



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

NATALIA QUEIROZ DE SANTANA

**EFICÁCIA DO CIANOACRILATO PARA TRATAMENTO DE VARIZES
GASTROESOFÁGICAS VERSUS OUTROS PROCEDIMENTOS
ENDOSCÓPICOS EM CIRRÓTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2024

Natalia Queiroz de Santana

**EFICÁCIA DO CIANOACRILATO PARA TRATAMENTO DE VARIZES
GASTROESOFÁGICAS VERSUS OUTROS PROCEDIMENTOS
ENDOSCÓPICOS EM CIRRÓTICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientadora: Mestra Amanda Queiroz Lemos

Salvador

2024

AGRADECIMENTO

Dois anos se passaram e o momento tão esperado chegou: a finalização do TCC. Não foi fácil, foram muitos momentos de pesquisas, seleções, escritas, correções, para vencer cada etapa. Agradeço inicialmente a Deus por ter me permitido chegar até aqui e escutado minhas orações e pedidos. Agradeço a minha orientadora e minha professora de MP por todas as orientações e conselhos. Minha versão pesquisadora não seria a mesma sem vocês e, com certeza, depois desse período está muito mais madura. Também agradeço a meus pais, meu irmão e meu namorado por me aguentarem falando e, por vezes, reclamando do processo de confecção do TCC, porém, sempre me estimulando a dar o meu melhor e continuar. Obrigada por acreditarem em mim e por serem vocês. Vocês contribuíram muito mais do que imaginam.

RESUMO

Introdução: As varizes gastroesofágicas em pacientes cirróticos podem romper caso a pressão portal exceda 12 mmHg, originando assim, uma hemorragia intensa. Logo, visando a hemostasia, utiliza-se a endoscopia aliada à injeção de cianoacrilato, à escleroterapia com componentes alcoólicos ou à ligadura elástica. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da injeção do cianoacrilato em comparação aos outros métodos endoscópicos para o tratamento de varizes gastroesofágicas em pacientes com cirrose. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, seguindo o handbook da Cochrane, CRD42020204840. A pesquisa bibliográfica foi realizada no PubMed, CENTRAL, MEDLINE, SciELO e Lilacs. A busca de artigos foi feita por dois revisores independentes, incluindo ensaios clínicos randomizados, sem restrição de ano ou idioma. Nos estudos selecionados, pacientes de 18-80 anos com hemorragia digestiva alta (secundária à rotura das varizes) foram divididos em grupos intervenção (GI) usando a injeção de cianoacrilato e controle (GC) utilizando os outros métodos endoscópicos. Foram excluídos estudos sem randomização, relatos de caso, série de casos e estudos duplicados. Os desfechos foram: mortalidade, ressangramento, interferência no grau de lesão hepática e efeitos adversos (EA). O risco de viés foi analisado pela ferramenta RoB2 da Cochrane. Metanálise realizada nos desfechos: mortalidade, ressangramento e interferência no grau de lesão hepática. **Resultados:** A busca bibliográfica identificou 957 artigos, contudo, apenas 4 foram elegíveis para análise, totalizando 248 pacientes no GI e 236 no GC. No risco de viés foi evidenciado alto risco somente no viés de detecção e baixo ou moderado risco nos demais. O desfecho mortalidade, com OR 0,56 (0,33–0,95), $p=0,03$, destacou que o cianoacrilato foi superior às demais técnicas, com menor taxa de óbitos. Acerca do ressangramento, OR 0,39 (0,24–0,62), $p<0,0001$, o cianoacrilato originou menor recorrência hemorrágica comparada às outras terapias, com a oclusão proveniente de sua polimerização. Sobre o grau de lesão hepática, a intervenção foi indiferente, não oferecendo prejuízos perceptíveis ao fígado, tendo OR -0,30 (-0,74–0,13), $p=0,17$. Não houve metanálise dos EA, todavia, mediante leitura, foram verificadas complicações similares nos pacientes. **Conclusão:** O cianoacrilato é seguro para pacientes com varizes gastroesofágicas, oferecendo-os maior sobrevida, sendo uma alternativa à escleroterapia alcoólica e à bandagem elástica.

Palavras-chave: Cianoacrilato. Varizes esofágicas e gástricas. Endoscopia.

ABSTRACT

Introduction: Gastroesophageal varices in cirrhotic patients may rupture if portal pressure exceeds 12 mmHg, causing severe bleeding. Therefore, aiming at hemostasis, endoscopy combined with cyanoacrylate injection, sclerotherapy with alcohol components or elastic ligation is used. **Objective:** To evaluate the efficacy of cyanoacrylate injection compared to other endoscopic methods for the treatment of gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. **Methodology:** This is a systematic review with meta-analysis, following the Cochrane handbook, CRD42020204840. The bibliographic search was performed in PubMed, CENTRAL, MEDLINE, SciELO and Lilacs. The search for articles was performed by two independent reviewers, including randomized clinical trials, without restrictions on year or language. In the selected studies, patients aged 18-80 years with upper gastrointestinal bleeding (secondary to variceal rupture) were divided into intervention groups (IG) using cyanoacrylate injection and control groups (CG) using other endoscopic methods. Studies without randomization, case reports, case series and duplicate studies were excluded. The outcomes were: mortality, rebleeding, interference in the degree of liver injury and adverse effects (AE). The risk of bias was analyzed using the Cochrane RoB2 tool. A meta-analysis was performed on the outcomes: mortality, rebleeding and interference in the degree of liver injury. **Results:** The literature search identified 957 articles, however, only 4 were eligible for analysis, totaling 248 patients in IG and 236 in CG. The risk of bias was high risk only in detection bias and low or moderate risk in the others. The mortality outcome, with OR 0.56 (0.33–0.95), $p=0.03$, highlighted that cyanoacrylate was superior to the other techniques, with a lower death rate. Regarding rebleeding, OR 0.39 (0.24–0.62), $p<0.0001$, cyanoacrylate caused less hemorrhagic recurrence compared to other therapies, with occlusion resulting from its polymerization. Regarding the degree of liver injury, the intervention was indifferent, offering no noticeable damage to the liver, with OR -0.30 (-0.74–0.13), $p=0.17$. There was no meta-analysis of AE, however, upon reading, similar complications were found in patients. **Conclusion:** Cyanoacrylate is safe for patients with gastroesophageal varices, offering them longer survival, being an alternative to alcohol sclerotherapy and elastic bandage.

Keywords: Cyanoacrylate. Esophageal and Gastric Varices. Endoscopy.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	6
2.	OBJETIVO	8
3.	REVISÃO DE LITERATURA	9
4.	METODOLOGIA	14
4.1	Desenho de estudo	14
4.2	Critério de elegibilidade e amostra a ser estudada	14
4.2.1	Tipo de estudo	14
4.2.2	Tipos de participantes	14
4.2.3	Tipo de intervenção	14
4.2.4	Tipos de desfechos mensurados	14
4.3	Métodos de busca para identificação dos estudos	14
4.4	Coleta e análise de dados	15
4.4.1	Seleção dos estudos	15
4.4.2	Extração dos dados	15
4.5	Variáveis	16
4.6	Avaliação do Risco de viés	16
5.	RESULTADOS	18
6.	DISCUSSÃO	32
7.	CONCLUSÃO	36
8.	REFERÊNCIAS	37
	APÊNDICE 1 - CRONOGRAMA DO PRESENTE TRABALHO	40
	APÊNDICE 2 - ORÇAMENTO DO PRESENTE TRABALHO	41

1. INTRODUÇÃO

A cirrose corresponde ao estágio final de degradação do fígado, em que o parênquima hepático está fibrosado na totalidade de sua superfície. Assim, diante desse quadro fibroso, tem-se o estreitamento do capilar sinusoidal e, por consequência, é desenvolvida a hipertensão portal^{1,2}. Esse aumento da pressão na veia porta repercute no refluxo venoso responsável pela origem das varizes gastroesofágicas. É importante salientar que, as varizes esofágicas são mais frequentes do que as gástricas, que tem uma prevalência em torno de 20% dos casos^{1,2}.

O quadro cirrótico tende a apresentar sintomas quando descompensado e, por isso, não possui uma prevalência específica entre homens e mulheres, contudo, é bastante incidente na faixa etária dos 40 aos 60 anos^{1,3,4}. Configuram-se como principais fatores de riscos o alcoolismo e doenças hepáticas, como as hepatites. As varizes gastroesofágicas, um dos sintomas da hipertensão portal, originam-se a partir de uma pressão superior à 5 mmHg na veia porta e têm elevadas chances de rompimento uma vez que a pressão ultrapasse 12 mmHg^{1,3,4}. No entanto, a ruptura das varizes gástricas gera uma hemorragia mais significativa quando comparada a das esofágicas, com altas taxas de mortalidade associadas^{1,3,4}.

Nesse contexto, é imprescindível intervir, de modo a minimizar as consequências desse sangramento, através de métodos endoscópicos. A escleroterapia por injeção endoscópica de componentes alcoólicos é um procedimento no qual tais compostos são injetados diretamente no interior das varizes ou em proximidades delas. Com essa aplicação, tem-se a indução de lesão endotelial e consequente trombose das varizes, resultando na esclerose, portanto, resolvendo a variz¹. No caso da ligadura elástica endoscópica, não se usa substâncias esclerosantes, o elástico utilizado envolve toda a variz e, em seguida, tem-se oclusão por trombose. Assim, o tecido varicoso necrosa, deixando uma úlcera superficial na mucosa¹.

O cianoacrilato é um monômero que rapidamente polimeriza quando entra em contato com íons hidroxilas presentes em ambientes aquosos¹. As ligações duplas presentes no monômero tornam-se ligações simples, fazendo com que elas se liguem em enormes, abandonando o formato líquido e adquirindo uma textura plástica acrílica

bastante resistente¹. Então, o cianoacrilato é uma espécie de “cola” que pode ser injetada diretamente dentro da variz, polimerizando e, com isso, obstrui o lúmen da variz, estabilizando o sangramento varicoso¹.

Uma revisão da Cochrane avaliou a eficácia da Injeção endoscópica de cola de cianoacrilato versus outros procedimentos endoscópicos para sangramento agudo de varizes gástricas em pessoas com hipertensão portal, porém foi publicado em 2015 e uma atualização ainda não foi conduzida⁵. Outras revisões, publicadas recentemente, trazem maior número de artigos incluídos, contudo apresentam restrições de idiomas ou avaliou apenas o desfecho mortalidade⁶. Sendo necessário, uma revisão mais abrangente, incluindo outros desfechos clínicos importantes como, taxa de ressangramento e efeitos adversos da intervenção. Sabe-se também, que uma vez ratificada a fonte de sangramento de varizes gastroesofágicas, deve-se intervir com métodos endoscópicos. Todavia, há poucos estudos, que de fato, verifiquem a eficácia do cianoacrilato em relação aos demais métodos de manejo do quadro de rompimento varicoso.

Dessa forma, considerando a taxa de ressangramento, a mortalidade e os efeitos adversos, no tratamento de sangramento agudo de varizes gastroesofágicas em pacientes cirróticos, este estudo objetiva avaliar a eficácia da escleroterapia com cianoacrilato versus os mecanismos endoscópicos: a ligadura elástica endoscópica e da escleroterapia com compostos alcoólicos, de modo a aprimorar os conhecimentos em torno dessas intervenções para que possa ser feito o melhor manejo do paciente cirrótico.

2. OBJETIVO

Avaliar a eficácia entre a injeção de cianoacrilato comparado aos outros procedimentos endoscópicos para o tratamento de varizes gastroesofágicas hemorrágicas em pacientes cirróticos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A cirrose é uma doença mais prevalente em homens entre 45 e 64 anos, sendo a terceira causa de morte entre a população masculina dessa faixa etária, no mundo⁷. Essa patologia refere-se à última etapa do dano hepático causado por diversas patologias hepáticas, em que ocorre a fibrose parenquimatosa^{8,9}. É indispensável ressaltar que existem níveis de fibrose de 1-4, sendo o estágio 4 classificado como cirrose e, com isso, tem elevadas chances de morbimortalidade¹⁰. Esse excesso de fibrose, produzida pelas células de Ito modificadas, é responsável por reduzir o calibre e extinguir as fenestrações dos capilares sinusóides, aumentando a pressão nos vasos sanguíneos².

Assim, a partir da propagação dos níveis pressóricos, tem-se a elevação da pressão da veia porta (acima de 5 mmHg), originando a hipertensão portal². Diante disso, muitos são os sintomas manifestados pelos pacientes, como icterícia, ascite, “cabeça de medusa” (circulação periumbilical colateral superficial), encefalopatia hepática e varizes gastroesofágicas².

Dentre os fatores de riscos, pode-se citar o alcoolismo, a esteatoepatite hepática não alcoólica e a hepatite B ou C (principalmente na África e na Ásia)⁷. No Brasil, o excessivo consumo de bebidas alcoólicas é a principal causa de cirrose. Existem fatores que predispõe o paciente à evolução mais acelerada para o quadro cirrótico, sendo eles a idade avançada, a população masculina e indivíduos com problemas de saúde, em destaque os pacientes co-infectados com HIV e hepatite C¹⁰.

Para fins diagnósticos da cirrose, a biópsia hepática é o padrão ouro, sendo muito usado a fim de esclarecer a etiologia da fibrose hepática, diante de uma clínica inconclusiva, mas não é eficaz na estratificação do estágio de fibrose⁷. É fundamental destacar que existem outros exames não invasivos, porém que têm baixa sensibilidade e especificidade para análise da fibrose hepática, a exemplo da ultrassonografia (USG)⁷.

A USG tem baixo uso diagnóstico não identificando com clareza a fibrose e, com isso, o diagnóstico de cirrose é dificultado¹⁰. No entanto, esse exame é excelente para

avaliar as complicações da cirrose, como: ascite, esplenomegalia, circulação colateral, hipertensão portal¹⁰. A elastografia transiente hepática é também um método não invasivo que avalia o grau de rigidez do fígado através da velocidade de propagação de ondas emitidas por um transdutor¹⁰. Os sinais sugestivos de cirrose com sintomas como icterícia, eritema palmar, ascite, circulação colateral, ginecomastia em homens, telangiectasia, são mais prevalentes em pacientes descompensados⁷. Marcadores hepáticos, AST e ALT, são utilizados principalmente, quando estão excedendo 5 vezes o limite superior, para estimar o estágio de fibrose¹⁰.

As varizes gastroesofágicas dependendo de sua localização podem ser de dois tipos, de acordo com a classificação de Sarin: GOV 1 (extensão das varizes esofágicas por 2 a 5 cm abaixo da transição gastroesofágica pela pequena curvatura do estômago), GOV2 (prolongamento das varizes esofágicas para o fundo gástrico)^{9,11}. No caso das varizes gástricas isoladas, são estratificadas em IGV1 (localizadas no fundo gástrico próximo à cárdia) e IGV2 (varizes presentes em qualquer local do estômago)^{9,11}.

É crucial mencionar que a escala de Child Pugh (Quadro 1) é utilizada para estratificação de risco de pacientes cirróticos que precisam ser submetidos à cirurgia de descompressão portal⁸. Mas, atualmente, tem sido bastante utilizada para análise prognóstica de pacientes com cirrose⁸. Assim, pacientes classificados como Child B e C tem muito mais probabilidade de desenvolver varizes gastroesofágicas, quando comparados com os indivíduos que são Child A, já que tendem a ser situações mais graves⁸.

Quadro 1 – Pontuação de Child-Turcotte-Pugh (CTP)			
	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina	1-2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Albumina	>3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	<2,8 g/dl
Tempo de protrombina acima do controle	1-4 seg	4-6 seg	>6 seg
Classe A 5-6 pontos; Classe B 7-9 pontos; Classe C 10-15 pontos			
Fonte: Adaptado de Wiklund (2004) ¹²			

Essas varizes desenvolvem-se quando a pressão na veia porta assume valores acima de 10 mmHg¹. Entretanto, uma vez que os valores pressóricos da veia porta ultrapasse 12 mmHg, tende-se a ter o sangramento dessas varizes². O rompimento das varizes tem íntima relação não só com os níveis pressóricos no interior da variz, mas também com a tensão na parede, o diâmetro da variz e o grau de lesão hepática². É imprescindível salientar que as varizes esofágicas (VE) ocorrem em cerca de 80% dos casos, porém, uma vez rompida, a hemorragia das varizes gástricas (VG) é mais intensa².

A endoscopia necessita ser realizada em até quinze horas, visto que altas taxas de mortalidade se relacionam com o atraso desse procedimento¹³. É imprescindível a execução desse exame, porque diversos são os tratamentos endoscópicos visando o controle do sangramento das varizes gastroesofágicas, dentre: a ligadura elástica, a escleroterapia e o uso de cianoacrilato.

A ligadura elástica juntamente com betabloqueadores não seletivos são a primeira linha de intervenção diante de varizes hemorrágicas rompidas^{1,14}. Nesse procedimento, o elástico utilizado garroteia a variz e, com isso, tem-se a ocorrência da trombose, obliterando o vaso e impedindo o ressangramento. Assim, sem a devida vascularização, tem-se a necrose do tecido varicoso, resultando em uma úlcera na superfície^{1,14}. Esse procedimento precisa ser repetido a cada 2-4 semanas até que as varizes desapareçam^{1,14}. Além disso, em relação às complicações, elas tendem a

ocorrer no período em que o tecido está necrosando, sendo exemplos: ulcerações (que podem perfurar), dor e sangramento^{1,14}.

A ligadura possui grande eficácia com baixas taxas de ressangramento e pode ser utilizado da medida profilática a fim de prevenir o sangramento da variz¹⁴. Nessa intervenção podem ser colocados apenas 1 elástico ou inúmeros elásticos, sendo que este mostrou melhores resultados em relação ao desconforto do paciente e duração da colocação da ligadura⁸. Todavia, o uso dessa ligaduras multi-bandas é mais custoso quando comparado à ligadura única⁸.

A escleroterapia é um método endoscópico mais usado diante da ineficácia da ligadura elástica^{8,14}. Nesse sentido, o conteúdo esclerosante, que pode ser preparado com álcool (proponolol ou nadolol), é administrado no interior da variz e, a partir disso, tem-se uma reação química que resulta em uma fibrose do lúmen, ocluindo o vaso perfurado⁸. Para a realização da terapia esclerosante é necessário de avaliar alguns parâmetros a exemplo da substância utilizada, bem como o volume e o intervalo de aplicações⁸. Esse procedimento tende a ser repetido a cada 1-2 semanas até a total vedação do vaso⁸.

Embora muito utilizada, a escleroterapia possui efeitos adversos importantes para os pacientes, como: dor retroesternal, disfagia transitória, febre, ulcerações superficiais^{8,15}. Mais tardiamente, essas pessoas podem apresentar estenoses, ulcerações profundas, úlceras perfurantes, motilidade distúrbios e disseminação esclerosante, sendo essas ulcerações possíveis fontes de sangramento¹⁵.

O cianoacrilato é uma substância líquida que, uma vez em contato com eletrólito em meio aquoso, polimeriza adquirindo consistência plástica acrílica extremamente firme¹. Assim, com seu mecanismo de aderência, o cianoacrilato é colocado dentro das varizes, de modo a promover a hemostasia, vedando o lúmen da variz¹. Após a injeção, a agulha precisa ser removida o mais rápido possível para não ficar fixado ao tecido¹.

Além disso, o cianoacrilato é geralmente usado com o lipidol, na proporção de 1:1, podendo ser reinserido até que o vaso seja difícil de ser palpado pelo cateter ou pela

pinça de biópsia¹. Existem estudos relatando que o cianoacrilato oferece uma baixa probabilidade de ressangramento da variz e, conseqüentemente, de mortalidade do paciente¹³. Porém, seu uso é mais eficaz se tratando do manejo de varizes gástricas¹³. No que tange às complicações pós uso de cianoacrilato, pode-se citar febre, úlcera na mucosa gástrica e bacteremia, sendo essas leves e presentes em menos de 30% dos pacientes¹⁵. Porém, as reações mais graves e raras são relacionadas à embolização (AVC, TEP, infarto esplênico e embolização da veia porta) e ao ressangramento de variz¹⁵. Esses mecanismos de controle hemorrágico são indispensáveis, de modo a interromper o sangramento, evitando uma grave hipovolemia e falência múltipla de órgãos diante de uma má perfusão¹¹.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, seguindo as instruções fornecidas no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention¹⁶, e está registrado no banco de dados PROSPERO (CRD42020204840). A busca de artigos foi realizada de março de 2024 a abril de 2024.

4.2 Critério de elegibilidade e amostra a ser estudada

4.2.1 Tipo de estudo

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, sem restrições do ano de publicação ou idioma. E foram excluídos os ensaios quasi-randomizados, relato de caso, série de caso e os estudos duplicados.

4.2.2 Tipos de participantes

Pacientes cirróticos entre 18 e 80 anos que tiveram hemorragia gastrointestinal superior devido ao rompimento das varizes esofágicas.

4.2.3 Tipo de intervenção

Foram incluídos estudos que realizaram no grupo experimental a injeção endoscópica de cola de cianoacrilato, isoladamente ou combinada com drogas vasoativas. E como tratamento controle outras intervenções endoscópicas, como a ligadura elástica endoscópica e escleroterapia com compostos alcoólicos, isoladamente ou combinada com drogas vasoativas.

4.2.4 Tipos de desfechos mensurados

Foram incluídos estudos que avaliam mortalidade, taxa de ressangramento (número de pessoas nas quais a intervenção não foi capaz de prevenir o ressangramento em curto prazo) e efeitos adversos.

4.3 Métodos de busca para identificação dos estudos

Foram utilizadas as bases de dados eletrônicas como Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Web of Science. A busca ativa foi realizada através das referências dos artigos recuperados em busca de estudos, incluindo artigos de revisão sobre o tema. E contato com especialistas para solicitar informações sobre artigos não publicados.

Os seguintes termos de pesquisa foram utilizados para identificar ensaios clínicos elegíveis nas bases de dados e registros eletrônicos: endoscopic surgical procedures; endoscopy; surgical endoscopy; endoscopy, surgical; surgical procedure, endoscopic; ligation; ligature; band ligation; cyanoacrylates; N-butyl-2-cyanoacrylate injection; butyl cyanoacrylate injection; sclerotherapy; polidocanol; sclerosing solutions; sclerotherapy injections; fibrosis; cirrhosis; bleeding; hemorrhage; rebleeding. Os operadores booleanos utilizados foram “cyanoacrylates” OR “ligature” OR “band ligation” AND “cirrhosis” AND “variceal bleeding”.

A pergunta da pesquisa foi baseada na estratégia PICO, na qual “P”: pacientes cirróticos entre 18 e 80 anos; “I”: injeção endoscópica de cianoacrilato; “C”: outras intervenções endoscópicas; “O”: tratamento de varizes gastroesofágicas hemorrágicas.

4.4 Coleta e análise de dados

4.4.1 Seleção dos estudos

Dois revisores (NQS e AQL) realizaram a seleção de estudos por meio da avaliação os títulos e resumos dos estudos identificados com base nos critérios de elegibilidade. Qualquer divergência de opinião foi resolvida consultando um terceiro revisor (CAB) chegando a um consenso entre os três. Os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade tiveram seus textos completos revisados para posterior avaliação.

4.4.2 Extração dos dados

Os dados foram extraídos através de uma ficha de extração padronizada, por dois revisores (NQS e AQL), independentes, após a leitura dos artigos selecionados

incluindo o nome do autor, ano de publicação, tipo de estudo e país. Foram extraídos também: número de participantes dos grupos de intervenção e controle, número de participantes com dados faltantes e duração do acompanhamento; idade média (ou mediana) dos grupos; gravidade do sangramento; estágio de comprometimento hepático; características da intervenção e do controle (tipo, dose, duração da terapia, modo de administração, doses adicionais e outros relatos que sejam necessários); foram registrados dados sobre número óbitos, ressangramento e efeitos adversos, se houve perda no acompanhamento, registro da análise por intenção de tratar, se a avaliação dos desfechos foi cega e se houve descrição do cálculo de tamanho amostral.

4.5 Variáveis

As variáveis analisadas são divididas em dependentes - taxa de ressangramento, mortalidade, complicações, hemostasia inicial e erradicação de varizes – e independentes - tipo de intervenção (Injeção endoscópica de cola de cianoacrilato comparado a outras intervenções).

4.6 Avaliação do Risco de viés

A avaliação do risco de viés nesses estudos foi avaliada objetivamente por dois revisores trabalhando de forma independente, através da ferramenta de risco de viés “Cochrane Risk of Bias”, utilizando o software Review Manager 5.4.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada por meio da geração de sequência aleatória (viés de seleção), ocultação da alocação (viés de seleção), cegamento de participantes e profissionais (viés de performance), Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção), desfechos incompletos (viés de atrito), relato de desfecho seletivo (viés de relato) e outras fontes de viés. O risco de viés foi classificado como “baixo risco”, “incerto” ou “alto risco”¹⁷.

Foram registrado os riscos relativos (RR) com intervalos de confiança (IC) de 95%, as medidas absolutas de efeito calculando a redução absoluta do risco, o número necessário para tratar para um resultado benéfico adicional (NNTB) e o número necessário para tratar para um resultado prejudicial adicional (NNTH) sempre que os resultados foram estatisticamente significativos. Para dados contínuos, calculamos a diferença média (MD) com IC95%.

Para avaliar a variabilidade nos resultados do estudo (heterogeneidade), foi utilizado a estatística entre os resultados de diferentes ensaios, verificando a estatística do teste (Q de Cochrane), com significância definida como valor $P < 0,1$. Também calculamos a inconsistência com um I^2 de 50% considerado como alta heterogeneidade, e quando acima de 50%, não será possível portanto gerar metanálise.

5. RESULTADOS

O presente estudo obteve como resultado inicial 957 artigos, sendo 875 artigos encontrados na base de dados do PubMed, 55 no MEDLINE, 15 no CENTRAL, 10 no Lilacs e 2 no ScieLO. Assim, eliminando as 91 duplicatas, a estratégia de pesquisa gerou 866 ocorrências após a remoção das duplicatas. Dessa forma, excluindo os 300 estudos observacionais e não randomizados, as 299 revisões sistemáticas, os 174 relatos de caso, as 5 séries de casos, são elegíveis 88 ensaios clínicos randomizados para análise de título e resumo. Na leitura de título e resumo, foram excluídos: 50 artigos que abordam outras intervenções, 25 que utilizam as intervenções de modo profilático, 5 não incluem o cianoacrilato na análise apenas as outras técnicas endoscópicas, 1 estudo inclui pacientes com varizes não derivadas da cirrose, 1 com pacientes com cirrose, porém, sem varizes associadas e 2 são estudos realizados em crianças. Nesse sentido, usando os critérios de inclusão e exclusão, tem-se somente 4 estudos incluídos nesta revisão sistemática.

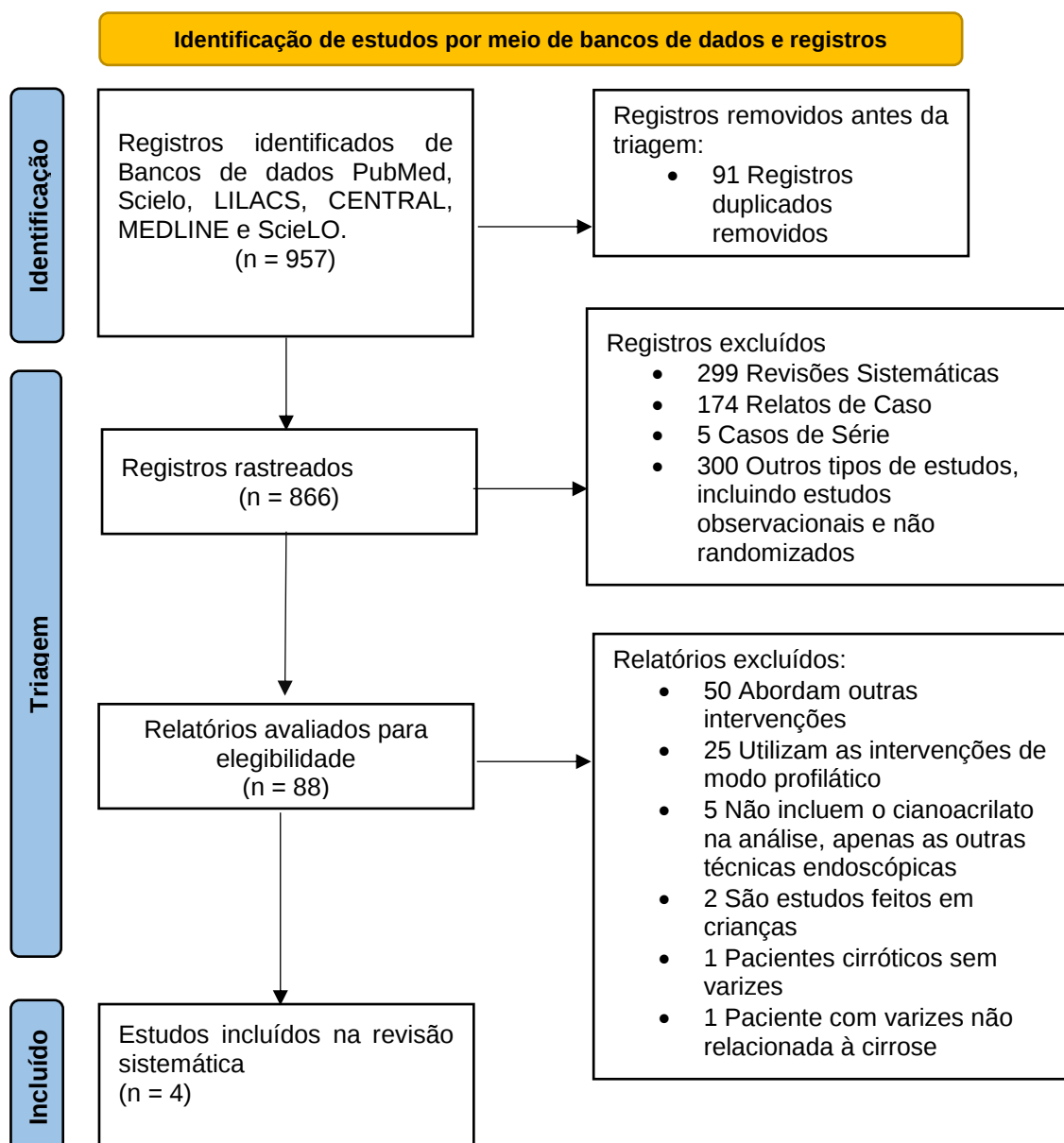


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos.

O artigo Mohamed A. Elsebaey et. Al., publicado em 2019 após 1 ano e oito meses, no Egito, compara o uso da escleroterapia versus o N-Butil-2 Cianoacrilato. Nesse estudo, 113 pacientes tiveram a intenção de tratar, com idade média de 56,84 anos, sendo que após a randomização, o grupo controle ficou com 56 pessoas e o intervenção 57, sem pacientes com dados ausentes. O grau de lesão hepática desses pacientes foi descrito também com a escala de Child-Pugh. No grupo controle, são 13 pacientes Child A, 23 Child B e 20 Child C, comparado com 15 pacientes Child A, 24 Child B e 18 Child C, no grupo intervenção. Apesar das diferentes intervenções

utilizadas, os dois grupos não apresentaram relato de perda de segmento de pacientes e foram acompanhados durante 6 semanas¹⁸.

Em ambos os grupos não houve registro sobre a mensuração da gravidade do sangramento, porém, tem-se o conhecimento de que antes da endoscopia, todos os pacientes cuja hemoglobina estivesse abaixo de 8 g/dl, receberam transfusão sanguínea. Em relação à endoscopia, o grupo controle usou tal exame para administrar o oleato de etanolamina, de 3 a 9 ml, a cada sessão. Dessa forma, essa substância esclerosante foi introduzida na variz, proporcionando a obliteração do vaso, sem registro de doses adicionais usadas. Das 56 pessoas presentes no grupo controle, 11 morreram sem informações complementares sobre as causas das mortes. Tendo isso em vista, apenas 45 pacientes sobreviveram e somente, sendo fundamental destacar que 15 indivíduos manifestaram ressangramento da variz. No que tange aos efeitos adversos, pode-se citar dor retroesternal (12), disfagia (9), febre (4) e peritonite bacteriana espontânea (3), totalizando 28 pacientes com essas complicações¹⁸.

No grupo intervenção, foi aplicado 0,5 a 1 ml de N-Butil-2 Cianoacrilato em ampola, sendo essa substância diluída com 0,8 ml de lipiodol. Em seguida, 1 a 2 ml de água destilada foi infundida para limpar o cianoacrilato remanescente do espaço morto do cateter e, depois disso, a agulha era retirada. Contudo, caso o sangramento persistisse, uma segunda ampola seria administrada de mesma maneira, visando o controle hemorrágico. Dos 57 pacientes, 7 faleceram, sem descrição da etiologia da morte. Outrossim, 11 pacientes apresentaram ressangramento de variz, enquanto 16 manifestaram efeitos adversos ao N-Butil-2 Cianoacrilato, a exemplo de dor retroesternal (6), disfagia (4), febre (4) e peritonite bacteriana espontânea (2). Nesse estudo tanto a descrição do cálculo do tamanho amostral, como o cegamento da avaliação do desfecho estavam ausentes¹⁸.

O artigo Huang Liu-ye et. Al., publicado em 2007 após 6 anos e cinco meses de na China. Esse estudo avaliou o uso da bandagem elástica aliado ao histoacril (outra nomenclatura para N-butil-Cianoacrilato) em tanto no grupo controle, quanto no grupo intervenção, todavia, em tempos diferentes. Foram incluídos 172 pacientes com intenção de tratar, sendo randomizados em grupo controle com 82 integrantes e o

grupo intervenção com 90 pacientes, com idade média de 56 anos. Nos dois grupos foi utilizado cerca de 0,5 a 1,0 ml de histoacril associado à 0.8 ml de lipidol, que foram injetados no interior das varizes. No caso do grupo controle, a bandagem elástica foi aplicada logo após a escleroterapia, contudo, no grupo intervenção, a ligadura foi realizada dois meses depois. É importante ressaltar que em ambos os casos, cerca de seis bandagens foram usadas, sem registros de doses adicionais utilizadas. Para análise de lesão hepática, o estudo apresenta a média do escore de Child-Pugh, assim, no grupo controle, temos uma média de 7.63 ± 1.62 e, no intervenção, 7.26 ± 1.83 . Além disso, não houve perda de segmento, efeitos adversos ou óbito de pacientes, em quaisquer uma das equipes. No entanto, foi relatada a ocorrência 17 episódios de ressangramento no grupo controle e 7 no grupo intervenção. Não houve também descrição do cálculo do tamanho amostral ou cegamento na avaliação dos desfechos¹⁹.

Quadro 2 – Descrição dos estudos

Autor, ano	Intervenção	Controle	Doses adicionais	Follow up
Mohamed A. Elsebaey et. Al., 2019	N-Butil-2 Cianoacrilato n=57 Dose: 0,5 a 1 ml Administração: N-butil-2-cianoacrilato ampola (0.5 ml) diluída com 0.8 ml de lipiodol. Foram injetadas usando Pentax videoendoscopia e uma agulha de calibre 23 para injeção, sendo imediatamente procedida de 1 a 2 ml de água destilada para eliminar o cianoacrilato remanescente do espaço morto do cateter e injetar no interior da variz enquanto a agulha é retraída	Escleroterapia n=56 Dose: 3 a 9 ml Administração: Escleroterapia com injeção intravaricosa (usando 5% de etanolamina oleato)	GI: Se o sangramento persistir após a primeira injeção, uma segunda ampola seria utilizada da mesma maneira GC: Sem registro	GI: 6 semanas GC: 6 semanas
Huang Liu-ye et. Al., 2007	Histoacril e bandagem elástica n=90 Dose: 0.5-1.0 ml de Histoacril com 0.8 ml de Lipidol e 6 bandagens foram utilizadas na endoscopia. Administração: 0.5-1.0 ml de Histoacril com 0.8 ml de Lipidol foram injetados no interior das varizes e, dois meses depois da embolização, os sítios de ligadura foram confirmados com a endoscopia. Assim, a ligadura foi realizada mediante endoscopia	Histoacril e bandagem elástica n=82 Dose: 0.5-1.0 ml de Histoacril com 0.8 ml de Lipidol e 6 bandagens foram utilizadas na endoscopia. Administração: 0.5-1.0 ml de Histoacril com 0.8 ml de Lipidol foram injetados no interior das varizes e, em seguida, os sítios de ligadura foram confirmados com a endoscopia. Assim, a ligadura foi realizada mediante endoscopia	GI: sem registro GC: Sem registro	GI: Sem registro GC: Sem registro

GC: Grupo Controle; GI: Grupo Intervenção; OCA: Octil Cianoacrilato.

Quadro 2 – Descrição dos estudos

Autor, ano	Intervenção	Controle	Doses adicionais	Follow up
Pen-Chung Tan et. Al., 2006	N-Butil-2-Cianoacrilato n=49 Dose: 0.5 ml de cianoacrilato com 0.5 ml de Lipiodol Administração: Injeção intravaricosa de N-butil-2-cianoacrilato, usando a Olympus XQ-20 fibra endoscópica ou XQ-230 vídeoendoscópio e uma agulha descartável de calibre 23. Cada dose contém 0.5 ml de cianoacrilato e 0.5 ml Lipiodol. Não mais do que 6 doses foi utilizada em cada sessão. O sítio de sangramento era o primeiro local a ser injetado, em seguida, as varizes proeminentes adjacentes	Ligadura elástica n=48 Dose: 10 ligaduras Administração: Ligadura foi performeda usando a Olympus XQ-20 fibra endoscópica ou XQ-230 vídeo endoscópio e ligadores: Sumi tomo e pneumoactive. Foram usadas 10 bandagens no máximo em cada sessão. O sítio de sangramento era o primeiro local ligado, em seguida, as varizes proeminentes adjacentes	GI: Sem registro GC: Sem registro	GI: 3 a 4 semanas GC: 3 a 4 semanas
Chun Qing Zhang et. Al., 2008	2-Octil Cianoacrilato (2-OCA) n=52 Dose: 8,7 ml de 2-OCA Administração: Guiada por fluoroscopia, injetou-se o 2-OCA continuamente e de modo gradual até que as varizes e as veias próximas estivessem totalmente preenchidas com o 1-OCA	Ligadura endoscópica n=50 Dose: Mais de 4 a 6 ligaduras Administração: aparelho utilizado – ligador de multibandagem e videoendoscópio. A ligadura iniciou na junção gastroesofágica com bandagens subsequentes aplicadas seguindo direção cefálica com 3 a 5 cm de distância	GI: sem registro GC: sem registro	GI: 24 meses GC: 25 meses

GC: Grupo Controle; GI: Grupo Intervenção; OCA: Octil Cianoacrilato.

O estudo produzido por Pen-Chung Tan et. Al., em 2006 publicado na China após 5 anos e onze meses. Nessa publicação, foram selecionados 113 pacientes com intenção de tratar, os quais foram randomizados em grupo controle, com 48 pacientes, e o grupo intervenção, com 49 pacientes. Além disso, a idade média dessa população foi de 61,56 anos, não tendo registros de indivíduos sem informações presentes. Todos os pacientes incluídos têm lesão hepática, assim, para se estratificar a sua gravidade, a escala de Child-Pugh foi aplicada. Nesse contexto, no grupo controle, 12 pacientes são Child A, 25 Child B e 11 Child C. No grupo intervenção, 13 pessoas são classificadas em Child A, 26 em Child B e 10 em Child C. Todavia, não há informações sobre gravidade de sangramento nesses indivíduos. Ambos os grupos foram acompanhados durante 3 a 4 semanas e os 2 tiveram, cada um, dois pacientes com perda de segmento nesse período²⁰.

De início, no grupo controle foram aplicadas cerca de 10 ligaduras elásticas por sessão, sem registros de doses adicionais necessárias. Nesse ínterim, o foco de sangramento foi o primeiro local a ser ligado, e, em sequência, as varizes adjacentes também foram ligadas, sendo necessário após a aplicação, o uso de inibidores de bomba de prótons. Somado a isso, 33 óbitos foram notificados nesse grupo, tendo como principais causas: falência hepática (18), sepse (7), hemorragias (4), ruptura de tumor (3) e acidente vascular cerebral (1). Em relação ao ressangramento, 21 pacientes tiveram tal ocorrência e 11 pacientes apresentaram efeitos adversos. Como exemplo dessas complicações, tem-se: febre e leucocitose (7), pneumonia (1), peritonite bacteriana espontânea (1), infecção do trato urinário (1), sepse (1)²⁰.

Tratando-se do grupo intervenção com 0,5 ml de N-Butil-2 Cianoacrilato e 0,5 ml de lipiodol, foram usadas até 6 doses dessas substâncias, sem extra doses notificadas. Nessa população, 27 pacientes morreram, tendo como etiologias de óbito: falência hepática (16), hemorragias (5), sepse (4) e ruptura de tumor (2). Dos 49 pacientes, 11 tiveram ressangramento de variz e, nesses casos, para correção, foi utilizado o mesmo método endoscópico prévio. Além disso, um total de 11 indivíduos apresentaram efeitos adversos, como: febre e leucocitose (7), peritonite bacteriana espontânea (1), infecção do trato urinário (1), sepse (1), trombose de veia porta (1). Nesse estudo, a descrição do cálculo do tamanho amostral estava presente, contudo, não houve cegamento para avaliação de desfecho²⁰.

Quadro 3 – Descrição dos desfechos

Autores	Nº de óbitos - intervenção	Nº de óbitos - controle	Ressangramento - intervenção	Ressangramento - controle	Efeitos adversos - Intervenção	Efeitos adversos - controle
Mohamed A. Elsebaey et. Al., 2019	9/57	11/56	11/57	15/56	16/57	28/56
Huang Liu-ye et. Al., 2007	0/90	0/82	7/90	17/82	0/90	0/82
Pen-Chung Tan et. Al., 2006	27/49	33/48	11/49	21/48	11/49	11/48
Chun Qing Zhang et. Al., 2008	7/52	14/50	5/52	15/50	49/52	20/50

No artigo Chun Qing Zhang et. Al., publicado em 2008 na China, foram incluídos 116 pacientes com intenção de tratar, em que foram acompanhados durante 3 anos e seis meses. Esses participantes foram randomizados em dois grupos: o grupo controle, 50 pacientes, e o grupo intervenção, 52 pacientes, mas sem identificações de pacientes com dados faltantes. A idade média dos participantes é 55,6 anos e são indivíduos com variados graus de lesão hepática, seguindo a classificação de Child-Pugh. Assim, no grupo controle, estão presentes 11 pacientes classificados como Child A, 14 Child B e 25 Child C, no grupo intervenção, tem-se 10 indivíduos Child A, 25 Child B e 17 Child C²¹.

O método endoscópico utilizado no grupo controle foi a ligadura elástica endoscópica, em que mais de 6 ligaduras foram aplicadas nas varizes a cada sessão, sem registros de aplicações adicionais. Desse modo, tem-se que a primeira ligadura foi colocada a partir da transição gastroesofágica onde a primeira ligadura foi inserida e as demais no sentido cefálica 3-5 cm de distância. Esses pacientes do grupo controle foram acompanhados por um período de 25 meses, tendo apenas 3/50 pacientes tiveram perda de segmento. Além disso, 14 pacientes dessa população vieram a óbito, dentre as causas, destacam-se: sangramento das varizes (9), falência hepática (3), acidente vascular cerebral (1) e sepse (1). Ainda convém ressaltar que, dos 36 pacientes sobreviventes, 15 deles apresentaram ressangramento da variz, enquanto 28

manifestaram efeitos adversos, como: ascite (19), febre (8), dor abdominal (4), sangramento de úlcera (3), peritonite bacteriana espontânea (1), sepse (1)²¹.

Em contrapartida, no grupo intervenção, foi usado o 2-Octil Cianoacrilato (2-OCA), cerca de 8,7 ml por aplicação nas veias gástrica esquerda, gástrica posterior ou curta. Essa injeção foi guiada pela fluoroscopia, inserindo o 2-OCA até que os vasos estivessem completamente ocupados por essa substância, não foi notificada o uso de doses adicionais dessa substância. No período de 24 meses de acompanhamento, somente 4/52 pacientes tiveram perda de segmento, e 7/52 pacientes faleceram. Nesse sentido, as principais causas de óbitos forma: sangramento das varizes (2), falência hepática (2), acidente vascular cerebral (1), peritonite (1) e sepse (1). Com o uso do 2-OCA, 45/52 pacientes seguiram acompanhados, destes, 5/52 pessoas as varizes sangraram novamente. Em relação aos efeitos adversos, 49/52 pacientes manifestaram complicações como, ascite (22), febre (21), dor abdominal (14), sangramento de úlcera (3), peritonite bacteriana espontânea (2), sepse (2), trombose de veia porta (1) e sangramento abdominal (1). Nesse estudo não houve descrição do cálculo do tamanho amostral e nem cegamento de avaliação do desfecho²¹.

RISCO DE VIÉS

Julgamos que nenhum dos estudos incluídos tinha baixo risco de viés em todos os domínios (Figura 2). Avaliamos um estudo como tendo baixo risco de viés em 3 domínios (Huang Liu-ye et. Al.¹⁹); um estudo considerado de baixo risco de viés em 4 domínios (Mohamed A. Elsebaey et. Al.¹⁸); um estudo considerado de baixo risco de viés em 5 domínios (Pen-Chung Tan et. Al.²⁰); um estudo considerado de baixo risco de viés em 6 domínios (Chun Qing Zhang et. Al.²¹). Julgamos que dois estudos tiveram um risco de viés pouco claro em 1 domínio (Mohamed A. Elsebaey et. Al.¹⁸, Pen-Chung Tan et. Al.²⁰); um estudo considerado de risco de viés pouco claro em 2 domínios (Huang Liu-ye et. Al.¹⁹). Ainda analisamos que dois estudos tiveram alto risco de viés em 2 domínios (Mohamed A. Elsebaey et. Al.¹⁸, Huang Liu-ye et. Al.¹⁹); dois estudos considerados de alto risco de viés em 1 domínio (Pen-Chung Tan et. Al.²⁰, Chun Qing Zhang et. Al.²¹). Avaliamos os estudos incluídos tanto em nível de estudo quanto em nível de endpoint individualmente: cegamento de avaliação de resultados e dados de resultados incompletos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Elsebaey 2019	+	?	+	-	+	+	-
Liu-ye 2007	?	?	+	-	+	+	-
Tan 2006	+	?	+	-	+	+	+
Zhang 2008	+	+	+	-	+	+	+

Figura 2 – Sumário do risco de viés.

No domínio viés de seleção, três estudos realizaram corretamente a randomização (Mohamed A. Elsebaey et. Al.¹⁸, Pen-Chung Tan et. Al.²⁰, Chun Qing Zhang et. Al.²¹). Contudo, levando em consideração a alocação e a randomização, apenas 1 estudo descreveu corretamente o método de randomização utilizado (Chun Qing Zhang et. Al.²¹), assim, foi informado que a randomização com sigilo de alocação foi feita a partir de envelopes selados, opacos e numerados de acordo com a tabela de números de randomização gerada no Excel. Além disso, relatou-se que esse processo foi realizado por um pesquisador que não estava envolvido no estudo e os pacientes incluídos foram extraídos de dois hospitais. O viés de performance mostrou-se com baixo risco, tendo em vista o mecanismo adequado de garantia mascaramento dos participantes para que não soubessem em que grupo estão alocados. Todos os artigos apresentaram alto risco de viés de detecção, diante da ausência de cegamento para avaliação dos desfechos. No viés de atrito, todos os artigos apresentaram baixo risco, diante da presença da intenção de tratar, apesar da perda de segmento em dois

estudos (Pen-Chung Tan et. Al.²⁰, Chun Qing Zhang et. Al.²¹). Os estudos apresentaram baixo risco de viés de relatos, isso porque todos os desfechos foram abordados.

Dessa maneira, como outros vieses, inclui-se a descrição do cálculo do tamanho amostral, que apenas dois estudos (Pen-Chung Tan et. Al.²⁰, Chun Qing Zhang et. Al.²¹) descreveram-no. Em Pen-Chung Tan et. Al.²⁰, o tamanho da amostra foi baseado em uma taxa de ressangramento assumido em 15% para o grupo controle e 40% para o grupo intervenção. Dessa forma, o tamanho da amostra proposto foi de 47 por grupo calculado pelo MedCalc. Já no artigo Chun Qing Zhang et. Al.²¹, o tamanho da amostra foi calculado com base nos estudos anteriores. Assim, este ensaio foi projetado para detectar 25%, com diferença com nível de 0,05 e poder estatístico de 80% com o uso de um teste bilateral. Logo, pelo menos 46 pacientes foram necessários para cada grupo. (Figura 3).

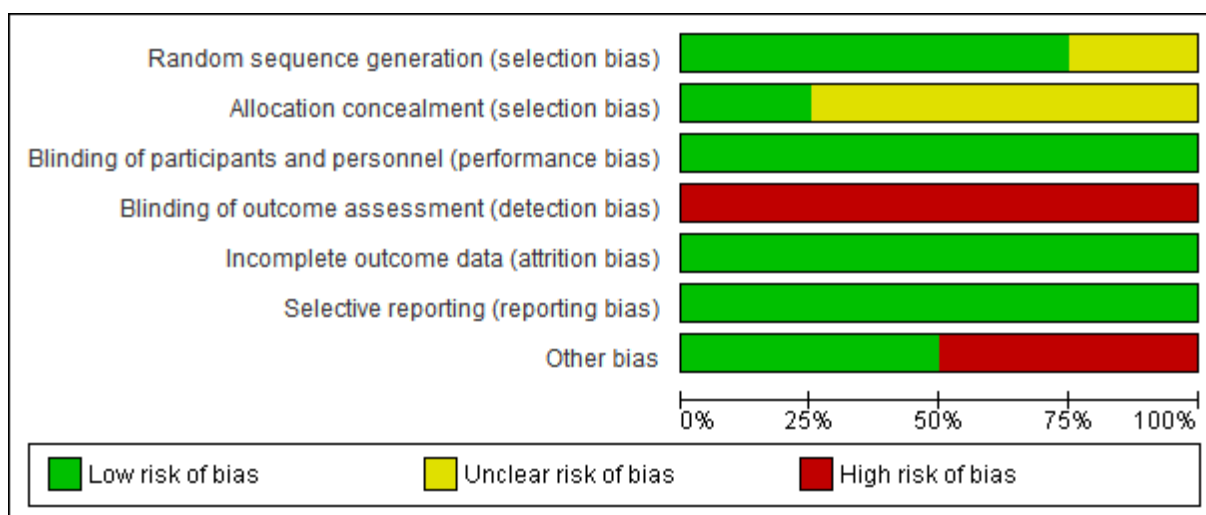


Figura 3 – Gráfico do risco de viés.

MORTALIDADE

Ao avaliarmos o desfecho mortalidade, identificamos que o grupo experimental, o qual utilizou cianoacrilato tem Odds Ratio 0,56 IC95% (0,33 – 0,95) χ^2 0,83 df=2 (p=0,03). Dessa forma, é evidente que essa intervenção se configura como um fator protetivo, reduzindo as taxas de mortalidade nos pacientes com varizes gastroesofágicas hemorrágicas. (Figura 4).

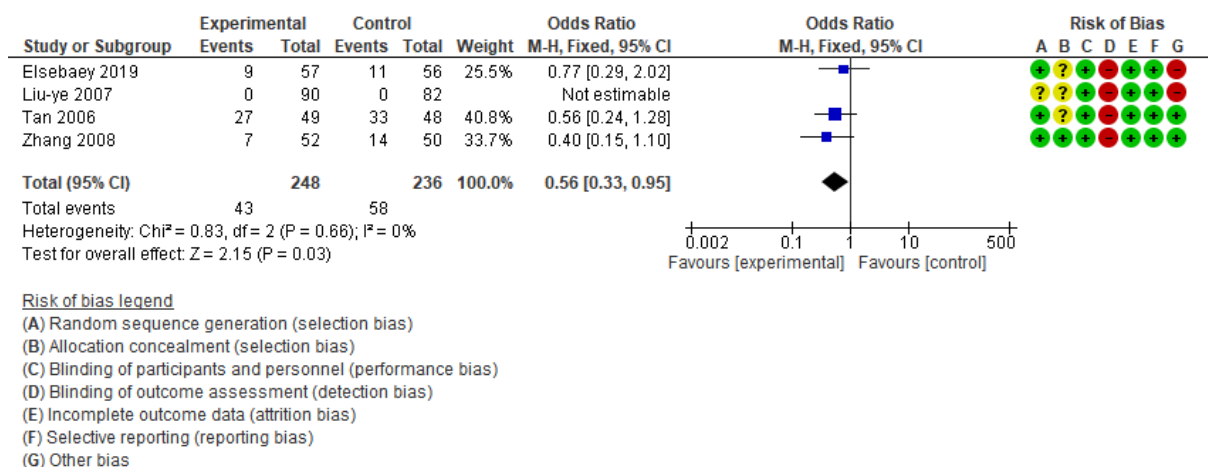


Figura 4 - Forest plot de comparação: 1 Nova Comparação, Resultado: 1.1 Mortalidade.

Na análise do gráfico de funil, verifica-se a homogeneidade entre os estudos, em relação ao desfecho mortalidade. (Figura 5).

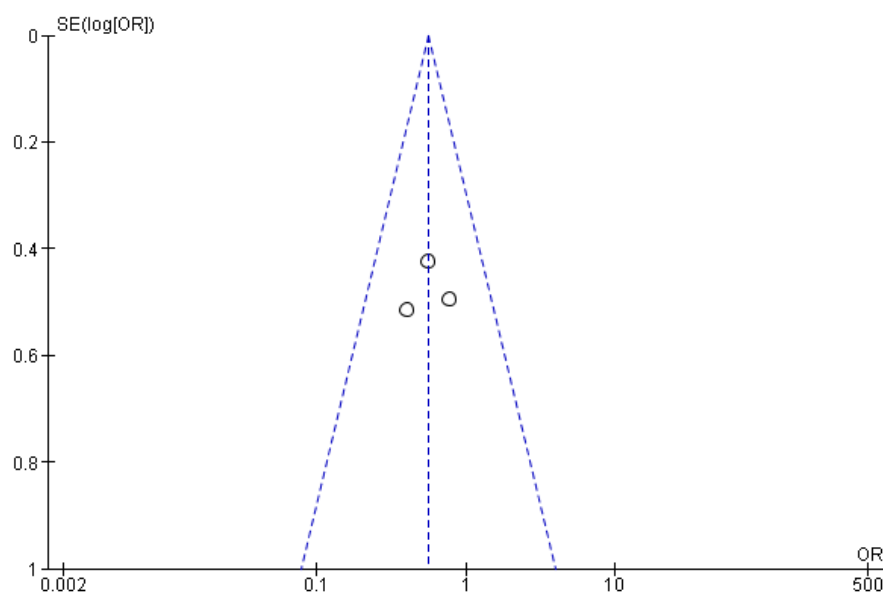


Figura 5 – Gráfico de funil de comparação: 1 Nova Comparação, Resultado: 1.1 Mortalidade.

RESSANGRAMENTO

Na observação sobre o desfecho ressangramento, identificamos que o grupo experimental, o qual utilizou cianoacrilato tem Odds Ratio 0,39 IC95% (0,24 – 0,62) χ^2 2,12 $df=3$ ($p<0,0001$). Nesse contexto, é notório que o uso dessa terapia reduz intensamente a probabilidade de ressangramento das varizes, gerando uma maior segurança aos pacientes. (Figura 6).

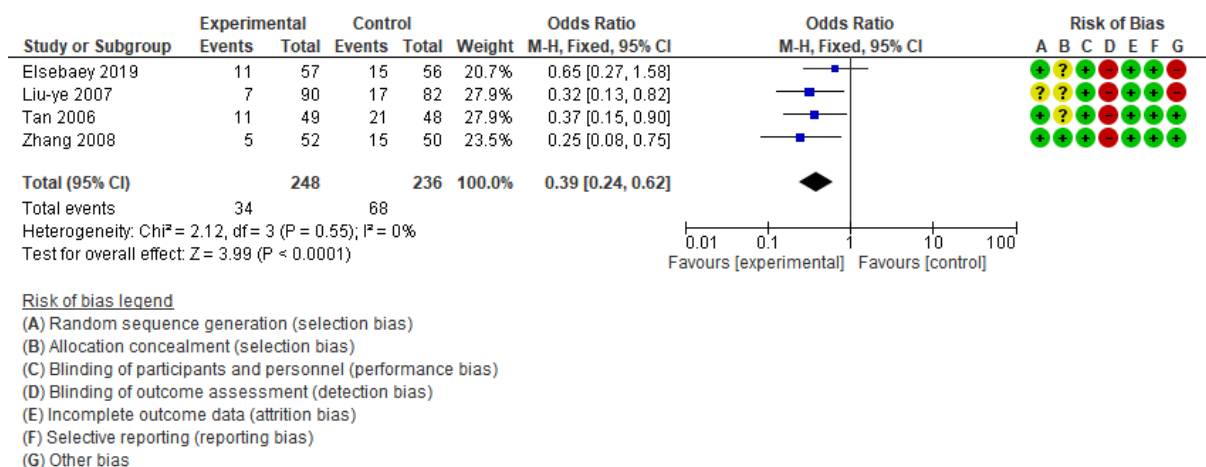


Figura 6 - Forest plot de comparação: 1 Nova Comparação, Resultado: 1.2 Ressangramento.

No gráfico de funil, fica clara a semelhança entre os artigos na análise do desfecho de ressangramento dos pacientes. (Figura 7).

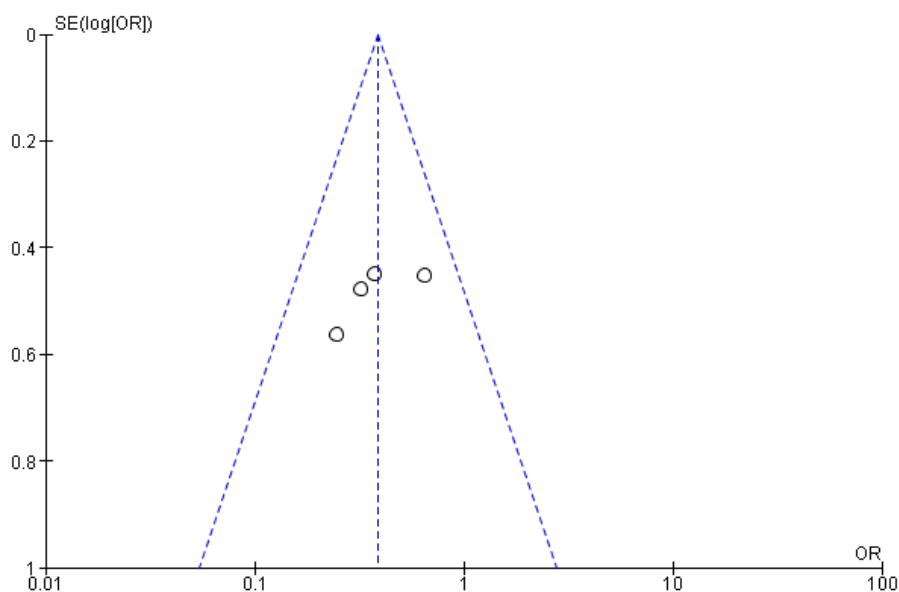


Figura 7 - Gráfico de funil de comparação: 1 Nova Comparação, Resultado: 1.2 Ressangramento.

GRAVIDADE DE LESÃO HEPÁTICA

Ao investigar sobre o desfecho gravidade de lesão hepática (tendo como base a escala de Child-Pugh), o uso do cianoacrilato configurou-se indiferente para pacientes cirróticos com Odds Ratio -0,30 IC95% (-0,74 - 0,13) χ^2 0,22 $df=1$ ($p=0,17$). (Figura 8).

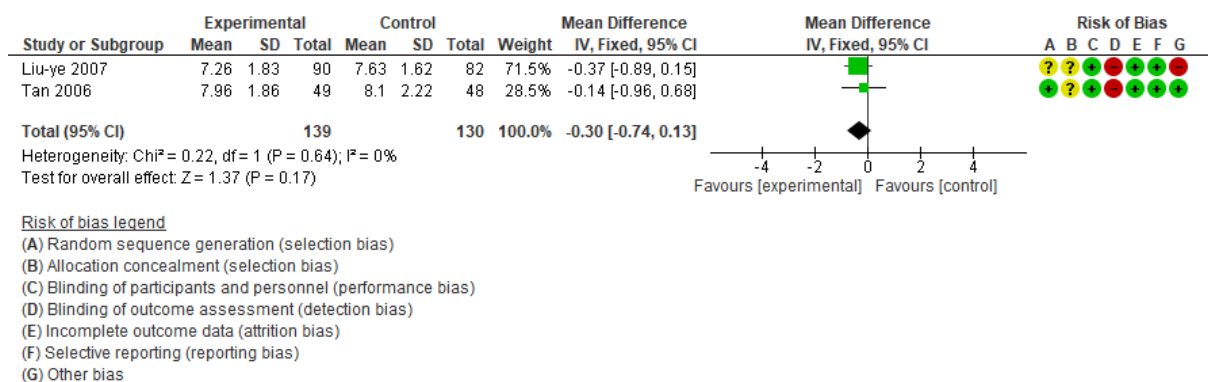


Figura 8 - Forest plot de comparação: 1 Nova Comparação, Resultado: 1.4 Child Pugh.

EFEITOS ADVERSOS

Não estimamos a metanálise do desfecho efeitos adversos devido à alta heterogeneidade [χ^2 30.09, $df=2$ ($p<0,00001$); $I^2=93\%$].

6. DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática incluiu quatro ensaios clínicos randomizados, os quais foram analisados utilizando metanálise. Assim, foram verificados quatro desfechos: a mortalidade, o ressangramento, a influência no grau de lesão hepática e os efeitos adversos apresentados pelos pacientes. Nesse sentido, o uso do cianoacrilato foi superior aos demais métodos endoscópicos (escleroterapia e bandagem elástica) em relação aos desfechos mencionados para o tratamento de varizes gastroesofágicas hemorrágicas em pacientes com cirrose.

No domínio da mortalidade, os estudos mostraram-se homogêneos e concisos, corroborando com a evidência de que a injeção de cianoacrilato é superior quando comparada à escleroterapia e à ligadura elástica. É crucial ressaltar que a literatura existente traz uma limitação ao uso do cianoacrilato, devido à possível ocorrência de uma embolização, caso essa substância já polimerizada alcance a circulação sistêmica^{22,23}. No entanto, há um consenso entre os estudos incluídos que, embora haja a probabilidade dessa complicação acontecer, ela é bastante pequena e nenhum estudo relatou tal ocorrência.

Chun Qing Zhang et. Al. descrevem o uso de estratégias no grupo intervenção visando a minimização do risco de ocorrência do embolismo sistêmico, como a realização de uma angiografia antes do procedimento. Esse exame, de acordo com os autores, é imprescindível para uma avaliação das varizes quanto ao seu volume, tamanho, velocidades de fluxo sanguíneo e sua drenagem. Assim, com base nessas informações é viável a determinação do volume de cianoacrilato a ser usado, bem como a velocidade de infusão, uma vez que a quantidade excessiva dessa substância e a sua colocação veloz estão diretamente relacionadas à embolização sistêmica no paciente²². A bibliografia pré-existente sustenta essa conclusão de que, portanto, para um adequado efeito terapêutico, a injeção do cianoacrilato precisa ser lenta e contínua para que ao entrar em contato com o sangue, a substância se polimerize no local correto, obliterando totalmente o vaso²².

Algumas das etiologias de mortalidade citadas pelos estudos foram: febre, sepse, pneumonia, peritonite bacteriana espontânea, infecção do trato urinário e trombose

de veia cava. Em vista disso, fica evidente que as mortalidades não tiveram relação com a intervenção utilizada e, sim, com a vulnerabilidade dos pacientes de contrair infecções diante da instabilidade imunológica²³.

No que tange ao ressangramento, de modo similar, pacientes que utilizaram o cianoacrilato apresentaram uma menor taxa de ressangramento em relação aos demais. Esse resultado tem vínculo com a obliteração total da variz que o cianoacrilato proporciona ao entrar em contato com o sangue^{22,24}. Em Mohamed A. Elsebaey et. Al. o alcance da hemostasia inicial de forma significativa com o cianoacrilato comparada à escleroterapia, na qual as taxas de ressangramento presentes foram correlacionadas às ulcerações desenvolvidas mediante o contato com o oleato de etanolamina (substância utilizada na escleroterapia). Tais ulcerações, de acordo com a literatura, são repercussões usuais escleroterapia alcoólica, sendo justificativas do abandono do uso desta terapia, pois pioram o sangramento⁹.

Convém salientar que, a literatura relata uma maior eficácia do cianoacrilato no tratamento das varizes gástricas do que nas esofágicas²⁴. Contudo, em Chun Qing Zhang et. Al., a hemostasia foi demonstrada nos dois locais de ocorrência de varizes, tendo em vista a oclusão não só dos vasos varicosos, bem como dos seus “afluentes” (vasos para-esofágicos, varizes submucosas, plexo adventício da cárdia e do fundo gástrico). O grupo controle, em contrapartida, o qual utilizou a bandagem elástica apresentou mais ressangramento, uma vez que a ligadura possui repercussão apenas nas camadas da mucosa e submucosa das varizes^{24,25}.

Logo, a tração gerada pode ser insuficiente para interromper o sangramento desse vaso varicoso, a literatura reforça isso, afirmando que um maior número de bandagens aplicadas, auxilia na oclusão da variz, minimizando as chances de ressangramento dentro de 6 meses²⁵. Sob outro viés, alguns estudos, como Huang Liu-ye et. Al., apresentaram dados de menor ressangramento no grupo intervenção, possivelmente associado ao uso do N-butil-2-cianoacrilato. Isso porque, a Associação Americana de Gastroenterologia elucida que o cianoacrilato no formato “butil” polimeriza mais rapidamente, evitando o sangramento da variz²².

No âmbito científico, é sustentado que a neoplasia hepática contribui para a descompensação da cirrose e, conseqüentemente, aumento da pressão nas varizes, corroborando para seu sangramento²³. Assim, a Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado defende que pacientes com câncer são grupos de risco para a ocorrência do ressangramento das varizes, independentemente do método utilizado na intervenção inicial²³. Por essa razão, Pen-Chung Tan et. Al. apresentam maior taxa de ressangramento total (considerando grupos controle e intervenção) dos 4 artigos analisados, cerca de 33%, uma vez que o estudo é feito em pessoas com carcinoma hepatocelular.

Ademais, pacientes com varizes gastroesofágicas têm uma lesão hepática de base, esta que pode ser classificada de acordo com sua gravidade em Child A, B ou C. Dessa maneira, a metanálise do desfecho da lesão hepática demonstrou que o uso do cianoacrilato se mostra indiferente à progressão do acometimento hepático. Isso evidencia que o dano hepático não evolui mediante o uso das técnicas supracitadas, embora possa repercutir no prognóstico do paciente no pós-operatório dos tratamentos endoscópicos, mesmo estes sendo bem executados²⁶. Em Mohamed A. Elsebaey et. Al., por exemplo, foi verificado que a gravidade de lesão hepática teve impacto direto causando os óbitos dos pacientes, uma vez que a maioria dos indivíduos falecidos eram categorizados como Child C.

Além disso, a literatura elucida que a interferência da dimensão do acometimento hepático está presente na probabilidade de ressangramento e não diretamente na escolha do tratamento inicial²⁴. Não havendo, portanto, relatos de efeitos no fígado provenientes desses métodos endoscópicos utilizados no manejo de varizes rompidas. Assim, cabe a realização de mais pesquisas, diante da escassez de informações sobre as possíveis conseqüências hepáticas oriundas diretamente dos tratamentos endoscópicos das varizes gastroesofágicas sangrantes, para de fato utilizar a opção mais segura para cada paciente.

No âmbito dos efeitos adversos, houve uma heterogeneidade entre os estudos desta revisão, não sendo possível gerar a metanálise desse desfecho. No entanto, apesar disso, existem relatos de efeitos similares entre os grupos intervenção e controle. Nesse contexto, algumas complicações semelhantes foram: dor retroesternal,

disfagia, febre e peritonite bacteriana espontânea (PBE). À vista disso, a ocorrência de muitas complicações com viés infeccioso, como a peritonite bacteriana espontânea, é sustentada pela literatura, a qual notifica que infecção é um dos principais fatores de risco para mortalidade desses pacientes²⁴. Dessa maneira, o novo consenso sobre manejo de hipertensão portal (BAVENO VII) determinou que a profilaxia primária com antibióticos é essencial para pacientes que apresentaram hemorragia gastrointestinal, pacientes Child C e com alto risco de desenvolver PBE²⁷.

Dessa forma, esse efeito adverso é decorrente de um estado de infecção prévia do paciente, não havendo, portanto, relatos de infecções decorrentes diretamente dos métodos endoscópicos mencionados. Sendo, então, imprescindível excluir a existência de infecções nos pacientes cirróticos hospitalizados através de exames como paracentese diagnóstica do líquido ascítico, hemo e urocultura, bem como raio-x de tórax, de modo a reduzir as chances de repercussões deletérias nos pacientes após a endoscopia por falta de uma adequada investigação minuciosa^{24,27}.

O presente estudo teve como limitações a pequena quantidade de artigos incluídos na revisão, totalizando somente 248 pacientes nos grupos intervenção e 236 nos grupos controle. Além disso, a heterogeneidade dos estudos no desfecho efeitos adversos, limitou a realização da metanálise para esse resultado. Apesar disso, para os demais desfechos, os estudos apresentaram boa qualidade, viabilizando a metanálise.

Então, o cianoacrilato proporciona mais benefícios para os desfechos de mortalidade e de ressangramento, sendo indiferente para o avanço da lesão hepática de base. No entanto, é fundamental a realização de mais pesquisas acerca do cianoacrilato, bandagem elástica e escleroterapia com componentes alcoólicos para uma melhor compreensão das consequências hepáticas que eles podem causar para uma promoção à saúde mais completa aos pacientes.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática destaca um maior benefício do cianoacrilato comparado à bandagem elástica e à escleroterapia alcoólica, proporcionando menos mortalidade e ressangramento nos pacientes com cirrose, sendo indiferente à progressão de lesão hepática. Contudo, não foi possível verificar o impacto da intervenção gerando efeitos adversos, tendo a necessidade de mais pesquisas para avaliar tal desfecho.

Embora tenha sido evidenciada essa superioridade nos estudos analisados, é primordial que se tenha cautela no uso mediante a realização de exames no pré-operatório. Com isso, seja incluída uma adequada antibioticoprofilaxia no manejo dos pacientes, bem como, seja determinado o volume correto de cianoacrilato para ser injetado no interior das varizes gastroesofágicas na velocidade ideal. Dessa maneira, ter-se-á uma segura alternativa no tratamento dos vasos varicosos dos pacientes com cirrose.

8. REFERÊNCIAS

1. Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol*. 2018; 24(1): 20–42.
2. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7312–24.
3. Chirapongsathorn S, Manatsathit W, Farrell A, Suksamai A. Safety and efficacy of endoscopic cyanoacrylate injection in the management of gastric varices: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021; 5(9): 1047–55.
4. Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell À. Management of Gastric Varices. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12(6): 919–28.
5. Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2015; 2015(5): 1–66.
6. Chevallier O, Guillen K, Comby PO, et al. Safety, efficacy, and outcomes of n-butyl cyanoacrylate glue injection through the endoscopic or radiologic route for variceal gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(11): 2–21.
7. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021; 398(10308):1359–76.
8. Marušić M, Klemenčić A, Perić RT, Hauser G. Gastroesophageal variceal bleeding - an overview of current treatment options. 2018.
9. Luo X, Hernández-Gea V. Update on the management of gastric varices. *Liver International*. 2022;42(6):1250–8.
10. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: diagnosis and management. *Am Fam Physicians*. 2019; 100(12): 760–70.
11. Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022; 54(11): 1094–120.
12. Wiklund RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med*. 2004; 32(4 SUPPL.): 106–15.
13. Zanetto A, Garcia-Tsao G. Management of acute variceal hemorrhage. *F1000Res*. 2019; 8(966): 1–9.
14. Liu B, Li G. Progress in endoscopic and interventional treatment of esophagogastric variceal bleeding. *Dis Markers*. 2022; 2022: 2–6.

15. Prata Martins F, Pereira de Macedo E, Andrade de Paulo G, Shigueo Nakao F, Celso Ardengh J, Paulo Ferrari A. Endoscopic follow-up of cyanoacrylate obliteration of gastric varices. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46(1): 81 – 84.
16. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Online)*. 2011; 343(7829): 2–9.
17. Pedrosa Viegas de Carvalho AI, Silva VI, José Grande III A. Medicina baseada em evidências Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane [Internet]. 2013. Available from: <https://docs.bvsalud.org/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>.
18. Elsebaey MA, Tawfik MA, Ezzat S, Selim A, Elashry H, Abd-Elsalam S. Endoscopic injection sclerotherapy versus N-Butyl-2 Cyanoacrylate injection in the management of actively bleeding esophageal varices: A randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19(1): 2–7.
19. Huang L-Y, Jun C, Wu C-R, Liu Y-X. Embolization combined with endoscopic variceal ligation for the treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with cirrhosis [Internet]. 2007. Available from: <http://journals.lww.com/cmj>.
20. Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology*. 2006; 43(4): 690–7.
21. Zhang CQ, Liu FL, Liang B, et al. A modified percutaneous transhepatic variceal embolization with 2-octyl cyanoacrylate versus endoscopic ligation in esophageal variceal bleeding management: Randomized controlled trial. *Dig Dis Sci*. 2008; 53(8): 2258–67.
22. Henry Z, Patel K, Patton H, Saad W. AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 19(6): 1098-1107.
23. Lee EW, Eghtesad B, Garcia-Tsao G, et al. AASLD Practice Guidance on the use of TIPS, variceal embolization, and retrograde transvenous obliteration in the management of variceal hemorrhage. *Hepatology* 2024; 79(1): 224–50.
24. Jakab SS, Garcia-Tsao G. Evaluation and Management of Esophageal and Gastric Varices in Patients with Cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2020; 24(3): 335–50.
25. Jung JH, Jo JH, Kim SE, et al. Minimal and Maximal Extent of Band Ligation for Acute Variceal Bleeding during the First Endoscopic Session. *Gut Liver*. 2022; 16(1): 101–10.
26. Abraldes JG, Caraceni P, Ghabril M, Garcia-Tsao G. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023; 21(8): 2100–9.

27. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022; 76(4): 959–74.

APÊNDICE 2 - ORÇAMENTO DO PRESENTE TRABALHO

Item	Valor unitário	Quantidade	Valor total
Computador	R\$ 2583,49	1 computador	R\$ 2583,49
Internet	R\$ 120,00	18 meses	R\$ 2160,00
Compra de artigos	R\$ 150,00	10	R\$ 1500,00
HD externo	R\$ 317,50	1	R\$ 317,50
Valor total			R\$ 6560,99