentes em 40% dos doentes da Class A de Child-Pugh e em 85% dos doentes da Class C de Child-Pugh. Doentes que não apresentem varizes, formam-nas numa taxa de 8% ao ano, sendo o factor preditivo mais importante para o seu desenvolvimento um HVPG maior que 10 mmHg [3,5-8].

Uma vez formadas, as VE vão progredir em tamanho, passando de pequenas a grandes dimensões, antes de romperem e darem a origem a hemorragia. Este aumento de tamanho dá-se em aproximadamente 8% dos doentes, por ano. A descompensação da doença, bem como alterações nos valores de HVPG, a etiologia alcoólica e a presença de sinais vermelhos (telangiectasias, “*cherry red spots*”) são os principais factores relacionados com tal evolução [3,5-8].

A incidência do primeiro episódio de hemorragia por rotura de varizes esofágicas, varia entre 5% ao ano em doentes com varizes pequenas e 15% ao ano em doentes com varizes grandes [5,7,8]. O risco de hemorragia é maior nos primeiros 6 a 12 meses após o diagnóstico de VE, tendo tendência a diminuir após este período, em doentes que ainda não apresentaram rotura das mesmas [1]. Após um episódio de hemorragia o risco de recidiva é particularmente alto, 60% a 70% nos primeiros 24 meses, sendo que é maior ainda nas primeiras horas ou dias após um episódio agudo [1].

A probabilidade de rotura de VE pode ser estimada de acordo com factores de risco clínicos, endoscópicos e hemodinâmicos. Alguns autores sugerem que o tamanho das varizes, a gravidade da doença hepática (classificação Child-Pugh) e a presença de sinais vermelhos nas varizes, parecem estar relacionados com um aumento do risco de hemorragia [5,7,8]. De facto, estes parâmetros foram estudados por um grupo italiano, *North Italian Endoscopic Club*, e definidos num índice preditivo de hemorragia, que apesar de ter sido validado tem vindo a ser alvo de críticas uma vez que outros estudos realizados não confirmam os valores encontrados no estudo original [9,10].

Por outro lado, é actualmente aceite como explicação para a rotura de VE a “teoria da explosão”, segundo a qual o factor dominante neste processo é a tensão da parede. Portanto, de acordo com a modificação da Lei de Laplace, $WT = (P_i - P_e)r/w$, em que WT representa a tensão na parede, P_i a pressão dentro da variz, P_e a pressão no lúmen esofágico, r o raio variz e w a espessura da parede da variz, pode concluir-se que a tensão na parede, aumenta tanto com o aumento na pressão transmural ($P_i - P_e$), como com o aumento do raio da variz e com a diminuição da espessura da parede da variz. O tamanho da variz e a presença de sinais vermelhos estão associados ao risco de hemorragia porque reflectem dois parâmetros desta equação, o raio e a espessura do vaso colateral. No entanto, o factor mais importante, que reflecte o aumento na tensão da parede, é a pressão dentro da variz que está directamente relacionada com a pressão portal. Assim, o risco de hemorragia, diminui substancialmente se o valor de HVPG for reduzido em mais de 20% dos valores basais ou para menos de 12 mm Hg [5,7,8].

Rastreo e diagnóstico de varizes esofágicas e sua rotura

O “gold standard” para o rastreo e diagnóstico de VE e hemorragia por rotura das mesmas é a esofagogastroduodenoscopia (EGD). Este procedimento permite averiguar a localização, aparência, número, tamanho e presença de sinais vermelhos nas varizes, bem como realizar procedimentos terapêuticos [5-7].

Vários sistemas de estadiamento, com base nos achados endoscópicos, têm sido propostos ao longo dos anos. Dagradi (1975) classificou as VE em cinco níveis: I) 1 a 2 mm de diâmetro, lineares ou sigmoideias; II) semelhantes a I mas visíveis sem ocluírem o fluxo venoso no vaso; III) 3 a 4 mm de diâmetro, lineares ou tortuosas; IV) 4 a 5 mm de diâmetro, tortuosas, observadas em todos os quadrantes do esôfago; V) diâmetro maior do que 5 mm, compactadas, em forma de cacho de uva, cobertas por mucosa fina e enrugada, com telangiectasias ou “*cherry red spots*”. A “*Japanese Research Society of Portal Hypertension*” classificou as VE de acordo com quatro parâmetros: localização – 1/3 superior, médio ou inferior do esôfago; forma – pequenas e lineares (F1), alargadas e tortuosas (F2), grandes, de forma helicoidal (F3); cor – brancas (CW) ou azuis (Cb); presença de sinais vermelhos – telangiectasias ou “*cherry red spots*”. O “*North Italian Endoscopic Club*”, como já foi referido teve em conta a Classificação Child-Pugh (A, B ou C), o tamanho da variz (pequenas, médias ou grandes) e a presença de sinais vermelhos (ausentes, ligeiros, moderados ou severos) [11].

Actualmente, é recomendado que as VE sejam classificadas da forma mais simples possível. Deste modo, podem ser separadas em dois níveis, consoante o tamanho pequeno ou grande, quer por avaliação semiquantitativa ou quantitativa, com um diâmetro limite de 5mm. No entanto, na grande maioria dos centros, as VE são classificadas em três tamanhos, pequenas (veias minimamente elevadas acima da mucosa esofágica), médias (veias tortuosas ocupando menos de um terço do lúmen esofágico) e grandes (ocupando mais de um terço do lúmen

esofágico). Nestes casos, as recomendações para varizes de tamanho médio são as mesmas que para varizes de tamanho grande [5,11].

A EGD deve ser realizada em todos os doentes, uma vez feito o diagnóstico de CH. Em doentes compensados que não apresentem varizes a EGD deve ser repetida cada 2-3 anos, em doentes com varizes pequenas cada 1-2 anos e em doentes com doença hepática descompensada deve ser repetida anualmente [5-7].

O diagnóstico de hemorragia por rotura de varizes é feito sempre que a EGD mostre um dos seguintes achados: hemorragia activa de uma variz, coágulos aderentes, ou quando não exista outra fonte de sangramento possível detectada [5-7].

Como foi referido previamente, é actualmente recomendado que todos os doentes com CH sejam submetidos a uma EGD de rastreio, por altura do diagnóstico. No entanto, é de salientar, que a dado momento, nem todos os doentes desenvolveram VE. De facto, a prevalência destas pode variar entre 24% a 80% e cerca de 50% dos doentes podem não apresentar varizes 10 anos depois do diagnóstico. O rastreio de todos os doentes cirróticos, conduz então à realização de um número desnecessariamente alto de EGD, bem como à diminuição da compliance das recomendações de rastreio, já que este procedimento é visto como doloroso pelos doentes, requer sedação, diminui a produtividade no trabalho e tem um risco pequeno, mas não desprezável, de complicações. Deste modo, torna-se conveniente prever a presença de varizes por meio de métodos não invasivos ou minimamente invasivos, de forma a restringir a realização de EGD a doentes com alto risco de terem VE. Neste sentido, muitos estudos têm sido levados a cabo, sendo a Tomografia Computorizada (TC) e a cápsula do esófago (CE) os que parecem ser mais promissores [11-13].

No que diz respeito ao estudo imagiológico, o uso da TC e esofagografia por TC foi avaliado em três estudos [16-18]. O primeiro estudo comparou a TC helicoidal com a EGD em 67 doentes cirróticos. As taxas de detecção de varizes foram 92% para varizes de tamanho

grande, 53% e 60% para varizes pequenas. O estadiamento por TC mostrou uma forte correlação com o estadiamento por EGD para ambos os observadores ($p \leq 0.001$) e, utilizando um threshold de 3mm na TC, a sensibilidade e especificidade na distinção entre varizes de pequeno e grande tamanho foi de 92% e 84% respectivamente [16]. No segundo estudo, 90 doentes com CH foram submetidos a EGD e esofagografia por TC. Dois endoscopistas estadiaram independentemente as varizes e dois radiologistas interpretaram as imagens da TC. O estadiamento das varizes por EGD e TC foi bastante semelhante ($p \leq 0,01$) e, apesar da esofagografia por TC ser algo invasiva, foi largamente preferida pelos doentes ($p \leq 0.01$) [17]. O terceiro estudo avaliou 102 doentes com CH utilizando EGD e TC. A sensibilidade da TC foi de 90% mas a especificidade de apenas 50%. O investigadores concluíram ainda que os doentes preferiram a TC e que o uso desta como método de rastreio tem maior custo-efectividade que a EGD [18].

De Franchis et al (2008) publicou um estudo comparando a CE e EGD. O estudo incluiu 228 doentes submetidos a rastreio e 93 doentes sob vigilância, tendo todos os doentes recebido os dois procedimentos. A sensibilidade e especificidade na detecção de varizes foi de 84% e 88%, respectivamente, sendo de 78% e 96% na distinção entre varizes de pequeno e grande tamanho. O nível de satisfação dos doentes foi substancialmente mais elevado com a CE [19]. Lapalus et al (2009) avaliou 120 doentes com HP cirrótica ou não cirrótica utilizando CE seguida de EGD. A sensibilidade e especificidade da CE na detecção de varizes foi de 77% e 86%, respectivamente. Por outro lado, a sensibilidade e especificidade da CE na indicação para profilaxia primária foi de 77% e 88%, respectivamente [20]. Lu et al (2009) publicou uma meta-análise envolvendo 7 estudos num total de 446 doentes. Os valores de sensibilidade e especificidade encontrados foram de 85.8% e 80.5%, respectivamente, na detecção de varizes [21].

Concluindo, apesar dos mais recentes desenvolvimentos nesta área, ainda não foi encontrado um método de rastreio e diagnóstico que substitua a EGD. A CE e TC mostram-se bastante promissores, sendo melhor aceites pelos doentes. No entanto, é ainda necessária mais investigação para que estes novos procedimentos se tornem recomendações de primeira linha.

Tratamento de um episódio agudo de rotura de varizes esofágicas

Abordagem inicial

A abordagem inicial de um doente com rotura de VE tem como objectivos principais a correcção do choque hipovolémico e a prevenção das complicações decorrentes da hemorragia gastrointestinal, nomeadamente a infecção bacteriana, descompensação hepática e falência renal [3].

Na ressuscitação inicial devem ser tomadas medidas básicas como assegurar a patência da via aérea, obter pelo menos um acesso venoso periférico ou colocar um cateter venoso central para controlo adicional da pressão venosa central. A oximetria de pulso e a administração de oxigénio por sonda nasal são também essenciais [2,3,5] A permeabilidade e protecção da via aérea é de extrema importância nestes doentes, especialmente em caso de encefalopatia, dado o elevado risco de aspiração de sangue ou conteúdo gástrico o que pode ser exacerbado por procedimentos endoscópicos. Deste modo, a entubação endotraqueal pode ser um procedimento a considerar [3,5].

A correcção da hipovolémia deve ser iniciada logo que possível, sendo o volume e tipo de fluído transfundido seleccionado de acordo com a severidade da hemorragia presente. O limite óptimo para a expansão de volume é ainda controverso. Se por um lado, uma hipotensão prolongada conduz a um maior risco de infecção e falência renal, por outro, um aumento excessivo de volume pode provocar edema agudo do pulmão, bem como causar um

aumento dos valores de pressão portal o que, por sua vez, pode agravar a hemorragia e conduzir a recidivas contínuas [2,3,5,8,22]. Desta forma, a reposição de volume terá como objectivo a manutenção da estabilidade hemodinâmica, sendo indicadores de sucesso uma pressão sistólica entre 90 a 120mmHg, frequência cardíaca <100/min, débito urinário >40ml/h e $[Na]^+ < 140\text{mmol/l}$ [8]. A transfusão de glóbulos vermelhos deve ter como propósito manter o hematócrito entre 21 e 27% e a hemoglobina nos 8g/dl, dependendo de factores como a presença de comorbilidades, estado hemodinâmico, idade e persistência de sinais de hemorragia. No caso de trombocitopenia ou coagulopatia, deve ser ponderada a transfusão de plaquetas ou plasma fresco congelado [2,22]. O uso do factor VII recombinado (rFVIIa) que corrige o tempo prolongado de protrombina foi testado em dois estudos. No primeiro estudo, Bosh et al (2004) avaliou 254 doentes cirróticos com hemorragia digestiva alta, recebendo cada um 8 doses de 100 $\mu\text{g/kg}$ de rFVIIa ou placebo, em associação com o tratamento farmacológico e endoscópico habitual. Apesar de não ter sido encontrado nenhum efeito benéfico analisando os doentes em geral, uma análise mais atenta verificou que o uso de rFVIIa numa subpopulação Child-Pugh B e C diminuiu significativamente a proporção de doentes com dificuldade no controle da hemorragia [23]. O mesmo investigador, mais recentemente, testou o rFVIIa em 256 doentes cirróticos com um score Child-Pugh <8 e hemorragia digestiva por rotura de VE. Este estudo, por sua vez, mostrou uma falha no controle da hemorragia nas primeiras 24 horas, mas uma diminuição significativa da mortalidade nas seis semanas seguintes [24]. Os resultados são, ainda assim, animadores mas investigação adicional será necessária.

O risco de infecção bacteriana é especialmente elevado em doentes cirróticos com hemorragia digestiva alta concomitante. De facto, aproximadamente 20% destes doentes estão infectados no momento da hospitalização, enquanto que cerca de 50% desenvolvem uma infecção durante o internamento [2,22]. As causas mais comuns de infecção são a peritonite bacteriana

espontânea, infecção do trato urinário e pneumonia, sendo os agentes mais comuns os microorganismos Gram negativos. A realização de profilaxia antibiótica diminui então o risco de infecção bacteriana, tal como de recidiva hemorrágica, aumentando assim a sobrevivência [2,3,5,22]. Actualmente, as quinolonas são os antibióticos de escolha, devido ao seu baixo preço e fácil administração. A norfloxacin, numa dose de 400-700 mg 2id durante 7 a 10 dias, parece ser eficaz, preferindo-se a via oral sempre que possível [2,3,5,22]. Contudo, foi recentemente publicado um estudo, comparando o uso de norfloxacin oral com ceftriaxon iv, em 111 doentes com CH em estado avançado e hemorragia digestiva. O uso de ceftriaxon mostrou ser significativamente superior à norfloxacin, na prevenção de infecções bacterianas nestes doentes [25].

Tratamento Farmacológico

A realização de tratamento farmacológico num doente com suspeita de rotura de VE, tem como objectivo a diminuição da pressão na veia porta, diminuindo assim a pressão portocolateral e melhorando o prognóstico. As grandes vantagens deste tipo de abordagem são, a baixa incidência de efeitos secundários, não necessitar de pessoal especializado, ser não invasivo e de fácil administração mesmo antes da admissão hospitalar e melhorar as condições técnicas e de segurança para a EGD. Deste modo, quando se suspeita de rotura de VE, o tratamento farmacológico deve ser iniciado logo que possível e mantido por um período de 2 a 5 dias. Actualmente existem dois tipos de fármacos utilizados neste contexto: vasopressina e o seu análogo terlipressina e somatostatina e os seus análogos octreótido e vapreótido [2,22].

A vasopressina é um potente vasoconstritor esplâncnico que actua diminuindo o fluxo venoso esplâncnico, diminuindo assim o fluxo venoso portal e conseqüentemente a pressão na veia porta. A sua utilização é, no entanto, bastante limitada devido aos múltiplos efeitos adversos

que daí advêm, nomeadamente, isquemia miocárdica, arritmias, hipertensão e isquemia intestinal. Na tentativa de melhorar a sua segurança e eficácia, este fármaco tem sido utilizado em associação com nitratos que parecem ser capazes de reduzir a resistência colateral e porto-hepática, por indução da libertação local de NO e conseqüente relaxamento do músculo liso vascular. Apesar disto, os seus efeitos secundários continuam ser mais graves que aqueles associados ao uso da terlipressina, somatostatina ou seus análogos, pelo que a sua utilização deve ser limitada a um máximo de 24 horas. A vasopressina deve então ser administrada em infusão contínua de 0.2-0.4U/min até uma dose máxima de 0.8U/min sendo sempre acompanhada de nitroglicerina administrada por via intravenosas ou transdérmica [1,6,22].

A terlipressina é um derivado sintético da vasopressina com maior semi-vida, efeitos terapêuticos semelhantes mas com muito menos efeitos adversos. Este fármaco actua diminuindo o débito cardíaco, aumentando a pressão arterial e a resistência sistémica o que leva a uma diminuição do fluxo venoso esplâncnico. Isto, juntamente com a vasoconstrição do leito vascular esplâncnico, leva a uma diminuição da pressão portal. O seu início de acção é atingido após 30 minutos da administração e mantêm-se até 4 horas. Para além dos efeitos já referidos, a terlipressina diminui também a vasoconstrição renal, melhorando assim a insuficiência renal em doentes com CH ou síndrome hepato-renal. No entanto, a terlipressina pode induzir algumas complicações isquémicas especialmente em doentes com hipovolémia, sendo por isso contra-indicada a sua utilização em doentes com história de isquemia cardíaca, arritmia, hipertensão ou enfarte [2,3,5,22]. Ioannou et al (2003) publicou uma meta-análise de 20 estudos, envolvendo 1609 doentes, comparando a terlipressina com: placebo ou ausência de tratamento, tamponamento por balão, tratamento endoscópico, octreótido, somatostatina e vasopressina. Dos estudos analisados, sete comparavam o uso da terlipressina com o placebo ou ausência de tratamento tendo sido concluído que este fármaco diminui a mortalidade, melhorando o prognóstico. Três estudos comparavam a terlipressina com a somatostatina e

um estudo com o tratamento endoscópico, não tendo sido encontradas diferenças estatísticas em nenhum dos casos. Relativamente ao tamponamento por balão, vasopressina e octreótido apenas estudos de fraca qualidade foram identificados e nenhuma diferença foi estabelecida [26]. A Terlipressina é, portanto, o único fármaco vasoactivo que mostrou diminuir a mortalidade após hemorragia por rotura de VE. Deve ser administrada por via intravenosa de 4 em 4 horas, numa dose dependente do peso. A dose deve ser diminuída após 24 horas da cessação hemorrágica, podendo ser mantida até 5 dias para prevenção de recidiva [2].

A somatostatina, outro dos fármacos utilizados no tratamento da rotura de VE, diminui a pressão portal actuando por dois meios: primeiro, inibindo a libertação de substâncias vasodilatadoras como a glucagina, segundo através de um efeito vasoconstritor esplâncnico directo. Os efeitos adversos são raros, podendo ocorrer náuseas, vómitos e hiperglicémia numa pequena percentagem dos casos. O esquema terapêutico consiste num bólus de 250 µg seguido da administração de 250µg/h por via intravenosa até ser atingido um intervalo de 24 horas sem hemorragia. O tratamento pode ser mantido até 5 dias para prevenir a ocorrência de recidivas. O octreótido e vapreótido são análogos sintéticos da somatostatina, com mecanimos de acção e efeitos adversos semelhantes, mas com semivida mais prolongada. As doses óptimas destes fármacos ainda não estão definidas, sendo habitualmente administrados num bólus de 50µg intravenoso, seguido de 50µg/h administrados por via intravenosa e mantidos até 5 dias [3,5,6,22]. Uma meta-análise de 21 estudos, envolvendo 2588 doentes com CH e rotura de VE comparou a somatostatina e seus análogos com o placebo ou a ausência de tratamento. Foi concluído que, apesar da diminuição do número de doentes com falha na hemostase inicial, a utilização destes fármacos não altera a mortalidade [27]. Por outro lado, apesar da utilização de octreótido em monoterapia ainda ser controversa, provavelmente devido à ocorrência de taquifilaxia, a sua administração em associação com o tratamento endoscópico tem-se mostrado vantajosa [28,29]. De facto, Banares et al (2002) publicou uma

meta-análise de oito estudos envolvendo 939 doentes com rotura de VE, comparando o tratamento endoscópico por si só (injecção de agentes esclerosantes ou laqueação elástica) com a associação do tratamento endoscópico e farmacológico. Este autor mostrou que apesar da mortalidade não ser afectada, a utilização de octreótido juntamente com o tratamento endoscópico melhorou a hemostase inicial e a hemostase aos 5 dias [29].

Tratamento Endoscópico

É de consenso geral, que todos os doentes cirróticos com hemorragia digestiva alta aguda, devem se submetidos a uma EGD diagnóstica logo que possível, após a ressuscitação inicial. Recomenda-se actualmente que a EGD seja realizada nas primeiras 12 horas após a admissão hospitalar. Nos casos em que se confirme a presença VE como possível fonte hemorrágica, deve então proceder-se ao tratamento endoscópico que tem duas vertentes principais: escleroterapia e laqueação elástica [2,5].

A escleroterapia é um procedimento que tem sido largamente utilizado ao longo dos anos, não só no tratamento de um episódio agudo de rotura de VE, mas também na prevenção da recidiva hemorrágica. Consiste na injecção de um agente esclerosante, directamente na veia ou na parede adjacente à veia, de modo a provocar obliteração do vaso em questão. Não existe um agente esclerosante de eleição, estando disponíveis substâncias como o ethanolamine oleate, sodium tetradecyl sulfate, polidocanol e o álcool. As complicações decorrentes desta técnica incluem dor retroesternal, úlceras esofágicas, estenose, disfagia e necrose da parede o que pode levar a perfuração [1].

Na tentativa de evitar as complicações referidas, foi desenvolvida outra técnica endoscópica designada laqueação elástica. Este procedimento requer a utilização de um cilindro de plástico no topo do endoscópio, que suga a variz e permite a colocação de anéis elásticos em volta da mesma. Os anéis são colocados primeiramente na junção gastroesofágica e depois em sentido

proximal, podendo ser colocados oito ou mais anéis numa só sessão. A ocorrência de hemorragia activa e o próprio aparelho dificultam este processo na medida em que limitam o campo de visão. As complicações são menos frequentes em relação à escleroterapia [1].

Lo et al (1997), publicou um estudo comparando a laqueação elástica com a escleroterapia em 71 doentes com CH e hemorragia digestiva aguda por rotura de VE. As taxas de hemostase encontradas com a laqueação elástica e escleroterapia foram de 97% e 76% ($p=0.009$) respectivamente. Por outro lado, a ocorrência de complicações foi mais elevada com a laqueação elástica do que com a escleroterapia (29% vs 5%, $p=0.007$) [30].

Averignos et al (2004), conduziu um estudo em que investigava o possível efeito da terapêutica endoscópica (laqueação elástica vs escleroterapia) no gradiente de pressão hepática durante um episódio rotura de VE, em 100 doentes cirróticos. Foram feitas medições repetidas do HVPG na altura do tratamento e a cada 24 horas durante um período de 5 dias. Analisando os resultados, concluiu-se que ambas as técnicas provocaram um aumento estatisticamente significativo no HVPG imediatamente após a instituição da terapêutica. Contudo, com a escleroterapia, este aumento manteve-se durante 5 dias e com a laqueação elástica voltou ao valor basal no espaço de 48 horas ($p<0.0001$)[31].

Actualmente, a laqueação elástica é o tratamento endoscópico de preferência. A escleroterapia será de considerar sempre que a primeira não estiver disponível ou for tecnicamente difícil de realizar [32].

O tamponamento por balão é um procedimento que tem sido largamente utilizado ao longo dos anos, controlando a hemorragia digestiva aguda por rotura de VE, através da compressão directa das mesmas [1]. Vários tubos estão disponíveis actualmente para este efeito: o primeiro a ser criado, *Sengstaken-Blakemore*, possui um balão gástrico que é insuflado inicialmente, um balão esofágico que apenas é insuflado caso não se consiga atingir a hemostase com o primeiro e um lúmen com abertura gástrica destinado a aspirar o conteúdo

presente no estômago; o *Linton-Nachlas*, semelhante ao original, mas com apenas um balão que é insuflado no estômago e o *Minnesota* também semelhante ao primeiro, mas que possui ainda um lúmen com abertura esofágica. O tamponamento por balão é extremamente eficaz atingindo a hemostase entre 60% a 90% dos casos, contudo, quando o balão é desinsuflado, a recidiva hemorrágica ocorre em cerca de 50% dos casos [3]. Para além disto, o tamponamento por balão está associado a graves complicações incluindo, perfuração esofágica, asfixia e pneumonia por aspiração, pelo que deve ser sempre utilizado por pessoal treinado e a entubação endotraqueal seriamente considerada. Pelas razões acima expostas, o tamponamento por balão é visto actualmente como uma medida temporária em caso de hemorragia maciça, devendo ser utilizado apenas durante 24 horas até que uma medida mais definitiva possa ser instituída [1,3,5,6]

Tratamento Imagiológico

Apesar da instituição rápida e atempada do tratamento farmacológico e/ou endoscópico perante um episódio de rotura de VE, em 10 a 20% dos casos não se consegue controlar a hemorragia ou esta recidiva rapidamente. Se a hemorragia é moderada e o doente está hemodinamicamente estável pode ser feita uma segunda tentativa endoscópica, mas, se isto falhar ou a hemorragia for severa, outras opções terapêuticas devem ser consideradas. Nestes casos, o “*tranjugular intrahepatic portosystemic stent shunt*” (TIPS) pode ser utilizado.

O TIPS consiste num procedimento imagiológico através do qual é criada uma ligação entre a veia hepática e a veia porta, ligação essa que se mantém patente devido a colocação de um stent. Esta técnica traz como vantagens o evitamento da anestesia geral, a diminuição da mortalidade e morbidade decorrente do processo e o evitamento de cirurgia na região do hilo hepático o que se torna importante em potenciais candidatos a transplante. As taxas de controlo de hemorragia com a utilização do TIPS atingem os 90%, mas, devido ao

agravamento da encefalopatia que ocorre em 25% dos casos, bem como ao agravamento da função hepática, a mortalidade continua a ser elevada. Podem também ocorrer complicações decorrentes do processo em si, embora sejam raras, e oclusão ou estenose do shunt. Apesar das complicações referidas, o TIPS é frequentemente a primeira escolha como terapia de salvamento, já que a grande maioria dos doentes sofre de doença hepática avançada e tem, portanto, um elevado risco cirúrgico [3,5,6]. Monescillo et al (2004), publicou recentemente um estudo sugerindo que a realização do TIPS mais cedo em doentes com elevado risco, melhora significativamente o prognóstico. Este estudo abrangeu 116 doentes com CH e rotura de VE, tratados com uma única injeção de um agente esclerosante. Nas primeiras 24 horas de admissão foi medido o HVPG e os doentes foram separados em doentes de baixo risco, com HVPG<20mm Hg, e doentes de alto risco, com HVPG> 20mm Hg. Os 52 doentes classificados como doentes de alto risco, foram então divididos aleatoriamente em dois grupos: um em que foi realizado o TIPS nas primeiras 24 horas de admissão e outro em que não foi realizado TIPS. O grupo em que não foi realizado TIPS teve maior percentagem de falência do tratamento (50% vs 12%, p=0.0001), maior número de transfusões sanguíneas (3.7 +/- 2.7 vs. 2.2 +/- 2.3, p=0.002) e maior necessidade de cuidados intensivos (16% vs 3%, p<0.05). O TIPS diminuiu também a mortalidade intra-hospitalar e a mortalidade após 1 ano (11% e 31% respectivamente, p<0.05). O autor concluiu que o aumento do HVPG é um factor determinante da falência do tratamento e da sobrevida. Concluiu ainda que a realização do TIPS cedo no decorrer da rotura de VE, diminui a falência do tratamento e melhora a sobrevida em doentes seleccionados com base em critérios hemodinâmicos [33].

Tratamento Cirúrgico

Outra opção terapêutica a ser considerada, caso o tratamento inicial falhe, é o tratamento cirúrgico. De entre as opções cirúrgicas actualmente disponíveis, as mais utilizadas são os

shunts descompressivos. Os “shunts” podem ser classificados em totais, incluindo as anastomoses portocava e mesocava, em parciais, que consistem na interposição de uma protese em H entre a veia mesentérica ou veia porta e a veia cava, e em selectivos como o shunt esplenorenal distal. A principal complicação deste tipo de procedimentos é também o agravamento da encefalopatia e a deterioração da função hepática. Os “shunts” parciais e o shunt esplenorenal reduzem a encefalopatia mas não a eliminam completamente. O shunt mesocava tem a vantagem de evitar o hilo hepático permitindo a posterior realização de transplante hepático se for caso disso. Outra opção cirúrgica é a desvascularização do esófago inferior, com controlo da hemorragia aguda sem o agravamento da encefalopatia. No entanto, o desenvolvimento de novas varizes ocorre frequentemente. À semelhança do TIPS os shunts cirúrgicos atingem percentagens de sucesso na ordem dos 90%, no entanto, devido à elevada morbidade e mortalidade perioperatória em doentes com CH, a escolha dos doentes a ser submetidos a este tipo de tratamento deve ser feita com grande cautela, evitando-se doentes com doença hepática avançada [3,5,6].

Recomendações actuais

Actualmente recomenda-se que o tratamento farmacológico seja iniciado logo que possível, mesmo que apenas se suspeite de hemorragia digestiva por rotura de VE, e mantido por 2 a 5 dias. A terlipressina deverá ser a primeira escolha já que é a única com efeito comprovado na mortalidade. A somatostatina e seus análogos são segundas opções. Após uma ressuscitação inicial adequada, com estabilização hemodinâmica do doente, deve então proceder-se ao tratamento endoscópico dando preferência à laqueação elástica, embora no caso de esta não estar disponível ou caso seja tecnicamente difícil de realizar, é de considerar a injeção de agentes esclerosantes. Caso não seja possível parar a hemorragia com as medidas acima referidas, deve-se então instituir medidas de salvamento. Se a hemorragia for moderada e o

doente estiver estável, deve ser feita uma segunda tentativa endoscópica. Por outro lado, se a hemorragia for severa e o doente estiver hemodinamicamente instável, deve considerar-se o TIPS e o tratamento cirúrgico. O tamponamento por balão reserva-se para doentes com hemorragia maciça, até que uma medida definitiva possa ser instituída. Por fim, é importante não esquecer a profilaxia de infecções bacterianas com terapêutica antibiótica [32].

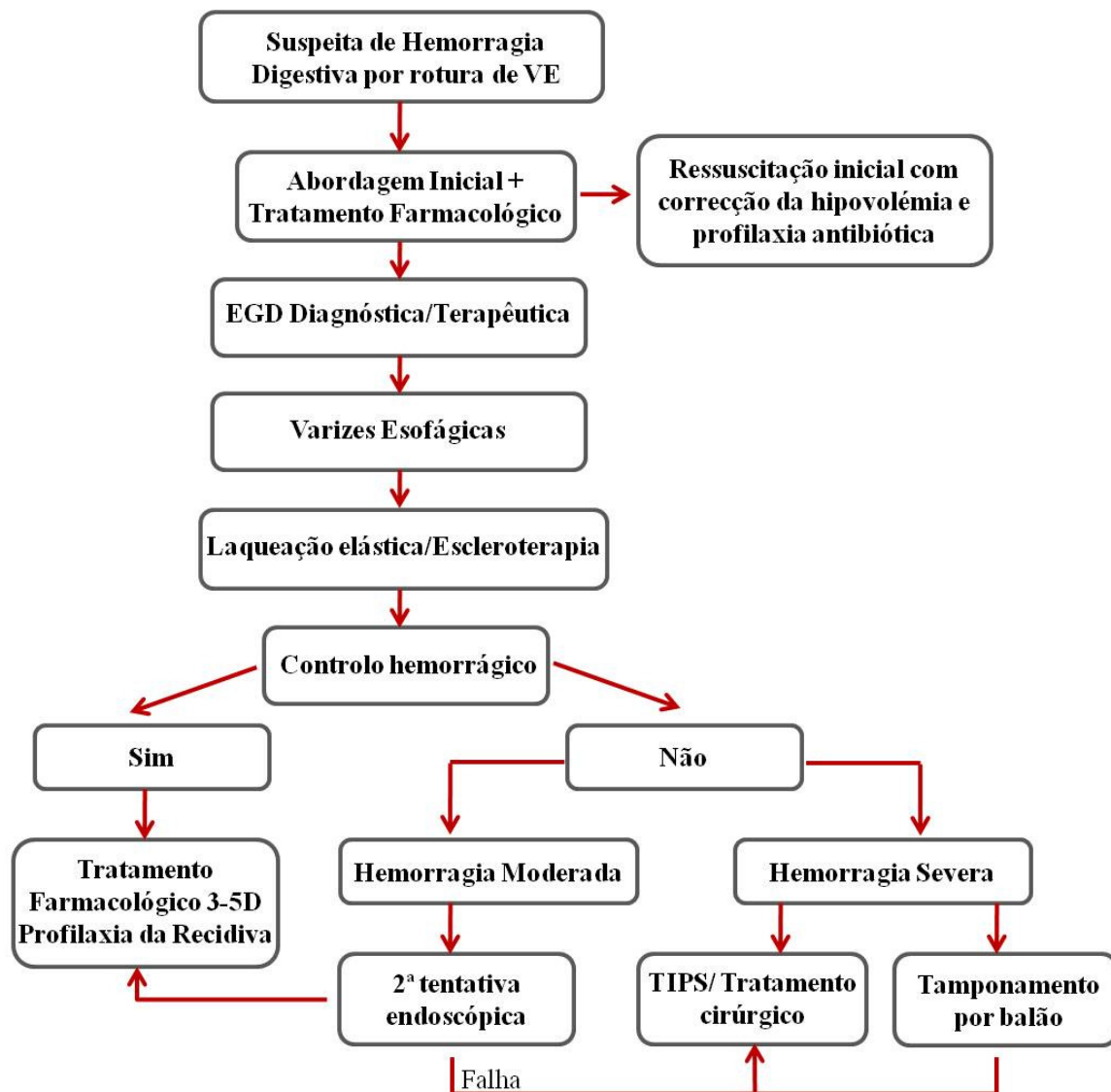


Fig 2. Algoritmo de abordagem de um episódio de rotura de varizes esofágicas (adaptado de [3]).

Profilaxia Primária

Como já foi referido anteriormente, a hemorragia digestiva por rotura de VE é a complicação mais séria e ameaçadora de vida nos doentes com HP, sendo responsável por 1/3 a 1/5 da mortalidade global nos doentes cirróticos. Por outro lado, a incidência do primeiro episódio de hemorragia por rotura de varizes esofágicas varia entre 5% ao ano em doentes com varizes pequenas e 15% ao ano em doentes com varizes grandes. Perante estes factos, torna-se evidente a necessidade de instituir medidas profiláticas em doentes cirróticos que já desenvolveram VE, de forma a evitar a rotura das mesmas. Neste sentido, é actualmente recomendado que todos os doentes com CH sejam submetidos a EGD de rastreio de modo a seleccionar aqueles com elevado risco de rotura. Alguns autores sugerem o tamanho das varizes, a gravidade da doença hepática subjacente e a presença de sinais vermelhos, como indicadores de risco.

É de acordo geral que a presença de varizes de médio ou largo tamanho está relacionada com elevado risco de rotura. Está também bem estabelecido que doentes com doença hepática avançada (Class C Child-Pugh) e sinais vermelhos nas varizes, mesmo que apresentem varizes de pequeno tamanho, têm igual risco elevado de rotura. No entanto, não é habitualmente recomendada profilaxia em doentes com varizes de pequeno tamanho sem outros factores de risco associados [5,7]. Merkel et al (2004) publicou recentemente um estudo em que avaliava 161 doentes com CH e VE de pequeno tamanho, sem nenhum episódio de rotura prévio. Os doentes foram divididos aleatoriamente, sendo que 86 deles receberam nadolol e 78 receberam placebo. O autor mostrou que a progressão no tamanho das varizes foi menor no grupo medicado com nadolol bem como o risco de rotura no final do “follow up” ($p < 0.001$) [34]. O último consenso de Baveno conclui então, que a utilização de profilaxia farmacológica com β -bloqueantes, em doentes com varizes de pequeno tamanho

sem outros factores de risco associados, pode ser considerada, ainda que não haja estudos suficientes para a sua recomendação oficial [32].

Tratamento Farmacológico

A utilização do tratamento farmacológico na profilaxia primária baseia-se no pressuposto de que ao diminuirmos o HVPG em mais de 20% dos valores basais ou para menos de 12 mmHg, o risco de hemorragia diminui também.

Os fármacos mais frequentemente utilizados na prevenção do primeiro episódio hemorrágico por rotura de VE, são os β -bloqueantes não selectivos. O seu efeito é obtido através do bloqueio dos receptores adrenérgicos β_1 e β_2 . O bloqueio dos primeiros leva a uma diminuição da frequência cardíaca e débito cardíaco com consequente diminuição do fluxo portal. O bloqueio dos receptores β_2 tem como consequência uma actividade α -adrenérgica contínua conduzindo a vasoconstrição esplâncnica e portanto a uma diminuição no fluxo portal [35].

O Propanolol e o Nadolol são os dois fármacos mais utilizados. O Nadolol é mais fácil de administrar pois tem maior semi-vida permitindo apenas uma toma por dia. O Propanolol é geralmente iniciado numa dose de 20 mg 2id e o Nadolol numa dose de 20 mg 1id. Uma diminuição do HVPG para menos de 12 mmHg ou em mais de 20% ou mesmo de 10% dos valores basais reduz o risco de hemorragia. No entanto, a medição do HVPG não está normalmente disponível e a redução da frequência cardíaca nem sempre corresponde a uma diminuição no HVPG, pelo que as doses são ajustadas ao máximo tolerado pelos doentes. Uma vez iniciado o tratamento com um β -bloqueante, este deve ser mantido indefinidamente já que o risco de hemorragia volta a aumentar com a descontinuação do tratamento [35]. As principais complicações resultantes da utilização destes fármacos são astenia, dispneia, impotência sexual e distúrbios do sono. Embora tais efeitos não sejam por norma severos,

levam geralmente a um reajustamento das doses e, em 10% a 15% dos casos, à descontinuação do tratamento. DPOC, estenose aórtica severa, bloqueio auriculoventricular e doença vascular periférica são contra-indicações absolutas ao uso deste fármacos. Diabetes Mellitus insulino dependente e bradicardia sinusal são contra-indicações relativas [35]. A eficácia dos β -bloqueantes foi comparada com placebo ou ausência de tratamento numa meta-análise de 11 estudos randomizados, envolvendo um total de 1189 doentes. Dos 11 estudos, 9 avaliavam o Propranolol e 2 avaliavam o Nadolol. Foi mostrado que a utilização de β -bloqueantes na profilaxia da rotura de VE reduz significativamente o risco hemorrágico. De facto, a taxa hemorrágica no grupo de controlo foi de 25%, sendo apenas de 15% nos doentes tratados com Propranolol/Nadolol, após um follow up médio de 24 meses [36]. A taxa de mortalidade foi também menor (27% vs 23%) e apesar de na altura não ter apresentado significância estatística foi recentemente mostrado o contrário [5,7].

Ao contrário dos vasoconstritores que diminuem a pressão portal diminuindo o fluxo venoso portal, os vasodilatadores actuam diminuindo a resistência vascular intra-hepática e portocolateral. Para além disso, todas as substâncias vasodilatadoras disponíveis possuem também um efeito hipotensor, e como tal não é claro se a diminuição da pressão portal estará mais relacionada com o efeito na resistência vascular ou com a hipotensão resultante. O Mononitrato de Isossorbido (MNIS) é, de entre os vasodilatadores de longa acção, o único que já foi avaliado em estudos clínicos. Concluiu-se que a sua administração em monoterapia não só não é eficaz na prevenção da rotura de VE como pode aumentar a mortalidade em doentes com doença hepática avançada e ascite [7,35,37]. A terapêutica combinada com β -bloqueantes e MNIS, foi sugerida no contexto da profilaxia primária devido a uma possível acção sinérgica na diminuição da pressão portal. De facto, Merkel et al (1996) publicou um estudo em que avaliava 146 doentes com CH e VE em risco de rotura de forma a comparar a acção do Nadolol em monoterapia com a acção do Nadolol em associação com MNIS. Os

doentes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um recebendo Nadolol e outro recebendo Nadolol e MNIS. Os doentes foram seguidos por um período de 40 meses. Durante o período do estudo, 11 doentes dos 74 a receberem nadolol e 4 doentes dos 72 a fazerem terapia combinada sofreram um episódio de rotura de VE ($p=0.03$). O risco de rotura foi de 18% no primeiro grupo e 7,5% no segundo grupo [38]. O mesmo autor mostrou recentemente que após 55 meses de seguimento os resultados foram semelhantes, mas sem diferenças entre os dois grupos no que diz respeito à mortalidade [39]. Garcia-Pagán et al (2003) publicou também um estudo comparando a eficácia da terapia combinada com os β -bloqueantes em monoterapia sem confirmar no entanto os resultados anteriores. Um total de 349 doentes com CH e VE foram aleatoriamente divididos em dois grupos recebendo um deles Propanolol+MNIS e o outro apenas Propanolol. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ao comparar a incidência hemorrágica, após 1 e 2 anos (5% vs 8,3 % no primeiro ano respectivamente e 12.5% vs 10,6% após dois anos). Adicionalmente, a ocorrência de efeitos secundários foi maior no grupo da terapêutica combinada [40]. Concluiu-se então, no IV Consenso de Baveno, que não existem dados suficientes para recomendar a associação de β -bloqueantes e MNIS para a profilaxia primária da rotura de VE [32].

Foi também estudado o efeito da Espironolactona em terapêutica combinada com os β -bloqueantes mas não se conseguiu provar o efeito benéfico desta associação pelo que os β -bloqueantes continuam a ser o tratamento de escolha na profilaxia primária da rotura de VE [32,37]

Tratamento Endoscópico

Alguns estudos foram realizados no sentido de avaliar a eficácia da laqueação elástica na profilaxia primária da rotura de VE.

Lo et al (2004) publicou um estudo em que comparava a laqueação elástica com o tratamento com Nadolol num total de 100 doentes. A hemorragia digestiva por rotura de VE ocorreu em 10% dos doentes submetidos a laqueação elástica e em 18% dos doentes recebendo Nadolol ($p=0.31$). A ocorrência de efeitos adversos foi também semelhante nos dois grupos. O autor concluiu que a laqueação elástica é tão eficaz e segura como o tratamento com Nadolol na prevenção do primeiro episódio de rotura de VE [41].

Khuroo et al (2005) publicou recentemente uma meta-análise de 8 estudos, 596 doentes, comparando laqueação elástica com os β -bloqueantes na prevenção do primeiro episódio de rotura de VE. O autor mostrou que a laqueação elástica está associada a uma redução estatisticamente significativa da incidência do primeiro episódio de hemorragia digestiva mas sem efeitos na mortalidade [42].

Segundo o último Consenso de Baveno, a laqueação elástica é mais eficaz que os β -bloqueantes na prevenção do primeiro episódio hemorrágico em doentes com VE, mas não melhora a sobrevida. Deste modo, recomenda-se que a laqueação elástica seja oferecida a todos os doentes com varizes de médio ou grande tamanho, em que os β -bloqueantes estejam contra-indicados ou que não tolerem os mesmos [32].

A utilização da laqueação elástica combinada com β -bloqueantes não tem mostrado resultados concordantes pelo que não é actualmente recomendada com medida de profilaxia primária [5,7,32].

Recomendações actuais

Actualmente recomenda-se que todos os doentes com CH sejam submetidos a uma EGD de rastreio uma vez feito o diagnóstico. Em doentes que não apresentem varizes a EGD deve ser repetida cada 2-3 anos, em doentes com varizes de pequeno tamanho cada 1-2 anos e em doentes com doença hepática descompensada esta deve ser realizada anualmente [5-7].

No que diz respeito ao risco de rotura, doentes com varizes de médio a grande tamanho são considerados de alto risco. Doentes com varizes de pequeno tamanho mas com doença hepática avançada (Class C Chil-Pugh) ou com presença de sinais vermelhos têm risco equivalente aos anteriores. Em ambos os casos deve ser proposta terapêutica profilática com β -bloqueantes. A laqueação elástica deve ser considerada em casos em que os β -bloqueantes estejam contra-indicados ou sempre que o doente não os tolere. Se não ocorrer nenhum episódio hemorrágico, o tratamento farmacológico deve ser mantido indefinidamente [32].

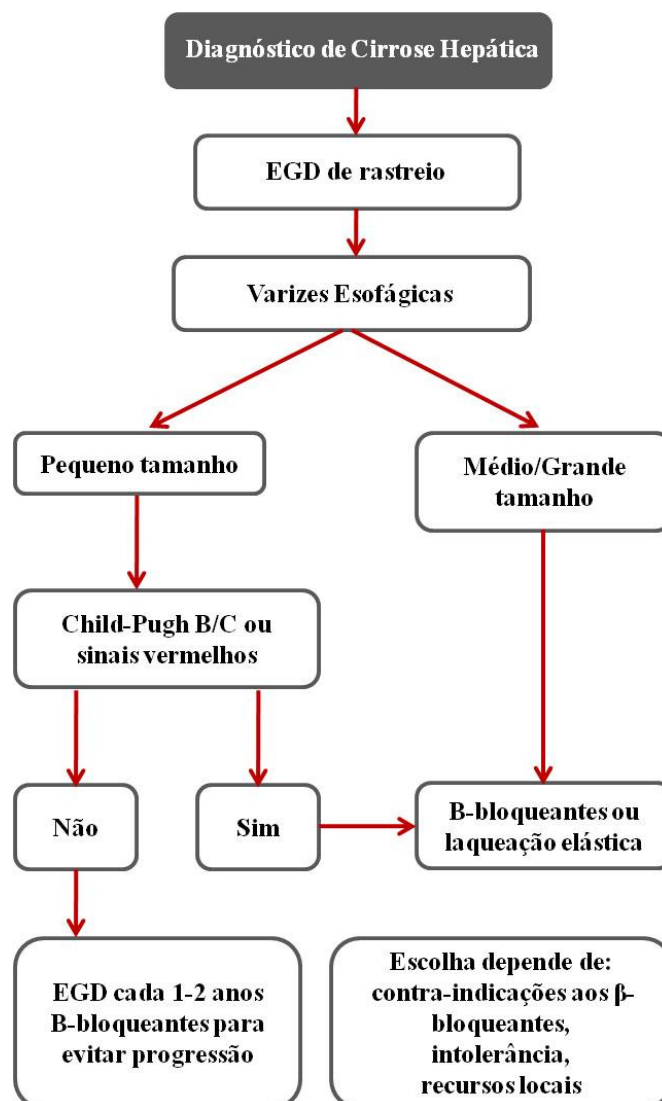


Fig 3. Algoritmo para a prevenção do primeiro episódio de rotura de varizes esofágicas (adaptado de [7]).

Profilaxia Secundária

Doentes que sobrevivam a um episódio agudo de rotura de VE têm um elevado risco de recidiva hemorrágica e morte. De facto, a incidência da recidiva em doentes não tratados ronda os 60% nos primeiros dois anos após o episódio inicial. A mortalidade nestes casos é aproximadamente 33% [3,5]. Deste modo, torna-se essencial a realização de terapêutica profilática em doentes que tenham recuperado de um primeiro episódio de hemorragia digestiva aguda alta por rotura de VE. De acordo com o IV Consenso de Baveno a profilaxia secundária deve ser iniciada tão cedo quanto possível, 6 dias após o episódio inicial [32].

Tratamento Farmacológico

Os β -bloqueantes são os fármacos de primeira linha na prevenção da recidiva hemorrágica. As bases hemodinâmicas para a sua utilização, as contra-indicações e os seus efeitos secundários são os mesmos que para a prevenção do primeiro episódio hemorrágico [5,7,43,44]. Uma meta-análise de 12 estudos randomizados, incluindo 809 doentes comparou o uso dos β -bloqueantes com o placebo ou a ausência de tratamento. A utilização destes fármacos conduziu a uma diminuição da taxa hemorrágica de 63% no grupo controlo para 42% no grupo tratado ($p=0.16$) [36].

A terapêutica combinada com β -bloqueantes e MNIS tem sido estudada. Gounay et al (2000), publicou um estudo, com um total de 95 doentes com CH e rotura de VE, em que comparava o efeito do propranolol sozinho com o efeito do propranolol associado ao MNIS. Os doentes foram aleatoriamente divididos em dois grupos recebendo o primeiro Propranolol (49 doentes) e o segundo propranolol+MNIS (46 doentes). Dos 49 doentes a receberem propranolol, 28 sofreram uma recidiva hemorrágica no espaço de dois anos. Dos 46 doentes a fazerem terapêutica combinada apenas oito recidivaram. Este estudo mostrou um benefício da terapêutica combinada (50.4% vs 57.4, $p=0.09$), mas que apenas atingiu significado

estatístico após a estratificação com a idade ($>$, $<$ 50 anos), ou após um ano adicional de seguimento. A ocorrência de efeitos secundários foi também menor no grupo da terapêutica combinada do que no grupo tratado com Propanolol em monoterapia [45]. Deste modo, por consenso, apesar dos resultados promissores, o tratamento combinado com β -bloqueantes não selectivos e nitratos ainda não pode ser recomendado, requerendo investigação futura [32].

Tratamento endoscópico

No que diz respeito ao tratamento endoscópico a laqueação elástica mostrou-se claramente superior à injeção de agentes esclerosantes, apresentando menor taxa de recidiva, complicações e mortalidade [5,7.44].

A combinação do tratamento farmacológico e endoscópico foi avaliada em dois estudos. Lo et al (2000) publicou um estudo avaliando um total de 123 doentes com CH e história de rotura de VE. Os doentes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: 62 doentes foram submetidos a laqueação elástica e 60 doentes foram tratados com laqueação elástica e Nadolol+Sucralfato. Após 21 meses de seguimento, 47% dos doentes do primeiro grupo contra 23 % dos doentes do segundo grupo sofreram hemorragia digestiva alta independentemente da fonte ($p=0.05$). Quando considerando apenas a rotura de VE, as taxas de recidiva foram de 24% e 10% respectivamente ($p<0.05$) [46]. De La Pena et al (2005) publicou também um estudo comparando a eficácia da laqueação elástica sozinha com a eficácia da terapêutica combinada com Nadolol. Foram incluídos 80 doentes com CH que foram seguidos numa média de 16 meses. As taxas de recidiva hemorrágica foram de 38% no grupo recebendo apenas laqueação elástica e de 14 % no grupo da terapêutica combinada ($p=0.006$) [47]. Estes estudos sugerem que a terapêutica combinada pode ser o tratamento de escolha para a profilaxia secundária.

Tratamento Imagiológico e Cirúrgico

O TIPS foi comparado com o tratamento farmacológico e endoscópico na prevenção da recidiva hemorrágica por rotura de VE, tendo-se mostrado superior a ambas terapêuticas. Contudo, como seria de esperar, a elevada eficácia do TIPS é associada a um agravamento da encefalopatia sem benefícios na sobrevida [5,7,43,44]. Escorsell et al (2002) publicou um estudo randomizado, em que comparou o TIPS com o tratamento farmacológico (Propranolol+MNIS) em 91 doentes cirróticos que sobreviveram a um primeiro episódio de rotura de VE. A incidência da recidiva hemorrágica foi de 13% no grupo do TIPS e de 39% no grupo tratado com Propranolol+MNIS ($p=0.007$). Por outro lado, a encefalopatia foi superior no grupo do TIPS (38% vs 14%, $p=0.007$) sem diferenças na sobrevida [48]. Pelas razões atrás expostas, o TIPS é considerado uma terapêutica de salvamento em doentes que não respondem ao tratamento farmacológico ou endoscópico [5,7,43,44].

O TIPS foi comparado com o tratamento cirúrgico em dois estudos [49, 50]. O primeiro comparou o TIPS com o shunt portocava com prótese em H, mostrando uma menor taxa de recidiva, menor incidência de complicações e menor taxa de mortalidade com o tratamento cirúrgico [49]. O segundo estudo comparou o TIPS com o shunt espleno renal distal não mostrando diferenças estatisticamente significativas em termos de recidiva hemorrágica, encefalopatia ou mortalidade. No entanto, a incidência de estenose e trombose foi maior no grupo do TIPS, bem como a necessidade de reintervenção [50]. Estes resultados podem contudo ser melhorados com a utilização de stents revestidos introduzidos recentemente. No momento, tanto o TIPS como o tratamento cirúrgico estão reservados para doentes nos quais o tratamento farmacológico ou endoscópico falhou [5,7,43,44].

Recomendações Actuais

Segundo as recomendações actuais a profilaxia secundária deve ser iniciada tão cedo quanto possível, 6 dias após o episódio inicial de rotura de VE. Em doentes que não recebiam terapêutica profilática previamente, deve ser iniciado tratamento com β -bloqueantes, laqueação elástica ou ambos. Em doentes que faziam profilaxia primária com β -bloqueantes deve ser adicionada laqueação elástica sendo o contrário também válido. Em doentes com contra-indicações ou intolerância ao tratamento farmacológico a laqueação elástica é o tratamento de escolha. O TIPS e o tratamento cirúrgico são opções a considerar caso não haja resposta ao tratamento inicial em doentes ClassA/B. Em doentes que não são candidatos cirúrgicos o TIPS é a única opção. O transplante hepático deve ser considerado em doentes Class B/C e, nestes casos, o TIPS pode ser utilizado como uma medida temporária [32].

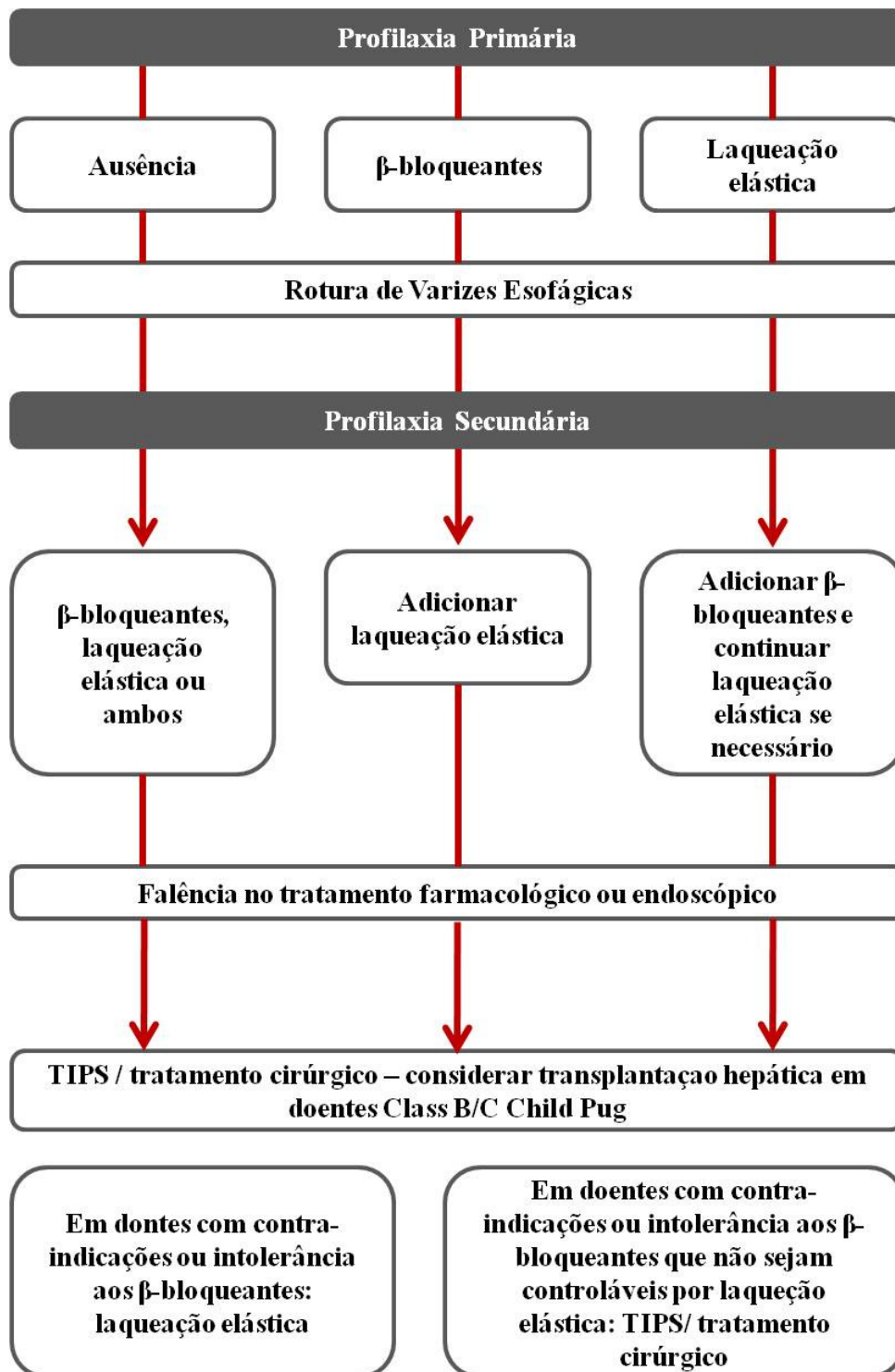


Fig 4. Algoritmo para a prevenção da recidiva hemorrágica por rotura de varizes esofágicas (adaptado de [43]).

Conclusão

A hemorragia digestiva alta por rotura de VE é a complicação mais frequente e mais devastadora da HP, sendo a principal causa de morte em doentes com CH. No sentido de evitar um desfecho fatal, prevenindo e tratando adequadamente estes doentes, muita investigação tem decorrido ao longo dos anos.

Apesar da CE e TC apresentarem resultados bastante promissores, a EGD continua a ser o método de eleição para o rastreio e diagnóstico de VE. Deve ser realizada uma EGD de rastreio assim que seja feito o diagnóstico de CH. Recomenda-se actualmente que este exame seja repetido em cada 2-3 anos se o doente não apresentar varizes, em cada 1-2 anos se apresentar varizes de pequeno tamanho e anualmente no caso de descompensação da doença subjacente.

Assim que é feito o diagnóstico de VE é necessário avaliar o risco de hemorragia. Considera-se actualmente, que doentes com varizes de médio a grande tamanho estão em elevado risco de rotura, assim como doentes que, apesar de apresentarem varizes de pequeno tamanho, apresentem também doença hepática avançada e sinais vermelhos. Considera-se ainda que a diminuição do HVPG para menos de 12 mm Hg ou por mais de 20% dos valores basais diminui significativamente o risco de hemorragia. Deste modo, em doentes com elevado risco de rotura está recomendado o tratamento profilático com β -bloqueantes ou laqueação elástica dependendo da existência de contra-indicações, intolerância ao fármacos ou ainda dos recursos locais.

Perante um episódio agudo de hemorragia digestiva por rotura de VE, é importante uma abordagem inicial adequada com ressuscitação e correcção da hipovolémia, além da profilaxia de infecções bacterianas com antibioterapia. O tratamento recomendado é a terapêutica combinada com vasoconstritores, como terlipressina ou somatostatina e seus análogos, e a

laqueação elástica. O TIPS e o tratamento cirúrgico, bem como o tamponamento por balão, reservam-se para situações extremas de falha no tratamento inicial.

Em doentes que sobrevivem a um episódio de rotura de VE é necessário prevenir a recidiva utilizando β -bloqueantes ou laqueação elástica, sendo a escolha baseada na terapêutica realizada anteriormente, bem como na presença de contra-indicações ou intolerância ao tratamento endoscópico. O TIPS e o tratamento cirúrgico, à semelhança do que foi dito anteriormente, são reservados para casos de falha no tratamento inicial.

Muitos estudos têm sido conduzidos na tentativa de encontrar mais e melhores opções terapêuticas no contexto do tratamento e prevenção da rotura de VE, no entanto, mais investigação será necessária no sentido de prevenir e reduzir a mortalidade associada a esta complicação da HP.

Bibliografia

- [1] - Bass NM, Somberg KA. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology / Diagnosis / Management Vol 2, 6th edition, 1284-1306. W.B. Saunders Compan
- [2] – Sousa HT, Romãozinho JM, Ferreira M, et al (2007) Acute variceal bleeding in a gastroenterology intensive care unit. In: Intensive care in gastroenterology (Romãozinho JM, ed), 39-55.
- [3] - Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG (2008) The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. Journal of Hepatology 48, S68-92.
- [4] – Kuntz E, Kuntz H-D. Portal Hypertension. In: Hepatology, Principles and Practice 216-230. Springer
- [5] - Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W (2007). Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. American Journal of Gastroenterology 102, 2086-2102.
- [6] - Sass DA, Chopra KB (2009). Portal hypertension and variceal hemorrhage. Medical Clinics of North America 93, 837-853.

[7] - Tiani C, Abraldes JG, Bosch J (2008). Portal hypertension: pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. In *Digestive and Liver Disease* 40, 328-327.

[8] - Cheng LF, Jia JD, Xu XY et al (2009). Esophagogastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension: consensus on prevention and management (2008). *Chinese Medical Journal* 122(7), 766-75.

[9] - North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices (1988). Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *The New England Journal of Medicine* 319(15), 983-9.

[10] - Rigo GP, Merighi A, Chahin NJ, et al (1992). A prospective study of the ability of three endoscopic classifications to predict hemorrhage from esophageal varices. *Gastrointestinal Endoscopy*. 38(4), 425-9.

[11] - Coelho-Prabhu N, Kamath PS (2010). Current staging and diagnosis of gastroesophageal varices. *Clinics in Liver Disease* 14(2), 195-208.

[12] - de Franchis R (2008). Non-invasive (and minimally invasive) diagnosis of oesophageal varices. *Journal of Hepatology* 49, 520-527.

[13] - Mehta G, Abraldes JG, Bosch J (2010). Developments and controversies in the management of oesophageal and gastric varices. *Gut* 59(6), 701-705.

[14] - Giannini E, Botta F, Borro P et al (2003). Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 52(8), 1200-1205.

[15] - Giannini EG, Zaman A, Kreil A, et al (2006). Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *American Journal of Gastroenterology* 101(11), 2511-2519.

[16] - Kim YJ, Raman SS, Yu NC et al (2007). Esophageal varices in cirrhotic patients: evaluation with liver CT. *American Journal of Roentgenology* 188(1), 139-144.

[17] – Kim SH, Kim YJ, Lee JM et al (2007). Esophageal varices in patients with cirrhosis: multidetector CT esophagography-comparison with endoscopy. *Radiology* 242(3), 759-768.

[18] – Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL et al (2008). A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology* 47(5), 1587-1594.

[19] - de Franchis R, Eisen GM, Laine L et al (2008). Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 47(5), 1595-1603.

[20] - Lapalus MG, Ben Soussan E, Gaudric M et al (2009). Esophageal capsule endoscopy vs. EGD for the evaluation of portal hypertension: a French prospective multicenter comparative study. *American Journal of Gastroenterology* 104(5), 1112-1118.

[21] - Lu Y, Gao R, Liao Z et al (2009). Meta-analysis of capsule endoscopy in patients diagnosed or suspected with esophageal varices. *World Journal of Gastroenterology* 15(10), 1254-1258.

[22] - Bendtsen F, Krag A, Møller S (2008). Treatment of acute variceal bleeding. *Digestive and Liver Disease* 40(5), 328-336.

[23] - Bosch J, Thabut D, Bendtsen F et al(2004). European Study Group on rFVIIa in UGI Haemorrhage. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 127(4), 1123-1130.

[24] - Bosch J, Thabut D, Albillos A et al (2008). Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 47(5), 1604-1614.

[25] - Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C et al (2006). Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 131(4), 1049-1456.

[26] - Ioannou G, Doust J, Rockey DC (2003). Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Systemic Review* (1):CD002147

[27] - Gøtzsche PC, Hróbjartsson A (2008). Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Systemic Review*. Jul 16;(3):CD000193.

[28] – Escorsell A, Bandi JC, Andreu V et al (2001). Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 120(1), 161-169.

[29] - Bañares R, Albillos A, Rincón D et al (2002). Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 35(3), 609-615.

[30] - Lo GH, Lai KH, Cheng JS et al (1997). Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 25(5), 1101-1104.

[31] - Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G (2004). Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004 39(6), 1623-30.

[32] - de Franchis R (2005). Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 43(1), 167-176.

[33] - Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L et al (2004). Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 40(4), 793-801.

- [34] - Merkel C, Marin R, Angeli P et al (2004). A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 127(2), 476-484.
- [35] - Khaderi S, Barnes D (2008). Preventing a first episode of esophageal variceal hemorrhage. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 75(3), 235-44.
- [36] - D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J (1999). Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Seminars in Liver Disease*, 19(4):475-505.
- [37] - Bellot P, García-Pagán JC, Abraldes JG et al (2008). Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 32(5Pt 1), 532-40.
- [38] - Merkel C, Marin R, Enzo E et al (1996). Randomised trial of nadolol alone or with isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Gruppo-Triveneto per L'ipertensione portale (GTIP). Lancet* 348(9043), 1677-81.
- [39] - Merkel C, Marin R, Sacerdoti D (2000). Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 31(2), 324-9.
- [40] - García-Pagán JC, Morillas R, Bañares R et al (2003). Spanish Variceal Bleeding Study Group. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 37(6), 1260-6.

[41] - Lo GH, Chen WC, Chen MH (2004). Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 59(3), 333-8.

[42] - Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL (2005). Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 21(4),347-61.

[43] – Heller J, Sauerbruch T (2007). Prevention of recurrent haemorrhage. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 21(1), 43-53.

[44] - Kravetz D (2007). Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *Journal of Clinical Gastroenterology* 41(3), 318-322.

[45] - Gournay J, Masliah C, Martin T et al (2000). Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 31(6), 1239-1245.

[46] - Lo GH, Lai KH, Cheng JS (200). Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 32(3), 461-465.

[47] - de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E et al (2005) Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 41(3), 572-578.

[48] - Escorsell A, Bañares R, García-Pagán JC (2002). TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 35(2), 385-392.

[49] - Rosemurgy AS, Serafini FM, Zweibel BR et al (2000). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunt: extended follow-up of an expanded randomized prospective trial. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 4(6), 589-597.

[50] - Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH (2006). Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 130(6), 1643-1651.

