



Dissertação / Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Abordagem Diagnóstica e Terapêutica de Varizes Gastroesofágicas

Francisco Lima Curral Ferreira Monteiro

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano profissionalizante

Ano lectivo 2009/2010

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Morada : Rua 9, nº 757, 1º andar direito

4500-380 – Espinho – Portugal

francisco.c.monteiro@gmail.com

Orientador:

Professor Doutor Jorge Alberto Afonso Pereira Areias

Licenciado em Medicina

Director do serviço de Gastroenterologia do

Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António

Porto 2010

Resumo

Introdução: A hipertensão portal é a complicação mais comum da cirrose hepática. Está associada a uma grande morbidade e mortalidade, sobretudo devido à presença de varizes gastroesofágicas.

Objectivos: Rever a bibliografia publicada de forma a definir a abordagem diagnóstica e terapêutica de varizes gastroesofágicas

Desenvolvimento: A hipertensão portal é uma complicação progressiva da cirrose hepática.

A abordagem dos doentes com varizes gastroesofágicas de causa hipertensiva envolve métodos de profilaxia primária e secundária bem como o tratamento de possível episódio hemorrágico agudo. Terapêuticas farmacológicas, endoscópicas, cirúrgicas, entre outras são actualmente a base da sua abordagem.

Conclusão: Apesar de o tratamento da hemorragia gastrointestinal por varizes estar longe de ser o ideal, diversos avanços têm surgido nesta área ao longo dos anos. Desde o estabelecimento das primeiras *guidelines* de tratamento, às compilações de recentes estudos clínicos - que permitiram a elaboração de novas orientações ou *guidelines* agora revistas e mais específicas, um longo caminho foi percorrido, requerendo-se em algumas áreas estudos e esclarecimentos adicionais.

Palavras-chave: Varizes gastroesofágicas, profilaxia primária, profilaxia secundária, episódio hemorrágico agudo

Introdução

A Hipertensão Portal (HTP) é a complicação mais comum da cirrose hepática. Está associada a uma grande morbidade e mortalidade, particularmente pela presença de **varizes esofágicas**, ascite, infecções bacterianas, encefalopatia hepática e síndrome hepatorenal.

Esta doença hepática continua a revelar-se hoje de extrema importância, e para a qual contribuem hoje o sustentado aumento da prevalência das doenças hepáticas crônicas, resultantes das epidemias de hepatites víricas, nomeadamente B e C, e que se adicionam de entre outras às já conhecidas situações de alcoolismo e obesidade.

Sendo a complicação mais frequente da Hipertensão Portal, a hemorragia por varizes gastroesofágicas continua hoje a ser uma emergência médica. O primeiro episódio de variz gastroesofágica sangrante está associado a uma taxa de mortalidade na ordem dos 30-40% (1). A presença de varizes gastroesofágicas tem correlação com a gravidade da doença hepática. Segundo a escala de gravidade estabelecida por *Child-Pugh*, (Tabela 1) apenas 40% de pacientes do grupo A têm varizes estando, contudo, presentes em 80% dos pacientes do grupo C.(2). Após um episódio de uma hemorragia activa, existe um período de aproximadamente 6 semanas com risco elevado de recorrência.(3). A *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) em associação com a *American College of Gastroenterology* (ACG) desenvolveu *guidelines* para uma abordagem de varizes gastroesofágicas e suas complicações, envolvendo métodos de profilaxia primária e secundária bem como o tratamento de episódios de hemorragia.

Diversos métodos invasivos e não invasivos têm sido propostos para o diagnóstico da Hipertensão Portal (HTP). Considera-se clinicamente significativa quando o gradiente de pressão na veia porta é ≥ 10 mmHg. A resistência vascular ao fluxo sanguíneo e o aumento do fluxo de sangue são considerados os dois factores mais importantes na fisiopatologia da HTP. A medição do gradiente de pressão na veia porta possui importante valor prognóstico e terapêutico; não é contudo utilizado por rotina na maioria dos centros dada a sua natureza invasiva.(4)

Objetivos

Realizar uma revisão da bibliografia publicada de forma a definir a abordagem diagnóstica e terapêutica, ao nível da profilaxia primária, secundária e tratamento agudo de hemorragia por varizes gastroesofágicas

Avaliação da Hipertensão Portal

O método mais comumente usado é a medição do gradiente de pressão venoso hepático (HVPG), obtido através da diferença entre a pressão venosa hepática em cunha (WHVP) e a pressão venosa hepática livre. O método preferido, embora indirecto, para medir a pressão na veia porta é a (WHVP), obtida através da colocação de um cateter num ramo pequeno da veia hepática ou, melhor ainda, insuflando o balão, ocluindo um ramo largo da veia hepática. A WHVP, tem evidenciado uma relação muito próxima com a pressão portal quer na cirrose de causa alcoólica, quer na de causa não alcoólica (5). As mudanças no (HVPG) que ocorrem ao longo do tempo têm valor preditivo para o desenvolvimento de varizes gastroesofágicas (6,7), risco de hemorragia por varizes (8-10), desenvolvimento de complicações não varicosas da Hipertensão portal (8,11,12) e morte (10,12-14). Medições individuais são úteis no prognóstico de cirrose compensada e descompensada, enquanto medições sucessivas são úteis para monitorizar resposta à terapêutica farmacológica e progressão da doença hepática de base. Limitações ao seu uso generalizado são a falta de profissionais especializados e fraca adesão a *guidelines* que assegurem medições credíveis e reproduzíveis, e também a sua natureza invasiva. As medições directas da pressão na veia porta não são usualmente realizadas por rotina. A fraca adesão a *guidelines*, sua natureza invasiva, risco de complicações e interferência de anestésicos na hemodinâmica do fluxo portal assim o determina(15)

História natural de varizes

Elas representam as veias colaterais porto-sistémicas mais relevantes, uma vez que a sua ruptura resulta na complicação da cirrose mais mortal. O valor normal do HVPG situa-se entre 3 e 5 mmHg. Pacientes com cirrose e varizes gastroesofágicas têm um gradiente de pelo menos 10-12mmHg.(6,16). Uma revisão sistemática recente de 12 estudos concluiu que a redução do HVPG para valores ≤ 12 mmHg está associada a uma redução significativa no risco de sangramento por varizes e na mortalidade (17).

Varizes gastroesofágicas estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes com cirrose, correlacionando-se com a gravidade da doença; enquanto apenas 40% de pacientes do grupo A na classificação de Child-Pugh têm varizes, elas estão presentes em 80% dos pacientes do grupo C.(2)

Pacientes sem varizes desenvolvem-nas a uma taxa de 8% ao ano(7,18) e o factor preditivo mais forte para o desenvolvimento de varizes em doentes com cirrose sem varizes na altura do rastreio endoscópico inicial é um HVPG > 10mmHg.(7) Pacientes com varizes pequenas desenvolvem varizes grandes a uma taxa de 8% ao ano. De entre vários factores, os mais importantes associados com a progressão de pequenas varizes para grandes varizes são a cirrose descompensada (Child-Pugh B/C), cirrose alcoólica e a presença de “*red wale marks*” (vénulas dilatadas longitudinalmente na superfície da variz) na endoscopia(18).

A hemorragia por varizes ocorre numa taxa anual de 5-15% e o factor preditivo mais importante de hemorragia é o tamanho da variz, com o risco mais alto de primeira hemorragia em pacientes com varizes grandes (19). Outros factores preditivos são cirrose descompensada, localização, aparência e pressão na variz. As varizes esofágicas ao nível da junção gastroesofágica têm camada mais fina de tecido envolvente e são mais propensas à ruptura. Apesar de, a hemorragia cessar espontaneamente em 40% dos pacientes e da melhoria na terapêutica, a mortalidade associada é de pelo menos 20% às 6 semanas (20-22) Nos pacientes com outras formas de hemorragia digestiva alta, esta cessa espontaneamente em 90% dos casos. Pacientes com HVPG > 20mmHg (nas 24h de hemorragia) estão em alto risco de recorrência hemorrágica precoce (na 1ª semana de admissão) ou falência em controlar hemorragia (83 vs 29%) e alta mortalidade num ano (64 vs 20%) comparado com os pacientes com HVPG menor. (23,24). A hemorragia por varizes não ocorre quando HVPG <12mmHg. (8,11). Pacientes cujo HVPG diminua para <12mmHg ou pelo menos 20% do valor de base, não apenas têm baixa probabilidade de desenvolver hemorragia recorrente, mas também têm menos probabilidade de desenvolver outras complicações como ascite, peritonite bacteriana espontânea (PBE), e morte (12)

Após um episódio de uma hemorragia activa, existe um período de aproximadamente 6 semanas com risco elevado de recorrência; este risco é maior nas 1ªs 48-72 horas, e cerca de 50% de todas as recorrências precoces ocorrem nos primeiros 10 dias (3). São factores de risco para recorrência hemorrágica precoce a idade > 60 anos, hipotensão, anemia severa, insuficiência renal, varizes grandes, hemorragia inicial grave (hemoglobina <8g/dL na admissão), hemorragia activa na endoscopia, insuficiência hepática grave, ascite (Tabela 2) (3). O risco de hemorragia e de morte nos pacientes que sobrevivem 6 semanas é semelhante ao dos pacientes

cirróticos com severidade de doença equivalente que nunca sangraram (1,3). A sobrevivência num ano nos que sobreviveram 2 semanas após hemorragia por variz é aproximadamente 52% (1). Esta parece ter aumentado ligeiramente nas duas últimas décadas, principalmente graças ao decréscimo na mortalidade a curto prazo. (25). Hemorragia aguda está associada a, aproximadamente, uma taxa de 15-20% mortalidade aos 30 dias (26).

De menor prevalência que as varizes esofágicas, as varizes gástricas estão presentes em 5-33% dos pacientes com hipertensão portal com uma incidência de hemorragia de 25% em 2 anos, ocorrendo a taxa mais alta de hemorragia nas varizes do fundo gástrico (27).

Diagnóstico de Varizes e Hemorragia

O exame *gold standard* no seu diagnóstico é a endoscopia digestiva alta (EDA). Há várias maneiras de quantificar as varizes. Nenhuma é exacta e todas têm carácter subjectivo. Uma reunião de consenso recomendou que a classificação fosse o mais simples possível; varizes pequenas - diâmetro ≤ 5 mm e varizes grandes > 5 mm. (28). Quando as varizes são classificadas em três tamanhos como ocorre em muitos centros médicos – pequenas, médias, grandes (pequenas definidas como veias minimamente elevadas acima da superfície mucosa esofágica, médias definidas como veias tortuosas ocupando menos de 1/3 do lúmen esofágico, e grandes definidas como ocupando mais de 1/3 do lúmen esofágico), as recomendações para varizes médias são as mesmas que para varizes grandes (19). É recomendável que pacientes com cirrose façam EDA na altura do diagnóstico de cirrose para despiste da possível presença de varizes. Uma vez que a prevalência de varizes médias/grandes é aproximadamente 25% (2), a maioria dos pacientes faz EDA quer tenha varizes que não necessitem de terapêutica profilática, quer não tenham varizes. (29,30) Assim sendo, há interesse em desenvolver modelos que sejam preditivos da presença de varizes de alto risco por meios não endoscópicos, como contagem plaquetária, tamanho do baço, diâmetro veia porta, elastografia transitória (*fibroscan*) (31,32). No entanto, nenhum revelou ainda valor preditivo satisfatório e até serem realizados estudos prospectivos em larga escala, o rastreio endoscópico é o exame *gold standard* para detectar presença de varizes esofágicas. (33).

A frequência das EDA na vigilância em pacientes sem varizes e com varizes pequenas depende da sua história natural. Em pacientes com cirrose compensada que não têm varizes no rastreamento endoscópico, a repetição do mesmo deve ser feita em 2-3 anos (33). Nos que têm varizes pequenas, a EDA deve ser repetida em 1-2 anos (33) e na presença de cirrose descompensada, a EDA deve ser repetida anualmente(29,30). Dois estudos recentes mostraram que a cápsula endoscópica é um meio seguro e bem tolerado para diagnóstico de varizes(34,35) apesar da sua sensibilidade não estar estabelecida. Na verdade, este método pode desempenhar um papel futuro no rastreamento de varizes gastroesofágicas se estudos em maior escala forem aplicados.

O diagnóstico de hemorragia por varizes é feito quando a EDA mostra um dos seguintes critérios: - hemorragia activa proveniente de uma variz, ponto branco “*white nipple*” na variz, coágulo sobre a variz, ou varizes na ausência de outra fonte hemorrágica potencial(28).

Opções Terapêuticas na Abordagem de Varizes

A terapia farmacológica consiste de vasoconstritores esplâncnicos e venodilatadores. Os vasoconstritores actuam através da vasoconstrição esplâncnica e reduzindo o influxo venoso portal. Os venodilatadores actuam diminuindo resistência da circulação portal e/ou intrahepática. Contudo, todos os venodilatadores disponíveis têm efeitos hipotensivos e a diminuição na pressão portal parece estar mais relacionada com a hipotensão do que com a diminuição da resistência. (36) Como terapêuticas endoscópicas disponíveis, a escleroterapia e a ligação endoscópica de varizes (EVL), são terapias locais que não têm efeito quer na resistência quer no fluxo portal. Os shunts radiológicos e cirúrgicos, criando um fluxo de sangue de uma área de grande pressão para outra de menor pressão, reduzem acentuadamente a pressão portal

Profilaxia Primária - Varizes Pequenas

Uma meta análise de estudos que avaliaram o efeito de **β -bloqueador não selectivos** (propranolol, nadolol) na prevenção de hemorragia primária por varizes analisou o resultado de 3 ensaios que incluíram pacientes com varizes pequenas; a incidência de hemorragia primária foi baixa (7% ao longo de 2 anos) e reduziu com β -bloqueador (2% ao longo de 2 anos); no entanto esta redução não foi considerada estatisticamente significativa.(37)

Dois outros estudos propuseram-se a investigar a eficácia de β -bloqueador não selectivos na prevenção do aumento de varizes pequenas; resultados diferentes foram encontrados, sendo que no primeiro estudo (38), a taxa de pacientes com varizes grandes aos 2 anos foi, inesperadamente maior no grupo a receber propranolol em comparação com o grupo placebo (31% vs 14%). Todavia, este estudo envolveu pacientes sem varizes e com varizes pequenas e cerca de 1/3 perderam-se no *follow-up*. Outro estudo multicêntrico, controlado por placebo, evidenciou que pacientes com varizes pequenas tratados com nadolol tiveram progressão significativamente mais lenta (11% aos 3 anos) do que os pacientes randomizados para placebo (37% aos 3 anos), sem diferenças na sobrevivência (39). O risco de hemorragia foi menor nos pacientes que começaram tratamento com β -bloqueador com varizes pequenas (12% aos 5 anos) comparado com pacientes que começaram terapêutica com varizes grandes (22% aos 5 anos) (39). De uma forma semelhante a outros estudos, uma percentagem elevada de pacientes desistiu do estudo devido aos efeitos adversos do β -bloqueador (11%) comparado com placebo (1%)

Pacientes com varizes pequenas podem ser tratados com β -bloqueador não selectivos para prevenção da progressão das varizes e de hemorragia, mas mais estudos, especialmente relacionados com hemorragia, são necessários antes de uma recomendação formal e definitiva ser elaborada (40).

Pacientes com pequenas varizes em risco de sangramento - doença hepática avançada e presença de *red wale marks* (vénulas dilatadas longitudinalmente na superfície da variz) na endoscopia digestiva alta, devem ser tratados profilacticamente com β -bloqueador(40). Nos pacientes em que se opte por não usar β -bloqueador, a vigilância endoscópica deve ser efectuada de 2 em 2 anos e nas situações de descompensação hepática, anualmente.(30,33)

Recomendações da “American Association for Study of Liver Diseases” para profilaxia primária em pacientes com varizes pequenas: (41)

- Em pacientes com cirrose e varizes pequenas que nunca sangraram mas possuem risco aumentado de hemorragia (Child Pugh B/C ou *red wale marks* nas varizes), devem ser usados β -bloqueador não selectivos na profilaxia primária
- Em pacientes com cirrose e pequenas varizes que nunca sangraram mas não possuem risco aumentado de hemorragia, os β -bloqueadores podem ser usados, apesar do seu benefício a longo prazo não ter sido estabelecido
- Em pacientes com cirrose e pequenas varizes que nunca sangraram e não estão medicados com β -bloqueadores, a EDA deve ser repetida bianualmente. Se há evidência de descompensação hepática, deve ser feita na altura e repetida anualmente. Em pacientes com varizes pequenas medicados com β -bloqueadores, a vigilância com EDA não é necessária.

Prevenção Primária - Varizes Médias/Grandes

Uma meta análise de 11 ensaios que incluíram 1189 pacientes na avaliação de **β -bloqueador não selectivos** vs placebo como profilaxia primária, comprovou um risco hemorrágico significativamente menor no grupo medicado com β -bloqueador (30% grupo controlo vs 14% na terapêutica com β -bloqueador) (37), indicando que um episódio de sangramento é evitado em cada dez pacientes tratados com β -bloqueador. A taxa de mortalidade também foi mais baixa e estatisticamente significativa no grupo medicado com β -bloqueador (42). Um estudo de custo-benefício, comparando shunt cirúrgico, escleroterapia e β -bloqueador não selectivos, evidenciou que os β -bloqueadores foram a única terapêutica profilática com custo-benefício positivo. (43).

Os β -bloqueadores não selectivos bloqueiam o tónus vasodilatador adrenérgico das arteríolas mesentéricas, o que resulta na vasoconstrição mediada pela actividade alfa do tónus simpático, com conseqüente diminuição do influxo portal (44).

Os β -bloqueadores selectivos (atenolol, metoprolol) são menos eficazes na prevenção hemorrágica. O propranolol oral ou intravenoso reduz o HVPG em 9-23%. (45-49). Esta mudança deve-se sobretudo a uma redução na WHVP, que é primariamente causada por uma diminuição do influxo venoso portal secundário a constrição arteriolar mesentérica. Em doses altas o propranolol provoca diminuição na frequência cardíaca e consequente diminuição do débito cardíaco, mediados por efeito β_1 que contribui para uma diminuição adicional na pressão portal, diminuindo fluxo sanguíneo esplâncnico. Uma diminuição nos valores do HVPG para menos de 12mmHg virtualmente elimina o risco hemorrágico e melhora sobrevivência (8), enquanto reduções > 20% dos níveis basais (50), ou mesmo > 10% dos níveis basais (51), diminuem significativamente o risco hemorrágico. Como não foi determinada uma relação custo-benefício da aplicação da medição do HVPG, nem todos os locais possuem meios para adoptar este método invasivo como prática comum e, como uma redução no débito cardíaco não se correlaciona com uma diminuição no HVPG, (52) a dose de β -bloqueador foi titulada para diminuir o débito cardíaco 25% em relação ao valor basal, reflectindo o que é considerado na generalidade como a dose máxima tolerada. O nadolol é tipicamente usado com uma dose inicial de 40 mg/dia (pode ser utilizado em dose única diária) e o propranolol com uma dose inicial de 20 mg, 2 vezes/dia. Uma vez que um estudo randomizado mostrou que o risco de recorrência hemorrágica ocorre quando se pára o tratamento com β -bloqueador (53), a terapêutica profiláctica deve continuar indefinidamente. Dos estudos realizados, aproximadamente 15% dos pacientes têm contra-indicações relativas ao uso de β -bloqueador, como asma, diabetes insulino-dependente (com episódios de hipoglicemia) e doença vascular periférica (54). Os efeitos laterais mais frequentes são sensação de desmaio, fadiga e broncoconstrição. E apesar de alguns efeitos secundários desaparecerem com o tempo ou com redução da dose, a desistência do tratamento ocorre em cerca de 15% dos pacientes. Nos ensaios em que foi usado nadolol foram relatadas menores taxas de efeitos laterais (10%) em comparação com propranolol (17%) (54).

A terapêutica endoscópica com ligação de varizes (EVL), tem sido comparada com o tratamento com β -bloqueadores em diversos ensaios clínicos randomizados em pacientes com varizes de alto risco (varizes grandes com ou sem “red wale marks”). Duas recentes meta análises destes estudos foram efectuadas: - a primeira incluiu 8 ensaios com 596 indivíduos (285 com EVL, 311 com β -bloqueador) (55); o

segundo incluiu 12 estudos com 839 pacientes (410 com EVL e 429 com β -bloqueadores) (56). Ambos evidenciaram uma pequena mas significativa diminuição da incidência de hemorragia primária sem diferenças na mortalidade. Apesar do grupo a fazer EVL ter taxa menor de efeitos laterais (4% vs 13%), estes efeitos são mais severos, tais como sangramento por úlceras esofágicas em 10 pacientes (2 mortes) e perfuração esofágica num paciente.

Contudo, dois grandes estudos randomizados (57,58) e um estudo mais recente (59) não incluídos nas metaanálises acima mencionadas, mostrou que a EVL é equivalente ao nadolol (57) ou ao propranolol (58,59) na prevenção de hemorragia primária. Ambos são efectivos na prevenção de hemorragia primária e a escolha deve ser baseada nas características do paciente, preferências, recursos disponíveis e experiência

As recomendações para profilaxia primária de varizes médias/grandes da “*American Association for Study of Liver Diseases*” são (41):

- Em paciente com varizes médias/grandes que não sangraram mas com alto risco hemorrágico (Child-Pugh B/C ou *red wale marks* na variz na EDA), β -bloqueadores não selectivos (propranolol ou nadolol) ou EVL podem ser recomendados para prevenção primária da hemorragia
- Pacientes com varizes médias/grandes que não sangraram e não estão em alto risco hemorrágico (Child-Pugh A e sem *red wale marks*), a preferência incide nos β -bloqueadores não selectivos (propranolol, nadolol) e a EVL deve ser considerada nos pacientes com contra-indicações, intolerância ou não *compliance* aos β -bloqueadores.
- Se a escolha incide nos β -bloqueadores, a dose deve ser ajustada para a máxima tolerada; O seguimento de vigilância não é necessário. Se o paciente é tratado com EVL, ela deve ser repetida a intervalos de 1-2 semanas até obliteração da variz; a 1ª EDA de vigilância deve ser feita dentro de 1-3 meses após obliteração e posteriormente em intervalos de 6-12 meses para vigiar possíveis recorrências

- Nitratos (em monoterapia ou em combinação com β -bloqueador), terapia de shunt, ou escleroterapia não devem ser usados na profilaxia primária de hemorragia por varizes

Episódio de Hemorragia Aguda

O tratamento ideal de hemorragia activa seria aquele que fosse universalmente efectivo, completamente seguro, de fácil administração e barato. As opções terapêuticas actuais incluem medidas gerais e específicas como fármacos (vasopressina, terlipressina, somatostatina e análogos), terapêutica endoscópica, cirurgia, e TIPS. Nenhuma destas modalidades está perto de ser a ideal e como tal, a escolha de cada modalidade depende da sua eficácia, segurança, facilidade de administração e custos

Medidas Gerais

Pacientes com suspeita de hemorragia aguda por varizes gastroesofágicas devem ser admitidos numa Unidade de cuidados intensivos (UCI). Há 3 objectivos primários na sua abordagem inicial: - ressuscitação hemodinâmica, prevenção e tratamento das complicações e tratamento da hemorragia.

A ressuscitação hemodinâmica deve ser feita imediatamente, cautelosamente, com o objectivo de manter a estabilidade hemodinâmica e a hemoglobina aproximadamente de 8g/dl, dependendo de outros factores como comorbilidades, idade, estado hemodinâmico, e hemorragia clinicamente activa (40). Esta recomendação baseia-se no facto de que a restituição de todo o sangue perdido na hemorragia acarreta um aumento na pressão portal para níveis mais altos que os de base (60), na mortalidade e na recorrência hemorrágica (61). De uma forma semelhante, a reposição vigorosa de volume com soluções salinas deve ser evitada pela possibilidade de precipitar hemorragia recorrente ou precipitar a acumulação de líquido na cavidade peritoneal e noutras cavidades extracelulares. Um a dois litros de solução fisiológica é geralmente suficiente para corrigir as perdas mas em caso de hemorragia maciça pode ser necessário associar concentrado de glóbulos rubros (CGR) O-. Uma vez que pode haver

aspiração de sangue, a entubação orotraqueal emergente ou electiva pode ser considerada para protecção da via aérea previamente à endoscopia, particularmente em pacientes com encefalopatia hepática concomitante.(62)

A contagem de plaquetas frequentemente desce nas primeiras 48 horas após o início de hemorragia; apesar de não haver recomendações baseadas nos estudos actuais (40), empiricamente administra-se plasma total fresco congelado (1 unidade por cada 4 unidades de glóbulos rubros) e Vitamina K 10 mg em dose única por via endovenosa (EV). Os pacientes que estiverem a receber elevadas quantidades de produtos sanguíneos devem ser monitorizados para uma possível descida do cálcio sérico ionizado (pela ligação ao citrato) e trombocitopenia. Pode não ser possível corrigir a coagulopatia adequadamente com plasma fresco congelado, particularmente nos pacientes que estão com volume a mais. Pequenos estudos piloto demonstraram que o factor VII humano recombinante (rFVIIa) estava associado com a melhoria ou normalização do tempo de protrombina sérico e controle da hemorragia nestes pacientes (63-69). Contudo, um ensaio clínico multicêntrico acerca do papel do rFVIIa em pacientes cirróticos com hemorragia gastrointestinal falhou em demonstrar um efeito benéfico do mesmo em comparação com a terapêutica *standard* (69). O papel do rFVIIa na abordagem da hemorragia necessita de maior clarificação antes de poder ser recomendado na prática clínica

Pacientes cirróticos com hemorragia digestiva alta têm risco superior de desenvolver infecções bacterianas severas (peritonite bacteriana espontânea, entre outras) que estão associadas com recorrência hemorrágica precoce e elevada mortalidade (70, 71). Estas infecções estão presentes em mais de 20% dos cirróticos hospitalizados com hemorragia digestiva alta; mais de 50% desenvolve infecção enquanto hospitalizado (72). Apesar de doentes com doença hepática menos severa (Child-Pugh A) estarem em risco aumentado de desenvolverem infecções bacterianas, este risco é substancialmente superior nos doentes classificados como Child B e C (73,74). O uso de antibióticos profiláticos a curto prazo em pacientes com cirrose e hemorragia digestiva alta com ou sem ascite, tem demonstrado não apenas uma diminuição na taxa de infecções bacterianas mas também um aumento na sobrevivência (72,75). Esta melhoria evidente na sobrevivência está em parte relacionada com uma diminuição na incidência de recorrência precoce da hemorragia em pacientes que recebem antibióticos profiláticos (76). Portanto, antibioterapia profilática a curto prazo

deve ser considerada atitude *standard* em todos os pacientes com cirrose e hemorragia digestiva por varizes (77). O antibiótico recomendado é a norfloxacina administrado oralmente, numa dose bidária de 400 mg durante 7 dias. (77). Esta escolha baseia-se no facto da norfloxacina ser uma quinolona que é fracamente absorvida, o que possibilita uma erradicação selectiva de bactérias *gram* negativa no intestino. Contudo, outras quinolonas com espectro de actividade semelhante também podem ser utilizadas, como a ciprofloxacina. Se a administração oral não é possível, a ciprofloxacina (EV) é a recomendada. Em pacientes com cirrose avançada (Child B/C) e hemorragia gastrointestinal, ceftriaxona IV (1g/dia) é mais efectiva que a norfloxacina oral na prevenção de infecções bacterianas (78).

Medidas específicas para controle de hemorragia aguda e prevenção de recorrência precoce

A vantagem da terapêutica farmacológica em comparação com as restantes incide no facto de poder ser aplicada mal haja suspeita de hemorragia por varizes, mesmo antes do diagnóstico endoscópico. Uma meta análise recente de 15 estudos comparando escleroterapia de emergência com terapia farmacológica (vasopressina ± nitroglicerina, terlipressina, somatostatina, ou ocreótido) evidenciou eficácia semelhante com menos efeitos laterais com a terapêutica farmacológica, sugerindo assim que esta deve ser considerada como tratamento de primeira linha na hemorragia aguda (79). Os β -bloqueadores, na hemorragia aguda, não deverão ser usados uma vez que iriam diminuir a pressão sanguínea e fariam com que um aumento na frequência cardíaca associado à hemorragia aguda passasse despercebido.

Vasopressina intravenosa – A vasopressina intravenosa actua directamente na constrição das arteríolas mesentéricas e diminui o influxo portal de sangue, diminuindo assim a pressão portal (80). É o vasoconstritor esplâncnico mais potente. É capaz de conseguir a hemostase inicial em 60-80% dos pacientes, mas tem efeito mínimo na recorrência hemorrágica precoce e não melhora sobrevivência após hemorragia activa por varizes (81). A utilidade clínica da vasopressina é limitada pelos diversos efeitos laterais como isquemia miocárdica, cerebral, intestinal, dos membros, arritmias, hipertensão (54). Para além do mais, há evidências que o efeito hipotensivo portal da

vasopressina é atenuado no contexto de uma hemorragia activa (80). Apesar da sua eficácia e segurança melhorar de uma forma significativa com a adição de nitratos (reduz efeitos sistémicos da vasopressina) (82), os efeitos secundários da terapia combinada são maiores que os da terlipressina, somatostatina e análogos (37) e, assim sendo, só pode ser usado continuamente em doses efectivas altas, num período máximo de 24 horas para minimizar os efeitos laterais. A vasopressina é administrada por via endovenosa em infusão contínua de 0,2-0,4 unidades/minuto, podendo a dose ser aumentada para um máximo de 0,8unidades/minuto. Ela deve ser acompanhada por nitroglicerina EV numa dose inicial de 40µg/min, podendo ser aumentada até um máximo de 400µg/min, tendo em atenção um ajuste da pressão arterial sistólica > 90mmHg.(41)

A terlipressina é um análogo sintético da vasopressina que é libertada numa forma sustentada e lenta, permitindo a sua administração via injeções intermitentes; tem uma actividade biológica mais prolongada e, significativamente menos efeitos secundários; é efectiva em controlar a hemorragia aguda e tem sido associada a um decréscimo da mortalidade (37). É administrada numa dose inicial de 2mg EV de 4-4 horas e pode ser ajustada para 1 mg de 4-4 horas uma vez controlada a hemorragia (79). Poucos estudos compararam directamente a terlipressina à somatostatina, ocreótido ou tratamento endoscópico mas estes sugerem que a terlipressina tem uma eficácia idêntica no controle de hemorragia aguda. Um estudo que compara os efeitos hemodinâmicos agudos da terlipressina com ocreótido em pacientes estáveis com cirrose encontrou um efeito sustentado da terlipressina na diminuição da pressão e fluxo portal com apenas um efeito transitório do ocreótido, sugerindo assim que a terlipressina pode ter um efeito hemodinâmico mais sustentado em pacientes com varizes sangrantes (83). Um estudo controlado, randomizado, comparando a EVL em combinação com terlipressina ou ocreótido concluiu que a terlipressina não foi inferior ao ocreótido no controle de hemorragia por varizes esofágicas e na sobrevivência hospitalar (84).

Somatostatina e análogos (ocreótido e vatreótido) também causam vasoconstrição esplâncnica e diminuem o influxo de sangue portal. A grande vantagem da somatostatina e análogos consiste em serem seguros e poderem ser usados continuamente durante 5 dias ou mais. O ocreótido tem sido usado como bólus EV inicial de 50µg seguido de infusão contínua de 50 µg /h. A somatostatina utiliza-se num bólus EV de 250 µg, seguido de infusão de 250 µg /h. O vatreótido é dado num bólus

inicial de 50µg seguido de infusão contínua de 50 µg /h. No entanto, resultados de meta análises de estudos do ocreótido são controversos (37,85) e uma meta análise de estudos de análogos da somatostatina mais recente mostra efeitos benéficos negligíveis (86). O motivo pelo qual o ocreótido em monoterapia não se revelou benéfico deveu-se ao facto de a sua administração estar associada a taquifilaxia (87) e efeito mais transitório quando comparado com a terlipressina. (88). Contudo, como mais a frente se vai mostrar, o ocreótido é útil quando associado a terapêutica endoscópica.

Ainda assim, a terapêutica farmacológica deve ser iniciada uma vez suscitado o diagnóstico de hemorragia; EDA deve ser feita o mais rapidamente possível após admissão (dentro de 12h) e a terapêutica endoscópica deve ser realizada se confirmada a fonte de hemorragia suspeitada (40). Atendendo à melhor forma de tratamento endoscópico, uma meta análise de 10 estudos clínicos randomizados controlados que incluíram 404 pacientes, evidenciou um efeito benéfico significativo da EVL em comparação à escleroterapia no controle da hemorragia aguda (59). Para além do mais, um dos estudos incluídos na meta análise mostrou que, apesar do HVPG aumentar de forma significativa imediatamente após EVL ou escleroterapia, ele permanecia elevado durante o período de estudo (5 dias) na escleroterapia enquanto diminuiu para valores basais após 48 horas de EVL (89). Deste modo, a EVL é a forma preferida de tratamento endoscópico para tratamento de hemorragia por varizes esofágicas, apesar da escleroterapia ser recomendada em pacientes nos quais a EVL não é tecnicamente realizável (40)

Somatostatina vs escleroterapia – A somatostatina também tem sido comparada com a escleroterapia para o tratamento da hemorragia activa (79, 90-92). Uma revisão sistemática concluiu que a escleroterapia não foi superior à somatostatina ou ocreótido no controlo da hemorragia, na taxa de recorrência hemorrágica, na necessidade de transfusões sanguíneas, efeitos secundários e mortalidade (79).

Somatostatina mais escleroterapia - O tratamento com somatostatina ou ocreótido quando associado à escleroterapia, é superior ao tratamento em monoterapia de cada um deles na prevenção de recorrência hemorrágica precoce e possivelmente na sobrevivência (93-95). Um outro estudo que comparou a somatostatina em monoterapia com somatostatina mais escleroterapia em 100 pacientes com hemorragia activa, concluiu que a terapia combinada foi superior no controlo da hemorragia (92 vs %76%) e prevenção de recorrência hemorrágica precoce (93 vs 76%) (96). A presença de

choque na admissão e hemorragia activa durante a endoscopia estavam associadas com a falência da somatostatina em monoterapia.

Somatostatina mais EVL – Uma revisão sistemática concluiu que a terapêutica combinada tem maior sucesso na taxa de hemostase ao 5º dia em comparação com EVL apenas (97,98). Contudo, nenhum benefício na mortalidade ficou demonstrado.

A combinação da terapêutica endoscópica com a farmacológica é a abordagem mais racional no tratamento de hemorragia aguda. O uso de fármacos com poucos efeitos laterais permite o prolongamento da terapia para 5 dias, período no qual o risco de recorrência hemorrágica é mais elevado. Como referido acima, a terapêutica que associa EVL com agentes farmacológicos melhora o controlo inicial da hemorragia em 5 dias sem diferenças significativas na mortalidade e efeitos laterais (97).

Tratamento de Recurso/Falência no Controlo da Hemorragia

Qualquer hemorragia que ocorra após pelo menos 48 horas após a admissão inicial por hemorragia de causa hipertensiva e é separada pelo menos por um período de 24h livre de hemorragia é considerada uma recorrência hemorrágica. Se este ocorrer nas primeiras 6 semanas após o início da hemorragia activa é considerado precoce enquanto recorrências posteriores são consideradas tardias.

O tratamento endoscópico e/ou farmacológico não consegue controlar a hemorragia em cerca de 10-20% dos pacientes. Um HVPG > 20mmHg (medido nas 24h da apresentação) mostrou ser preditivo de falência do tratamento (23).

O tamponamento com balão é um meio efectivo de aquisição de hemostase a curto prazo com controlo imediato da hemorragia em cerca de 80% dos pacientes (99). Um dos grandes problemas deste método é o alto risco de recorrência hemorrágica pós desinsuflação do balão e está associado com complicações potencialmente fatais como aspiração, migração e necrose/perfuração do esófago com taxas de mortalidade na ordem dos 20%. Ele deve ser por isso restrito para pacientes com hemorragia maciça ou incontrolável, para os quais esteja planeada uma terapêutica mais definitiva (TIPS) dentro de 24 horas. Protecção da via aérea é fortemente recomendada quando este balão é usado(41).

A terapêutica por shunt, quer a cirúrgica (pacientes Child A) ou TIPS, provaram ser eficazes clinicamente como terapêuticas de salvamento para pacientes que não

respondem à terapêutica farmacológica e endoscópica (100,101). Um grupo de pacientes (*shunt* portocava realizado em 8h após o início da hemorragia em pacientes cirróticos, seguidos por um período de 30 anos) conseguiu, na maioria, controlar a hemorragia e com taxas de mortalidade baixas. (102). No entanto esta abordagem não foi validada por outros estudos e não é aplicada em larga escala. Mais recentemente, um pequeno estudo sugeriu que a colocação de TIPS precoce (em 24h após início da hemorragia) estava associada com melhoria significativa na sobrevivência em pacientes de alto risco (aqueles com HVPG > 20mmHg) com hemorragia aguda por varizes (24). Estes resultados requerem confirmação em maior número de pacientes seguidos durante um longo período de tempo antes de TIPS precoce poder ser recomendado. A eficácia, quer da cirurgia com *shunt* quer do TIPS, são dependentes da experiência local.

Assim, na sequência da falência da terapêutica inicial da combinação endoscópica com farmacológica, uma segunda tentativa de abordagem endoscópica ou TIPS são preferíveis(40)

As recomendações na abordagem do episódio de hemorragia aguda da “*American Association for Study of Liver Diseases*” são: (41)

- Hemorragia gastrointestinal aguda num paciente com cirrose é uma emergência que requer actuação imediata com suporte de volume intravascular e transfusões sanguíneas, com o cuidado de manter a Hb de aproximadamente 8g/dl.
- Profilaxia no máximo de 7 dias deve ser instituída em qualquer paciente com cirrose e hemorragia gastrointestinal. Norfloxacin oral (400mg bidariamente) ou ciprofloxacina intravenosa (pacientes nos quais é impossível a alimentação por via oral)
- Em pacientes com cirrose avançada, ceftriaxone IV (1g/dia) pode ser preferível particularmente em centros com alta prevalência de organismos resistentes a quinolonas.
- Terapêutica farmacológica (somatostatina ou análogos, ocreótido, vapreótido, terlipressina) deve ser iniciada mal haja suspeita de

hemorragia por varizes e continuada por 3-5 dias após confirmação diagnóstica

- EDA deve ser realizada em 12h para fazer diagnóstico e tratar varizes com EVL ou escleroterapia
- TIPS está indicado em pacientes cuja hemorragia por varizes esofágicas não pode ser controlada ou cuja hemorragia recorre apesar da terapia combinada farmacológica e endoscópica
- Tamponamento por balão deve ser utilizado como medida temporária (máximo 24h) em pacientes com hemorragia incontrolável para o qual uma terapia mais definitiva (TIPS ou terapêutica endoscópica) está planeada.

Profilaxia secundária de Hemorragia aguda por varizes esofágicas

Pacientes que sobrevivem a um primeiro episódio de hemorragia aguda têm alto risco de recorrência hemorrágica e morte. A taxa média de hemorragia em indivíduos não tratados é aproximadamente 60% em 1-2 anos após o primeiro episódio, com uma taxa de mortalidade de 33% (37,103). O risco hemorrágico é muito alto imediatamente após cessação do episódio activo e declina posteriormente, atingindo os valores basais pela 6ª semana. Aproximadamente 70% de todos os pacientes não tratados morrem no primeiro ano após episódio hemorrágico. Assim sendo, é essencial que os pacientes que recuperaram de um episódio hemorrágico de variz e sem evidência hemorrágica pelo menos em 24horas, comecem terapêutica profilática antes da alta hospitalar. Pacientes que necessitem de cirurgia shunt/TIPS para controlar o episódio agudo não requerem medidas preventivas adicionais. Todos estes pacientes devem ser referenciados para um centro de transplante se candidatos (*score* Child-Pugh \geq 7 ou *score* MELD \geq 15). (41)

β -bloqueadores não selectivos e escleroterapia reduzem taxas de hemorragia por varizes para cerca de 42-43% (37,103-105), apesar de os pacientes tratados com escleroterapia terem maior taxa de efeitos laterais.

Combinação de β -bloqueador não selectivo com nitrato - Apenas um estudo comparou propranolol mais ISMN com propranolol em pacientes com hemorragia por

varizes esofágicas anterior e, apesar de evidenciar menor taxa de nova hemorragia (33 vs 41%), esta não foi estatisticamente significativa. Outros estudos clínicos mostraram resultados semelhantes (37,103). Assim, a terapêutica farmacológica de escolha incide provavelmente na combinação de um β -bloqueador não selectivo com nitrato. Contudo, esta combinação tem, significativamente, mais efeitos laterais em comparação com β -bloqueador em monoterapia e é fracamente tolerado na prática clínica; por isso, a maioria dos pacientes acaba por tomar apenas β -bloqueador.

No que à terapia endoscópica diz respeito, a EVL é o método de escolha para profilaxia secundária uma vez que se mostrou superior à escleroterapia (105,106). Dados de diversos estudos clínicos randomizados evidenciaram uma taxa média de recorrência hemorrágica de 32% nos pacientes tratados com EVL (103). As sessões de EVL são repetidas em intervalos de 7-14 dias até obliteração da variz que, usualmente requer 2-4 sessões (107). Uma vez erradicada a variz, a EDA é, usualmente repetida em intervalos de 3-6 meses para avaliar possíveis recorrências e necessidade de repetir EVL. Complicações desta forma de tratamento endoscópico ocorrem em cerca de 14% dos casos mas, usualmente são toleradas; o mais comum são disfagia transitória e desconforto torácico. Úlceras no local de ligação são também frequentes e podem sangrar. O número de úlceras diminui quando paciente é medicado com pantoprazole (108).

Diversos estudos também têm comparado terapia farmacológica ótima (β -bloqueador mais nitrato) vs Terapêutica endoscópica ótima (EVL).(14, 109-110) Ambas as terapêuticas são equivalentes na profilaxia secundária com taxas de recorrência hemorrágica de 32-35%.(41)

Terapêutica combinada (Endoscópica mais farmacológica) é a abordagem mais racional uma vez que, teoricamente, os β -bloqueador não selectivos iriam proteger contra a hemorragia previamente à obliteração varicosa e preveniriam recorrência. Dois estudos randomizados demonstraram a superioridade da terapêutica combinada vs EVL em monoterapia (111,112). As taxas de recorrência nestes dois estudos foram 23% e 14%, respectivamente, para EVL mais nadolol, comparativamente a 47 e 38% para EVL apenas. Estes resultados são a base para a escolha de terapia combinada como a melhor opção.

As taxas mais baixas de hemorragia por varizes ($\approx 10\%$) ocorrem nos pacientes nos quais a terapêutica farmacológica (β -bloqueador em monoterapia ou β -bloqueador

mais nitratos) conduz a uma redução no HVPG > 20% dos níveis de base ou um HVPG <12mmHg. (10,103). Nestes pacientes não é racional usar a terapêutica endoscópica. Recentemente, foi sugerido que a terapêutica mais racional seria aquela que adaptasse diferentes abordagens para prevenir nova hemorragia no contexto da resposta do HVPG (113,114). No entanto, isto requereria standardização da forma de medição do HVPG, incluindo a melhor altura para repetir estas medições. Estudos recentes têm aplicado a 2ª medição do HVPG em média 90 dias após a primeira medida, e existem evidências que o valor preditivo da mudança do HVPG é reduzido com o aumento do intervalo destas duas medidas (10).

A cirurgia com shunt é muito efectiva na prevenção de recorrência hemorrágica. Contudo, esta aumenta o risco de encefalopatia hepática e não tem qualquer efeito na sobrevivência (104, 115-116).

Meta análises recentes de 11 ensaios clínicos com um total de 811 pacientes que compararam TIPS com terapia endoscópica, concluíram que o TIPS reduz a taxa de recorrência hemorrágica, não melhorou a sobrevivência e aumentou a incidência de encefalopatia (117). Para além do mais, um estudo recente mostrou que, apesar de terapêutica farmacológica (propranolol mais nitratos) ser menos efectiva que o TIPS na prevenção hemorrágica, esteve associada a menor incidência de encefalopatia, sobrevivência idêntica e melhoria na classificação de *Child-Pugh*, com menos custos em relação ao TIPS (118). Assim sendo, o TIPS não deve ser usado com abordagem de 1ª linha, mas como de recurso para pacientes cuja combinação de terapia farmacológica com endoscópica tenha falhado (119).

Um estudo multicêntrico que comparou TIPS com shunt distal espleno-renal (DSRS) evidenciou taxas semelhantes de hemorragia, encefalopatia, e mortalidade nos pacientes com cirrose classificados como *Child A/B*, nos quais a terapia farmacológica associada à endoscópica falhou, com incidência mais elevada de disfunção do shunt no grupo submetido a TIPS (120). Uma vez que os resultados foram muito semelhantes, a escolha de um ou outro depende da experiência do centro a capacidade de monitorizar o shunt e reintervenção quando necessária.

De ressaltar que os estudos mencionados acima envolveram técnicas de TIPS com *stent* não coberto com polifluoroetileno. Com o início do uso de *stents* cobertos com este material, a taxa de oclusão dos mesmos tem diminuído bem com as taxas de incidência de encefalopatia (121)

As recomendações para profilaxia secundária da “*American Association for Study of Liver Diseases*” são: (41)

- Pacientes com cirrose que sobrevivem a um episódio de hemorragia activa por varizes devem receber terapêutica profilática secundária
- A combinação de β -bloqueador não selectivos com EVL é a melhor opção para profilaxia secundária.
- A dose de β -bloqueador deve ser ajustada para a dose máxima tolerada. A EVL deve ser repetida em intervalos de 1-2 semanas até obliteração da variz, com a primeira EDA de vigilância realizada 1-3 meses após obliteração e posteriormente, em intervalos de 6-12 meses para vigiar possíveis recorrências.
- TIPS deve ser considerado em pacientes classificados como *Child A/B* que tiveram um episódio de hemorragia esofágica recorrente apesar da combinação de terapia farmacológica e endoscópica. Em centros com experiência, o shunt cirúrgico pode ser considerado em pacientes classificados como *Child A*.
- Pacientes candidatos a transplante devem ser referenciados para um centro de transplante para avaliação

Áreas que recomendam estudos adicionais

Apesar de se ter verificado um grande desenvolvimento na abordagem desta importante patologia, diversos pontos requerem uma melhor clarificação(40).

No que diz respeito à profilaxia primária:

- Comparação de EVL e β -bloqueador no que diz respeito à relação custo/efectividade e qualidade de vida para determinar o tratamento de escolha;
- Estudos para clarificar se o uso de EVL + β -bloqueador é melhor que cada um em monoterapia

Relativamente ao tratamento da hemorragia aguda:

- Duração óptima da terapêutica farmacológica vasoactiva;
- Efectividade de TIPS precoce e *stents* cobertos com substâncias que impedem reestenoses;
- Melhor tratamento de varizes gátricas;
- O potencial do rFVIIa;
- O melhor tratamento de pacientes sem hemorragia activa na altura da endoscopia, sob terapia farmacológica;
- O prognóstico de determinados factores para hemorragia aguda (*score* MELD, tamanho da variz, idade, etiologia da hipertensão portal e outras comorbilidades).

Relativamente à profilaxia secundária:

- Combinação de β -bloqueador mais nitratos;
- Uso da monitorização do HVPG para decisões terapêuticas e efeitos no prognóstico do doente

Conclusão

A hipertensão Portal é uma entidade nosológica de grande relevância clínica, área na qual se têm verificado alguns avanços. A medição do HVPG tem vindo a implementar-se como uma ferramenta de grande importância diagnóstica e terapêutica e é actualmente o factor preditivo mais fiável para o desenvolvimento de varizes esofágicas, embora não seja rotineiramente utilizada em muitos centros por questões técnicas e económicas. Até mais estudos serem efectuados, o rastreio endoscópico é a melhor prática para a detecção de varizes (40).

Os β -bloqueadores não selectivos não têm papel na prevenção do desenvolvimento de varizes gastroesofágicas mas são a terapêutica *gold standard* na profilaxia primária de hemorragia por varizes em pacientes com varizes médias/grandes. A Ligação endoscópica de varizes tem surgido como alternativa aos β -bloqueadores não selectivos para prevenção de primeiro episódio hemorrágico em pacientes com varizes médias/grandes ou com contra-indicações ao uso de β -bloqueadores. (40,41). A combinação de terapêutica farmacológica vasoconstritora e EVL associada a profilaxia antibiótica é a abordagem de escolha para um episódio de hemorragia activa por varizes gastroesofágicas. No que diz respeito á profilaxia secundária de hemorragia por varizes gastroesofágicas, a combinação da terapêutica farmacológica com a endoscópica tem provado ser efectiva. Na falência da terapêutica médica, o TIPS ou shunt cirúrgico são excelentes procedimentos de recurso.

No decorrer das próximas décadas, a abordagem dos pacientes com varizes pode melhorar com a melhoria de novos agentes farmacológicos com alvo específico na circulação intra-hepática, optimização do uso farmacológico, melhoria das técnicas endoscópicas, uso de TIPS com *stents* mais eficazes, e maior disponibilidade da transplantação hepática.

Referências Bibliográficas

- 1 - Graham, DY, Smith, JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80:800.
- 2 - Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, et al. Portal hypertension in cirrhosis: Natural history. In: Bosch J, Groszmann RJ. *Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment*. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1994: 72-92
- 3 - de Franchis, R, Primignani, M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:85.
- 4 – Jesus Carale, MD. *Portal Hypertension: Treatment and Medication*, emedecine, August 24, 2009
- 5 - Perello A, Escorsell A, Bru C, Gilabert R, Moitinho E, Garcia-Pagan J C, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *HEPATOLOGY* 1999;30:1393-1397.
- 6 – Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *HEPATOLOGY* 1985;5:419-424.
- 7 - Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. for the Portal Hypertension Collaborative Group. Betablockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
- 8 - Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990;99:1401-1407.
- 9 - Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage
- 10 - D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis. A systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1624
- 11 - Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296-1303.
- 12 - Abralde JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2003;37:902- 908.
- 13 – D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis. A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
- 14 – 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;345:647-655.
- 15 - Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: Anything worth doing should be done right. *HEPATOLOGY* 2004;39: 280-283.

16 - Lebrech D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-1144.

17 - 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.

18 - Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-272.

19 - The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.

20 – El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3566-3573.

21 – D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. *HEPATOLOGY* 2003;38: 599-612.

22 - Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *HEPATOLOGY* 2004;40:652-659.

23 – Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117:626-631.

24 - Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz del Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *HEPATOLOGY* 2004;40:793-801.

25 – El-Serag, HB, Everhart, JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the department of veterans affairs. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3566.

26 - D'Amico, G, De Franchis, R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38:599.

27 - Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *HEPATOLOGY* 1992;16:1343-1349.

28 – de Franchis R, Pascal JP, Burroughs AK, Henderson JM, Fleig W, Groszmann RJ, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop. *J Hepatol* 1992;15:256-261.

29 – Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *HEPATOLOGY* 1998;28:868-880.

30 – D'Amico G, Garcia-Tsao G, Cales P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, et al. Diagnosis of portal hypertension: how and when. In: de Franchis R. *Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies*. Oxford, UK: Blackwell Science, 2001: 36-64.

31 – D'Amico G, Morabito A. Noninvasive markers of esophageal varices: another round, not the last. *HEPATOLOGY* 2004;39:30-34.

- 32 – Garcia-Tsao G, D’Amico G, Abraldes JG, Schepis F, Merli M, Kim WR, et al. Predictive models in portal hypertension. In: de Franchis R. Portal Hypertension IV. Proceedings of the Fourth Baveno International Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Treatment. Oxford, UK: Blackwell, 2006:47-100.
- 33 – 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;33:846-852.
- 34 – Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, Schwartz J, Faigel D, Rondonotti E, et al. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three-center pilot study. *Endoscopy* 2006;38:31-35.
- 35 –Lapalus MG, Dumortier J, Fumex F, Roman S, Lot M, Prost B, et al. Esophageal capsule endoscopy versus esophagogastroduodenoscopy for evaluating portal hypertension: a prospective comparative study of performance and tolerance. *Endoscopy* 2006;38:36-41.
- 36 – Blei AT, Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Kahrilas P, Ganger D, Fung HL. Hemodynamic evaluation of isosorbide dinitrate in alcoholic cirrhosis: Pharmacokinetic-hemodynamic interactions. *Gastroenterology* 1987;93:576-583.
- 37 – D’Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19: 475-505.
- 38 – Cales P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:741-745.
- 39 – Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;127:476-484.
- 40 – 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;43:167-176.
- 41 - Garcia-Tsao, G, Sanyal, AJ, Grace, ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46:922-938
- 42 – Chen W, Nikolova D, Frederiksen SL, Gluud C. Beta-blockers reduce mortality in cirrhotic patients with oesophageal varices who have never bled (Cochrane review). *J Hepatol* 2004;40(Suppl 1):67 (abstract).
- 43 – Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, Tavill AS, McCullough AJ. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1997;112:473-482.
- 44 – Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 2000;19:411-426.
- 45 - Sanyal, AJ, Shiffman, ML. The pharmacologic treatment of portal hypertension. *Annu Rev Gastrointest Pharmacol* 1996; 242.

- 46 – Tripathi, D, Ferguson, JW, Kochar, N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50:825.
- 47 – Lebrech, D, Hillon, P, Munoz, C, et al. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: A hemodynamic study. *Hepatology* 1982; 2:523.
- 48 – Bosch, J, Masti, R, Kravetz, D, et al. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4:1200.
- 49 – Garcia-Tsao, G, Grace, ND, Groszmann, RJ, et al. Short-term effects of propranolol on portal hypertension. *Hepatology* 1986; 6:101.
- 50 – Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *AmJ Gastroenterol* 2006;101:506-512.
- 51 – Aracil C, Lopez-Balaguer JM, Monfort D, Piqueras M, Gonzalez B, Minana J, et al. Hemodynamic response to beta-blockers and prediction of clinical efficacy in the primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with cirrhosis. [abstract] *HEPATOLOGY* 2003;38:296A.
- 52 – Albillos, A, Banares, R, Gonzalez, M, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1116.
- 53 – Abraczinkas DR, Ookubo R, Grace ND, Groszmann RJ, Bosch J, Garcia- Tsao G, et al. Propranolol for the prevention of first variceal hemorrhage: A lifetime commitment? *HEPATOLOGY* 2001;34:1096-1102.
- 54 – Bolognesi M, Balducci G, Garcia-Tsao G, Gatta A, Gines P, Merli M, et al. Complications in the medical treatment of portal hypertension. Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford, UK: Blackwell Science, 2001: 180-203.
- 55 – Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:347-361.
- 56 – Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat.Clin Pract.Gastroenterol Hepatol* 2005;2:526- 535.
- 57 – Lo GH, Chen WC, Chen MH, Lin CP, Lo CC, Hsu PI, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004;59:333-338.
- 58 – Schepke M, Kleber G, Nurnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2004;40:65-72.
- 59 - Lay CS, Tsai YT, Lee FY, Lai YL, Yu CJ, Chen CB, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21: 413-419.
- 60 – Kravetz D, Sikuler E, Groszmann RJ. Splanchnic and systemic hemodynamics in portal hypertensive rats during hemorrhage and blood volume restitution. *Gastroenterology* 1986;90:1232-1240.

- 61 – Castaneda B, Morales J, Lionetti R, Moitinho E, Andreu V, Perez-del- Pulgar S, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *HEPATOLOGY* 2001;33:821-825.
- 62 - Rudolph, SJ, Landsverk, BK, Freeman, ML. Endotracheal intubation for airway protection during endoscopy for severe upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:58.
- 63 – Shami, VM, Hespenheide, EE, Macik, BG, Caldwell, SH. Recombinant activated factor VII in fulminant liver failure: Complete but transient correction of the coagulopathy (abstract). *Hepatology* 2000; 32:397A.
- 64 – Chuansumrit, A, Chantarojanasiri, T, Isarangkura, P, et al. Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 Suppl 1:S101.
- 65 – Negrier, C, Lienhart, A. Overall experience with NovoSeven. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 Suppl 1:S19.
- 66 – Kalicinski, P, Kaminski, A, Drewniak, T, et al. Quick correction of hemostasis in two patients with fulminant liver failure undergoing liver transplantation by recombinant activated factor VII. *Transplant Proc* 1999; 31:378.
- 67 – Thabut, D, de Franchis, R, Bendsten, F, et al. Efficacy of activated recombinant factor VII (RFVIIA; Novoseven®) in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding: a randomised placebo-controlled double-blind multicenter trial (abstract). *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl):13.
- 68 – Ejlersen, E, Melsen, T, Ingerslev, J, et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:1081.
- 69 - Bosch, J, Thabut, D, Bendsten, F, et al. Recombinant factor viia for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127:1123.
- 70 – Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: A prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828-1834.
- 71 - Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *HEPATOLOGY* 1998;27:1207-1212.
- 72 - Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002, Issue 2:CD002907.
- 73 – Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *HEPATOLOGY* 1996;24: 802-806.
- 74 – Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *HEPATOLOGY* 1994;20:34-38.
- 75 - Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *HEPATOLOGY* 1999;29:1655-1661.

- 76 – Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *HEPATOLOGY* 2004;39:746-753.
- 77 – Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-153.
- 78 - Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.
- 79 –D’Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:1277-1291.
- 80 – Blei, AT, Groszmann, RJ. Vasopressin and vasoconstrictors. In: *The Physiology of the Intestinal Microcirculation*, Shepherd, AP, Granger, DN (Eds), Raven Press, New York 1984. p.377.
- 81 – Ioannou, G, Doust, J, Rockey, DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD002147.
- 82 – Groszmann RJ, Kravetz D, Bosch J, Glickman M, Bruix J, Bredfeldt J E, et al. Nitroglycerin improves the hemodynamic response to vasopressin in portal hypertension. *HEPATOLOGY* 1982;2:757-762.
- 83 – Groszmann, RJ, Kravetz, D, Bosch, J, et al. Nitroglycerin improves the hemodynamic response to vasopressin in portal hypertension. *Hepatology* 1982; 2:757.
- 84 – Abid, S, Jafri, W, Hamid, S, et al. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:617.
- 85 – Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko W-F, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001;120:946-954.
- 86 – Gotzsche PC, Hrobjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD000193.
- 87 – Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 2001; 120:161-169.
- 88 – Baik SK, Jeong PH, Ji SW, Yoo BS, Kim HS, Lee DK, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol* 2005;100:631-635.
- 89 – Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, Mathou N, Vlachogiannakos J, Kougioumtzian A, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2004;39:1623-1630.
- 90 – Planas, R, Quer, JC, Boix, J, et al. A prospective randomized trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. *Hepatology* 1994; 20:370.
- 91 – Sung, JJ, Chung, SC, Lai, CW, et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 1993; 342:637.

- 92 – Bildoza, M, Kravetz, D, Argonz, J, et al. Efficacy of octreotide and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding in cirrhotic patients. A prospective, multicentric, and randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:419.
- 93 – Besson, I, Ingrand, P, Person, B, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *N Engl J Med* 1995; 333:555.
- 94 – Avgerinos, A, Nevens, F, Raptis, S, Fevery, J, and the ABOVE study group. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: The European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomized trial. *Lancet* 1997; 350:1495.
- 95 – D'Amico, G, Politi, F, Morabito, A, et al. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis: A double blind, randomized pragmatic trial. *Hepatology* 1998; 28:1207.
- 96 – Villanueva, C, Ortiz, J, Sabat, M, et al. Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: A prospective randomized trial. *Hepatology* 1999; 30:384.
- 97 – Banares, R, Albillos, A, Rincon, D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35:609.
- 98 – D'Amico, G, Criscuoli, V, Fili, D, et al. Meta-analysis of trials for variceal bleeding. *Hepatology* 2002; 36:1023.
- 99 – Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;207:11-16.
- 100 – Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996;111:138-146.
- 101 – McCormick PA, Dick R, Panagou EB, Chin JK, Greenslade L, McIntyre N, et al. Emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting as a salvage treatment for uncontrolled variceal hemorrhage. *Br J Surg* 1994;81:1324-1327.
- 102 – Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, Rambotti M, Girard B. Three decades of experience with emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in 400 unselected patients with cirrhosis of the liver. *J Am Coll Surg* 1995;180:257-272.
- 103 – Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952-954.
- 104 – D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. *HEPATOLOGY* 1995;22:332-354.
- 105 – de Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatment for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999;19:439-455.
- 106 – Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-287.
- 107 – Saeed ZA, Stiegmann GV, Ramirez FC, Reveille RM, Goff JS, Hepps KS, et al. Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices: a multicenter prospective randomized trial. *HEPATOLOGY* 1997;25:71-74.

108 – Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *HEPATOLOGY* 2005;41: 588-594.

109 – Lo G-H, Chen W-C, Chen M-H, Hsu P-I, Lin C-K, Tsai W-L, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic variceal ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002;123:728-734.

110 – Patch D, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, Burroughs AK. A randomized controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1013-1019.

111 – Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *HEPATOLOGY* 2000;32:461-465.

112 – De la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with *HEPATOLOGY*, Vol. 46, No. 3, 2007
GARCIA-TSAO ET AL. 937 ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *HEPATOLOGY* 2005;41:572-578.

113 – Bureau C, Peron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, et al. “A La Carte” treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *HEPATOLOGY* 2002;36:1361-1366.

114 – Gonzalez A, Augustin S, Perez M, Dot J, Saperas E, Tomasello A, et al. Hemodynamic response-guided therapy for prevention of variceal rebleeding: an uncontrolled pilot study. *HEPATOLOGY* 2006;44:806-812.

115 – Conn HO. The rational evaluation and management of portal hypertension. In: Schaffner F, Sherlock S, Leevy CM. *The Liver and Its Diseases*. New York, NY: Intercontinental, 1974: 289-306.

116 – Grace ND, Conn HO, Resnick RH, Groszmann RJ, Atterbury CE, Wright SC, et al. Distal splenorenal vs portal-systemic shunts after hemorrhage from varices: A randomized clinical trial. *HEPATOLOGY* 1988;8:1475-1481.

117 – Papatheodoridis, GV, Goulis, J, Leandro, G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999; 30:612.

118 – Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *HEPATOLOGY* 2002;35:385-392.

119 – Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *HEPATOLOGY* 2005;41: 386-400.

120 – Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006;130:1643-1651.

121 - Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al: Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469-475.

ANEXOS

TABELA 1 : Classificação Child-Pugh

Retirado de: Steven A Curley, MD, CS Carlton C Barnett, JR, MD; Eddie K Abdalla, MD. **Surgical Resection for Hepatocellular carcinoma.** UpToDate

Parâmetros	Pontuação		
	1	2	3
Ascite	Ausente	Ligeira	Moderada
Bilirrubina	<2mg/dl	2-3mg/dl	>3mg/dl
Albumina	>3,5g/dl	2,8-3,5g/dl	<2,8g/dl
Tempo de Protrombina (segundos)	<4	4-6	>6
Tempo de Protrombina INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Encefalopatia	Nenhuma	Grau 1-2	Grau 3-4

Pontuação total de 5-6 = **Grupo A** - Doença hepática compensada

Pontuação Total de 7-9 = **Grupo B** – Compromisso funcional significativo

Pontuação Total de 10-15 = **Grupo C** – Doença descompensada

- Estes grupos correlacionam-se com taxas de sobrevivência em 1 e 2 anos respectivamente:

Grupo A – 100 e 85%;

Grupo B – 80 e 60%;

Grupo C – 45 e 35%.

TABELA 2 : Factores de risco para a recorrência de hemorragia por varizes.

Retirado de : Arun J Sanyal, MD . **Prediction of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis**, 2006. (UpToDate)

	Recorrência precoce	Recorrência tardia
Idade>60 anos	Sim	Não
Gravidade de hemorragia inicial (hipotensão, anemia grave)	Sim	Não
Insuficiência Renal	Sim	Não
Doença hepática grave	Sim	sim
Ascite	Sim	Sim
Hepatoma	Desconhecido	Sim
Alcoolismo activo	Não	Sim
Hemorragia activa na endoscopia	Sim	Não
Aumento de tamanho de variz	Sim	Sim
“Red signs”	Sim	Desconhecido
Coágulo plaquetário na variz	Sim	Desconhecido
Pressão portal	Não claro	Não

Definição de Falência do tratamento endoscópico:

As definições de falência do tratamento endoscópico foram ligeiramente modificadas na reunião Baveno IV:

1. O tempo para episódio de hemorragia activa deve ser 120h (5 dias)
2. Falência significa necessidade de mudar de terapia: um critério define falência, qualquer um de:
 - a) Hematemese fresca ≥ 2 h após início de tratamento com fármaco específico ou tratamento endoscópico. Na minoria dos pacientes que têm tubo nasogástrico, aspiração de mais de 100ml de sangue fresco representa falência terapêutica
 - b) Queda de 3g na hemoglobina (Hb) se nenhuma transfusão administrada
 - c) Morte
 - d) *Adjusted blood transfusion requirement index* (ABRI) $\geq 0,75$ em qualquer altura

Retirado de 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;43:167-176.

Adjusted blood requirement index (ABRI)

$$\text{ABRI} = \frac{\text{Unidades de sangue transfundidas}}{((\text{Ht final} - \text{Ht inicial}) + 0,01)}$$

- Ht (hematócrito) ou Hb(hemoglobina) medida pelo menos todas
 - 6h nos primeiros 2 dias
 - 12h nos dias 3-5
- Objectivo da transfusão deve ser um Ht de 24% ou Hb de 8g/dl

Retirado de 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;43:167-176.

Definições e critérios para falência da profilaxia secundária

Falência da profilaxia secundária é definida como um episódio único de recorrência hemorrágica com origem em varizes secundárias a Hipertensão portal.

Hemorragia recorrente significativa:

- a) Hematemese/melena. Na minoria dos pacientes que possuem tubo nasogástrico, aspiração de mais de 100 ml de sangue fresco representa falência mais
- b) ABRI $\geq 0,5$ (valor que requer validação futura) ou
- c) Decréscimo de 3g de Hemoglobina se nenhuma transfusão foi administrada

*Retirado de 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;43:167-176.*