

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRIDA DE
VITÓRIA - EMESCAM

GUILHERME RODRIGUES FONSECA

GUSTAVO RIGIL SEGRINI GOMES

JOÃO VICTOR BAZÍLIO BECCALLI

BIBLIOTECA - EMESCAM

CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

VITÓRIA

2016

GUILHERME RODRIGUES FONSECA

GUSTAVO RIGIL SEGRINI GOMES

JOÃO VICTOR BAZÍLIO BECCALLI

CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

BIBLIOTECA - EMESCAM

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Izabelle Venturini Signorelli

VITÓRIA

2016

BIBLIOTECA - EMESCAM

GUILHERME RODRIGUES FONSECA

GUSTAVO RIGIL SEGRINI GOMES

JOÃO VICTOR BAZÍLIO BECCALLI

CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 05 de Abril de 20 16.

BANCA EXAMINADORA



Izabelle Venturini Signorelli

Médica do Serviço de Gastroenterologia / Hepatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

Professora da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória



Fabiano Quarto Martins

Professor do Departamento de Clínica Médica / Gastroenterologia

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória



Paulo Afonso Nascimento Castelo

Diretor Clínico do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

VITÓRIA

2016

Dedicamos nosso Trabalho de Conclusão de Curso primeiramente a Deus por nos dar equilíbrio espiritual, aos nossos pacientes pela aprendizagem diária, aos nossos mestres pela fonte de conhecimento e aos nossos familiares pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus por nos dar força e paciência nas horas difíceis para superar os obstáculos. Aos nossos pais, fonte de admiração, que nos inspiram todos os dias. Aos nossos irmãos pela amizade incontestável. Às nossas companheiras pelas horas que não estivemos presentes. À professora orientadora Dra. Izabelle por confiar, e nos auxiliar na conclusão dessa revisão em meio a tantas responsabilidades.

RESUMO

A cirrose hepática é uma causa frequente de mortalidade tanto nos países desenvolvidos quanto nos subdesenvolvidos. A hipertensão portal, presente no paciente cirrótico, é uma anormalidade hemodinâmica associada às complicações mais graves da cirrose. Entre elas, a formação de varizes esofagogástricas é a primeira consequência clinicamente relevante e junto com a ascite e a encefalopatia hepática, são as complicações que definem a doença hepática crônica avançada. A hemorragia digestiva alta varicosa é uma complicação grave, com incidência de 12% ao ano para o primeiro episódio e 60% para a recorrência do sangramento em 1 ano, com mortalidade de 10 a 20% em seis semanas. Nas últimas décadas houve evolução significativa no manejo e na preconização de medidas profiláticas primárias e secundárias, no entanto, dada a alta mortalidade, em curto prazo, após episódio de sangramento, é imprescindível estabelecer uma rotina de diagnóstico e conduta na hemorragia digestiva alta varicosa. Assim, com o intuito de padronizar o manejo desses pacientes, essa revisão bibliográfica, com base na literatura mais recente a respeito do tema, elabora um protocolo de conduta na hemorragia digestiva alta varicosa a ser utilizado pelo corpo clínico do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória para melhor controle de sangramento, redução de risco de ressangramento e de complicações, como infecção e injúria renal.

Palavras-chave: Cirrose hepática. Hipertensão portal. Varizes Esofagogástricas. Hemorragia digestiva alta varicosa.

ABSTRACT

Liver cirrhosis is a common cause of death both in developed countries and in developing. Portal hypertension, present in cirrhotic patients, is a hemodynamic abnormality associated with severe complications of cirrhosis. Among them, the constitution of esophagogastric varices is the first clinically relevant result and together with the ascites and hepatic encephalopathy are those complications which define the advanced chronic liver disease. The high variceal gastrointestinal bleeding is a serious complication, with an incidence of 12% per annum for the first episode and 60% for recurrence of bleeding at 1 year, with a mortality of 10 to 20% in six weeks. In recent decades there has been significant progress in the management and preconization of primary and secondary preventive measures; however, given the high mortality rate in the short term, after an episode of bleeding, it is imperative to establish a routine diagnosis and management of upper gastrointestinal variceal hemorrhage. Thus, in order to standardize the management of these patients, this literature review, based on the most recent literature on the subject, draw up a protocol of conduct in acute esophagogastric variceal bleeding to be used by the medical staff of the Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória for better control of bleeding, reduction in risk of rebleeding and complications such as infection and kidney injury.

Keywords: Hepatic cirrhosis. Portal hypertension. Esophagogastric varices. acute esophagogastric variceal bleeding.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1. Figura 1.....	42
------------------	----

Quarta

Quarta

Quarta

Quarta

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de Child-Turcotte-Pugh.....	19
Quadro 2 – Classificação do calibre das VEG.....	21
Quadro 3 – Profilaxia primária dos pacientes cirróticos com VEG.....	24
Quadro 4 – Drogas vasoativas na HDAV.....	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Bb – BILIRRUBINA

BBNS – BETABLOQUEADORES NÃO SELETIVOS

BPM – BATIMENTOS POR MINUTO

CHC – CARCINOMA HEPATOCELULAR

CHILD – CHILD-TURCOTTE-PUGH

DHCA – DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA AVANÇADA

EDA – ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

EH – ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

FC – FREQUÊNCIA CARDÍACA

GAVE – ECTASIA VASCULAR ANTRAL GÁSTRICA

GH – GASTROPATIA HIPERTENSIVA

GOV – VARIZES GASTROESOFÁGICAS

HDA – HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

HDAV – HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

HP – HIPERTENSÃO PORTAL

HSCMV – HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA

HVC – VÍRUS DA HEPATITE C

HVPG – GRADIENTE DE PRESSÃO VENOSA HEPÁTICA

INR – INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO

LEVE – LIGADURA ELÁSTICA DE VARIZES ESOFAGOGÁSTRICAS

MELD – MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE

Na – SÓDIO

NH₃ – AMÔNIA

NH₄ – AMÔNIO

NO – ÓXIDO NÍTRICO

PAS – PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

PBE – PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA

PTFE – POLITETRAFLUORETILENO

PTTA – TEMPO DE TROMBOPLASTINA ATIVADA

SHR – SÍNDROME HEPATORRENAL

TAP – TEMPO DE ATIVAÇÃO DA PROTROMBINA

TGF – TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

TIPS – DERIVAÇÃO TRANSJUGULAR INTRA-HEPÁTICA PORTOSSISTÊMICA

VEG – VARIZES ESOFAGOGÁSTRICA(S)

VEGF – FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR

VGI – VARIZES GÁSTRICAS ISOLADAS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 MATERIAL E MÉTODO.....	16
3 OBJETIVO.....	17
4 DESENVOLVIMENTO.....	18
4.1 RASTREAMENTO DE VARIZES ESOFAGOGÁSTRICAS.....	18
4.2 PROFILAXIA PRIMÁRIA DA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA.....	22
4.3 CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA AGUDA.....	26
4.3.1 Abordagem inicial do paciente grave – avaliação global e definição de caso.....	26
4.3.2 Ressuscitação volêmica e uso de hemoderivados.....	27
4.3.3 Terapia farmacológica.....	29
4.3.4 Terapia endoscópica.....	32
4.3.5 Prevenção e tratamento das complicações.....	34
4.3.5.1 Antibioticoprofilaxia e tratamento de infecções.....	34
4.3.5.2 Encefalopatia hepática.....	35
4.3.5.3 Comprometimento renal.....	36
4.3.5.4 Falha terapêutica ao tratamento fármaco-endoscópico.....	38
4.4 PROFILAXIA SECUNDÁRIA E MANEJO DO RESSANGRAMENTO PRECOCE.....	40
4.5 EMPREGO DA DERIVAÇÃO TRANSJUGULAR INTRA-HEPÁTICA PORTOSSISTÊMICA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA AGUDA.....	42
4.6 VARIZES GÁSTRICAS.....	45
5 CONCLUSÃO.....	47
6 REFERÊNCIAS.....	49
7 APÊNDICE A.....	55

1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é uma causa crescente de morbidade e mortalidade nos países mais desenvolvidos, sendo dentre outras causas, a 14^a causa mais comum de morte no mundo e a 4^a na Europa Central. Entre as causas nos países mais desenvolvidos, a infecção pelo vírus da hepatite C (HVC), o abuso de álcool e, cada vez mais, a doença hepática gordurosa não alcoólica são as mais prevalentes, respectivamente. Uma vez que os estágios iniciais da doença são assintomáticos, a real abrangência de pacientes cirróticos é indefinida, se caracterizando provavelmente como uma desordem subdiagnosticada.¹

Histologicamente caracterizado por regeneração nodular difusa com septações fibrosas densas, diferentes mecanismos de injúria hepática direcionam para um processo inflamatório-necrótico e de fibrogênese que deterioram a arquitetura parenquimatosa e vascular hepática, com colapso total da estrutura normal do fígado.¹ Inerente a esse processo patológico, sob a análise de fatores estruturais (fibrose, remodelamento vascular, oclusão vascular, formação nodular) e dinâmicos, há um aumento da resistência ao fluxo sanguíneo portal que evolui para uma condição clínica frequente e severa que é a hipertensão portal (HP). Mais do que uma falência hepática, essa condição é a causa base da maior parte das complicações e mortalidade da doença hepática crônica.^{1,2,3,4}

Nas últimas duas décadas, a melhor compreensão da microcirculação hepática demonstrou a importância do componente dinâmico no agravamento e na perpetuação da síndrome portal hipertensiva.² Disfunção endotelial de leitos vasculares hepáticos e extra-hepáticos é o fator chave de surgimento e piora da HP. Na microcirculação intra-hepática, células endoteliais hipoativas promovem um aumento da resistência intra-hepática, principalmente, pelo declínio da produção de óxido nítrico (NO), o que contribui para o início do aumento da pressão. Uma vez definida a HP, o leito vascular extra-hepático nas circulações sistêmica e esplâncnica é acometido, sendo a vasodilatação arterial e a formação venosa colateral as causas de maior fluxo sanguíneo na veia porta.^{3,4,5} A exacerbação dessa dinâmica vascular contribui com

aproximadamente 30% da resistência intra-hepática na cirrose, sendo o mais importante alvo para futuras terapias.⁶

A descompressão do sistema portal é promovida pela distribuição de mais de 90% do fluxo sanguíneo pelo sistema de veias colaterais até o coração, resultando em remodelamento e aumento do calibre desses vasos, mediados por fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), NO, receptor de VEGF Tipo II e de fatores de crescimento derivados de plaquetas. Um local comum e muito frequente de ocorrência desse processo é a junção gástricoesofágica.^{3,4,6}

A HP é a anormalidade hemodinâmica associada com as complicações mais severas da cirrose, incluindo ascite, encefalopatia hepática (EH), síndrome hepatorenal (SHR), síndrome hepatopulmonar, gastropatia hipertensiva (GH) e varizes esofagogástricas (VEG).^{2,7} A formação de VEG é a primeira consequência clinicamente relevante da HP, sendo a hemorragia digestiva alta varicosa (HDAV) uma consequência frequente entre os pacientes cirróticos e por isso, foco da nossa revisão bibliográfica.¹

É importante a compreensão da cirrose hepática não como uma entidade clínica única, mas como uma doença que pode ser subclassificada em estágios clínicos, com prognósticos distintos, que podem evoluir com taxas de mortalidade em 1 ano de 1 a 57%.¹ De acordo com o Baveno VI, intitulado como "*Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension*" é importante que os centros de pronto-atendimento capacitados no manejo desses pacientes se atentem não só com o manejo de episódios agudos de hemorragia, mas com o conceito de prevenção e intervenção precoce para estabilizar a progressão da doença, com o intuito de evitar ou postergar possíveis descompensações clínicas, principalmente da hemorragia digestiva, considerando o uso de métodos invasivos ou não invasivos no rastreamento e vigilância das VEG.^{1,8}

Apesar da dificuldade na elucidação de ferramentas diagnósticas e de conduta nos tratamentos de HP e suas complicações é importante considerar que a cirrose em

termos clínicos invariavelmente caminha para a morte, a menos que ocorra transplante hepático. A melhor estratégia em meio a tantos desafios do século XXI é a investigação e o controle das VEG além do carcinoma hepatocelular (CHC), para que ocorra diminuição da necessidade de transplante no maior número de pacientes cirróticos.^{1,8,9}

HDAV é uma emergência médica associada com alta mortalidade, que mesmo com redução nas taxas, continua sendo de 10 a 20% em 6 semanas, especialmente nos pacientes cirróticos.⁶ Com o intuito de estabelecer uma rotina padronizada nas condutas médicas, esta revisão bibliográfica preconizará, utilizando as literaturas mais recentes, o manejo mais adequado na HDAV. A proposta dessa revisão de literatura é disponibilizar ao corpo clínico um protocolo de execução e planejamento médico para pacientes com episódio agudo de HDAV tanto no pronto-socorro/unidade de terapia intensiva quanto nas enfermarias do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo (APÊNDICE A – Paginação de 55 a 94, em acordo com formatação específica do setor de controle de protocolos do HSCMV).

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) e Portal Capes (disponível em www.periodicos.capes.gov.br), realizando-se uma busca com os seguintes localizadores "cirrhotic portal hypertension", "variceal bleeding", "variceal hemorrhage" "acute variceal bleeding" "esophageal variceal bleeding", "primary prophylaxis variceal bleeding", "management of variceal bleeding", "transjugular intrahepatic portosystemic shunt" e "gastric variceal bleeding". Dessa busca foram encontrados 26995 artigos sendo selecionados pelos autores 64 artigos internacionais na língua inglesa e 3 de origem brasileira, utilizando como critérios de seleção artigos mais recentes, especialmente dos últimos 12 anos, que discutiam os aspectos clínicos, diagnóstico e manejo da Hemorragia Digestiva Alta varicosa. Entre eles, foi utilizado dados do Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Hemorragia Digestiva Alta Varicosa de 2010 e o Consenso de Baveno VI de 2015, como base da nossa revisão bibliográfica.

3 OBJETIVO

O objetivo do trabalho é propor padronização da rotina de atendimento ao paciente adulto com hemorragia digestiva alta de origem varicosa e disponibilizar um protocolo de conduta e planejamento terapêutico nos setores de pronto-socorro, unidades de terapia intensiva, centro cirúrgico e enfermarias do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória do Espírito Santo.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 RASTREAMENTO DE VARIZES ESOFAGOGÁSTRICAS

A HP é a anormalidade hemodinâmica que surge na presença de doença hepática crônica em estágio avançado.¹⁰ A HDAV é uma das consequências mais catastróficas que podem ocorrer nesses pacientes, sendo que o risco de sangramento e de ressangramento dependem do grau de HP.^{10,11,12} É uma das principais causas de morte nos pacientes cirróticos, particularmente naqueles com descompensação clínica.¹² Entre estes, 60% apresentam VEG no momento do diagnóstico, já nos pacientes cirróticos compensados a presença de varizes à endoscopia é de 30 a 40%.¹³

Dessa forma, é evidente que as VEG ocorrem em praticamente metade dos pacientes cirróticos no momento do diagnóstico de hepatopatia,¹⁴ sendo a frequência ainda maior naqueles pacientes com classificação de Child-Turcotte-Pugh (CHILD) B ou C (Quadro 1). Essa classificação é proposta com base em dados clínicos (ascite e EH) e laboratoriais - níveis de bilirrubina (Bb), albumina e tempo de ativação da protrombina (TAP) com base no *international normalized ratio* (INR) - que correlacionam à clínica, mesmo que aproximadamente, ao grau de HP. Nesse sentido, é utilizada para estratificar risco e sobrevida tanto nos pacientes cirróticos compensados quanto nos descompensados. Outra classificação é o *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) – usado na indicação de transplante hepático – que tem se mostrado capaz de prever o desenvolvimento de descompensação nos pacientes sem varizes e a mortalidade de seis semanas após HDAV.¹⁵

O surgimento de VEG nesses pacientes com doença hepática avançada ocorre na frequência de 7% ao ano^{9,14,15,16} com incidência anual do primeiro episódio de HDAV de aproximadamente 12% (5% para varizes pequenas e 15% para varizes grossas), e com mortalidade em seis semanas de 15 a 20% no primeiro sangramento. Por outro lado, em pacientes que já apresentaram o primeiro episódio de HDAV, as chances de ressangramento são de 60% em um ano^{14,15,17} com mortalidade de até 33% a partir do segundo episódio.¹⁷

Quadro 1 – Classificação de Child-Turcotte-Pugh

Critérios	Pontos ¹		
	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Leve a moderada (Grau 1 ou 2)	Grave (Grau 3 ou 4)
Ascite	Ausente	Leve a moderada	Grande ou refratária a diuréticos
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2 – 3	>3
Tempo de Protrombina (TAP)	<4	4 – 6	>6
INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3

¹Nos critérios de Classificação de Child-Pugh, classe A (5 a 6 pontos) indica doença hepática compensada, classe B (7 a 9 pontos) indica doença moderada e classe C (10 a 15 pontos) indica doença grave.

Reproduzido de: Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices hemorrhage in cirrhosis. New England Journal of Medicine 2010; 362: 823-832.

Naqueles pacientes sem varizes e naqueles com HDAV, o Gradiente de Pressão Venoso Hepático (HVPG) é o melhor método para estratificar risco. Medidas com valores maiores que 5 mmHg indicam HP,^{8,10,15} entretanto, os valores com significado clínico da HP são definidos por gradiente de pressão maior ou igual a 10 mmHg, ou seja, chances maiores de VEG, ascite, EH e CHC.^{8,10,15,17,18} Portanto, pacientes sem HP clinicamente significativa, não apresentam VEG, assim como, baixo risco de desenvolvê-las em cinco anos.⁸ Nos pacientes com HDAV, uma medida de HVPG maior ou igual a 20 mmHg nas primeiras 24 horas da admissão é um importante preditor de prognóstico desfavorável e associa-se a paciente cirrótico CHILD C. Redução desse gradiente pressórico para valores menores ou iguais a 12 mmHg^{14,15,16} ou redução maior que 10% do valor inicial de HVPG após tratamento farmacológico com betabloqueadores garantem riscos menores de sangramento e aumento da sobrevida.⁸

Apesar dos diversos métodos diagnósticos de hepatopatia crônica, para estar em acordo com o objetivo dessa revisão de literatura, é importante definir qual meio é ideal e acessível na prática clínica para se avaliar a real extensão do episódio de HDAV. Dessa maneira, de acordo com o Baveno VI, a endoscopia digestiva alta

(EDA) é o exame diagnóstico de escolha e compatível com a rotina médica, pois é capaz de identificar a presença de varizes esofágicas ou gástricas, com o potencial de reconhecer a presença de fatores de risco para sangramento (varizes grossas, maiores que 5 mm de diâmetro e a presença de sinais vermelhos).^{8,10,15} Associado a esses fatores, a abordagem clínica permite identificar outros fatores de risco reconhecidos, que sinalizam a presença de falência hepática avançada (CHILD B ou C), como: ascite, sangramento prévio, EH ou icterícia nos pacientes descompensados.^{8,10}

É evidente que a EDA compõe um papel imprescindível no diagnóstico e manejo da hemorragia digestiva alta (HDA), particularmente das de origem varicosa, pois é capaz de controlar o sangramento e reduzir os riscos de ressangramento e, por consequência, diminuir a mortalidade. Por isso, EDA precoce está associada à redução no tempo de internação, na possibilidade de novos sangramentos e de cirurgias naqueles pacientes definidos como alto risco. Entretanto, nos pacientes compensados clinicamente e estáveis hemodinamicamente, não há evidência científica que corrobore na redução de mortalidade com EDA precoce.¹¹ Assim, a determinação da causa da HDA é importante definidora do prognóstico dos pacientes cirróticos, já que as HDAV definidas ou prováveis, evoluem com pior curso clínico do que as demais causas de sangramento gastrointestinal (GH, úlceras pépticas gastroduodenais e malformações arteriovenosas).¹¹ Além do mais, hemorragia ativa à endoscopia prediz uma falência de tratamento (hemorragia incontrolável e ressangramento precoce) e mortalidade nos primeiros 5 dias de diagnóstico.¹²

Baseado em algumas evidências, o rastreamento de VEG deveria ser realizado em todos os pacientes cirróticos, independentemente do nível de disfunção hepática. As varizes devem ser classificadas de acordo com a Sociedade Brasileira de Hepatologia, como varizes de fino, médio e grosso calibre (Quadro 2). Sabe-se que a progressão delas de fino a grosso calibre pode variar de 5% a 30% em um ano, sugerindo que o aumento do diâmetro das varizes pode ser mais rápido que o desenvolvimento das mesmas.¹²

Quadro 2 – Classificação do calibre das VEG

Varizes Esofagogástricas	Fino Calibre	Médio Calibre	Grosso Calibre
Milímetros	<3	3 – 5	>5

Adaptado de: Bittencourt PI, Farias AQ, Strauss E, et al. Hemorragia Digestiva Alta Varicosa: Relatório do 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Gastroenterologia Endoscopia Digestiva 2011; 30(2):10-30.

Dessa forma, os indivíduos classificados como CHILD A deveriam estar em vigilância endoscópica a cada 2 a 3 anos. Os pacientes com descompensação clínica recente ou CHILD B/C deveriam realizar EDA anualmente, e os pacientes com varizes de pequeno calibre com doença compensada sem nenhum tipo de profilaxia deveriam ser rastreados a cada 1 a 2 anos, independentemente do grau de severidade da hepatopatia crônica. Sendo considerada uma ferramenta essencial no manejo da HDA, a endoscopia deve ser o método de exame complementar disponível nas primeiras 12 horas de admissão hospitalar para confirmação e diagnóstico diferencial da causa do sangramento, estratificação de risco, controle de hemorragia ativa, e prevenção do primeiro e demais sangramentos nos pacientes cirróticos com varizes esofagianas.^{11,12,13}

Por fim, apesar de indiscutivelmente os pacientes cirróticos necessitarem de uma EDA de urgência para estratificação de risco em um episódio de HDAV, discute-se que muitas vezes com a inevitabilidade de se realizar a ressuscitação hemodinâmica, poderiam ser utilizados outros parâmetros mais prontamente disponíveis para prever estratificação de risco e mortalidade, principalmente no departamento de emergência. Dessa forma, em um estudo retrospectivo, avaliaram fatores clínicos pré-endoscópicos na primeira hora de hospital que se associaram com mortalidade em 6 semanas, são eles: sexo masculino, hipoxemia na admissão, CHC ou outra malignidade, Bb sérica e TAP. Presumivelmente, acredita-se que estratificação de risco precoce pode modificar e guiar a conduta a ser tomada nesses pacientes.¹²

4.2 PROFILAXIA PRIMÁRIA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

Com o intuito de reduzir o risco de sangramento, que pode atingir até 35% em 2 anos nos pacientes cirróticos com VEG,¹⁵ a profilaxia primária no manejo da HDAV deve ser individualizada para cada paciente de acordo com o grau de HP.¹⁹ A prevenção do primeiro episódio de sangramento repercute diretamente na redução da taxa de mortalidade,¹⁹ principalmente quando a pressão portal se reduz 10%^{8,20} do valor basal de HVPG do paciente ou a um valor menor que 12 mmHg.^{8,14,20,21}

Para pacientes que não apresentam VEG, não é recomendada a prevenção com uso de fármacos, já que eles não reduzem o risco de formação de varizes e apresentam mais complicações relacionadas à droga que benefícios.^{8,14,22} Porém, o controle da progressão da doença hepática crônica, por meio de tratamento e interrupção da condição de base (HVC, alcoolismo, obesidade, vírus da hepatite B, acúmulo de íons ferro e cobre), é indispensável para prevenir a formação de varizes e, por conseguinte, um futuro episódio de HDAV.^{8,10} O acompanhamento pode ser realizado com endoscopias seriadas a cada 2 a 3 anos.²³

Os pacientes portadores de VEG de fino calibre e baixo risco para sangramento (sem sinais vermelhos ou ausência de doença hepática grave – CHILD B ou C), o uso de terapia para profilaxia é opcional.^{8,14} Considerando que o tratamento pode ter uma ação benéfica na evolução da doença hepática, nos pacientes em que se opte por não fazer uso de nenhuma terapia devem, pelo menos, realizar um segmento endoscópico a cada 2 anos.¹⁹ Já os pacientes com alto risco de sangramento (sinais vermelhos, CHILD B ou C), devem fazer uso da terapia para evitar o primeiro episódio de sangramento, em virtude do benefício evidenciado nesses pacientes, inclusive naqueles descompensados com ascite refratária.^{8,14,24} Por outro lado, os pacientes com VEG de médio e grosso calibre têm indicação de realização de profilaxia primária devido ao alto risco de HDAV, sejam eles pacientes com doença em estágio avançado ou não.^{8,19,22,23} As opções disponíveis para a profilaxia primária são a farmacológica ou a ligadura elástica de varizes de esôfago (LEVE).

A classe de fármacos de escolha na profilaxia primária de HDAV é a de betabloqueadores não seletivos (BBNS). Eles provocam uma diminuição do débito cardíaco por bloqueio dos receptores adrenérgicos β_1 e, especialmente, vasoconstricção da circulação esplâncnica por meio de inibição do receptor β_2 . Isso resulta em desinibição da atividade α_1 , com conseqüente, redução da pressão portal.^{11,15,16,24}

As evidências sugerem iniciar o tratamento com baixas doses de BBNS (Propranolol 20 mg 2 vezes ao dia ou Nadolol 40 mg 1 vez ao dia), sendo ajustadas a cada 2-3 dias até a dose máxima tolerada pelo paciente ou até que ele apresente uma meta de frequência cardíaca (FC) de 55 batimentos/minuto (bpm), não devendo baixar de 50 batimentos/minuto e pressão arterial sistólica (PAS) mantida maior que 90 mmHg.^{19,10,25} Essas medicações são extensamente utilizadas devido ao baixo custo, à facilidade de administração, além do potencial em prevenir outras complicações como ascite e peritonite bacteriana espontânea (PBE).^{16,26} É importante lembrar que os pacientes em uso dessas drogas podem apresentar efeitos colaterais como bradicardia, fadiga, dispneia, depressão, disfunção sexual, indicando suspensão das mesmas.^{14,26}

Amplamente estudado nos últimos anos, outro BBNS tem se mostrado promissor à profilaxia primária, o carvedilol. Além de possuir tanto uma capacidade antagônica aos receptores β_1 e aos β_2 , ele apresenta uma fraca ação vasodilatadora por uma ligeira atividade adrenérgica devido a um bloqueio α_1 .^{15,27,25,28,29} Dado o seu mecanismo de ação combinada, o carvedilol pode ter maior potencial para a redução da pressão portal que o propranolol ou nadolol.^{8,25} Essa droga tem mostrado efeitos semelhantes aos BBNS, classicamente utilizados, com reduções da HVPG de 8 a 43%.⁸ Introduce-se o tratamento com dose inicial de 6,25 mg 1 vez ao dia, sendo ajustado, semanalmente, até alvo terapêutico de 25 mg/dia e mesmos parâmetros clínicos quando em uso das opções clássicas de BBNS.^{8,25}

Apenas 30% a 40% dos pacientes em uso de BBNS cursam com uma redução da pressão portal de 20% do basal ou abaixo de 12 mmHg. Sendo assim, alternativa efetiva para profilaxia primária é a LEVE, recomendada em pacientes com varizes

de médio e grosso calibre e que não se mostra inferior aos BBNS em termos de mortalidade.^{15,20,22,23,30,31} Quando se opta pela LEVE, o paciente deverá repetir o procedimento a cada 2 a 4 semanas até que as VEG sejam erradicadas.^{10,13,15,23} Após sua resolução, sugere-se realizar seguimento endoscópico com 1 mês, 6 meses, 12 meses e, após a conclusão desse ciclo, anualmente.^{10,16,23}

Quadro 3 – Profilaxia Primária do paciente cirrótico com VEG

Escolha Terapêutica	Dose Inicial	Meta	Duração	Seguimento
Propranolol	20 mg - 2 x/dia	Dose máxima tolerada pelo paciente ou FC próxima a 55 bpm ¹	Indefinida	Certificar que a meta se mantém a cada visita clínica. Sem necessidade de endoscopia
Nadolol	40 mg - 1 x/dia	Dose máxima tolerada pelo paciente ou FC próxima a 55 bpm ¹	Indefinida	Certificar que a meta se mantém a cada visita clínica. Sem necessidade de endoscopia
Carvedilol	6,25 mg - 1 x/dia	Dose máxima tolerada pelo paciente ou FC próxima a 55 bpm ¹	Indefinida	Certificar que a meta se mantém a cada visita clínica. Sem necessidade de endoscopia
LEVE	A cada 2 a 4 semanas	Erradicação das Varizes	Até a erradicação das varizes (Normalmente entre 2 a 4 sessões)	Vigilância endoscópica com 1, 6 e 12 meses e depois a cada 12 meses.

¹O paciente não deve apresentar uma FC inferior a 50 bpm e deve manter PAS mínima de 90 mmHg

Adaptado de: Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 823-832.

É importante salientar que a escolha da proposta terapêutica irá depender da experiência da equipe para realização da LEVE, contraindicações ou apresentação de efeitos adversos ao uso de BBNS e da escolha do paciente.⁸ Já que de acordo com metanálises não há diferença em mortalidade,^{13,15} apenas superioridade da

LEVE na profilaxia primária de sangramento e dos BBNS por também prevenir varizes gástricas e ectópicas.¹³ No entanto, dada a segurança do perfil medicamentoso dos BBNS, como o carvedilol, custo inferior e pela facilidade de administração (via oral), aparentemente a profilaxia primária medicamentosa parece ser mais largamente implementada nos serviços médicos.^{20,22}

4.3 CONDOTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA AGUDA

4.3.1 Abordagem inicial do paciente grave – avaliação global e definição de caso

A HDAV é o quadro de maior relevância entre as consequências da HP e junto com a ascite e a EH, são as complicações que definem uma doença hepática crônica avançada (DHCA) descompensada com alta morbidade e mortalidade.¹⁴ Dessa maneira, diante de um quadro de HDAV aguda, o médico deve reconhecer ser uma emergência médica que requer calma, conhecimento, treinamento e experiência na condução do caso. Nessas situações, quando disponível, o manejo do paciente deverá ser realizado em salas de emergência preparadas, com acesso à equipe multidisciplinar de clínica médica, hepatologia, endoscopia, enfermagem, assim como de radiologistas intervencionistas ou cirurgiões para os quadros refratários.^{13,15}

Definida a prioridade de admissão do paciente com quadro de HDAV e avaliada a evolução clínica do paciente, devem ser considerados os fatores de risco que podem estratificar o paciente quanto à abordagem terapêutica. O desfecho desses pacientes está diretamente relacionado com o acometimento sistêmico do quadro hemorrágico, sendo que a maior parte das mortes são causadas por complicações diretas ao quadro de sangramento. Fatores de risco para eventos adversos são o grau de disfunção hepática, dosagem de creatinina, choque hipovolêmico, sangramento ativo à endoscopia e presença de CHC. Por isso, o tratamento desses pacientes deve considerar não só o controle da HDAV, bem como da possibilidade de ressangramento, de infecções e de injúria renal.^{15,33}

Nesses pacientes, o manejo inicial deve seguir os critérios do suporte avançado de vida, que consiste em checar pulso carotídeo (C), checar e permeabilizar a via aérea (A) e checar a respiração (B).^{13,19,32} Após checagem da circulação sistêmica, o passo seguinte consiste em realizar a monitorização cardíaca, de pressão arterial e de oximetria de pulso. A partir dessa avaliação obtêm-se os principais sinais vitais, sendo possível determinar a necessidade e a forma de oferta de oxigênio para restaurar a entrega de oxigênio aos tecidos. É de fundamental importância

providenciar acesso venoso de grosso calibre, facilitando que as condutas necessárias sejam tomadas no menor tempo possível.^{13,32}

Na avaliação global desses pacientes devem-se abordar os diversos sistemas orgânicos por meio de exames laboratoriais. Nesse caso, faz-se necessário a coleta imediata de material para realização de exames laboratoriais, como hemograma com plaquetas, TAP com INR, Bb total e frações, eletrólitos como sódio (Na) e potássio, e função renal (ureia e creatinina) para adequada definição de se presença ou não de injúria renal aguda.^{8,13}

Na abordagem, deve-se também se atentar às infecções bacterianas, causa importante de morbidade e mortalidade, com frequência de até 45% nos pacientes cirróticos com HDA, evidenciando o status imunodepressor da DHCA.³⁴ Nesse sentido, é válido estar atento na identificação de um paciente com HDAV com quadro de sepses associado.

A resposta sistêmica à infecção é mais significativa na cirrose, o que traduz em maior risco de evolução para sepse, sepse grave (disfunção orgânica) ou choque séptico (hipotensão refratária e necessidade de uso de drogas vasoativas), com taxas altas de mortalidade intrahospitalar. Para melhor abordagem desses pacientes, com base na prática clínica, sugere-se ressuscitação volêmica precoce nas primeiras 6 horas de admissão hospitalar. Para avaliação podem ser utilizados a medida da pressão arterial, da pressão venosa central, da saturação venosa de oxigênio e da diurese, mesmo sem valores pré-definidos específicos para os pacientes cirróticos, os quais diferem da população geral.³⁵

4.3.2 Ressuscitação volêmica e uso de hemoderivados

Os pacientes com HDAV frequentemente evoluem com quadro de instabilidade hemodinâmica, pois o sangramento normalmente é exuberante e de curso rápido. Conseqüentemente, o restabelecimento do volume circulatório por meio de fluidos intravenosos deve ser prontamente realizado assim que o paciente é admitido e puncionado com duas veias periféricas calibrosas. Acesso central é reservado para

os pacientes não responsivos e aqueles que necessitam de medida da pressão venosa central.^{12,13,36} Ao corrigir a hipovolemia e ressuscitar o paciente, objetiva-se preservar a perfusão tecidual e a estabilidade hemodinâmica, reduzindo o risco de complicações, como infecção e injúria renal e, por conseguinte, mortalidade e taxas de ressangramento.^{8,15,30}

A ressuscitação volêmica desses pacientes deve ser cuidadosamente realizada, independentemente dos parâmetros hemodinâmicos, afinal são pacientes cirróticos com disfunção circulatória e fluxo sanguíneo hiperdinâmico, podendo apresentar pressão arterial e FC atípicas mesmo em condições basais. Geralmente, o sangramento clinicamente relevante requer pelo menos 2 bolsas de hemoconcentrados de hemácias ou há redução de, no mínimo, 2,0 g/dL dos níveis de hemoglobina.¹³ A hidratação intravenosa e o uso de hemoderivados devem ser com cautela para evitar o risco de ressangramento e de complicações, como SHR, ascite ou acúmulo em terceiro espaço. Por isso, é recomendado o uso de cristaloides (solução salina) para atingir a compensação circulatória com PAS de 90 a 100 mmHg.^{19,32,33,37}

Há evidências de que a estratégia de transfusão restrita (limite inferior de 7,0 g/dL com objetivo de níveis entre 7,0 e 9,0 g/dL) demonstra uma sobrevida de 45 dias maior do que aqueles pacientes que foram submetidos à hemotransfusão não restrita (objetivo entre 9,0 e 11,0 g/dL), principalmente nos pacientes CHILD A e B.^{17,32} Já o Baveno VI defende uma ressuscitação ainda mais conservadora com alvos entre 7,0 e 8,0 g/dL de hemoglobina, considerando, no entanto, as necessidades de pacientes com desordens cardiovasculares (ex: doença coronariana), isquemia cerebral, de idade, status hemodinâmico e se sangramento ativo.^{1,8,15,16,32,33,37}

Em caso de coagulopatia e trombocitopenia severas, em contexto clínico individualizado, podem ser realizados a infusão de plasma fresco congelado, crioprecipitados, plaquetas e vitamina K. É importante evidenciar que anormalidades nos TAP, INR e tempo de tromboplastina ativada (PTTA) não denotam correlação com maior risco de sangramento nos pacientes cirróticos. O INR, nesses pacientes,

reflete uma redução na síntese de fatores procoagulantes, porém não estima o déficit de proteínas anticoagulantes (proteína C, S e antitrombina III) também produzidas pelo fígado. Por isso, sem evidência clara da reposição de fatores plasmáticos específicos, não há indicação de reposição, pois não há certeza de reversão da coagulopatia ou trombocitopenia. No entanto, permanece sendo uma tentativa naqueles pacientes com sangramento refratário.^{8,11,12,13,16,19,32,33}

Dados científicos mostram benefícios do uso de fatores VIIa recombinantes no controle de HDAV aguda, na prevenção de ressangramento e mortalidade em 5 dias nos pacientes com HDAV ativa à endoscopia. O tratamento com fator VIIa pode ser considerado nos pacientes CHILD B e C, nos quais há dificuldade no controle do sangramento agudo e naqueles que necessitam de terapia definitiva. Apesar da aplicabilidade, a droga aumenta os riscos de eventos arteriais tromboembólicos e apresenta alto custo, limitando o seu uso e confrontando as poucas evidências científicas disponíveis.^{19,32,38}

4.3.3 Terapia Farmacológica

Pacientes com suspeita de HDAV ao exame clínico devem ser submetidos à estabilização hemodinâmica imediata e ao uso de drogas vasoativas (terlipressina, somatostatina e análogos de somatostatina), o mais precocemente possível, antes mesmo da terapia endoscópica, já que até 25% dos pacientes evoluem a óbito precocemente.^{8,15,19,32,36} A administração precoce de drogas vasoativas torna o procedimento endoscópico mais acessível e descomplicado ao melhorar o controle do sangramento, reduzir a frequência de ressangramento precoce (menos de 5 dias) e de necessidade de transfusão sanguínea, assim como de internação hospitalar e mortalidade de curto prazo (menos de 7 dias). Inclusive, a terapia farmacológica com essas drogas é capaz de beneficiar o paciente até mesmo após terapia endoscópica com ligadura elástica ou escleroterapia.^{11,17,30,32,33,40}

Como foi esclarecido, a HP é o reflexo de duas condições definidas, o aumento da resistência intra-hepática ao fluxo do sistema porta e o aumento do fluxo, em consequência, de vasodilatação esplâncnica. Como as VEG surgem a partir de

aumento da HVPG com chances de HDAV decorrente de aumentos de pressão maior que 12 mmHg para primeiro sangramento e maior que 20 mmHg para sangramentos refratários, o uso de medicações vasoativas no episódio agudo de HDAV traz reduções diretamente ou indiretamente da pressão portal e das próprias varizes, que permitem reduzir as chances de sangramento e ressangramento.^{13,15,17,30,32,33}

As drogas vasoconstritoras mais estudadas e recomendadas são a terlipressina, a somatostatina e os análogos da somatostatina (principalmente o octreotide), considerando o perfil de eficácia, a tolerabilidade, o custo e a segurança.¹³ Essas drogas são capazes de controlar o sangramento da HDAV em mais de 80% dos pacientes.¹⁵ Evidências mostram que não há diferenças significativas entre esses agentes em termos de controle de sangramento e ressangramento precoce.^{16,41} No entanto, devido às particularidades de cada uma, existe uma preferência pela terlipressina, como primeira escolha, principalmente por ter sido a única a ter mostrado melhora na sobrevida.^{11,13,33} É importante ressaltar que o Baveno VI reforça que o uso desses vasoconstritores devem se estender até 5 cinco dias para melhor controle do sangramento e prevenção do ressangramento precoce.^{1,8,11,13,19,32}

A terlipressina, droga vasoativa de primeira escolha, é um sintético de longa duração análogo à vasopressina que atua especificamente em receptores V1 da musculatura lisa de artérias, particularmente nas arteríolas abdominais, causando a vasoconstricção (Quadro 4). O seu uso é associado a reduções na pressão portal, na pressão intravaricosa, no fluxo da veia ázigos, com efeitos que prolongam até 4 horas. A dose inicial já é capaz de promover além dessas reduções pressóricas, aumento na pressão e na resistência arterial sistêmica, assim como diminuir o débito cardíaco, a FC e a distensibilidade arterial.³²

Recomenda-se uso intravenoso da terlipressina, sendo a primeira dose em bolus de 2 mg, seguida de infusão intermitente (podendo ser contínua) de 1 a 2 mg por até 5 dias para pacientes com mais de 40,0 kg, com eficácia de 67 a 80%.³² A dose recomendada é: 2mg se peso > 70kg; 1,5mg se peso 50 – 70 Kg e 1mg se peso <

50 kg de 4/4 horas por 2-5 dias. Entre os efeitos adversos, menos comuns do que com o uso de vasopressina, devemos ressaltar a angina pectoris, o infarto agudo do miocárdio, as bradiarritmias, a isquemia vascular periférica, a isquemia mesentérica, a hipertensão arterial sistêmica não controlada. Por isso, essa droga deve ser evitada naqueles pacientes com história de doença cardíaca coronariana e doença periférica severa, além de ser contraindicada nas gestantes devido às chances de aborto espontâneo.^{13,15,16,19,32,33}

Outros efeitos colaterais importantes do uso da terlipressina são a dor abdominal de moderada intensidade, diarreia e a hiponatremia, sendo que a diminuição dos níveis de Na sérico induzida pelo uso da terlipressina é mais comum em pacientes jovens, com boa função hepática e níveis altos de Na no plasma.⁴² Por isso, a dosagem de Na sérico deve ser rigorosamente realizada e monitorada com o intuito de evitar o diagnóstico incorreto sempre que a droga vasoativa em questão estiver em uso, principalmente, na hemorragia gastrointestinal e na SHR.^{8,15,43}

A somatostatina é uma droga com o mesmo potencial de redução da pressão portal, com efeito especial na diminuição do fluxo esplâncnico. Por isso, nesses pacientes há benefício com a administração intravenosa em bolus de 250 µg, produzindo redução de 28,4% na HVPG e 15% a 71% na pressão das VEG. Em seguida, recomenda-se infusão contínua de 250 a 500 µg/hora por 2 a 5 dias. É uma medicação com perfil de segurança bom, mostrando bons efeitos na hemostasia.^{13,15,32} Eventos adversos maiores são raros. Náuseas, vômitos e hiperglicemia podem ocorrer em 30% dos pacientes (Quadro 4).^{15,33}

Outra droga vasoativa utilizada, principalmente nos Estados Unidos da América, é o octreotide, um análogo sintético da somatostatina. Apesar de apresentar meia-vida mais longa, não há reflexo em maiores efeitos hemodinâmicos, o que provavelmente é provocado por dessensibilização dos receptores ou taquifilaxia.^{15,19,32,33} É usualmente administrado por infusão intravenosa em bolus de 50 a µg, seguida por infusão de 25 a 50 µg/hora por 2 a 5 dias.^{13,15,17,32,33} Os efeitos adversos mais comuns são dor abdominal, diarreia, hiperglicemia e cefaleia,^{13,15} o que os torna com um perfil de complicações favorável ao paciente (Quadro 4).^{11,32}

Quadro 4 – Drogas vasoativas na HDAV

Droga	Dose	Efeitos Adversos
Terlipressina (Glypressin®)	Ataque: 2 mg bolus IV Manutenção: 2 mg se peso > 70 kg; 1,5 mg se peso 50 – 70 Kg e 1 mg se peso < 50 mg de 4/4 horas por 2-5 dias	Angina pectoris, infarto agudo do miocárdio (IAM), bradiarritmias, isquemia vascular periférica e hipertensão arterial sistêmica
Somatostatina (Stilamin®)	Ataque: 250 µg bolus IV Manutenção: Infusão contínua de 250 a 500 µg/hora de por 2 – 5 dias	Dor abdominal, diarreia, hiperglicemia e cefaleia
Octreotide (Sandostatin®)	Ataque: 50 – 100 µg bolus IV Manutenção: Infusão contínua de 25 – 50 µg/hora por 2 – 5 dias	Dor abdominal, diarreia, hiperglicemia e cefaleia

Adaptado de: Bittencourt PI, Farias AQ, Strauss E, et al. Hemorragia Digestiva Alta Varicosa: Relatório do 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Gastroenterologia Endoscopia Digestiva 2011; 30(2):10-30.

Com o advento dessas drogas, o uso de vasopressina, mesmo associado ao nitrato, foi abandonado, recomendando-se disponibilizar drogas com perfis mais seguros.¹³ Entre essas drogas, apenas o octreotide mostrou-se não benéfico quando em uso isolado.¹⁵ No entanto, independentemente da escolha da droga, as evidências mais atuais mostram ser mais benéfico ao paciente a associação de uma droga vasoativa à terapia endoscópica hemostática no controle da HDAV e na prevenção de sua recorrência.^{15,16} O fármaco de escolha seria a terlipressina (taxa de mortalidade menor em pequenos estudos placebo controlados) ou a somatostatina (menos efeitos adversos), embora a decisão dependa da disponibilidade e custo.^{1,11,13,16,17,19,30,32,33}

4.3.4 Terapia endoscópica

Com o adequado manejo do paciente instável hemodinamicamente e com intubação orotraqueal nos casos indicados, a realização de EDA para hemostasia do sangramento agudo associada à infusão de drogas vasoativas deve ser planejada para as primeiras 12 horas de admissão hospitalar do paciente.^{8,12,13,19,30,36,40,44}

Como os pacientes com sangramento de grande monta estão sob maior risco de aspiração brônquica, é recomendada a apropriada proteção das vias aéreas nos pacientes com HDAV volumosa, EH grau 3 e 4 e saturação menor que 90% antes da manipulação endoscópica para prevenir pneumonia aspirativa.^{13,15,19}

A terapia endoscópica representa uma importante ferramenta para diagnóstico e resolução do quadro, principalmente, quando há uma variz sangrando, sendo a LEVE mais eficaz em controlar sangramento, reduzir o ressangramento, obliterar as varizes em menor número de sessões e diminuir a taxa de mortalidade.^{11,13,16,32,44,45} É importante ressaltar que riscos eminentes da endoscopia estão envolvidos pela sua natureza emergencial e pela aspiração de sangue, assim como dificuldades técnicas e úlceras que podem surgir, levando à recorrência do sangramento.^{13,16}

Assim como a LEVE, a escleroterapia também é eficaz em controlar o sangramento agudo,³³ no entanto, por apresentar maiores chances de efeitos colaterais (dismotilidade esofágica, úlceras que podem evoluir para necrose, perfuração e até mediastinite), ela não é o tratamento de escolha.^{13,30,32,33} Ocasionalmente, a escleroterapia pode substituir LEVE quando há dificuldade técnica ou se a mucosa do paciente estiver com cicatrizes importantes.^{19,33,36}

Por fim, independentemente se há ou não sangramento ativo, a LEVE é o procedimento de escolha e deve ser realizada nos pontos hemorrágicos ou nas VEG visualizadas (na ausência de sangramento, identificar pontos vermelhos).^{8,12,13,17,32} Naqueles pacientes com HDAV volumosa ou quando durante a EDA há dificuldade de visualização do trato gastrointestinal, pode ser utilizado um agente procinético, como a eritromicina que aumenta a motilidade gástrica. A infusão intravenosa de 250 mg 30 a 120 minutos antes da EDA está associado a melhor visualização de estômago livre de sangue e menor tempo de procedimento endoscópico.^{8,17,32} Atenção especial que o uso da eritromicina é contraindicada nos pacientes que apresentam intervalo QT prolongado no eletrocardiograma.⁸

4.3.5 Prevenção e tratamento de complicações

4.3.5.1 Antibioticoprofilaxia e tratamento de infecções

Para a redução das taxas de mortalidade, evidências mostram que a associação precoce de drogas vasoativas, terapia endoscópica e antibioticoterapia é a melhor conduta para o paciente com HDAV.^{11,52} As infecções bacterianas são frequentes nos pacientes cirróticos com DHCA, com incidências que atingem até 40% dos pacientes. Da mesma forma, pacientes descompensados com HDAV apresentam maiores chances de infecção com risco aumentado de falência no controle do sangramento, de recorrência precoce da hemorragia e de mortalidade precoce (menor que 7 dias). Além das infecções bacterianas, o uso prévio de antibióticos, sangramento ativo à endoscopia e pontuação de CHILD elevada estão associados à falha na hemostasia das VGE.⁵²

Ainda é questionável se a HDAV resulta da relação de procedimentos invasivos utilizados nessa população de pacientes, com a condição de base que favorece a translocação bacteriana, deficiência de complemento e hipovolemia, onde esses fatores predispõem ao sangramento, ou se a liberação de endotoxinas bacterianas associada à falência hepática resultam em ação de mediadores endoteliais que lesam os vasos, aumentam a pressão portal com prejuízo hematológico e hemostático.⁵²

A infecção de maior morbimortalidade nos pacientes cirróticos é a PBE, definida como a infecção do líquido ascítico, na ausência de foco abdominal aparente. Provavelmente origina-se da translocação de bactérias do lúmen intestinal para a circulação sistêmica e líquido ascítico.⁴ Os organismos mais comumente isolados durante sangramento são bacilos gram negativos de origem entérica que podemos incluir *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp* e *Pseudomonas*. Bacteremia, PBE e infecções do trato urinário foram infecções clínicas mais comumente relatadas em associação com os organismos acima mencionados.⁵²

Clinicamente, a PBE apresenta-se com quadro clínico de febre, dor abdominal, sintomas gastrointestinais ou disfunção de múltiplos órgãos, que compreende instabilidade hemodinâmica, encefalopatia e insuficiência renal. Quadros assintomáticos também pode ocorrer em até 50% dos casos.⁵³ O diagnóstico é estabelecido pela presença de neutrófilos no líquido ascítico numa contagem maior que 250 células/mL.¹¹ Para uma investigação mais minuciosa, e exclusão de outros quadros infecciosos, opta-se pela realização de hemoculturas, paracentese com análise do líquido ascítico e cultura, urina tipo 1, urocultura e radiografia de tórax.¹³

Desde 1985 se discute o uso dos antibióticos nos pacientes com HDAV devido sua eficácia em prevenir a PBE. A antibioticoterapia profilática é recomendada e realizada por meio da administração de Norfloxacino 400 mg a cada 12 horas por via oral durante sete dias. Há indicação do uso de Ceftriaxone (cefalosporina de terceira geração) na dose de 1 g/dia IV durante sete dias em pacientes com cirrose avançada com ou sem instabilidade hemodinâmica, em pacientes que usaram recentemente quinolonas profilática (principalmente na presença de germes resistentes).⁵² É evidente, portanto, que o início precoce de antibiótico é benéfico ao paciente, principalmente, quando administrado previamente à terapia endoscópica, logo na admissão hospitalar.^{8,52} A antibioticoprofilaxia significa prevenir infecções e, principalmente, aumentar o controle do sangramento, assim como reduzir as chances de recorrência de sangramento precoce.^{13,17,52}

4.3.5.2 Encefalopatia hepática

A EH ocorre com frequência de 30 a 45% em pacientes cirróticos, sendo causada por edema cerebral devido a efeitos sinérgicos do excesso de amônia e inflamação provenientes da insuficiência hepática.¹¹ Embora haja alguma correlação entre a gravidade da EH e nível de amônia sérica, esta correlação tem baixo valor preditivo no que diz respeito ao grau dessas complicações^{11,46}

Embora sem estudos específicos em HDAV, o uso de lactulose pode prevenir a EH em pacientes cirróticos com HDA.⁸ A lactulose consiste de um dissacarídeo não absorvível e metabolizado pela flora bacteriana do cólon em ácido láctico, o que cria

ambiente propício para conversão de amônia (NH_3) em amônio (NH_4), com eliminação por via fecal,¹¹ além de diminuir a absorção de glutamina com possível redução na absorção de NH_3 .⁴⁶ De acordo com o Baveno VI, alguns estudos sugerem administrar lactulose 25 mL duas a quatro vezes ao dia, até alcançar a meta de duas a três evacuações, porém mais estudos são necessários para avaliar risco/benefício do seu uso na HDA.^{8,32,46} Em seguida, podem ser realizadas doses tituladas de manutenção para peristaltismo eficiente.⁸ A lactulose pode provocar efeitos colaterais como aversão ao sabor, anorexia, vômitos e dores abdominais ou, ainda, diarreia e ardência retal.⁴⁶

Assim como a lactulose, estudos recentes sugerem que o uso da rifaximina pode prevenir a EH em pacientes cirróticos com HDA.⁸ Ela pode ser administrada na dose de 550 mg por via oral de 12 em 12 horas,^{11,46,47} em combinação com a lactulose, pois foi demonstrado ser mais eficaz que a lactulose em monoterapia na prevenção e tratamento da EH.¹¹

Finalmente, o transplante hepático é certamente o tratamento definitivo não apenas para a EH, mas fundamentalmente para a doença de base, a cirrose hepática. Assim, todos os pacientes que já apresentaram episódio de EH devem ser avaliados para entrar na lista de transplante hepático por meio do MELD.⁴⁷

4.3.5.3 Síndrome Hepatorrenal

A complicação renal característica do paciente cirrótico é a SHR, caracterizada por intensa vasoconstrição renal resultando em importante redução da taxa de filtração glomerular (TFG), enquanto na circulação extrarrenal há predomínio de vasodilatação, com conseqüente, hipotensão arterial sistêmica.⁴⁸ A incidência de SHR é desconhecida, porém é estimado em 40% ao longo de um período de 5 anos em pacientes com cirrose e ascite. O diagnóstico de SHR deve ser feito diante da ausência de choque, infecção, perda de fluídos, uso de drogas nefrotóxicas e, quando, sem melhora mesmo após expansão com albumina e descontinuação de diuréticos.¹¹

Existem 2 formas diferentes de SHR, de acordo com a gravidade clínica. Tipo 1 que tem uma evolução progressiva e rápida, em que a creatinina sérica dobra em duas semanas a valores próximos a 2,5 mg/dl. Este tipo acompanha condições clinicamente mais graves e é geralmente instável. Sua principal característica clínica é a injúria renal aguda. Já o tipo 2 evolui de forma mais lenta, e apesar dos sinais típicos de insuficiência hepatorenal, é bastante estável. Sua creatinina sérica tende a subir lentamente não excedendo 1,3 mg/dL. A diferença de prognóstico entre os dois tipos de SHR é essencial para avaliação da sobrevida do paciente, já que a tipo 1 não ultrapassa 2 semanas enquanto que a tipo 2 é geralmente cerca de 4 a 6 meses. Outro ponto importante, é que frequentemente a SHR tipo 1 tem um fator desencadeante, sendo o mais importante, infecções (por exemplo, PBE, infecções do trato urinário, infecções das vias biliares ou do trato intestinal).⁴⁸

A abordagem terapêutica será para pacientes acometidos com a SHR tipo 1, e baseia-se no uso de vasoconstritores. O principal deles e mais recomendado é a terlipressina.⁴⁸ Vários estudos têm demonstrado que a terlipressina diminui significativamente renina plasmática e aldosterona, com melhora da TFG.⁴⁹ As doses são aumentadas de modo progressivo, inicialmente em bolus de 1 mg IV a cada 4 a 6 horas até dose máxima de 2 mg a cada 4 a 6 horas depois de dois dias, caso não apresente uma resposta à dose inicial. Esta resposta é definida como redução de creatinina maior que 25% dos valores do pré-tratamento. O período terapêutico mínimo é de 3 a 5 dias até duas semanas.^{32,48,50} Os indicadores mais consistentes de resposta à terlipressina e de sobrevida do paciente são a creatinina sérica, Bb e um aumento na pressão arterial média maior ou igual 5 mmHg em 3 dias de tratamento. Os estudos mostraram que a recuperação renal ocorre em 40% a 60% dos pacientes.⁴⁸

Evidências têm sugerido que a utilização de derivação transjugular intra-hepática portossistêmica (TIPS)^{11,48} pode melhorar a função renal, o filtrado glomerular e diminuir a atividade do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e do Sistema Nervoso Simpático em pacientes cirróticos com SHR. O transplante hepático seria uma solução definitiva, porém como a espera por um órgão é demorada, muitos pacientes morrem sem receber o transplante. Outra opção seria a hemodiálise,

porém usada apenas em pacientes com chance de restabelecimento das funções hepáticas.⁴⁸

Quanto à profilaxia, dados recentes indicam que a ocorrência de SHR pode ser eficazmente evitada durante episódio de PBE através da administração de albumina (1,5g/kg IV no momento do diagnóstico e 1g/kg IV dentro de 48 horas, não mais de 100 gramas) associada com antibioticoterapia da infecção.^{32,51} A segunda estratégia de prevenção é o uso de pentoxifilina 400 mg três vezes ao dia, pois diminui a mortalidade.^{11,48}

4.3.5.4 Falha terapêutica ao tratamento fármaco-endoscópico

Quando o paciente apresenta sangramento mesmo com o uso de terapia profilática combinada (BBNS associada à LEVE), ou quando o paciente apresenta ressangramento nos primeiros 5 dias do primeiro episódio agudo de HDAV, considera-se que esse paciente apresentou falha terapêutica.^{8,54} A falha no controle do ressangramento apresenta altas taxas de mortalidade, que giram em torno de 30% a 50%.⁵⁵

Cerca de 80% dos pacientes que apresentam um episódio agudo de sangramento tem boa resposta aos métodos tradicionais de tratamento. Porém, 20% desses não apresentarão resposta satisfatória, por isso podem ser submetidos ao uso de medidas de resgate, como nova EDA, colocação de TIPS ou cirurgia.^{8,55} A colocação de TIPS nos primeiros cinco dias após HDAV volumosa, em evidências mais recentes, se mostrou superior à terapia endoscópica em reduzir novo sangramento, aumentou a sobrevida em 1 ano, sem risco significativo de EH pós-TIPS.⁵⁶

Alternativa para o controle de sangramento é o Balão de Sengstaken-Blakemore, que evidencia uma eficácia de até 90%,⁵⁵ no entanto, devido ao grande número de complicações relacionadas à utilização desse método, como úlceras em TGI alto, ruptura esofágica, asfixia por deslocamento do balão, aspiração pneumônica, entre outros, o mesmo só deve ser utilizado por um período máximo de 24 horas. Caso

ocorra seu uso, o procedimento deve ser realizado em ambiente com monitoramento intensivo e deve ser considerada intubação orotraqueal.^{8,55}

4.4 PROFILAXIA SECUNDÁRIA E MANEJO DO RESSANGRAMENTO PRECOCE

Os pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio de sangramento apresentam uma chance de recorrência em torno de 60% nos próximos 2 anos, com taxa de mortalidade de 33% a 40% se nenhuma medida profilática for tomada.^{19,15,21,28,33} As terapias empregadas usualmente para profilaxia secundária são os BBNS, LEVE e em casos específicos há indicação da terapia com TIPS.²⁸

O uso de BBNS é o método de escolha para profilaxia secundária devido à redução nas taxas de ressangramento e mortalidade, e esse tratamento deve ser instituído a todos os pacientes candidatos, exceto aqueles que apresentam alguma contraindicação aos fármacos.^{8,10,28} O uso do Carvedilol não é indicado na profilaxia secundária, são necessários mais estudos e, ainda, não se mostrou superior ao uso de LEVE.^{8,10,29}

Associado ao uso de BBNS, a LEVE é imprescindível à profilaxia de ressangramento. Ela deve ser realizada em todos os pacientes que apresentaram um evento prévio de sangramento, não importando o tamanho da variz. A combinação de BBNS mais LEVE é atualmente, a terapia de escolha para a profilaxia secundária.^{8,10,14,15,16,19,28,30,33}

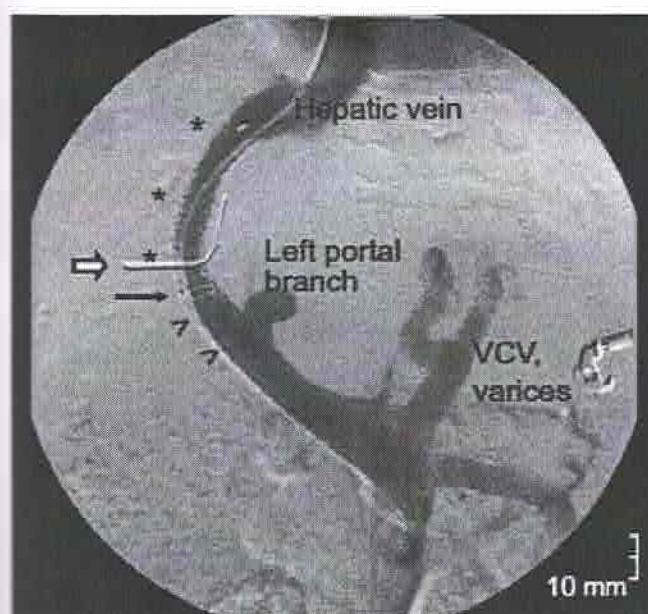
A associação de nitrato ao uso de BBNS é uma alternativa possível para obtenção de uma maior redução no gradiente pressórico da veia porta, porém seu uso está associado a uma maior ocorrência de efeitos colaterais. Portanto sua utilização deve ser individualizada e só se fará uso dessa terapia nos casos em que o paciente não é candidato à realização de LEVE.^{14,16}

Naqueles pacientes com ressangramento precoce, definido pelo sangramento varicoso que ocorre em até seis semanas após o primeiro episódio, está recomendada a reavaliação da profilaxia secundária. O ressangramento ocorre em 30% a 40% dos pacientes com HDAV, com aumento considerável do risco de mortalidade. Por isso, na presença de fatores de risco, como CHILD C, CHC, falha de tratamento e HVPG maior que 20 mmHg, a recorrência indica profilaxia

inadequada ou paciente refratário. Nesses casos, está indicado TIPS ou derivação cirúrgica, ambos com mesma eficácia.¹³

4.5 EMPREGO DE DERIVAÇÃO TRANSJUGULAR INTRA-HEPÁTICA PORTOSSISTÊMICA NA HDAV

O TIPS resume-se na colocação de prótese intra-hepática entre a veia porta e uma das veias hepáticas, conduzindo o fluxo sanguíneo portal para a circulação sistêmica e, assim, reduzindo a pressão portal (Figura 1).¹³ O trato entre a veia hepática e a veia porta é dilatado com balão de angioplastia (8 a 10 mm de diâmetro) seguido por colocação de uma prótese para manter a comunicação entre os vasos. O gradiente portal após TIPS deve ser inferior a 12 mmHg.^{57,58}



Retirado de Rössle M. TIPS: 25 years later. *Journal of Hepatology* 2013; 59(5): 10813 – TIPS com stent Viatorr na sua posição ótima.

Os pacientes indicados ao TIPS são aqueles com VEG em sangramento ativo, seja primeiro episódio de sangramento agudo ou profilaxia secundária de varizes esofágicas ou gástricas; varizes ectópicas, GH, paciente com ascite refratária ou recidivante, hidrotórax hepático, SHR, síndrome de Budd-Chiari, doença veno-oclusiva e síndrome hepatopulmonar.^{8,57,62}

Idade avançada, história de EH e níveis de Bb maior que 3 mg/dL são os preditores mais importantes de resposta à colocação de TIPS. Além disso, a classificação de MELD também prediz resposta, inclusive, mortalidade pós-TIPS. Pontuação de

MELD maior que 18 prediz mortalidade aumentada nos primeiros 3 meses em relação aos pacientes com MELD menor que 18.⁵⁸

No caso de pacientes com HDAV esofágicas ou gástricas, com alto risco de falência de tratamento (CHILD C maior que 14 pontos ou CHILD B com sangramento ativo) após terapia combinada, o emprego de TIPS deverá ser realizado em até 72 horas após o diagnóstico endoscópico, no entanto, se possível, o ideal é implantar dentro das primeiras 24 horas.^{8,13,14,58,59,61} As próteses recobertas de politetrafluoroetileno (PTFE) são as de escolha na atualidade.^{8,58,60} Inicia-se com dilatação de 8 mm, mas se o HVPG não reduzir para menos que 12 mmHg, o stent deve ser dilatado até 10 mm.^{58,59}

O uso de TIPS em pacientes cirróticos com ascite refratária aumentou significativamente a sobrevida desses pacientes, além de diminuir o risco de ascites recorrentes, sangramento, PBE e SHR, além de aumentar a resolução do hidrotórax hepático. Evidências mostram, inclusive, ser opção terapêutica na SHR nesses pacientes, com significativa melhora da sobrevida,⁵⁸ no entanto, aumentou o risco de EH comparado aos pacientes submetidos à paracentese terapêutica de repetição. Portanto, deve-se avaliar risco/benefício para propor o procedimento nesse grupo de pacientes.^{60,62}

São contraindicações absolutas à colocação do TIPS, a insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar grave, sepse grave, obstrução biliar, regurgitação tricúspide grave, CHC envolvendo veias hepáticas e EH recorrente e incapacitante. Já as contraindicações relativas são a insuficiência hepática grave (CHILD maior que 12), a trombose da veia porta, a presença de cistos hepáticos, coagulopatia severa, EH leve e obstrução de toda veia hepática.^{57,58,63}

Entre as complicações agudas estão hematoma no local da punção, arritmia, deslocamento da prótese, necessidade de hemodiálise decorrente da nefrotoxicidade do contraste, biloma, obstrução da veia hepática, trombozes fatais, hemoperitônio, hemobilia, isquemia hepática, insuficiência cardíaca e sepse. Já entre as complicações crônicas possíveis, evidências relatam a insuficiência

cardíaca congestiva, a trombose da veia porta, insuficiência hepática progressiva, EH crônica recorrente, disfunção da prótese.^{57,63}

Contudo, a complicação mais importante é a EH com frequência de 15 a 48%, relacionada ao desvio do sangue do parênquima hepático.^{13,64} Fatores que predizem risco à evolução de EH são idade avançada, falência hepática com altos níveis de Bb, história de EH pré-TIPS, níveis baixos de Na sérico, diâmetro da anastomose e níveis de creatinina. A partir do quadro de EH instalado, pode-se reduzir o diâmetro da prótese, ou ocluir o mesmo para que o quadro seja revertido na maioria dos casos.^{57,58}

4.6 VARIZES GÁSTRICAS

As varizes gástricas estão presentes em 18% a 70% dos pacientes com HP, caracterizadas por vasos ectásicos da mucosa gástrica, principalmente, no fundo e corpo do estômago.^{14,65} A incidência de sangramento pode variar de 10% a 36% dos pacientes com HDAV.^{19,65} Apesar de frequência menor em relação à HDAV esofágicas, quando o sangramento ocorre, ele tende a ser mais grave (principalmente as de fundo gástrico), com maior risco de ressangramento e mortalidade de 10% a 30%.^{13,14,19,65} Fatores de risco estão associados à maior risco de sangramento, como tamanho das varizes de fundo gástrico, sendo risco de 15%⁶⁵ nas de maior tamanho (varizes grandes são maiores que 10 mm) e maior pontuação de CHILD e a presença de sinais vermelhos à endoscopia.^{19,65}

A classificação das varizes gástricas está relacionada com as varizes esofágicas bem como a sua localização no estômago, sendo diagnosticadas por meio da EDA. As varizes gastresofágicas (GOV) são uma extensão das varizes esofágicas e são categorizadas em dois tipos. Sendo as mais comuns, a GOV tipo 1 – ocorrem do esôfago até a pequena curvatura gástrica – e as GOV tipo 2 – ocorrem do esôfago até o fundo gástrico e tendem a ser mais longas e mais tortuosas. Existem, também, as varizes gástricas isoladas (VGI) que ocorrem na ausência de varizes esofágicas e também são classificadas em dois tipos. As VGI tipo 1 estão localizadas no fundo gástrico e tendem a ser tortuosas e complexas, já as VGI tipo 2 estão localizadas no corpo, antro, ou em torno do piloro.¹⁹ Quando presença isolada de VGI, é mandatória a exclusão de trombose de veia portal ou esplênica.^{15,19}

Há poucas evidências se o tratamento com BBNS é efetivo na profilaxia de sangramento agudo de GOV. De acordo com o Baveno VI, comparado ao uso de BBNS, apenas um único estudo sugere uso seguro e eficiente de cianoacrilato nos pacientes com GOV tipo 2 e VGI tipo 1.⁶⁵ Por isso, não há recomendação definida da sua aplicação, sendo necessária melhor avaliação dos riscos e benefícios da injeção de cianoacrilato para profilaxia primária.^{8,15,66} Quanto aos BBNS, podem ser uma alternativa devido à capacidade de reduzir a pressão portal.¹³

Nos casos de sangramento agudo das GOV, as medidas são as mesmas, sendo necessária estabilização hemodinâmica, proteção das vias aéreas, antibioticoprofilaxia e uso de drogas vasoativas. Em seguida, deve ser realizada EDA para diagnóstico do sangramento agudo ou estigma de sangramento recente, qualificar o tipo de GOV e evidenciar presença concomitante ou não de VEG.⁶⁵

Há recomendação de cianoacrilato para as VGI, sendo a indicação para GOV tipo 2 ainda incerta. É o método de escolha por ter se mostrado mais efetivo do que a LEVE no controle de sangramento (com sucesso de 93%)¹⁴ e na prevenção de ressangramento. No entanto, não é livre de complicações, com possibilidade de febre, sangramento e necrose adjacentes às varizes, eventos tromboembólicos e abscessos retro-gástricos.⁶⁵ Já para as GOV tipo 1, o tratamento se mantém como no sangramento das VEG, sendo a LEVE a terapia de escolha.^{13,65} A adição de EBNS para profilaxia secundária nesses pacientes não se mostrou benéfica em termos de prevenção de ressangramento e mortalidade, aumentando apenas efeitos adversos.⁶⁷

Em caso de dificuldade no controle de sangramento, o TIPS deve ser considerado como segunda opção terapêutica após obliteração endoscópica com cianoacrilato.^{13,65} O uso de TIPS ainda não pode ser definido como tratamento de primeira linha, pois existem evidências de sangramento mesmo quando HVPG reduzido pós-procedimento. Além disso, existe o risco de complicações associados, como EH e oclusão da prótese com chances de ressangramento.⁶⁵

Em caso de falência do uso de TIPS ou contra-indicações, o tamponamento com balão pode ser uma opção, dependendo da experiência médica, sendo recomendado nos pacientes com sangramento ativo ou recorrente.^{13,65}

5 CONCLUSÃO

Como os pacientes com HP clinicamente relevante apresentam-se sob maior risco de formação de VEG, todo paciente, seja cirrótico ou não, deve ser rastreado no momento do diagnóstico quanto à presença de VEG por meio da EDA. No episódio de HDAV a endoscopia precoce possibilita melhor controle de sangramento, redução do risco de ressangramento e complicações, além de diminuir tempo de internação hospitalar e mortalidade.

Caso presença de varizes esofágicas há indicação de se iniciar profilaxia primária com BBNS ou LEVE nos pacientes com varizes de médio e grosso calibre, assim como naqueles pacientes com varizes de pequeno calibre, porém com alto risco de sangramento (sinais vermelhos ou CHILD B/C).

Na presença de HDAV aguda deve ser iniciada a abordagem do paciente potencialmente grave, sendo realizada ressuscitação volêmica e hemoderivados, de forma restrita, e terapia combinada de drogas vasoativas e LEVE (fluxograma 1). Como alternativas em caso de falha do tratamento ou ressangramento precoce, pode ser realizada nova tentativa de LEVE ou dispor do tamponamento com balão de Sengstaken-Blakemore como método provisório até tratamento definitivo com TIPS ou cirurgia.

Como as infecções bacterianas são frequentes nos pacientes cirróticos com DHCA com incidência que atingem até 40% dos pacientes é recomendada a antibioticoprofilaxia com norfloxacin ou ceftriaxone. O uso de antibióticos profiláticos reduzem o risco de falência de tratamento, recorrência precoce de hemorragia, mortalidade e complicações, como PBE, EH e SHR.

Por fim, todo paciente que apresentou pelo menos um episódio de sangramento está indicado a iniciar profilaxia secundária com BBNS associado à terapia endoscópica até erradicação das VEG. O adequado manejo desses pacientes significa aumento da sobrevida, redução do risco de ressangramento precoce e redução de complicações que aumentam a morbidade e o tempo de internação.

Utilizando referências mais recentes sobre o tema, este trabalho tem como um de seus objetivos principais, propor ao Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, um protocolo clínico de conduta na HDAV de acordo com o fluxograma proposto no APÊNDICE A.

6 REFERÊNCIAS

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2014; 383(9930):1749-1761.
2. García-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012; 57:458-461.
3. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *Journal of Hepatology* 2015; 62:S121-S130.
4. Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, et al. Inflammation and portal hypertension – The undiscovered country. *Journal of Hepatology* 2014; 61(1):155-163.
5. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 2012; 32(2):199-213.
6. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, et al. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology* 2008; 134:1715-1728.
7. Kamath PS, Mookerjee RP. Individualized care for portal hypertension: Not quite yet. *Journal of Hepatology* 2015; 63:543-545.
8. Franchis R, Baveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015; 63(3):743-752.
9. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2009; 50:923-928.
10. Bosch J, Sauerbruch T. Esophageal varices: Stage dependent treatment algorithm. *Journal of Hepatology* 2016; 64:746-748.
11. Dellavolpe JD, Garavaglia JM, Huang DT. Management of complications of end-stage liver disease in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine* 2016; 31(2):94-103.

12. Hsu YC, Chung CS, Wang HP. Application of endoscopy in improving survival of cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *International Journal of Hepatology* 2011; 2011:893973.
13. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, et al. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arquivos de Gastroenterologia* 2010; 47(2):202-216.
14. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The New England Journal of Medicine* 2011; 362:823-832.
15. Bieker E. Gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients with portal hypertension. *ISRN Hepatology* 2013; doi:10.1155/2013/541836.
16. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(11):1166-1175.
17. Fortune B, Garcia-Tsao G. Current management strategies for acute esophageal variceal hemorrhage. *Current Hepatology Reports* 2014; 13(1):35-42.
18. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, et al. The management of portal hypertension: Rational basis available treatments and future options. *Journal of Hepatology* 2008; 48:S68-S92.
19. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 2007; 102:2086-2102.
20. Shah HA, Azam Z, Rauf J, et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: A multicentre randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2014; 60:757-764.
21. Bañares R, Catalina MV, Ripoll C, et al. Prognostic markers in patients who have recovered from an acute variceal bleeding: role of HVPG measurement. *Disease Markers* 2011; 31:165-169.
22. Triantos CK, Burroughs AK. Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007; 21(1):31-42.
23. Tiani C, Abraldes JG, Brosch J. Portal hypertension: Pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. *Digestive and Liver Disease* 2008; 40:318-327.

24. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, et al. Nonselective β -blockers and survival in patients with cirrhosis and ascites: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2016; doi:10.1016/j.cgh.2016.01.012.
25. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Hepatology* 2016; 62:1634-1641.
26. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2013; 60(3):643-653.
27. 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; 50:825-833.
28. Kim DH, Park JY. Prevention and management and variceal hemorrhage. *International Journal of Hepatology* 2013; 2013:434609.
29. Stanley AJ, Dickson S, Hayes PC, et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. *Journal of Hepatology* 2014; 61:1014-1019.
30. Addley J, Tham TCK, Cash WJ. Use of portal pressure studies in the management of variceal hemorrhage. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 4(7):281-289.
31. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: A meta-analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2011; 25(3): 147-155.
32. Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Current Medical Research and Opinion* 2016; 32(3):467-475.
33. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, et al. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options. *Journal of Hepatology* 2008; 48:S68-S92.
34. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical of Gastroenterology* 2007; 21(1):77-93.

35. Ginès P, Fernández J, Durand F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *Journal of Hepatology* 2012; 56:S13-S24.
36. Vecchi IC, Bittencourt GCT, Costa GO, et al. Hipertensão portal uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 2014; 7(1):45-49.
37. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368(1):11-21.
38. Rudler M, Thabut D. Transfusion strategy in gastrointestinal bleeding: Less is best? *Journal of Hepatology* 2014; 60:453-454.
39. Bendtsen F, D'Amico G, Rush E, et al. Effect of recombinant factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: An individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *Journal of Hepatology* 2014; 61(2):252-259.
40. Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 35(11):1267-1278.
41. Wang C, Han J, Xiao L, et al. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology International* 2015; 9(1):120-129.
42. Yim SY, Seo YS, Jung CH, et al. Risk factors for developing Hyponatremia during terlipressin treatment: A retrospective analyses in variceal bleeding. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2015; 49(7):607-612.
43. Huang Y, Wang M, Wang J. Hyponatremia induced by terlipressin: A case report and literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2015; 40(6):626-628.
44. Chen PH, Chen WC, Hou MC, et al. Delayed endoscopy increases rebleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *Journal of Hepatology* 2012; 57(6):1207-1213.
45. Villanueva C, Colomo A, Aracil C, et al. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2008; 22(2):261-278.

BIBLIOTECA - EMESCAM

46. Tiberi O, Tognarelli JM, Cook NA. Diagnosing and treating hepatic encephalopathy. *British Journal of Hospital Medicine*.2015; 76(11):646, 648-652, 654.
47. Sweigart JR, Bradley B, Grigorian AY. Hepatic encephalopathy for the hospitalist. *Journal of Hospital Medicine* 2016; doi:10.1002/jhm.2579
48. Lata J. Hepatorenal syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(36):4978-4984.
49. Davenport A, Ahmad J, Al-Khafaji A et al. Medical management of hepatorenal syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27(1):34-41.
50. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *Journal of Hepatology* 2007; 47(4):499-505.
51. Thévenot T, Bureau C, Oberti F et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *Journal of Hepatology* 2015; 62(4):822-830.
52. Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20(7):1790-1796.
53. Santos AMJ, Santos ESM, Pinto HCP, et al. Peritonite Bacteriana Espontânea: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 2014. 6(1):54-56.
54. Smith M, Durham J. Evolving indications for TIPS. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2016; 19(1): 36-41.
55. Escorcell À, Pavel O, Cárdenas A, et al. Esophageal balloon tamponade vs esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter Randomized Controlled Trial. *Hepatology* 2015; doi:10.1002/hep.28360.
56. Halabi SA, Sawas T, Sadat B et al. Early TIPS versus Endoscopic Therapy for Secondary Prophylaxis after Management of Acute Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Gastroenterology Hepatology* 2016; doi:10.1111/jgh.13303.

57. Pomier-Layrargues G, Bouchard L, Lafotune M, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension: current status. *International Journal of Hepatology* 2012; 2012:167868.
58. Rössle M. TIPS: 25 years later. *Journal of Hepatology* 2013; 59(5):1081-1093.
59. Economopoulos KP, Choussein S, Sergentanis TN. Early use of TIPS for cirrhosis and variceal bleeding. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363(14):1375-1376.
60. Riggio O, Ridola L, Lucidi C, et al. Emerging issues in the use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for management of portal hypertension: time to update the guidelines?. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42(7):462-467.
61. Monescillo A, Martínez-Lagares F, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004; 40(4):793-801.
62. Bai M, Qi XS, Yang ZP, et al. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20(10):2704-2714.
63. Loffroy R, Estivalet L, Cherblanc V et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(37):6131-6143.
64. Owen AR, Stanley AJ, Vijayanathan A, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Clinical Radiology*. 2009; 64(7):664-674.
65. Girotra M, Raghavapuram S, Abraham RR, et al. Management of gastric variceal bleeding: Role of endoscopy and ultrasound. *World Journal of Hepatology* 2014; 6(3):130-136.
66. Al-Ali J, Pawlowska M, Coss A, et al. Endoscopic management of gastric variceal bleeding with cyanoacrylate glue injection: safety and efficacy in a Canadian population. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2010; 24(10):593-596.
67. Hung HH, Chang CJ, Hou MC et al. Efficacy of non-selective β -blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: A randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2012; 56(5):1025-1032.

APÊNDICE A – PROTOCOLO CLÍNICO COM FLUXOGRAMA DE CONDUTA NA
HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA



Santa Casa
de Vitória

PROTOCOLO CLÍNICO

Data da Criação: 05/04/2016

Data da Versão:
05/04/2016

Página: 56

TÍTULO: CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA
ALTA VARICOSA

Código

Versão
001

CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

CÓPIA



Santa Casa
de Vitória

Código

Versão
000

Página:

CÓPIA CONTROLADA

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRIDA DE
VITÓRIA - EMESCAM

GUILHERME RODRIGUES FONSECA

GUSTAVO RIGIL SEGRINI GOMES

JOÃO VICTOR BAZÍLIO BECCALLI

CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

VITÓRIA

2016

GUILHERME RODRIGUES FONSECA

GUSTAVO RIGIL SEGRINI GOMES

JOÃO VICTOR BAZÍLIO BECCALLI

CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.....42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Drogas vasoativas na HDAV.....16

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Bb – BILIRRUBINA
BBNS – BETABLOQUEADORES NÃO SELETIVOS
BPM – BATIMENTOS POR MINUTO
CHC – CARCINOMA HEPATOCELULAR
CHILD – CHILD-TURCOTTE-PUGH
DHCA – DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA AVANÇADA
EDA – ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA
EH – ENCEFALOPATIA HEPÁTICA
FC – FREQUÊNCIA CARDÍACA
GAVE – ECTASIA VASCULAR ANTRAL GÁSTRICA
GH – GASTROPATIA HIPERTENSIVA
GOV – VARIZES GASTROESOFÁGICAS
HDA – HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA
HDAV – HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA
HP – HIPERTENSÃO PORTAL
HVC – VÍRUS DA HEPATITE C
HVPG – GRADIENTE DE PRESSÃO VENOSA HEPÁTICA
INR – INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO
LEVE – LIGADURA ELÁSTICA DE VARIZES ESOFAGOGÁSTRICAS
MELD – MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE
Na – SÓDIO
NH₃ – AMÔNIA
NH₄ – AMÔNIO
NO – ÓXIDO NÍTRICO
PAS – PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
PBE – PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA
PTFE – POLITETRAFLUORETILENO
PTTA – TEMPO DE TROMBOPLASTINA ATIVADA
SHR – SÍNDROME HEPATORRENAL
TAP – TEMPO DE ATIVAÇÃO DA PROTROMBINA
TGF – TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR
TIPS – DERIVAÇÃO TRANSJUGULAR INTRA-HEPÁTICA PORTOSSISTÊMICA
VEG – VARIZES ESOFAGOGÁSTRICA(S)
VEGF – FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR
VGI – VARIZES GÁSTRICAS ISOLADAS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 MATERIAL E MÉTODO.....	9
3 OBJETIVO.....	9
4 DESENVOLVIMENTO.....	10
4.1 CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA AGUDA.....	10
4.1.1 Abordagem inicial do paciente grave – avaliação global e definição de caso.....	10
4.1.2 Ressuscitação volêmica e uso de hemoderivados.....	11
4.1.3 Terapia farmacológica.....	13
4.1.4 Terapia endoscópica.....	16
4.1.5 Prevenção e tratamento das complicações.....	18
4.1.5.1 Antibioticoprofilaxia e tratamento de infecções.....	18
4.1.5.2 Encefalopatia hepática.....	19
4.1.5.3 Comprometimento renal.....	20
4.1.5.4 Falha terapêutica ao tratamento fármaco-endoscópico.....	22
4.2 PROFILAXIA SECUNDÁRIA E MANEJO DO RESSANGRAMENTO PRECOCE.....	23
4.3 EMPREGO DA DERIVAÇÃO TRANSJUGULAR INTRA-HEPÁTICA PORTOSSISTÊMICA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA AGUDA.....	24
4.4 VARIZES GÁSTRICAS.....	26
5 CONCLUSÃO.....	28
6 REFERÊNCIAS.....	30
7 APÊNDICE A.....	36



1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é uma causa crescente de morbidade e mortalidade nos países mais desenvolvidos, sendo dentre outras causas, a 14^a causa mais comum de morte no mundo e a 4^a na Europa Central. Entre as causas nos países mais desenvolvidos, a infecção pelo vírus da hepatite C (HVC), o abuso de álcool e, cada vez mais, a doença hepática gordurosa não alcoólica são as mais prevalentes, respectivamente. Uma vez que os estágios iniciais da doença são assintomáticos, a real abrangência de pacientes cirróticos é indefinida, se caracterizando provavelmente como uma desordem subdiagnosticada.¹

Histologicamente caracterizado por regeneração nodular difusa com septações fibrosas densas, diferentes mecanismos de injúria hepática direcionam para um processo inflamatório-necrótico e de fibrogênese que deterioram a arquitetura parenquimatosa e vascular hepática, com colapso total da estrutura normal do fígado.¹ Inerente a esse processo patológico, sob a análise de fatores estruturais (fibrose, remodelamento vascular, oclusão vascular, formação nodular) e dinâmicos, há um aumento da resistência ao fluxo sanguíneo portal que evolui para uma condição clínica frequente e severa que é a hipertensão portal (HP). Mais do que uma falência hepática, essa condição é a causa base da maior parte das complicações e mortalidade da doença hepática crônica.^{1,2,3,4}

Nas últimas duas décadas, a melhor compreensão da microcirculação hepática demonstrou a importância do componente dinâmico no agravo e na perpetuação da síndrome portal hipertensiva.² Disfunção endotelial de leitos vasculares hepáticos e extra-hepáticos é o fator chave de surgimento e piora da HP. Na microcirculação intra-hepática, células endoteliais hipoativas promovem um aumento da resistência intra-hepática, principalmente, pelo declínio da produção de óxido nítrico (NO), o que

Elaborada por: Função:	Validada e Aprovada por: Função:	Homologada por:
Assinatura:	Assinatura:	Função: Assinatura:
Data:	Data:	Data:

contribui para o início do aumento da pressão. Uma vez definida a HP, o leito vascular extra-hepático nas circulações sistêmica e esplâncnica é acometido, sendo a vasodilatação arterial e a formação venosa colateral as causas de maior fluxo sanguíneo na veia porta.^{3,4,5} A exacerbação dessa dinâmica vascular contribui com aproximadamente 30% da resistência intra-hepática na cirrose, sendo o mais importante alvo para futuras terapias.⁶

A descompressão do sistema portal é promovida pela distribuição de mais de 90% do fluxo sanguíneo pelo sistema de veias colaterais até o coração, resultando em remodelamento e aumento do calibre desses vasos, mediados por fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), NO, receptor de VEGF Tipo II e de fatores de crescimento derivados de plaquetas. Um local comum e muito frequente de ocorrência desse processo é a junção gastresofágica.^{3,4,6}

A HP é a anormalidade hemodinâmica associada com as complicações mais severas da cirrose, incluindo ascite, encefalopatia hepática (EH), síndrome hepatorenal (SHR), síndrome hepatopulmonar, gastropatia hipertensiva (GH) e varizes esofagogástricas (VEG).^{2,7} A formação de VEG é a primeira consequência clinicamente relevante da HP, sendo a hemorragia digestiva alta varicosa (HDAV) uma consequência frequente entre os pacientes cirróticos e por isso, foco da nossa revisão bibliográfica.¹

É importante a compreensão da cirrose hepática não como uma entidade clínica única, mas como uma doença que pode ser subclassificada em estágios clínicos, com prognósticos distintos, que podem evoluir com taxas de mortalidade em 1 ano de 1 a 57%.¹ De acordo com o Baveno VI, intitulado como "*Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension*" é importante que os centros de pronto-atendimento capacitados no manejo desses pacientes se atentem não só com o manejo de episódios agudos de hemorragia, mas com o conceito de prevenção e intervenção precoce para estabilizar a progressão da doença, com o intuito de evitar ou postergar possíveis descompensações clínicas, principalmente da hemorragia digestiva, considerando o uso de métodos invasivos ou não invasivos no rastreamento e vigilância das VEG.^{1,8}

Apesar da dificuldade na elucidação de ferramentas diagnósticas e de conduta nos tratamentos de HP e suas complicações é importante considerar que a cirrose em

termos clínicos invariavelmente caminha para a morte, a menos que ocorra transplante hepático. A melhor estratégia em meio a tantos desafios do século XXI é a investigação e o controle das VEG além do carcinoma hepatocelular (CHC), para que ocorra diminuição da necessidade de transplante no maior número de pacientes cirróticos.^{1,8,9}

HDAV é uma emergência médica associada com alta mortalidade, que mesmo com redução nas taxas, continua sendo de 10 a 20% em 6 semanas, especialmente nos pacientes cirróticos.⁶ Com o intuito de estabelecer uma rotina padronizada nas condutas médicas, esta revisão bibliográfica preconizará, utilizando as literaturas mais recentes, o manejo mais adequado na HDAV. A proposta dessa revisão de literatura é disponibilizar ao corpo clínico um protocolo de execução e planejamento médico para pacientes com episódio agudo de HDAV tanto no pronto-socorro/unidade de terapia intensiva quanto nas enfermarias do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) e Portal Capes (disponível em www.periodicos.capes.gov.br), realizando-se uma busca com os seguintes localizadores "cirrhotic portal hypertension", "variceal bleeding", "variceal hemorrhage" "acute variceal bleeding" "esophageal variceal bleeding", "primary prophylaxis variceal bleeding", "management of variceal bleeding", "transjugular intrahepatic portosystemic shunt" e "gastric variceal bleeding". Dessa busca foram encontrados 26995 artigos sendo selecionados pelos autores 64 artigos internacionais na língua inglesa e 3 de origem brasileira, utilizando como critérios de seleção artigos mais recentes, especialmente dos últimos 12 anos, que discutiam os aspectos clínicos, diagnóstico e manejo da Hemorragia Digestiva Alta varicosa. Entre eles, foi utilizado dados do Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia para Hemorragia Digestiva Alta Varicosa de 2010 e o Consenso de Baveno VI de 2015, como base da nossa revisão bibliográfica.

3 OBJETIVO

O objetivo do trabalho é propor padronização da rotina de atendimento ao paciente adulto com hemorragia digestiva alta de origem varicosa e disponibilizar um protocolo de conduta e planejamento terapêutico nos setores de pronto-socorro, unidades de terapia intensiva, centro cirúrgico e enfermarias do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória do Espírito Santo.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA AGUDA

4.1.1 Abordagem inicial do paciente grave – avaliação global e definição de caso

A HDAV é o quadro de maior relevância entre as consequências da HP e junto com a ascite e a EH, são as complicações que definem uma doença hepática crônica avançada (DHCA) descompensada com alta morbidade e mortalidade.¹⁴ Dessa maneira, diante de um quadro de HDAV aguda, o médico deve reconhecer ser uma emergência médica que requer calma, conhecimento, treinamento e experiência na condução do caso. Nessas situações, quando disponível, o manejo do paciente deverá ser realizado em salas de emergência preparadas, com acesso à equipe multidisciplinar de clínica médica, hepatologia, endoscopia, enfermagem, assim como de radiologistas intervencionistas ou cirurgiões para os quadros refratários.^{13,15}

Definida a prioridade de admissão do paciente com quadro de HDAV e avaliada a evolução clínica do paciente, devem ser considerados os fatores de risco que podem estratificar o paciente quanto à abordagem terapêutica. O desfecho desses pacientes está diretamente relacionado com o acometimento sistêmico do quadro hemorrágico, sendo que a maior parte das mortes são causadas por complicações diretas ao quadro de sangramento. Fatores de risco para eventos adversos são o grau de disfunção hepática, dosagem de creatinina, choque hipovolêmico, sangramento ativo à endoscopia e presença de CHC. Por isso, o tratamento desses pacientes deve considerar não só o controle da HDAV, bem como da possibilidade de ressangramento, de infecções e de injúria renal.^{15,33}

Nesses pacientes, o manejo inicial deve seguir os critérios do suporte avançado de vida, que consiste em checar pulso carotídeo (C), checar e permeabilizar a via aérea (A) e checar a respiração (B).^{13,19,32} Após checagem da circulação sistêmica, o passo seguinte consiste em realizar a monitorização cardíaca, de pressão arterial e de oximetria de pulso. A partir dessa avaliação obtêm-se os principais sinais vitais,

sendo possível determinar a necessidade e a forma de oferta de oxigênio para restaurar a entrega de oxigênio aos tecidos. É de fundamental importância providenciar acesso venoso de grosso calibre, facilitando que as condutas necessárias sejam tomadas no menor tempo possível.^{13,32}

Na avaliação global desses pacientes devem-se abordar os diversos sistemas orgânicos por meio de exames laboratoriais. Nesse caso, faz-se necessário a coleta imediata de material para realização de exames laboratoriais, como hemograma com plaquetas, TAP com INR, Bb total e frações, eletrólitos como sódio (Na) e potássio, e função renal (ureia e creatinina) para adequada definição de se presença ou não de injúria renal aguda.^{8,13}

Na abordagem, deve-se também se atentar às infecções bacterianas, causa importante de morbidade e mortalidade, com frequência de até 45% nos pacientes cirróticos com HDA, evidenciando o status imunodepressor da DHCA.³⁴ Nesse sentido, é válido estar atento na identificação de um paciente com HDAV com quadro de sepse associado.

A resposta sistêmica à infecção é mais significativa na cirrose, o que traduz em maior risco de evolução para sepse, sepse grave (disfunção orgânica) ou choque séptico (hipotensão refratária e necessidade de uso de drogas vasoativas), com taxas altas de mortalidade intrahospitalar. Para melhor abordagem desses pacientes, com base na prática clínica, sugere-se ressuscitação volêmica precoce nas primeiras 6 horas de admissão hospitalar. Para avaliação podem ser utilizados a medida da pressão arterial, da pressão venosa central, da saturação venosa de oxigênio e da diurese, mesmo sem valores pré-definidos específicos para os pacientes cirróticos, os quais diferem da população geral.³⁵

4.1.2 Ressuscitação volêmica e uso de hemoderivados

Os pacientes com HDAV frequentemente evoluem com quadro de instabilidade hemodinâmica, pois o sangramento normalmente é exuberante e de curso rápido. Conseqüentemente, o restabelecimento do volume circulatório por meio de fluidos

intravenosos deve ser prontamente realizado assim que o paciente é admitido e puncionado com duas veias periféricas calibrosas. Acesso central é reservado para os pacientes não responsivos e aqueles que necessitam de medida da pressão venosa central.^{12,13,36} Ao corrigir a hipovolemia e ressuscitar o paciente, objetiva-se preservar a perfusão tecidual e a estabilidade hemodinâmica, reduzindo o risco de complicações, como infecção e injúria renal e, por conseguinte, mortalidade e taxas de ressangramento.^{8,15,30}

A ressuscitação volêmica desses pacientes deve ser cuidadosamente realizada, independentemente dos parâmetros hemodinâmicos, afinal são pacientes cirróticos com disfunção circulatória e fluxo sanguíneo hiperdinâmico, podendo apresentar pressão arterial e FC atípicas mesmo em condições basais. Geralmente, o sangramento clinicamente relevante requer pelo menos 2 bolsas de hemoconcentrados de hemácias ou há redução de, no mínimo, 2,0 g/dL dos níveis de hemoglobina.¹³ A hidratação intravenosa e o uso de hemoderivados devem ser com cautela para evitar o risco de ressangramento e de complicações, como SHR, ascite ou acúmulo em terceiro espaço. Por isso, é recomendado o uso de cristaloides (solução salina) para atingir a compensação circulatória com PAS de 90 a 100 mmHg.^{19,32,33,37}

Há evidências de que a estratégia de transfusão restrita (limite inferior de 7,0 g/dL com objetivo de níveis entre 7,0 e 9,0 g/dL) demonstra uma sobrevida de 45 dias maior do que aqueles pacientes que foram submetidos à hemotransfusão não restrita (objetivo entre 9,0 e 11,0 g/dL), principalmente nos pacientes CHILD A e B.^{17,32} Já o Baveno VI defende uma ressuscitação ainda mais conservadora com alvos entre 7,0 e 8,0 g/dL de hemoglobina, considerando, no entanto, as necessidades de pacientes com desordens cardiovasculares (ex: doença coronariana), isquemia cerebral, de idade, status hemodinâmico e se sangramento ativo.^{1,8,15,16,32,33,37}

Em caso de coagulopatia e trombocitopenia severas, em contexto clínico individualizado, podem ser realizados a infusão de plasma fresco congelado, crioprecipitados, plaquetas e vitamina K. É importante evidenciar que anormalidades

nos TAP, INR e tempo de tromboplastina ativada (PTTA) não denotam correlação com maior risco de sangramento nos pacientes cirróticos. O INR, nesses pacientes, reflete uma redução na síntese de fatores procoagulantes, porém não estima o déficit de proteínas anticoagulantes (proteína C, S e antitrombina III) também produzidas pelo fígado. Por isso, sem evidência clara da reposição de fatores plasmáticos específicos, não há indicação de reposição, pois não há certeza de reversão da coagulopatia ou trombocitopenia. No entanto, permanece sendo uma tentativa naqueles pacientes com sangramento refratário.^{8,11,12,13,16,19,32,33}

Dados científicos mostram benefícios do uso de fatores VIIa recombinantes no controle de HDAV aguda, na prevenção de ressangramento e mortalidade em 5 dias nos pacientes com HDAV ativa à endoscopia. O tratamento com fator VIIa pode ser considerado nos pacientes CHILD B e C, nos quais há dificuldade no controle do sangramento agudo e naqueles que necessitam de terapia definitiva. Apesar da aplicabilidade, a droga aumenta os riscos de eventos arteriais tromboembólicos e apresenta alto custo, limitando o seu uso e confrontando as poucas evidências científicas disponíveis.^{19,32,38}

4.1.3 Terapia Farmacológica

Pacientes com suspeita de HDAV ao exame clínico devem ser submetidos à estabilização hemodinâmica imediata e ao uso de drogas vasoativas (terlipressina, somatostatina e análogos de somatostatina), o mais precocemente possível, antes mesmo da terapia endoscópica, já que até 25% dos pacientes evoluem a óbito precocemente.^{8,15,19,32,36} A administração precoce de drogas vasoativas torna o procedimento endoscópico mais acessível e descomplicado ao melhorar o controle do sangramento, reduzir a frequência de ressangramento precoce (menos de 5 dias) e de necessidade de transfusão sanguínea, assim como de internação hospitalar e mortalidade de curto prazo (menos de 7 dias). Inclusive, a terapia farmacológica com essas drogas é capaz de beneficiar o paciente até mesmo após terapia endoscópica com ligadura elástica ou escleroterapia.^{11,17,30,32,33,40}

Como foi esclarecido, a HP é o reflexo de duas condições definidas, o aumento da resistência intra-hepática ao fluxo do sistema porta e o aumento do fluxo, em consequência, de vasodilatação esplâncnica. Como as VEG surgem a partir de aumento da HVPG com chances de HDAV decorrente de aumentos de pressão maior que 12 mmHg para primeiro sangramento e maior que 20 mmHg para sangramentos refratários, o uso de medicações vasoativas no episódio agudo de HDAV traz reduções diretamente ou indiretamente da pressão portal e das próprias varizes, que permitem reduzir as chances de sangramento e ressangramento.^{13,15,17,30,32,33}

As drogas vasoconstritoras mais estudadas e recomendadas são a terlipressina, a somatostatina e os análogos da somatostatina (principalmente o octreotide), considerando o perfil de eficácia, a tolerabilidade, o custo e a segurança.¹³ Essas drogas são capazes de controlar o sangramento da HDAV em mais de 80% dos pacientes.¹⁵ Evidências mostram que não há diferenças significativas entre esses agentes em termos de controle de sangramento e ressangramento precoce.^{16,41} No entanto, devido às particularidades de cada uma, existe uma preferência pela terlipressina, como primeira escolha, principalmente por ter sido a única a ter mostrado melhora na sobrevida.^{11,13,33} É importante ressaltar que o Baveno VI reforça que o uso desses vasoconstritores devem se estender até 5 cinco dias para melhor controle do sangramento e prevenção do ressangramento precoce.^{1,8,11,13,19,32}

A terlipressina, droga vasoativa de primeira escolha, é um sintético de longa duração análogo à vasopressina que atua especificamente em receptores V1 da musculatura lisa de artérias, particularmente nas arteríolas abdominais, causando a vasoconstricção (Quadro 4). O seu uso é associado a reduções na pressão portal, na pressão intravaricosa, no fluxo da veia ázigos, com efeitos que prolongam até 4 horas. A dose inicial já é capaz de promover além dessas reduções pressóricas, aumento na pressão e na resistência arterial sistêmica, assim como diminuir o débito cardíaco, a FC e a distensibilidade arterial.³²

Recomenda-se uso intravenoso da terlipressina, sendo a primeira dose em bolus de 2 mg, seguida de infusão intermitente (podendo ser contínua) de 1 a 2 mg por até 5 dias para pacientes com mais de 40,0 kg, com eficácia de 67 a 80%.³² A dose recomendada é: 2mg se peso > 70kg; 1,5mg se peso 50 – 70 Kg e 1mg se peso < 50 kg de 4/4 horas por 2-5 dias. Entre os efeitos adversos, menos comuns do que com o uso de vasopressina, devemos ressaltar a angina pectoris, o infarto agudo do miocárdio, as bradiarritmias, a isquemia vascular periférica, a isquemia mesentérica, a hipertensão arterial sistêmica não controlada. Por isso, essa droga deve ser evitada naqueles pacientes com história de doença cardíaca coronariana e doença periférica severa, além de ser contraindicada nas gestantes devido às chances de aborto espontâneo.^{13,15,16,19,32,33}

Outros efeitos colaterais importantes do uso da terlipressina são a dor abdominal de moderada intensidade, diarreia e a hiponatremia, sendo que a diminuição dos níveis de Na sérico induzida pelo uso da terlipressina é mais comum em pacientes jovens, com boa função hepática e níveis altos de Na no plasma.⁴² Por isso, a dosagem de Na sérico deve ser rigorosamente realizada e monitorada com o intuito de evitar o diagnóstico incorreto sempre que a droga vasoativa em questão estiver em uso, principalmente, na hemorragia gastrointestinal e na SHR.^{8,15,43}

A somatostatina é uma droga com o mesmo potencial de redução da pressão portal, com efeito especial na diminuição do fluxo esplâncnico. Por isso, nesses pacientes há benefício com a administração intravenosa em bolus de 250 µg, produzindo redução de 28,4% na HVPG e 15% a 71% na pressão das VEG. Em seguida, recomenda-se infusão contínua de 250 a 500 µg/hora por 2 a 5 dias. É uma medicação com perfil de segurança bom, mostrando bons efeitos na hemostasia.^{13,15,32} Eventos adversos maiores são raros. Náuseas, vômitos e hiperglicemia podem ocorrer em 30% dos pacientes (Quadro 4).^{15,33}

Outra droga vasoativa utilizada, principalmente nos Estados Unidos da América, é o octreotide, um análogo sintético da somatostatina. Apesar de apresentar meia-vida mais longa, não há reflexo em maiores efeitos hemodinâmicos, o que provavelmente é provocado por dessensibilização dos receptores ou taquifilaxia.^{15,19,32,33} É

usualmente administrado por infusão intravenosa em bolus de 50 a μg , seguida por infusão de 25 a 50 $\mu\text{g}/\text{hora}$ por 2 a 5 dias.^{13,15,17,32,33} Os efeitos adversos mais comuns são dor abdominal, diarreia, hiperglicemia e cefaleia,^{13,15} o que os torna com um perfil de complicações favorável ao paciente (Quadro 4).^{11,32}

Quadro 1 – Drogas vasoativas na HDAV

Droga	Dose	Efeitos Adversos
Terlipressina (Glypressin®)	Ataque: 2 mg bolus IV Manutenção: 2 mg se peso > 70 kg; 1,5 mg se peso 50 – 70 Kg e 1 mg se peso < 50 mg de 4/4 horas por 2-5 dias	Angina pectoris, infarto agudo do miocárdio (IAM), bradiarritmias, isquemia vascular periférica e hipertensão arterial sistêmica
Somatostatina (Stilamin®)	Ataque: 250 μg bolus IV Manutenção: Infusão contínua de 250 a 500 $\mu\text{g}/\text{hora}$ de por 2 – 5 dias	Dor abdominal, diarreia, hiperglicemia e cefaleia
Octreotide (Sandostatin®)	Ataque: 50 – 100 μg bolus IV Manutenção: Infusão contínua de 25 – 50 $\mu\text{g}/\text{hora}$ por 2 – 5 dias	Dor abdominal, diarreia, hiperglicemia e cefaleia

Adaptado de: Bittencourt PI, Farias AQ, Strauss E, et al. Hemorragia Digestiva Alta Varicosa: Relatório do 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Gastroenterologia Endoscopia Digestiva 2011; 30(2):10-30.

Com o advento dessas drogas, o uso de vasopressina, mesmo associado ao nitrato, foi abandonado, recomendando-se disponibilizar drogas com perfis mais seguros.¹³ Entre essas drogas, apenas o octreotide mostrou-se não benéfico quando em uso isolado.¹⁵ No entanto, independentemente da escolha da droga, as evidências mais atuais mostram ser mais benéfico ao paciente a associação de uma droga vasoativa à terapia endoscópica hemostática no controle da HDAV e na prevenção de sua recorrência.^{15,16} O fármaco de escolha seria a terlipressina (taxa de mortalidade menor em pequenos estudos placebo controlados) ou a somatostatina (menos efeitos adversos), embora a decisão dependa da disponibilidade e custo.^{1,11,13,16,17,19,30,32,33}

4.1.4 Terapia endoscópica

Com o adequado manejo do paciente instável hemodinamicamente e com intubação orotraqueal nos casos indicados, a realização de EDA para hemostasia do sangramento agudo associada à infusão de drogas vasoativas deve ser planejada para as primeiras 12 horas de admissão hospitalar do paciente.^{8,12,13,19,30,36,40,44}

Como os pacientes com sangramento de grande monta estão sob maior risco de aspiração brônquica, é recomendada a apropriada proteção das vias aéreas nos pacientes com HDAV volumosa, EH grau 3 e 4 e saturação menor que 90% antes da manipulação endoscópica para prevenir pneumonia aspirativa.^{13,15,19}

A terapia endoscópica representa uma importante ferramenta para diagnóstico e resolução do quadro, principalmente, quando há uma variz sangrando, sendo a LEVE mais eficaz em controlar sangramento, reduzir o ressangramento, obliterar as varizes em menor número de sessões e diminuir a taxa de mortalidade.^{11,13,16,32,44,45} É importante ressaltar que riscos eminentes da endoscopia estão envolvidos pela sua natureza emergencial e pela aspiração de sangue, assim como dificuldades técnicas e úlceras que podem surgir, levando à recorrência do sangramento.^{13,16}

Assim como a LEVE, a escleroterapia também é eficaz em controlar o sangramento agudo,³³ no entanto, por apresentar maiores chances de efeitos colaterais (dismotilidade esofágica, úlceras que podem evoluir para necrose, perfuração e até mediastinite), ela não é o tratamento de escolha.^{13,30,32,33} Ocasionalmente, a escleroterapia pode substituir LEVE quando há dificuldade técnica ou se a mucosa do paciente estiver com cicatrizes importantes.^{19,33,36}

Por fim, independentemente se há ou não sangramento ativo, a LEVE é o procedimento de escolha e deve ser realizada nos pontos hemorrágicos ou nas VEG visualizadas (na ausência de sangramento, identificar pontos vermelhos).^{8,12,13,17,32} Naqueles pacientes com HDAV volumosa ou quando durante a EDA há dificuldade de visualização do trato gastrointestinal, pode ser utilizado um agente procinético, como a eritromicina que aumenta a motilidade gástrica. A infusão intravenosa de 250 mg 30 a 120 minutos antes da EDA está associado a melhor visualização de estômago livre de sangue e menor tempo de procedimento endoscópico.^{8,17,32} Atenção especial que o uso da eritromicina é contraindicada nos pacientes que apresentam intervalo QT prolongado no eletrocardiograma.⁸

4.1.5 Prevenção e tratamento de complicações

4.1.5.1 Antibioticoprofilaxia e tratamento de infecções

Para a redução das taxas de mortalidade, evidências mostram que a associação precoce de drogas vasoativas, terapia endoscópica e antibioticoterapia é a melhor conduta para o paciente com HDAV.^{11,52} As infecções bacterianas são frequentes nos pacientes cirróticos com DHCA, com incidências que atingem até 40% dos pacientes. Da mesma forma, pacientes descompensados com HDAV apresentam maiores chances de infecção com risco aumentado de falência no controle do sangramento, de recorrência precoce da hemorragia e de mortalidade precoce (menor que 7 dias). Além das infecções bacterianas, o uso prévio de antibióticos, sangramento ativo à endoscopia e pontuação de CHILD elevada estão associados à falha na hemostasia das VGE.⁵²

Ainda é questionável se a HDAV resulta da relação de procedimentos invasivos utilizados nessa população de pacientes, com a condição de base que favorece a translocação bacteriana, deficiência de complemento e hipovolemia, onde esses fatores predis põem ao sangramento, ou se a liberação de endotoxinas bacterianas associada à falência hepática resultam em ação de mediadores endoteliais que lesam os vasos, aumentam a pressão portal com prejuízo hematológico e hemostático.⁵²

A infecção de maior morbimortalidade nos pacientes cirróticos é a PBE, definida como a infecção do líquido ascítico, na ausência de foco abdominal aparente. Provavelmente origina-se da translocação de bactérias do lúmen intestinal para a circulação sistêmica e líquido ascítico.⁴ Os organismos mais comumente isolados durante sangramento são bacilos gram negativos de origem entérica que podemos incluir *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp* e *Pseudomonas*. Bacteremia, PBE e infecções do trato urinário foram infecções clínicas mais comumente relatadas em associação com os organismos acima mencionados.⁵²

Clinicamente, a PBE apresenta-se com quadro clínico de febre, dor abdominal, sintomas gastrointestinais ou disfunção de múltiplos órgãos, que compreende instabilidade hemodinâmica, encefalopatia e insuficiência renal. Quadros assintomáticos também pode ocorrer em até 50% dos casos.⁵³ O diagnóstico é estabelecido pela presença de neutrófilos no líquido ascítico numa contagem maior que 250 células/mL.¹¹ Para uma investigação mais minuciosa, e exclusão de outros quadros infecciosos, opta-se pela realização de hemoculturas, paracentese com análise do líquido ascítico e cultura, urina tipo 1, urocultura e radiografia de tórax.¹³

Desde 1985 se discute o uso dos antibióticos nos pacientes com HDAV devido sua eficácia em prevenir a PBE. A antibioticoterapia profilática é recomendada e realizada por meio da administração de Norfloxacino 400 mg a cada 12 horas por via oral durante sete dias. Há indicação do uso de Ceftriaxone (cefalosporina de terceira geração) na dose de 1 g/dia IV durante sete dias em pacientes com cirrose avançada com ou sem instabilidade hemodinâmica, em pacientes que usaram recentemente quinolonas profilática (principalmente na presença de germes resistentes).⁵² É evidente, portanto, que o início precoce de antibiótico é benéfico ao paciente, principalmente, quando administrado previamente à terapia endoscópica, logo na admissão hospitalar.^{8,52} A antibioticoprofilaxia significa prevenir infecções e, principalmente, aumentar o controle do sangramento, assim como reduzir as chances de recorrência de sangramento precoce.^{13,17,52}

4.1.5.2 Encefalopatia hepática

A EH ocorre com frequência de 30 a 45% em pacientes cirróticos, sendo causada por edema cerebral devido a efeitos sinérgicos do excesso de amônia e inflamação provenientes da insuficiência hepática.¹¹ Embora haja alguma correlação entre a gravidade da EH e nível de amônia sérica, esta correlação tem baixo valor preditivo no que diz respeito ao grau dessas complicações.^{11,46}

Embora sem estudos específicos em HDAV, o uso de lactulose pode prevenir a EH em pacientes cirróticos com HDA.⁸ A lactulose consiste de um dissacarídeo não absorvível e metabolizado pela flora bacteriana do cólon em ácido láctico, o que cria

ambiente propício para conversão de amônia (NH_3) em amônio (NH_4), com eliminação por via fecal,¹¹ além de diminuir a absorção de glutamina com possível redução na absorção de NH_3 .⁴⁶ De acordo com o Baveno VI, alguns estudos sugerem administrar lactulose 25 mL duas a quatro vezes ao dia, até alcançar a meta de duas a três evacuações, porém mais estudos são necessários para avaliar risco/benefício do seu uso na HDA.^{8,32,46} Em seguida, podem ser realizadas doses tituladas de manutenção para peristaltismo eficiente.⁸ A lactulose pode provocar efeitos colaterais como aversão ao sabor, anorexia, vômitos e dores abdominais ou, ainda, diarreia e ardência retal.⁴⁶

Assim como a lactulose, estudos recentes sugerem que o uso da rifaximina pode prevenir a EH em pacientes cirróticos com HDA.⁸ Ela pode ser administrada na dose de 550 mg por via oral de 12 em 12 horas,^{11,46,47} em combinação com a lactulose, pois foi demonstrado ser mais eficaz que a lactulose em monoterapia na prevenção e tratamento da EH.¹¹

Finalmente, o transplante hepático é certamente o tratamento definitivo não apenas para a EH, mas fundamentalmente para a doença de base, a cirrose hepática. Assim, todos os pacientes que já apresentaram episódio de EH devem ser avaliados para entrar na lista de transplante hepático por meio do MELD.⁴⁷

4.1.5.3 Síndrome Hepatorrenal

A complicação renal característica do paciente cirrótico é a SHR, caracterizada por intensa vasoconstrição renal resultando em importante redução da taxa de filtração glomerular (TFG), enquanto na circulação extrarrenal há predomínio de vasodilatação, com conseqüente, hipotensão arterial sistêmica.⁴⁸ A incidência de SHR é desconhecida, porém é estimado em 40% ao longo de um período de 5 anos em pacientes com cirrose e ascite. O diagnóstico de SHR deve ser feito diante da ausência de choque, infecção, perda de fluídos, uso de drogas nefrotóxicas e, quando, sem melhora mesmo após expansão com albumina e descontinuação de diuréticos.¹¹

Existem 2 formas diferentes de SHR, de acordo com a gravidade clínica. Tipo 1 que tem uma evolução progressiva e rápida, em que a creatinina sérica dobra em duas semanas a valores próximos a 2,5 mg/dl. Este tipo acompanha condições clinicamente mais graves e é geralmente instável. Sua principal característica clínica é a injúria renal aguda. Já o tipo 2 evolui de forma mais lenta, e apesar dos sinais típicos de insuficiência hepatorenal, é bastante estável. Sua creatinina sérica tende a subir lentamente não excedendo 1,3 mg/dL. A diferença de prognóstico entre os dois tipos de SHR é essencial para avaliação da sobrevida do paciente, já que a tipo 1 não ultrapassa 2 semanas enquanto que a tipo 2 é geralmente cerca de 4 a 6 meses. Outro ponto importante, é que frequentemente a SHR tipo 1 tem um fator desencadeante, sendo o mais importante, infecções (por exemplo, PBE, infecções do trato urinário, infecções das vias biliares ou do trato intestinal).⁴⁸

A abordagem terapêutica será para pacientes acometidos com a SHR tipo 1, e baseia-se no uso de vasoconstritores. O principal deles e mais recomendado é a terlipressina.⁴⁸ Vários estudos têm demonstrado que a terlipressina diminui significativamente renina plasmática e aldosterona, com melhora da TFG.⁴⁹ As doses são aumentadas de modo progressivo, inicialmente em bolus de 1 mg IV a cada 4 a 6 horas até dose máxima de 2 mg a cada 4 a 6 horas depois de dois dias, caso não apresente uma resposta à dose inicial. Esta resposta é definida como redução de creatinina maior que 25% dos valores do pré-tratamento. O período terapêutico mínimo é de 3 a 5 dias até duas semanas.^{32,48,50} Os indicadores mais consistentes de resposta à terlipressina e de sobrevida do paciente são a creatinina sérica, Bb e um aumento na pressão arterial média maior ou igual 5 mmHg em 3 dias de tratamento. Os estudos mostraram que a recuperação renal ocorre em 40% a 60% dos pacientes.⁴⁸

Evidências têm sugerido que a utilização de derivação transjugular intra-hepática portossistêmica (TIPS)^{11,48} pode melhorar a função renal, o filtrado glomerular e diminuir a atividade do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e do Sistema Nervoso Simpático em pacientes cirróticos com SHR. O transplante hepático seria uma solução definitiva, porém como a espera por um órgão é demorada, muitos pacientes morrem sem receber o transplante. Outra opção seria a hemodiálise,

porém usada apenas em pacientes com chance de restabelecimento das funções hepáticas.⁴⁸

Quanto à profilaxia, dados recentes indicam que a ocorrência de SHR pode ser eficazmente evitada durante episódio de PBE através da administração de albumina (1,5g/kg IV no momento do diagnóstico e 1g/kg IV dentro de 48 horas, não mais de 100 gramas) associada com antibioticoterapia da infecção.^{32,51} A segunda estratégia de prevenção é o uso de pentoxifilina 400 mg três vezes ao dia, pois diminui a mortalidade.^{11,48}

4.1.5.4 Falha terapêutica ao tratamento fármaco-endoscópico

Quando o paciente apresenta sangramento mesmo com o uso de terapia profilática combinada (BBNS associada à LEVE), ou quando o paciente apresenta ressangramento nos primeiros 5 dias do primeiro episódio agudo de HDAV, considera-se que esse paciente apresentou falha terapêutica.^{8,54} A falha no controle do ressangramento apresenta altas taxas de mortalidade, que giram em torno de 30% a 50%.⁵⁵

Cerca de 80% dos pacientes que apresentam um episódio agudo de sangramento tem boa resposta aos métodos tradicionais de tratamento. Porém, 20% desses não apresentarão resposta satisfatória, por isso podem ser submetidos ao uso de medidas de resgate, como nova EDA, colocação de TIPS ou cirurgia.^{8,55} A colocação de TIPS nos primeiros cinco dias após HDAV volumosa, em evidências mais recentes, se mostrou superior à terapia endoscópica em reduzir novo sangramento, aumentou a sobrevida em 1 ano, sem risco significativo de EH pós-TIPS.⁵⁶

Alternativa para o controle de sangramento é o Balão de Sengstaken-Blakemore, que evidencia uma eficácia de até 90%,⁵⁵ no entanto, devido ao grande número de complicações relacionadas à utilização desse método, como úlceras em TGI alto, ruptura esofágica, asfixia por deslocamento do balão, aspiração pneumônica, entre outros, o mesmo só deve ser utilizado por um período máximo de 24 horas. Caso

ocorra seu uso, o procedimento deve ser realizado em ambiente com monitoramento intensivo e deve ser considerada intubação orotraqueal.^{8,55}

4.2 PROFILAXIA SECUNDÁRIA E MANEJO DO RESSANGRAMENTO PRECOCE

Os pacientes que sobrevivem ao primeiro episódio de sangramento apresentam uma chance de recorrência em torno de 60% nos próximos 2 anos, com taxa de mortalidade de 33% a 40% se nenhuma medida profilática for tomada.^{19,15,21,28,33} As terapias empregadas usualmente para profilaxia secundária são os BBNS, LEVE e em casos específicos há indicação da terapia com TIPS.²⁸

O uso de BBNS é o método de escolha para profilaxia secundária devido à redução nas taxas de ressangramento e mortalidade, e esse tratamento deve ser instituído a todos os pacientes candidatos, exceto aqueles que apresentam alguma contraindicação aos fármacos.^{8,10,28} O uso do Carvedilol não é indicado na profilaxia secundária, são necessários mais estudos e, ainda, não se mostrou superior ao uso de LEVE.^{8,10,29}

Associado ao uso de BBNS, a LEVE é imprescindível à profilaxia de ressangramento. Ela deve ser realizada em todos os pacientes que apresentaram um evento prévio de sangramento, não importando o tamanho da variz. A combinação de BBNS mais LEVE é atualmente, a terapia de escolha para a profilaxia secundária.^{8,10,14,15,16,19,28,30,33}

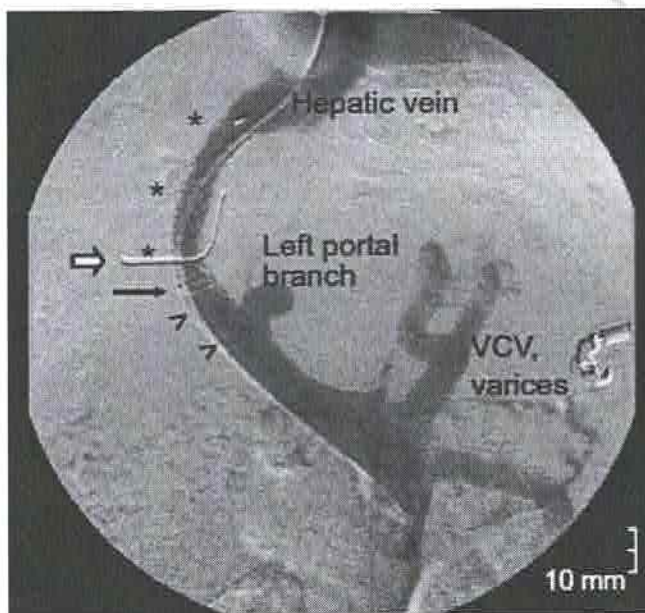
A associação de nitrato ao uso de BBNS é uma alternativa possível para obtenção de uma maior redução no gradiente pressórico da veia porta, porém seu uso está associado a uma maior ocorrência de efeitos colaterais. Portanto sua utilização deve ser individualizada e só se fará uso dessa terapia nos casos em que o paciente não é candidato à realização de LEVE.^{14,16}

Naqueles pacientes com ressangramento precoce, definido pelo sangramento varicoso que ocorre em até seis semanas após o primeiro episódio, está recomendada a reavaliação da profilaxia secundária. O ressangramento ocorre em

30% a 40% dos pacientes com HDAV, com aumento considerável do risco de mortalidade. Por isso, na presença de fatores de risco, como CHILD C, CHC, falha de tratamento e HVPG maior que 20 mmHg, a recorrência indica profilaxia inadequada ou paciente refratário. Nesses casos, está indicado TIPS ou derivação cirúrgica, ambos com mesma eficácia.¹³

4.3 EMPREGO DE DERIVAÇÃO TRANSJUGULAR INTRA-HEPÁTICA PORTOSSISTÊMICA NA HDAV

O TIPS resume-se na colocação de prótese intra-hepática entre a veia porta e uma das veias hepáticas, conduzindo o fluxo sanguíneo portal para a circulação sistêmica e, assim, reduzindo a pressão portal (Figura 1).¹³ O trato entre a veia hepática e a veia porta é dilatado com balão de angioplastia (8 a 10 mm de diâmetro) seguido por colocação de uma prótese para manter a comunicação entre os vasos. O gradiente portal após TIPS deve ser inferior a 12 mmHg.^{57,58}



Retirado de Rössle M. TIPS: 25 years later. *Journal of Hepatology* 2013; 59(5): 10813 – TIPS com stent Viatorr na sua posição ótima.

Os pacientes indicados ao TIPS são aqueles com VEG em sangramento ativo, seja primeiro episódio de sangramento agudo ou profilaxia secundária de varizes esofágicas ou gástricas; varizes ectópicas, GH, paciente com ascite refratária ou

recidivante, hidrotórax hepático, SHR, síndrome de Budd-Chiari, doença veno-oclusiva e síndrome hepatopulmonar.^{8,57,62}

Idade avançada, história de EH e níveis de Bb maior que 3 mg/dL são os preditores mais importantes de resposta à colocação de TIPS. Além disso, a classificação de MELD também prediz resposta, inclusive, mortalidade pós-TIPS. Pontuação de MELD maior que 18 prediz mortalidade aumentada nos primeiros 3 meses em relação aos pacientes com MELD menor que 18.⁵⁸

No caso de pacientes com HDAV esofágicas ou gástricas, com alto risco de falência de tratamento (CHILD C maior que 14 pontos ou CHILD B com sangramento ativo) após terapia combinada, o emprego de TIPS deverá ser realizado em até 72 horas após o diagnóstico endoscópico, no entanto, se possível, o ideal é implantar dentro das primeiras 24 horas.^{8,13,14,58,59,61} As próteses recobertas de politetrafluoroetileno (PTFE) são as de escolha na atualidade.^{8,58,60} Inicia-se com dilatação de 8 mm, mas se o HVPG não reduzir para menos que 12 mmHg, o stent deve ser dilatado até 10 mm.^{58,59}

O uso de TIPS em pacientes cirróticos com ascite refratária aumentou significativamente a sobrevida desses pacientes, além de diminuir o risco de ascites recorrentes, sangramento, PBE e SHR, além de aumentar a resolução do hidrotórax hepático. Evidências mostram, inclusive, ser opção terapêutica na SHR nesses pacientes, com significativa melhora da sobrevida,⁵⁸ no entanto, aumentou o risco de EH comparado aos pacientes submetidos à paracentese terapêutica de repetição. Portanto, deve-se avaliar risco/benefício para propor o procedimento nesse grupo de pacientes.^{60,62}

São contraindicações absolutas à colocação do TIPS, a insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar grave, sepse grave, obstrução biliar, regurgitação tricúspide grave, CHC envolvendo veias hepáticas e EH recorrente e incapacitante. Já as contraindicações relativas são a insuficiência hepática grave (CHILD maior que 12), a trombose da veia porta, a presença de cistos hepáticos, coagulopatia severa, EH leve e obstrução de toda veia hepática.^{57,58,63}

Entre as complicações agudas estão hematoma no local da punção, arritmia, deslocamento da prótese, necessidade de hemodiálise decorrente da nefrotoxicidade do contraste, biloma, obstrução da veia hepática, trombozes fatais, hemoperitônio, hemobilia, isquemia hepática, insuficiência cardíaca e sepse. Já entre as complicações crônicas possíveis, evidências relatam a insuficiência cardíaca congestiva, a trombose da veia porta, insuficiência hepática progressiva, EH crônica recorrente, disfunção da prótese.^{57,63}

Contudo, a complicação mais importante é a EH com frequência de 15 a 48%, relacionada ao desvio do sangue do parênquima hepático.^{13,64} Fatores que predizem risco à evolução de EH são idade avançada, falência hepática com altos níveis de Bb, história de EH pré-TIPS, níveis baixos de Na sérico, diâmetro da anastomose e níveis de creatinina. A partir do quadro de EH instalado, pode-se reduzir o diâmetro da prótese, ou ocluir o mesmo para que o quadro seja revertido na maioria dos casos.^{57,58}

4.4 VARIZES GÁSTRICAS

As varizes gástricas estão presentes em 18% a 70% dos pacientes com HP, caracterizadas por vasos ectásicos da mucosa gástrica, principalmente, no fundo e corpo do estômago.^{14,65} A incidência de sangramento pode variar de 10% a 36% dos pacientes com HDAV.^{19,65} Apesar de frequência menor em relação à HDAV esofágicas, quando o sangramento ocorre, ele tende a ser mais grave (principalmente as de fundo gástrico), com maior risco de ressangramento e mortalidade de 10% a 30%.^{13,14,19,65} Fatores de risco estão associados à maior risco de sangramento, como tamanho das varizes de fundo gástrico, sendo risco de 15%⁶⁵ nas de maior tamanho (varizes grandes são maiores que 10 mm) e maior pontuação de CHILD e a presença de sinais vermelhos à endoscopia.^{19,65}

A classificação das varizes gástricas está relacionada com as varizes esofágicas bem como a sua localização no estômago, sendo diagnosticadas por meio da EDA. As varizes gastresofágicas (GOV) são uma extensão das varizes esofágicas e são categorizadas em dois tipos. Sendo as mais comuns, a GOV tipo 1 – ocorrem do

esôfago até a pequena curvatura gástrica – e as GOV tipo 2 – ocorrem do esôfago até o fundo gástrico e tendem a ser mais longas e mais tortuosas. Existem, também, as varizes gástricas isoladas (VGI) que ocorrem na ausência de varizes esofágicas e também são classificadas em dois tipos. As VGI tipo 1 estão localizadas no fundo gástrico e tendem a ser tortuosas e complexas, já as VGI tipo 2 estão localizadas no corpo, antro, ou em torno do piloro.¹⁹ Quando presença isolada de VGI, é mandatória a exclusão de trombose de veia portal ou esplênica.^{15,19}

Há poucas evidências se o tratamento com BBNS é efetivo na profilaxia de sangramento agudo de GOV. De acordo com o Baveno VI, comparado ao uso de BBNS, apenas um único estudo sugere uso seguro e eficiente de cianoacrilato nos pacientes com GOV tipo 2 e VGI tipo 1.⁶⁵ Por isso, não há recomendação definida da sua aplicação, sendo necessária melhor avaliação dos riscos e benefícios da injeção de cianoacrilato para profilaxia primária.^{8,15,66} Quanto aos BBNS, podem ser um alternativa devido à capacidade de reduzir a pressão portal.¹³

Nos casos de sangramento agudo das GOV, as medidas são as mesmas, sendo necessária estabilização hemodinâmica, proteção das vias aéreas, antibioticoprofilaxia e uso de drogas vasoativas. Em seguida, deve ser realizada EDA para diagnóstico do sangramento agudo ou estigma de sangramento recente, qualificar o tipo de GOV e evidenciar presença concomitante ou não de VEG.⁶⁵

Há recomendação de cianoacrilato para as VGI, sendo a indicação para GOV tipo 2 ainda incerta. É o método de escolha por ter se mostrado mais efetivo do que a LEVE no controle de sangramento (com sucesso de 93%)¹⁴ e na prevenção de ressangramento. No entanto, não é livre de complicações, com possibilidade de febre, sangramento e necrose adjacentes às varizes, eventos tromboembólicos e abscessos retro-gástricos.⁶⁵ Já para as GOV tipo 1, o tratamento se mantém como no sangramento das VEG, sendo a LEVE a terapia de escolha.^{13,65} A adição de BBNS para profilaxia secundária nesses pacientes não se mostrou benéfica em termos de prevenção de ressangramento e mortalidade, aumentando apenas efeitos adversos.⁶⁷

Em caso de dificuldade no controle de sangramento, o TIPS deve ser considerado como segunda opção terapêutica após obliteração endoscópica com cianoacrilato.^{13,65} O uso de TIPS ainda não pode ser definido como tratamento de primeira linha, pois existem evidências de sangramento mesmo quando HVPG reduzido pós-procedimento. Além disso, existe o risco de complicações associados, como EH e oclusão da prótese com chances de ressangramento.⁶⁵

Em caso de falência do uso de TIPS ou contraindicações, o tamponamento com balão pode ser uma opção, dependendo da experiência médica, sendo recomendado nos pacientes com sangramento ativo ou recorrente.^{13,65}

5 CONCLUSÃO

Como os pacientes com HP clinicamente relevante apresentam-se sob maior risco de formação de VEG, todo paciente, seja cirrótico ou não, deve ser rastreado no momento do diagnóstico quanto à presença de VEG por meio da EDA. No episódio de HDAV a endoscopia precoce possibilita melhor controle de sangramento, redução do risco de ressangramento e complicações, além de diminuir tempo de internação hospitalar e mortalidade.

Caso presença de varizes esofágicas há indicação de se iniciar profilaxia primária com BBNS ou LEVE nos pacientes com varizes de médio e grosso calibre, assim como naqueles pacientes com varizes de pequeno calibre, porém com alto risco de sangramento (sinais vermelhos ou CHILD B/C).

Na presença de HDAV aguda deve ser iniciada a abordagem do paciente potencialmente grave, sendo realizada ressuscitação volêmica e hemoderivados, de forma restrita, e terapia combinada de drogas vasoativas e LEVE (fluxograma 1). Como alternativas em caso de falha do tratamento ou ressangramento precoce, pode ser realizada nova tentativa de LEVE ou dispor do tamponamento com balão de Sengstaken-Blakemore como método provisório até tratamento definitivo com TIPS ou cirurgia.

Como as infecções bacterianas são frequentes nos pacientes cirróticos com DHCA com incidência que atingem até 40% dos pacientes é recomendada a antibioticoprofilaxia com norfloxacina ou ceftriaxone. O uso de antibióticos profiláticos reduzem o risco de falência de tratamento, recorrência precoce de hemorragia, mortalidade e complicações, como PBE, EH e SHR.

Por fim, todo paciente que apresentou pelo menos um episódio de sangramento está indicado a iniciar profilaxia secundária com BBNS associado à terapia endoscópica até erradicação das VEG. O adequado manejo desses pacientes significa aumento da sobrevida, redução do risco de ressangramento precoce e redução de complicações que aumentam a morbidade e o tempo de internação.

Utilizando referências mais recentes sobre o tema, este trabalho tem como um de seus objetivos principais, propor ao Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, um protocolo clínico de conduta na HDAV de acordo com o fluxograma proposto (APÊNDICE A).

6 REFERÊNCIAS

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet* 2014; 383(9930):1749-1761.
2. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2012; 57:458-461.
3. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *Journal of Hepatology* 2015; 62:S121-S130.
4. Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, et al. Inflammation and portal hypertension – The undiscovered country. *Journal of Hepatology* 2014; 61(1):155-163.
5. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 2012; 32(2):199-213.
6. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, et al. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology* 2008; 134:1715-1728.
7. Kamath PS, Mookerjee RP. Individualized care for portal hypertension: Not quite yet. *Journal of Hepatology* 2015; 63:543-545.
8. Franchis R, Baveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015; 63(3):743-752.
9. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2009; 50:923-928.
10. Bosch J, Sauerbruch T. Esophageal varices: Stage dependent treatment algorithm. *Journal of Hepatology* 2016; 64:746-748.
11. Dellavolpe JD, Garavaglia JM, Huang DT. Management of complications of end-stage liver disease in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine* 2016; 31(2):94-103.

12. Hsu YC, Chung CS, Wang HP. Application of endoscopy in improving survival of cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *International Journal of Hepatology* 2011; 2011:893973.
13. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, et al. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arquivos de Gastroenterologia* 2010; 47(2):202-216.
14. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The New England Journal of Medicine* 2011; 362:823-832.
15. Bieker E. Gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients with portal hypertension. *ISRN Hepatology* 2013; doi:10.1155/2013/541836.
16. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(11):1166-1175.
17. Fortune B, Garcia-Tsao G. Current management strategies for acute esophageal variceal hemorrhage. *Current Hepatology Reports* 2014; 13(1):35-42.
18. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, et al. The management of portal hypertension: Rational basis available treatments and future options. *Journal of Hepatology* 2008; 48:S68-S92.
19. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* 2007; 102:2086-2102.
20. Shah HA, Azam Z, Rauf J, et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: A multicentre randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2014; 60:757-764.
21. Bañares R, Catalina MV, Ripoll C, et al. Prognostic markers in patients who have recovered from an acute variceal bleeding: role of HVPG measurement. *Disease Markers* 2011; 31:165-169.
22. Triantos CK, Burroughs AK. Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007; 21(1):31-42.
23. Tiani C, Abraldes JG, Bosch J. Portal hypertension: Pre-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. *Digestive and Liver Disease* 2008; 40:318-327.

24. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, et al. Nonselective β -blockers and survival in patients with cirrhosis and ascites: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2016; doi:10.1016/j.cgh.2016.01.012.
25. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Hepatology* 2016; 62:1634-1641.
26. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2013; 60(3):643-653.
27. 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; 50:825-833.
28. Kim DH, Park JY. Prevention and management and variceal hemorrhage. *International Journal of Hepatology* 2013; 2013:434609.
29. Stanley AJ, Dickson S, Hayes PC, et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. *Journal of Hepatology* 2014; 61:1014-1019.
30. Addley J, Tham TCK, Cash WJ. Use of portal pressure studies in the management of variceal hemorrhage. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 4(7):281-289.
31. Li L, Yu C, Li Y. Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: A meta-analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2011; 25(3): 147-155.
32. Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Current Medical Research and Opinion* 2016; 32(3):467-475.
33. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, et al. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options. *Journal of Hepatology* 2008; 48:S68-S92.
34. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical of Gastroenterology* 2007; 21(1):77-93.

35. Ginès P, Fernández J, Durand F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *Journal of Hepatology* 2012; 56:S13-S24.
36. Vecchi IC, Bittencourt GCT, Costa GO, et al. Hipertensão portal uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 2014; 7(1):45-49.
37. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368(1):11-21.
38. Rudler M, Thabut D. Transfusion strategy in gastrointestinal bleeding: Less is best? *Journal of Hepatology* 2014; 60:453-454.
39. Bendtsen F, D'Amico G, Rush E, et al. Effect of recombinant factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: An individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *Journal of Hepatology* 2014; 61(2):252-259.
40. Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 35(11):1267-1278.
41. Wang C, Han J, Xiao L, et al. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology International* 2015; 9(1):120-129.
42. Yim SY, Seo YS, Jung CH, et al. Risk factors for developing Hyponatremia during terlipressin treatment: A retrospective analyses in variceal bleeding. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2015; 49(7):607-612.
43. Huang Y, Wang M, Wang J. Hyponatremia induced by terlipressin: A case report and literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2015; 40(6):626-628.
44. Chen PH, Chen WC, Hou MC, et al. Delayed endoscopy increases rebleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *Journal of Hepatology* 2012; 57(6):1207-1213.
45. Villanueva C, Colomo A, Aracil C, et al. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2008; 22(2):261-278.

46. Tiberi O, Tognarelli JM, Cook NA. Diagnosing and treating hepatic encephalopathy. *British Journal of Hospital Medicine*.2015; 76(11):646, 648-52, 654.
47. Sweigart JR, Bradley B, Grigorian AY. Hepatic encephalopathy for the hospitalist. *Journal of Hospital Medicine* 2016; doi:10.1002/jhm.2579
48. Lata J. Hepatorenal syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(36):4978-4984.
49. Davenport A, Ahmad J, Al-Khafaji A et al. Medical management of hepatorenal syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27(1):34-41.
50. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *Journal of Hepatology* 2007; 47(4):499-505.
51. Thévenot T, Bureau C, Oberti F et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *Journal of Hepatology* 2015; 62(4):822-830.
52. Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20(7):1790-1796.
53. Santos AMJ, Santos ESM, Pinto HCP, et al. Peritonite Bacteriana Espontânea: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 2014. 6(1):54-56.
54. Smith M, Durham J. Evolving indications for TIPS. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2016; 19(1): 36-41.
55. Escorcell À, Pavel O, Cárdenas A, et al. Esophageal balloon tamponade vs esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter Randomized Controlled Trial. *Hepatology* 2015; doi:10.1002/hep.28360.
56. Halabi SA, Sawas T, Sadat B et al. Early TIPS versus Endoscopic Therapy for Secondary Prophylaxis after Management of Acute Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Gastroenterology Hepatology* 2016; doi:10.1111/jgh.13303.

57. Pomier-Layrargues G, Bouchard L, Lafotune M, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension: current status. *International Journal of Hepatology* 2012; 2012:167868.
58. Rössle M. TIPS: 25 years later. *Journal of Hepatology* 2013; 59(5):1081-1093.
59. Economopoulos KP, Choussein S, Sergentanis TN. Early use of TIPS for cirrhosis and variceal bleeding. *The New England Journal of Medicine* 2010; 363(14):1375-1376.
60. Riggio O, Ridola L, Lucidi C, et al. Emerging issues in the use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for management of portal hypertension: time to update the guidelines?. *Digestive and Liver Disease* 2010; 42(7):462-467.
61. Monescillo A, Martínez-Lagares F, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004; 40(4):793-801.
62. Bai M, Qi XS, Yang ZP, et al. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20(10):2704-2714.
63. Loffroy R, Estivalet L, Cherblanc V et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(37):6131-6143.
64. Owen AR, Stanley AJ, Vijayanathan A, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Clinical Radiology*. 2009; 64(7):664-674.
65. Girotra M, Raghavapuram S, Abraham RR, et al. Management of gastric variceal bleeding: Role of endoscopy and ultrasound. *World Journal of Hepatology* 2014; 6(3):130-136.
66. Al-Ali J, Pawlowska M, Coss A, et al. Endoscopic management of gastric variceal bleeding with cyanoacrylate glue injection: safety and efficacy in a Canadian population. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2010; 24(10):593-596.
67. Hung HH, Chang CJ, Hou MC et al. Efficacy of non-selective β -blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: A randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2012; 56(5):1025-1032.

APÊNDICE A – FLUXOGRAMA DE CONDUTA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA
ALTA VARICOSA

CÓPIA CONTROLADA

REV.	DESCRIÇÃO	DATA	RESPONSÁVEL
01	Elaboração e Aprovação		
02	Revisão		

CÓPIA CONTROLADA

• **PACIENTE COM HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?**

• **PRESENÇA DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA: ASCITE, SANGRAMENTO PRÉVIO, ENCEFALOPATIA HEPÁTICA, ICTERÍCIA OU ESTIGMAS PERIFÉRICOS?**

• **SUSPEITA CLÍNICA DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA**

ABORDAGEM INICIAL DO PACIENTE POTENCIALMENTE GRAVE - AVALIAÇÃO GLOBAL E DEFINIÇÃO DE CASO

• Realizada preferencialmente por equipe multidisciplinar organizada por clínicos, hepatologistas, enfermeiros, cirurgiões e radiologistas intervencionistas

MANEJO INICIAL	RESSUSCITAÇÃO	TERAPIA FARMACOLÓGICA	PROFILAXIA - ANTIBIÓTICOS
<ul style="list-style-type: none"> • Suporte avançado de vida: (C) (A) (B), considerar IOT se: HDAV volumosa, EH Grau 3/4 e Saturação venosa de O₂ < 90% • Checar circulação sistêmica, realizar monitorização cardíaca e estabelecer oximetria de pulso • Garantir 02 acessos venosos / Considerar acesso central quando dificuldade de controlar sangramento ou se for necessário medir pressão venosa central • Coletar exames laboratoriais: hemograma com plaquetas, TAP com INR, bilirrubina total e frações, sódio e potássio sérico 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratação intravenosa (IV) com cristaloides (solução salina) • Hemotransfusão RESTRITA para manutenção da [Hb] entre 7,0 e 8,0 g/dL, respeitando necessidades específicas: desordens cardiovasculares (ex: doença coronariana), isquemia cerebral, idade, status hemodinâmico e se sangramento ativo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primeira escolha: Terlipressina (Glypressin®) Esquema: 2 mg Intravenoso (IV) em bolus + 2 mg IV se peso > 70,0 kg ; 1,5 mg IV se peso entre 50,0 e 70,0 kg e 1,0 mg IV se peso < 50,0 kg de 4/4 horas • Alternativas: Somatostatina (Stilamin®) Ataque: 250 µg bolus IV Manutenção: Infusão contínua de 250-500 µg/hora Octreotide (Sandostatín®) Ataque: 50-100 µg bolus IV Manutenção: infusão contínua 25-50 µg/hora • Manter uso de 2 a 5 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone 1 g/dia IV durante 07 dias (principalmente quando cirrose avançada com ou sem instabilidade hemodinâmica ou uso recente de quinolona profilática) • Norfloxacino 400 mg via oral de 12/12 horas por 07 dias, quando possibilidade de via TGI. • Para investigação mais minuciosa e exclusão de outros quadros infecciosos, opta-se pela realização de hemoculturas, paracentese com análise do líquido ascítico e cultura, urina tipo 1, urocultura e radiografia de tórax.

PLANEJAR ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA DENTRO DAS PRIMEIRAS 12 HORAS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR^{2,3}

CONFIRMADA HDAV INDICAR LEVE¹



CONTROLE DO SANGRAMENTO?

SIM

NÃO

MANTER TERLIPRESSINA POR ATÉ 5 DIAS

APÓS SUSPENSÃO TERLIPRESSINA

PLANEJAR PROFILAXIA SECUNDÁRIA (BBNS E LEVE)

SIM

CONTROLE DO SANGRAMENTO?

NÃO

FALHA DE TRATAMENTO (< 5 dias)

RESSANGRAMENTO PRECOCE (< 6 semanas)

REPETIR EDA OU PROGRAMAR TIPS PRECOCE. CONSIDERAR CIRURGIA SE TIPS INDISPONÍVEL

PACIENTE REFRACTÁRIO
PROFILAXIA INADEQUADA

CONSIDERAR 2ª TERAPIA ENDOSCÓPICA OU TIPS. SE INDISPONÍVEL, CONSIDERAR CIRURGIA

CONSIDERAR BALÃO DE SENGSTAKEN-BLAKEMORE COMO "PONTE" PARA TIPS/CIRURGIA

¹ Em caso de dificuldade técnica, indisponibilidade ou contraindicação, indicar escleroterapia.

² Em caso de HDAV volumosa ou dificuldade de visualização endoscópica, administrar eritromicina 250 mg IV 30 a 150 minutos pré-EDA. Contraindicação: QT prolongado no ECG).

³ Em caso de varizes gástricas, indicar terapia endoscópica com cianoacrilato ou LEVE nas de varizes da pequena curvatura gástrica.

Wong J, et al. Baveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of Hepatology 2015; 63 (3):743-752.

de Lencourt PL, Farias AQ, Strauss E, et al. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. Arquivos de Gastroenterologia 2010; 47(2):202-216.