

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Alecsandro Moreira

**Avaliação da Motilidade Esofágica após
Ligadura Elástica Endoscópica das
Varizes do Esôfago**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para defesa do título
de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Faria Silva

Coorientador: Dr. Cássio Vieira de Oliveira

Botucatu 2020

**AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE ESOFÁGICA APÓS LIGADURA ELÁSTICA
ENDOSCÓPICA DAS VARIZES DE ESÔFAGO**

ALECSANDRO MOREIRA

2020

Alecsandro Moreira

AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE ESOFÁGICA APÓS LIGADURA ELÁSTICA ENDOSCÓPICA DAS VARIZES DE ESÔFAGO

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Campus de Botucatu, para defesa do título
de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. *Giovanni Faria Silva*

Coorientador: Dr. *Cássio Vieira de Oliveira*

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Moreira, Alecsandro.

Avaliação da motilidade esofágica após ligadura elástica endoscópica das varizes do esôfago / Alecsandro Moreira. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Giovanni Faria Silva

Coorientador: Cássio Vieira de Oliveira

Capes: 40101118

1. Varizes esofágicas e gástricas. 2. Endoscopia - Diagnóstico. 3. Exploração por radioisótopos. 4. Esôfago.

Palavras-chave: Cintilografia; Ligadura elástica; Manometria do esôfago; Motilidade do esôfago; Varizes esofágicas.

Alecsandro Moreira

Avaliação da motilidade esofágica após a ligadura elástica endoscópica de varizes de esôfago

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para defesa do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: _____

Prof. Dr. Dr. Giovanni Faria Silva

Comissão examinadora

**Prof.^a Dra. Maria Aparecida Coelho de
Arruda Henry**

*Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade
Estadual Paulista – UNESP*

Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

*Faculdade de Medicina de Botucatu -
Universidade Estadual Paulista - UNESP*

Prof. Dr. Daniel Ferraz de Campos Mazo
*Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas - UNICAMP*

Prof. Dr. Tiago Sevá Pereira
*Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas -
UNICAMP*

Botucatu, 19 de fevereiro de 2020

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”.

(Marcel Proust)

DEDICATÓRIA

Dedico à Juliana e aos meus Pais

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu orientador Prof. Dr. Giovanni Faria Silva pelo exemplo e orientação e ao meu coorientador Dr. Cássio Vieira de Oliveira que trabalha ao meu lado e cooperou ativamente para a realização desta tese.

Ao Serviço de Medicina Nuclear e à Prof.^a. Dra. Sônia M. Moriguchi que cuidadosamente realizou os exames e revisou os resultados.

À Prof.^a. Dra. Liciane Vaz de Arruda Silveira pela criteriosa análise estatística dos resultados.

A toda equipe do Setor de Endoscopia e Laboratório de Motilidade Digestiva. Meu reconhecimento, às enfermeiras e às técnicas: Ana Paula Gea Ferreira, Camila de Fátima da Silva, Daniela Sonini da Silva, Elaine Cristina Rodrigues Santos, Fernanda Cristina Basques, Patrícia Amaral Bortoloto e à Tatiane Santa Rosa Diniz.

Por fim, aos professores, médicos assistentes e residentes da Disciplina de Gastroenterologia. E, em especial, ao Dr. Pedro Padula Neto, decano da nossa especialidade.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	iii
Lista de Ilustrações	v
Lista de Abreviaturas e Siglas	vii
Lista de Símbolos	ix
Resumo	1
Abstract	3
1. Introdução.....	5
2. Revisão da Literatura	7
3. Hipótese.....	24
4. Objetivos.....	26
5. Materiais e Métodos.....	28
5.1 Delineamento do Estudo.....	29
5.2 Endoscopia Digestiva Alta e LEVE	31
5.3 Manometria Esofágica	33
5.4 Trânsito Esofágico por Cintilografia.....	35
5.5 Cálculo do Tamanho Amostral.....	37
5.6 Desenho do Estudo	38
6. Análise Estatística.....	39
7. Resultados.....	41
8. Discussão	50
9. Conclusão.....	59
10. Referências.....	60
11. Anexos.....	65
Anexo A – Comprovante de Aprovação do Trabalho pelo Comitê de Ética	66
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	69
Anexo C – Questionários de Sintomas.....	71
Anexo D – Classificação de Child-Pugh.....	72
Anexo E – MELD	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise das características dos 65 pacientes.....	43
Tabela 2. Análise dos 65 resultados na Manometria esofágica Pré e Pós LEVE.....	44
Tabela 3. Resultados de 65 pacientes na manometria esofágica pré e pós (LEVE) agrupados em Child-Pugh e número de sessões de LEVE (1 sessão e mais de uma sessão)	45
Tabela 4. Resultados quantitativos de 65 pacientes no exame de Trânsito esofágico por cintilografia pré e pós (LEVE).....	46
Tabela 5. Resultados quantitativos de 65 pacientes no exame de Trânsito esofágico por cintilografia pré e pós (LEVE) selecionados em Child-Pugh e número de sessões de LEVE (1 sessão e mais de uma sessão)	47
Tabela 6. Resultados qualitativos de 65 pacientes no exame de Trânsito esofágico por cintilografia pré e pós (LEVE).....	47
Tabela 7. Tabela dos resultados do questionário de 65 pacientes pré e pós LEVE.....	49

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Procedimento endoscópico de ligadura elástica das varizes de esôfago.....	31
Quadro 1.	Classificação endoscópica da Sociedade Japonesa de Pesquisa em Hipertensão Portal.....	31
Quadro 2.	Valores de referência para a manometria esofágica convencional com 8 canais.....	34
Quadro 3.	Valores de Referência no Trânsito esofágico.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CH	Cirrose hepática
CBP	Colangite biliar primária
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EDA	Endoscopia digestiva alta
EE	Escleroterapia endoscópica
EIE	Esfíncter inferior do esôfago
ESE	Esfíncter superior do esôfago
HAI	Hepatite autoimune
HC - FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HDA	Hemorragia digestiva alta
IBP	Inibidor da bomba de prótons
LEVE	Ligadura elástica de varizes de esôfago
MAR	Manometria de alta resolução
NANC	Não adrenérgicos não colinérgicos
PRM	Pressão respiratória média
PEM	Pressão expiratória média
RF	Radio Fármaco
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNESP	Universidade Estadual do Estado de São Paulo
VE	Varizes esofágicas
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C

LISTA DE SÍMBOLOS

mmHg	milímetros de mercúrio
mg	miligramas
mm	milímetros
>	maior
<	menor
≥	maior ou igual
≤	menor ou igual
Bq	Becquerel
Ci	Curie

RESUMO

MOREIRA, A. **Avaliação da motilidade esofágica após ligadura elástica endoscópica de varizes de esôfago**. 2020. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, 2020.

A ligadura elástica das varizes esofágicas, por via endoscópica, é o procedimento mais indicado na prevenção primária e secundária da hemorragia digestiva alta varicosa. O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da ligadura elástica sobre a motilidade esofágica e sintomas antes e após a erradicação das varizes esofágicas. Foram avaliados pacientes com cirrose hepática portadores de varizes de esôfago passíveis de terapêutica endoscópica. Aplicou-se um questionário padronizado de sintomas do trato digestivo alto, manometria convencional esofágica de 8 canais e estudo do trânsito esofágico por cintilografia marcado com tecnécio-99m antes da primeira ligadura elástica e até 2 semanas após a constatação da erradicação das varizes. Dos 101 pacientes iniciados, concluiu-se todos os exames e questionários em 65 pacientes, cuja média de idade foi de $59,5 \pm 11,2$ anos, 43 (67,7%) eram homens, 47 (72,3%) eram Child-Pugh A e as etiologias mais frequentes foram 22 (33,9%) VHC e 17 (26,2%) etilismo. Os resultados mostraram que na manometria esofágica não houve diferenças na pressão basal e no relaxamento dos esfíncteres. No corpo esofágico não houve alteração no peristaltismo, mas ocorreu aumento na pressão de amplitude na altura de 3cm a montante do esfíncter inferior de $72,8 \pm 39,4$ mmHg para $81,4 \pm 40,1$ mmHg ($p=0,015$). No ensaio do trânsito esofágico por cintilografia ocorreu elevação do tempo no seguimento inferior do esôfago de $17,7 \pm 10,5$ segundos para $20,9 \pm 12,9$ segundos ($p=0,043$), demais seguimentos, coordenação e retenção não tiveram diferença estatística. Após a erradicação das varizes todos os sintomas abordados não tiveram diferença significativa em relação ao questionamento inicial. Conclui-se que não houve mudanças nos sintomas do trato digestivo alto antes e após a ligadura elástica. Todavia, concluiu-se que a ligadura elástica pode causar alterações da motilidade esofágica no seu terço distal aferidas, tanto na manometria como na cintilografia e que tais modificações foram incapazes de promover sintomas ao paciente.

Palavras-chaves: Esôfago; Motilidade do esôfago; Ligadura elástica; Varizes esofágicas, Manometria do esôfago, Cintilografia

ABSTRACT

MOREIRA, A. **Evaluation of esophageal motility after endoscopic variceal ligation.** 2020. Doctoral thesis - Medical School, Botucatu. São Paulo State University (Unesp), 2020.

Endoscopic variceal ligation is the most indicated procedure for the primary and secondary prevention of variceal bleeding. The aim of this study is to evaluate the impact of variceal ligation on esophageal motility and symptoms before and after the eradication of esophageal varices. Patients with liver cirrhosis with esophageal varicose veins amenable to endoscopic therapy were evaluated. We applied a standardized questionnaire of upper digestive tract symptoms, conventional 8-channel esophageal manometry, and study of technetium-99m scintigraphy esophageal transit before the first variceal ligation and up to 2 weeks after finding varicose vein eradication. From 101 initiated patients, all examinations and questionnaires were completed in 65 patients, whose average age was 59.5 ± 1.2 years, 43 (67.7%) were men, 47 (72.3%) were Child A and the most frequent etiologies were 22 (33.9%) HCV and 17 (26.2%) alcoholism. The results showed that in esophageal manometry there were no differences in basal pressure and sphincters relaxation. In the esophageal body there was no change in peristalsis, but there was an increase in amplitude pressure 3cm upstream of the lower sphincter from 72.8 ± 39.4 mmHg to 81.4 ± 40.1 mmHg ($p=0.015$). In the esophageal transit test by scintigraphy there was an increase in time in the lower esophageal follow-up from 17.7 ± 10.5 sec. to 20.9 ± 12.9 seconds ($p=0.043$), other follow-ups, coordination and retention had no statistical difference. After the eradication of varices all the symptoms addressed had no significant difference in relation to the initial questioning. It was concluded that there were no changes in the symptoms of the upper digestive tract before and after the variceal ligation. However, it was concluded that the variceal ligation can cause changes in esophageal motility in the distal third measured, both in manometry and scintigraphy, and that such changes were unable to promote symptoms to the patient.

Keywords: Esophageal; Esophageal motility; Esophageal varices; Ligation; Esophageal manometry; Scintigraphy

1. INTRODUÇÃO

Introduzida desde 1986, a profilaxia primária ou secundária utilizando o método endoscópico de ligadura elástica de varizes de esôfago (LEVE) constitui um dos principais tratamentos de prevenção e controle de hemorragia digestiva alta (HDA) varicosa^{1,2}. Anterior à LEVE, a escleroterapia endoscópica (EE) tem evidências de gerar diversas alterações na motilidade do esôfago por causa da ação dos agentes esclerosantes na parede do órgão^{3,4}. Contudo, a LEVE é considerada segura e apresenta ampla difusão no mundo, tendo superado a EE por estes atributos como foi demonstrado⁵.

Nesse contexto, os estudos de comparação da EE e LEVE perderam interesse, todavia a avaliação das repercussões da LEVE continua em pauta. Em busca de obter respostas já foram empregados diversos exames como manometria convencional e de alta resolução, pHmetria prolongada de esôfago, trânsito esofágico com contraste e por cintilografia e aplicação de questionários de sintomas, abordando o trato digestivo alto. Também houve diversos delineamentos diversificando os tempos de análise, tamanho amostral e população estudada⁶⁻⁹.

O impacto provocado pela LEVE na motilidade esofágica, tanto do corpo esofágico como no esfíncter inferior do esôfago (EIE) ainda permanecem controversos. Alterações no peristaltismo, contratilidade, pressão basal e relaxamento do EIE são alvos de investigação. Enquanto alguns estudos mostram mínimas influências aferidas sobre motilidade e refluxo gastroesofágico^{7,8,10,11}, existem relatos de complicações provocadas pela LEVE e modificações na função esofágica com potencial de manifestações clínicas^{12,13}. Estes transtornos tornam-se mais relevantes quando se pensa no envelhecimento da população e no aumento da sobrevida dos pacientes cirróticos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hipertensão portal e a formação das varizes de esôfago

A hipertensão portal é um aumento no gradiente de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior. Na cirrose hepática (CH), resulta de modificações na resistência portal associadas com alterações no fluxo portal de entrada. O mecanismo responsável pelo acréscimo da resistência portal depende do local e da causa da hipertensão; no ocidente, a razão mais frequente é a CH¹⁴. Desta forma, o influxo venoso portal aumentado ocasiona a dilatação dos vasos colaterais e os novos vasos que se formam, conectam o sistema venoso portal em alta pressão a veias sistêmicas de pressão inferior. Contudo, este processo de angiogênese e colateralização são incapazes de restaurar a normalidade da pressão portal e geram as varizes de esôfago (VE)¹⁵.

Desta maneira a circulação sistêmica colateral à veia porta se desenvolve e se expande em resposta ao aumento da pressão portal. O fluxo sanguíneo de baixo volume que normalmente circula nesses vasos colaterais, sofre inversão de sentido, pois a elevação da pressão portal excede a pressão venosa sistêmica¹⁵.

Dentre os sítios de formação de vasos colaterais, destacam-se o esôfago distal e a porção proximal do estômago, onde as varizes gastroesofágicas constituem a principal rede vascular colateral formada entre os sistemas venosos portal e o sistema venoso sistêmico. No esôfago distal, o grupo mais relevante é de veias subepiteliais, visto que predominam neste segmento esofágico. Estas veias se dispõem longitudinalmente e são tributárias das veias subglandulares profundas da parede gástrica superior, isto favorece a superficialidade das mesmas e, por conseguinte, o risco de hemorragia a partir de um único ponto de sangramento. A drenagem venosa da porção inferior do esôfago se dá através da veia coronária, que também drena a cárdia do estômago para a veia porta¹⁶.

A anatomia venosa microvascular apresenta conexões entre os plexos venosos subepiteliais e submucosos do esôfago inferior. O sistema venoso do esôfago consistir em veias intrínsecas do plexo subepitelial localizado na lâmina própria e o plexo submucoso. Estes plexos venosos unem-se pelas veias perfurantes e drenam eventualmente para veias extrínsecas. Elas são formadas por grupos

venosos perfurantes e possui aproximadamente vinte veias extrínsecas. Externamente, na parede adventícia do esôfago, localizam-se as veias que seguem adjacentes aos nervos vagais¹⁶.

Distinguiram-se quatro zonas distintas de drenagem venosa na junção gastroesofágica¹⁷. O entendimento disto é importante para a compreensão da formação das VEs. Descreve-se a seguir estas quatro zonas.

A zona gástrica situada a 2cm abaixo da junção gastroesofágica é formada por veias em posição longitudinal e fixadas na submucosa e na lâmina própria. Elas se juntam na extremidade superior da cárdia e drenam para as veias gástricas curtas e a veia gástrica esquerda¹⁷.

A zona paliçada que se estende de 2 a 3 cm a montante da zona gástrica para o interior da porção distal do esôfago. As veias dessa região direcionam-se longitudinalmente e em paralelo. Elas compõem quatro grupos correspondentes às dobras da mucosa do esôfago e anastomosam-se com veias na lâmina própria. A zona paliçada é a área divisória dominante entre as circulações portal e sistêmica, tendo também sentido bidirecional (oral e aboral) e atua como uma região de alta resistência entre os sistemas portal e ázigos. Nos pacientes portadores de hipertensão portal ocorre um fluxo venoso maior, que deve ser acomodado neste sistema vascular, e por causa das características anatômicas descritas, favorecer o desenvolvimento de VEs. Importante ressaltar que as veias perfurantes da zona paliçada não se comunicam com as veias extrínsecas em esôfago distal, assim outro fator de formação de VEs¹⁷.

A terceira zona estrutura-se por veias perfurantes e fica proximal à zona paliçada no esôfago, onde ocorre uma rede venosa que tem o formato de “clave de sol”. Estas veias não são predominantemente longitudinais e por isso denominadas vasos perfurantes, desta forma conectam às veias da submucosa esofágica às veias externas¹⁷.

Por fim, a zona truncal que é a mais longa e estende-se por 10cm, localizada proximamente à zona das veias perfurantes no esôfago, formada por quatro veias longitudinais na lâmina própria¹⁷.

Em suma, a zona paliçada do esôfago é mais propensa ao sangramento, pois nenhuma veia perfurante neste nível conecta as veias da submucosa com as

veias Peri esofágicas. Já a zona truncal tem pouca probabilidade de sangramento, porque os vasos perfurantes se comunicam com as veias Peri esofágicas, permitindo que as VEs da zona sofram descompressão. As veias Peri esofágicas drenam para o sistema ázigos e resultam em aumento do fluxo sanguíneo. Isto constitui um aspecto da hipertensão portal¹⁷.

Durante a hipertensão portal, o surgimento de uma circulação colateral proeminente confrontando a resistência da camada muscular esofágica faz surgir dilatações e luxações das veias esofágicas. Esta seria a gênese das VEs. Desta forma, quando os vasos dos plexos subepitelial e submucoso se expandem são chamados de “microvarizes intra-epiteliais” e colaboram na ruptura varicosa¹⁶.

O desenvolvimento das VEs requer um gradiente de pressão portal de, pelo menos, 10mmHg. Além disso, acredita-se que um gradiente igual ou superior a 12mmHg ocasione o sangramento das VE. Outros fatores locais que aumentem a tensão da parede das varizes também são necessários, pois nem sempre um gradiente acima de 12mmHg causa sangramento. Quando os diâmetros das VEs aumentam, por conseguinte, as paredes se adelgaçam. Assim, a tensão tolerada pela parede pode ser excedida levando ao rompimento das VEs. Estas manifestações fisiológicas são clinicamente demonstradas pela observação de que pacientes com VEs maiores em locais de sustentação limitada de tecido mole, com pressão portal elevada, tendem a apresentar maior risco de ruptura das varizes, decorrentes da excessiva tensão da parede das VEs. Um local onde notadamente ocorre sustentação limitada de tecido mole é na junção gastroesofágica. A falta de sustentação tecidual e a alta densidade vascular podem contribuir para uma frequência maior de sangramento de varizes na junção gastresofágica¹⁶.

Em face do exposto, a história natural das VEs denota prevalência em torno de 40-50% dos pacientes com CH e em 60% de cirróticos com ascite. Nos pacientes cirróticos que não apresentam VEs na endoscopia inicial, novas VEs irão se desenvolver à frequência aproximada de 5% ao ano. Em pacientes com pequenas varizes na endoscopia inicial, a progressão para VEs de grosso calibre (F3) ocorre a taxa de 10% a 15% ao ano e está predominantemente relacionada ao grau de disfunção hepática¹⁷.

A incidência de sangramento por VE é de 25% em 2 anos, sendo os fatores

preditivos de sangramento mais importantes o tamanho das varizes, a presença dos sinais da cor vermelha sobre a parede dos vasos, o gradiente da pressão venosa hepática e a classificação de Child-Pugh¹⁷. Varizes de pequeno calibre têm risco de sangramento da ordem de 7% em 2 anos, enquanto cerca de 30% das VE de grosso calibre sangram no mesmo período¹⁸.

O prognóstico para sangramento varicoso tem melhorado desde a década de 1980. A profilaxia primária, definida como prevenção de HDA varicosa em quem nunca sofreu HDA varicosa, foi um dos fatores relevantes para este resultado com redução de 62% nas taxas de sangramento. A prevenção pode se dar por medidas farmacológicas (betabloqueadores não seletivos) ou por tratamento endoscópico. No último, destaca-se a LEVE que é preferida em relação à escleroterapia endoscópica EE¹⁸.

Ligadura elástica de varizes de esôfago

A LEVE é, na atualidade, uma modalidade endoscópica para controle primário e secundário de HDA varicosa, sendo de mais simples execução do que a EE. O procedimento envolve a sucção da variz para o canal de um endoscópio (*cap*) e a colocação de um anel (banda) elástico em torno da mesma. O anel estrangula a variz, causando trombose. Dispositivos de múltiplos anéis (6 a 10 bandas) podem ser utilizados para a aplicação de diversas faixas sem que se necessite retirar e reinserir o endoscópio. Inicialmente, as varizes na junção gastroesofágica, que como exposto são mais propensas a sangramento, sofrem a ligadura. Em seguida, o procedimento é feito nas VEs mais proximais, de forma em espiral e em intervalos de aproximadamente 1,5 cm até obter redução do calibre das VEs. Deve-se aplicar pelo menos um anel em cada variz. As varizes localizadas em esôfago médio ou proximal não necessitam de ligadura⁵.

A LEVE está associada a menos complicações comparativamente a EE e requer número menor de sessões para lograr a obliteração das VEs^{19,20}. As possíveis complicações da LEVE, em relação à motilidade, compõe o escopo desta tese.

Fisiologia motora esofágica e seus distúrbios

De modo preciso, os sistemas nervosos central e entérico coordenam a função motora esofágica e orofaringe. Tais mecanismos de controle coordenam os fenômenos motores da orofaringe e dos sistemas respiratório e cardiovascular, além de esfíncter inferior do esôfago (EIE) e do restante do sistema digestivo. Na descrição histológica do esôfago destacam-se, do plano interno ao externo, as camadas: mucosa, submucosa e muscular longitudinal externa e muscular circular interna. Quanto à inervação intrínseca temos dois plexos: o submucoso (Meissner) e o mioentérico (Auerbach). Sendo que o plexo de Meissner pode sofrer danos pela LEVE²¹.

Do ponto de vista anatômico, divide-se o esôfago em três porções funcionais: o esfíncter superior do esôfago (ESE), corpo esofágico e EIE²¹.

O ESE é composto por uma zona de 2 a 4 cm de pressão elevada, localizada na junção da faringe com o esôfago. Formado por músculos estriados como o constritor inferior da faringe, camada circular do esôfago e, principalmente, pelo cricofaríngeo. A inserção desde a borda lateral da cartilagem cricóide confere ao ESE assimetria anteroposterior²².

Entre os esfíncteres, o corpo esofágico caracteriza-se por ser um tubo muscular de 20 a 22cm, sendo que os 5% proximais (perto do nível do arco aórtico) constituído por músculo estriado. Na porção média do órgão, cerca de 35% a 40% da extensão, temos a coexistência de musculatura estriada e lisa, por isso frequentemente chamada de “zona de transição”. Finalmente na parte distal, cerca de 50% a 60% do esôfago compostos exclusivamente de musculatura lisa, com uma camada muscular circular interna e uma longitudinal externa e uma rede neural (plexo mioentérico) entremeada entre tais camadas. O plexo mioentérico capta fibras aferentes a partir do Sistema nervoso central e fornece inervação motora terminal para o músculo liso do esôfago²¹.

Na extremidade inferior do esôfago encontra-se o EIE. Descrito por ser um segmento de 2 a 4 cm, composto de fibras musculares circulares assimetricamente espessadas e com assimetria posterolateral. Na deglutição, sua regulação se dá por meio do tronco cerebral a partir da região cortical da cápsula

interna, situada na junção entre o bulbo e a ponte²¹.

O controle central da função motora do esôfago é formado pelos neurônios aferentes sensoriais, neurônios motores eferentes sensoriais e neurônios corticais internucleares. A interação e coordenação das fases de deglutição dependem destas estruturas. A exemplo disto, a porção do músculo estriado do esôfago é inervada por nervos somáticos (nervos sensoriais), neurônios que emergem do núcleo ambíguo do nervo vago (neurônios motores eferentes) e fazem sinapse diretamente com as placas motoras das fibras musculares estriadas²³.

O transporte ativo do bolo alimentar se dá por ondas peristálticas. Esta resulta de um padrão de ação sequencial destes neurônios, que produzem sucessiva ativação dos músculos estriados circulares do esôfago. O movimento coordenado, denominado como peristaltismo, resulta da interação do Sistema Nervoso Central, plexo mioentérico e músculo liso do esôfago. O sistema nervoso central coordena o peristaltismo do corpo do esôfago e comporta-se como uma chave que ativa uma “programação” periférica no plexo mioentérico e no músculo liso produzindo a peristalse primária. Já a inervação extrínseca do músculo liso do esôfago advém do núcleo motor dorsal do nervo vago. Estas fibras pré-ganglionares do núcleo motor dorsal do nervo vago fazem sinapses com neurônios dentro do plexo mioentérico e assim fornecem inervação motora terminal para o músculo liso do órgão²¹.

A presença de bolo alimentar no corpo esofágico ocasiona também peristaltismo. Este movimento é denominado peristaltismo secundário e depende da ativação local do mesmo “programa fisiológico”. Caso a onda periférica primária seja incapaz de deslocar o alimento, surgem ondas peristálticas secundárias nas paredes esofágicas. As ondas peristálticas primárias e secundárias são idênticas nas avaliações manométricas, porém diferem na sua origem; as primárias da faringe e as secundárias do próprio corpo do esôfago²¹.

Em repouso o EIE permanece tonicamente contraído, devido à inervação colinérgica mediada por acetilcolina (tônus neurogênico) e pelo influxo de cálcio intracelular (tônus miogênico). O tônus de repouso diminui com a deglutição e com a distensão do corpo do esôfago ou do fundo gástrico, ocorrendo, desta forma, o relaxamento do EIE. Então, o relaxamento é mediado por neurônios

eferentes vagais que pelo óxido nítrico, um retransmissor pós-sináptico, ativa os neurônios inibitórios mioentéricos²⁴. O óxido nítrico por estar envolvido nos relaxamentos transitórios do EIE, faz parte dos fatores causais da DRGE e na CH está aumentado¹².

Os distúrbios motores do músculo liso do esôfago podem ser genericamente descritos como decorrentes de influências inibidoras anormais, excitação anormal, função muscular anormal ou uma combinação destes mecanismos²¹.

Em estudos com animais demonstrou-se a presença de neurônios excitatórios colinérgicos e inibitórios não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC) no músculo liso do esôfago. A densidade destes neurônios e sua influência sobre o peristaltismo são graduadas ao longo do esôfago. Os neurônios colinérgicos excitatórios NANC são predominantes no músculo liso distal e no EIE. Assim, a acetil colina é um neurotransmissor importante para a força de contração. Enquanto isso, o óxido nítrico desencadeia o peristaltismo. Nos distúrbios da inervação inibitória do esôfago, ocorrem o desequilíbrio entre os estímulos excitatórios e inibitórios²³.

Os distúrbios motores espásticos e hipertensivos são exemplos de menor grau da disfunção inibitória. Eles podem apresentar latência reduzida, devido à inibição deglutiva prejudicada ou por excesso de amplitude das contrações ou de contrações simultâneas, as quais podem causar disfagia e/ou dor torácica. Estes distúrbios têm caráter intermitente, ao contrário da acalasia²⁴.

Em relação aos sintomas, a percepção esofágica está associada a distúrbios que, provavelmente, envolvem função inibitória anormal. Com efeito, as vias inibitórias periféricas são responsáveis pela analgesia endógena. Contudo, a função anormal dos nervos inibidores do esôfago pode conduzir a redução do limiar algico, promovendo sintomas esofágicos. Estudos clínicos e experimentais evidenciam que a adenosina (um neurotransmissor vagolítico), por exemplo, aumenta a sensibilidade de dor no esôfago, enquanto a teofilina que bloqueia os receptores da adenosina, pode melhorar os sintomas funcionais perceptivos²⁵.

De maneira oposta, a hipomotilidade esofágica caracteriza-se por falhas das sequências ou por baixas amplitudes de contração do músculo liso

esofágico. Outro fator é a ativação retardada ou anormal dos neurônios colinérgicos excitatórios no segmento proximal do músculo liso do esôfago causando a hipomotilidade. Na esclerodermia e em outras situações idiopáticas pode ocorrer degeneração da estrutura do colágeno pelo processo inflamatório autoimune, acarretando hipomotilidade grave e aperistalse. De forma análoga, pode ocorrer resultante da EE em que substâncias esclerosantes podem causar fibrose e disfunção do músculo liso. Além de amplitudes de contrações baixas, peristaltismo tênue ou peristaltismo descontínuo. A hipomotilidade pode também conduzir a uma fragmentação dos segmentos de contração, com pequenos ou grandes intervalos entre os trechos de contração e defeito na zona de transição. O último resulta do prolongamento da distância entre os segmentos funcionais da contração do músculo esquelético e liso e tem sido associado à retenção do bolo esofágico e a sensação de disfagia. Outros distúrbios associados à hipomotilidade podem apresentar menor pressão basal do EIE, achado visto frequentemente em indivíduos com DRGE^{4,21}.

Manometria esofágica e métodos de avaliação da motilidade do esôfago

A utilidade da manometria esofágica na prática clínica reside em quatro domínios: localização do EIE; definir com precisão a função motora esofágica; definir função motora anormal e para delinear um plano de tratamento com base em anormalidades motoras. Basicamente, a manometria afere pressões e relaxamentos do esôfago. Analogamente à medição da pressão arterial, ao colocar os sensores dentro do tubo digestivo, espera-se que a parede muscular de um órgão tubular atue como um manguito e exerça sua força contrativa e concêntrica sobre os sensores. Isto permite estudar as contrações e relaxamentos musculares²⁶.

A manometria adquiriu maior fidedignidade após os adventos do sistema de perfusão contínuo e dos sistemas de estado sólido e o fisiógrafo. Na perfusão, a água não sofre deformações. Quando contida em um sistema de baixa complacência, a pressão em algum ponto da coluna será transmitida por todo o conteúdo e, assim, passível de ser mensurada. Portanto, em um sistema fechado, a pressão aplicada em um ponto pode transmitir-se a outro ponto. Por conseguinte,

a sonda totalmente preenchida com água transmite a pressão de um extremo a outro. Se ligada a um sistema transdutor de pressões pode acusar elevações ou quedas pressóricas de sua extremidade aberta²⁶.

A fim de manter a coluna líquida sem interrupções, desenvolveu-se o sistema de perfusão capilar. Mantendo-se fluxo constante de água no interior da sonda, não há perda de sinal. O fornecimento de água é feito através de fios de aço de pequeno diâmetro e mínima complacência, sem deixar que a pressão exercida na extremidade proximal da sonda manométrica se perca ao longo do sistema de perfusão. O compressor de ar ambiente (sistema utilizado nesta tese) ou o tubo de gás comprimido (nitrogênio medicinal) pressionam o reservatório de água destilada, que flui constantemente em volume geralmente de 0,5mL/min, através de registros ou válvulas. A pressão do músculo que passa à superfície líquida do orifício captador é transmitida pelo canal da sonda manométrica, que também tem fino calibre e pequena complacência, chegando ao transdutor, comumente piezoelétrico, que, por meio de calibragem eletrônica, pode definir variáveis entre -50 a 300 mmHg²⁷.

Mais atual, a manometria esofágica de alta resolução (MAR) difere da manometria convencional, basicamente, pelo número de sensores presentes na sonda e o espaçamento entre eles. Divergente da manometria convencional, na qual sensores são posicionados em espaços entre 3 e 5 cm, na MAR eles estão dispostos em intervalos de 1cm ao longo da sonda. São utilizados cateteres com até 36 sensores distribuídos longitudinalmente e radialmente no esôfago, o que possibilita leituras simultâneas de pressão ao longo de todo o esôfago. As pressões são convertidas em sinais elétricos pelos transdutores de pressão. Esses sinais são digitalizados e exibidos na tela do computador em tempo real durante o estudo, o que promove o posicionamento adequado da sonda no momento da gravação do procedimento. As mensurações a serem analisadas são apresentadas com o delineamento topográfico das pressões esofágicas distribuídas espacialmente ao longo do tempo. Nessa disposição topográfica da pressão, a amplitude pressórica é convertida em espectro colorimétrico, no qual os pontos isobáricos têm a mesma cor. A criação desse espectro colorimétrico, também conhecido como “contornos isobáricos” ou *clouse plots*, facilitou a visualização das variações de pressão da

contração esofágica, tornando o aprendizado mais intuitivo e prático, em comparação a manometria convencional²⁸.

Tanto a MAR quanto à manometria convencional caracterizam a peristalse e a função da junção esofagogástrica. Todavia, os tipos de medições obtidos diferem substancialmente. Novas métricas e nomenclaturas foram adotadas especificamente para quantificar a função esofágica no traçado de alta resolução²⁹.

Em relação a Cintilografia de Trânsito Esofágico, pode-se dizer que é um método não invasivo e quantitativo, utilizado na avaliação diagnóstica e acompanhamento de alterações da motilidade esofágica, as quais se podem manifestar isoladamente ou associadas a lesões anatômicas. A escolha do estudo diagnóstico depende inicialmente do sintoma referido pelo paciente. Os exames iniciais têm o objetivo de detectar lesões anatômicas (tomografia ou endoscopia) ou motoras (manometria convencional ou MAR). A cintilografia de trânsito esofágico está indicada quando esses métodos não são diagnósticos ou quando existe a necessidade de avaliação quantitativa da resposta terapêutica. Entre as principais indicações clínicas podemos citar: na acalasia por poder fazer a classificação de subtipos e orientar o tipo de terapêutica; espasmo esofágico difuso; esôfago em quebra-nozes; esclerodermia e distúrbio motor inespecífico. Sendo contraindicada para pacientes que não consigam colaborar com o exame como crianças e adultos que não tenham condições de obedecer a comandos verbais. O único efeito colateral é a potencial hipersensibilidade ao [99mTc]-coloide (marcador radioativo (RF) não absorvível pelo trato gastrointestinal)³⁰.

A interpretação do estudo cintilográfico deve contemplar análise visual (qualitativa) para o diagnóstico de anormalidades mais evidentes de motilidade, e a análise quantitativa, recomendada para detecção de alterações menores. O trânsito esofágico pode ser quantificado calculando-se o tempo de trânsito esofágico total e regional, com curvas de tempo *versus* atividade ou com quantificação de atividade residual no esôfago após várias deglutições. Embora a cintilografia de trânsito possa mostrar os achados característicos em algumas dessas doenças, o padrão de trânsito lentificado é frequentemente inespecífico para a etiologia. Quanto à sensibilidade da cintilografia na detecção de anormalidade de

motilidade esofágica não parece ser aceitável para excluir a doença (33 a 75%), talvez com exceção da acalasia (90%)^{30,31}.

Existem outros métodos empregados na avaliação da motilidade esofágica, como por exemplo: exames de manometria com manobras provocativas durante o teste ou adição de impedância para avaliação do bolo alimentar em trânsito, mas o impacto clínico ainda permanece obscuro; técnicas emergentes, como a MAR em três dimensões e a pHmetria associada à impedância, prometem introduzir novos conceitos na avaliação da função do EIE e da biomecânica esofágica³².

Motilidade esofágica em pacientes com varizes de esôfago

Estudos histopatológicos em mucosa esofágica de cirróticos com ou sem VE são raros. Em estudo neuropatológico feito em autopsias de esôfagos de oito pacientes com CH com VEs calibrosas, não submetidos a LEVE ou EE, que apresentavam desordens de motilidade demonstradas na esofagografia, EDA e manometria esofágica, os achados histológicos do esôfago destes cirróticos foram comparados com sete pacientes controles sem VE ou doença hepática. A contagem dos plexos de Auerbach total e células gânglios normais por cm² teve significativa diminuição na comparação, enquanto a proporção das células ganglionares com deformidade dos núcleos ou com degeneração dos grânulos de Nissl foi documentada principalmente em esôfago distal. Assim a redução do número e a degeneração das células ganglionares dos plexos de Auerbach no esôfago de pacientes com cirrose e VE são claramente demonstrados e sugerem que podem provocar alterações de motilidade esofágica³³.

As VEs também foram estudadas de maneira dinâmica., avaliou-se que a pressão sobre a parede das VEs aumenta dramaticamente durante as contrações peristálticas do esôfago. Este acréscimo na pressão e tensão da parede é uma consequência natural da anatomia e fisiologia do esôfago e dos seus plexos venosos. Com uso de uma sonda de ultrassom e cateter de manometria localizado em esôfago distal foram avaliados 9 pacientes. Imagens ultrassonográficas e medidas das pressões, simultaneamente, foram obtidas durante as contrações peristálticas.

Desta maneira, conclui-se que o peristaltismo esofágico em combinação com alta resistência do fluxo de sangue através da junção gastroesofágica provoca distensão das VEs, com aumento de pressão durante a deglutição³⁴.

Em outro estudo, avaliaram-se de maneira prospectiva, 74 pacientes com CH e VEs diagnosticadas na EDA, virgens de tratamento endoscópico. Todos foram submetidos a um protocolo de investigação clínica, a manometria convencional de esôfago e 55 pacientes também realizaram pHmetria esofagiana. Alterações da motilidade esofagiana foram observadas em 44 pacientes (60%), sendo a mais prevalente a motilidade esofagiana ineficaz, verificada em 28%. Refluxo anormal foi encontrado em 35% dos pacientes. Não houve correlação entre anormalidade manométrica em geral e motilidade esofagiana ineficaz, em particular, e a presença de sintomas esofagianos ou típicos de doença do refluxo, refluxo anormal, a gravidade da doença, a presença de ascite e o calibre das varizes. A maioria dos cirróticos com VE apresenta distúrbios motores do esôfago, sem fatores preditivos identificáveis³⁴.

A motilidade gastrointestinal é prejudicada em uma proporção substancial de pacientes com cirrose. Neuropatia autonômica relacionada à cirrose, aumento da produção de óxido nítrico e alterações hormonais intestinais têm sido implicadas e como já foi discutido o óxido nítrico tem papel importante no relaxamento do EIE e peristaltismo. E a dismotilidade esofágica pode provocar aumento da frequência de refluxo gastroesofágico anormal³⁵.

Há um excesso de óxido nítrico na CH, este poderia ser o fator precipitante do refluxo. O refluxo anormal ocorreria, independente de quaisquer fatores associados, como VEs e/ou presença de ascite. De maneira análoga, a maior prevalência de doenças de motilidade esofágica, principalmente a motilidade esofágica ineficaz, que se caracteriza por redução de amplitude das ondas e falhas de condução, poderia ser relacionada à maior quantidade de óxido nítrico existente na circulação dos pacientes cirróticos. À medida que a cirrose evolui, a vasodilatação aumenta e, mais comumente, ocorre piora da hipertensão porta, as VE aumentam de calibre e a ascite surge ou se agrava. Esta última, pelo aumento da pressão intra-abdominal poderia ter importância no desencadeamento de refluxo, uma vez que já foi demonstrado que a redução da pressão abdominal reduz

o refluxo em cirróticos com ascite. Todos esses fatores, excluindo o refluxo esofagogástrico, e consequências da CH, provavelmente, estão interligados numa cadeia de eventos que leva os pacientes à HDA e ao óbito³⁵.

Em relação a disfunção do EIE e suas relações com DRGE um trabalho concluiu que refluxo anormal foi demonstrado em 37% dos pacientes com CH e VE sem tratamento prévio. Sendo que, apenas os sintomas típicos foram preditores de refluxo anormal³⁶. Outro artigo avaliou a incidência de dismotilidade esofágica e refluxo ácido e biliar anormal através de manometria e pHmetria em 78 pacientes. Concluiu que pacientes cirróticos sem VE apresentam mais desordens motoras esofágicas e refluxos ácidos e não ácidos (bile) em comparação ao grupo controle, sendo a cirrose isoladamente um fator causal importante⁶.

O etilismo foi avaliado por ser uma etiologia frequente de cirrose e, por conseguinte, importante potencial de repercussão na motilidade esofágica. O álcool leva a um aumento do DRGE. Em estudo, o grupo com achados hepáticos normais ou esteatose mostrou um comportamento ligeiramente patológico, já o grupo com cirrose alcoólica um comportamento patológico grave de refluxo. Quanto aos resultados manométricos, houve diminuição da pressão de repouso no EIE, duração ligeiramente aumentada e velocidade reduzida da onda de contração, porém insignificantes no aspecto funcional. Todavia o comportamento patológico do refluxo não teve explicação por este estudo. Outro ponto importante é que o abuso crônico de álcool não levou a alterações erosivas da membrana mucosa no esôfago distal e não existe correlação do DRGE com a HDA³⁷.

Alguns estudos avaliaram a motilidade esofagiana do paciente com VE antes de qualquer terapêutica e reanalisaram após as intervenções. Os resultados apontam que os pacientes com VE tem alterações discretas nos valores de referência no peristaltismo, contratilidade e pressão basal do EIE em relação aos grupos controles. Quanto à correlação clínica, nem sempre está definida^{4,19,34}.

Alterações da motilidade esofágica após terapias endoscópicas

O método de EE ainda é realizado em alguns serviços por ser pouco oneroso, técnica mais antiga, permitir terapêutica nos casos de HDA varicosa e

prevenção de sangramentos das VE. Todavia, vários estudos já demonstraram que os agentes esclerosantes (etanol, *ethoxisclerol* 1,5%, N-butil-2-cianocrilato, solução hipertônica de glicose, entre outras...) aplicados durante a escleroterapia provocam modificações macro e microscópicas na parede do esôfago e consequentes alterações na motilidade esofágica³³⁻³⁵. Já o estudo comparando a manometria antes e após a EE identificou alterações no peristaltismo do esôfago, consequente a fibrose provocada pelo método na mucosa e submucosa¹⁹.

A EE, amplamente utilizada como tratamento de VEs hemorrágicas, pode causar distúrbios da motilidade do esôfago e danos à mucosa. Em outro estudo avaliou-se os efeitos a longo prazo da EE na motilidade esofágica e mucosa. Dez pacientes com CH e VEs hemorrágicas tratadas com EE foram avaliados após a erradicação das VEs, tempo médio de 52 meses, por manometria esofágica e gastroscopia, em que foram realizadas biópsias com pinças. Houve diferença significativa no comprimento intra-abdominal do EIE. A pressão do EIE foi um pouco menor no grupo EE, embora a diferença não tenha atingido significância estatística. Houve infiltração de neutrófilos nas biópsias de quatro pacientes e achados normais nos demais. Assim a avaliação de longo prazo mostrou comprimento intra-abdominal esofágico distal estatisticamente maior no grupo EE, mas na investigação histopatológica não foram encontradas alterações expressivas na mucosa³⁸.

A motilidade esofágica foi analisada em 12 pacientes com VEs por EDA, cintilografia e manometria antes e após a EE. Nos estudos endoscópicos, as taxas de avaliação endoscópica da primeira EDA melhorou dentro de 3 meses após a alta. Na avaliação manométrica do esôfago, a pressão do EIE não foi significativamente diferente antes e após a EE. O comprimento da zona de alta pressão esofágica inferior era maior do que o normal antes da EE, todavia diminuiu gradualmente após a EE e recuperou os valores basais em 3 meses após a EE. As taxas indutoras de refluxo gastroesofágico por compressão abdominal foram significativamente maiores aos 3 meses após a EE do que antes. No estudo radiológico, o tempo de trânsito esofágico tendeu a prolongar-se precocemente após a EE e melhorou apenas lentamente³⁹. Outro estudo mostrou alterações na motilidade esofágica, em estudo cintilográfico, somente com pacientes submetidos

a escleroterapia⁴⁰.

Os efeitos da ligadura elástica das varizes de esôfago na motilidade esofágica

No Baveno VI¹, ficou estabelecido como primeira opção para terapia endoscópica a LEVE, por ser considerada mais segura no tratamento das VE, exigir menor curva de aprendizado, ter bom nível de evidência na literatura e custo acessível. Em meta-análise de 2015, os autores concluíram ser a LEVE superior a EE em termos das menores taxas de ressangramento, complicações e maior taxa de erradicação de varizes⁴⁹. Também é um método mais recente que a escleroterapia, causa menos danos nas estruturas neuronais da mucosa e submucosa e encontra-se amplamente difundido no mundo^{19,41}.

No estudo histológico realizado em esôfago de cachorro, demonstrou-se no exame macroscópico e microscópico dos locais tratados por LEVE que no primeiro dia houve necrose isquêmica da mucosa e submucosa. Em 3 a 7 dias ocorreu inflamação aguda, demarcação de tecido viável e necrótico e aparência de tecido de granulação. Já em 14 a 21 dias, surgiu substituição total da espessura mucosa e submucosa com tecido cicatricial em maturação e revitalização quase completa. Por fim, em 50 a 60 dias constatou-se cicatrização completa. A inflamação e a deposição de tecido cicatricial obliteraram consistentemente os canais venosos submucosos, mas deixaram a muscular própria intacta. Não foram observadas perfurações ou outros efeitos clínicos ou histológicos adversos. A LEVE das VEs caninas parece resultar na obliteração segura e eficaz dos canais vasculares na submucosa por um processo de inflamação e formação de cicatrizes⁴². Apesar de não afastar alterações de motilidade, este estudo sugere interferência mínima na motilidade.

Existem alguns estudos que avaliam motilidade através da manometria esofágica convencional, principalmente na comparação da LEVE com a EE^{35,43,44}, enquanto outros, mais recentes, dedicam-se exclusivamente a análise dos efeitos da LEVE^{7,10,11,19,43,45}. Tanto os estudos comparativos das duas técnicas como nos limitados à LEVE possuem diversos delineamentos que englobam tempos de análise distintos (precoce ou tardio), protocolos de execução diversos, número de

canais variáveis e, na maioria, tamanhos amostrais pequenos. Vários estudos são conduzidos para a avaliação da influência das VEs e suas terapêuticas na motilidade esofágica. Assim como da ascite como agente promotor do RGE, mas não implicado na gênese da HDA varicosa^{6,36}.

Também na avaliação da motilidade esofágica distal após LEVE, dois tipos diferentes de mudanças foram testados, de maneira intermediária e tardia. A intermediária aumenta a amplitude da contração peristáltica e duração da onda no corpo esofágico. Dentre os efeitos tardios foram citados o prolongamento da duração do relaxamento do EIE e aumento da velocidade do peristaltismo no corpo esofágico distal. Desta forma, os achados mostram que efeitos intermediários são transitórios e o aumento da onda peristáltica é decorrente da diminuição das VE⁴⁵.

Justificativa do estudo

Tendo em vista o aumento da expectativa de vida dos pacientes submetidos a LEVE, os possíveis impactos sobre a qualidade de vida assumem maior relevância. Avaliar a dismotilidade esofagiana pós ligadura até atingir a erradicação das VEs por dois métodos diagnósticos distintos (manometria convencional e tempo de trânsito por cintilografia), bem como o questionamento dos sintomas do trato digestivo alto, constituem um passo importante no entendimento deste fenômeno. E, principalmente, por ser o procedimento de controle endoscópico mais utilizado, torna-se importante ratificar a LEVE ou expor os efeitos indesejados como disfagia ou DRGE. Em relação à literatura médica, existem alguns trabalhos que discordam no grau da interferência da LEVE na motilidade esofágica. Por isto, foi considerado oportuno reavaliar a questão com um delineamento inédito e uma amostra relevante de pacientes.

3. HIPÓTESE

A hipótese do estudo é que a LEVE pode provocar alterações na motilidade esofágica e este fenômeno pode ser identificado na manometria esofágica convencional, trânsito esofágico por cintilografia e/ou sintomas correlacionados ao trato digestivo alto por via de questionário padronizado.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos Gerais

Avaliar as alterações na motilidade esofágica de pacientes cirróticos com VEs através de um questionário de sintomas referente ao trato digestivo alto, manométrica esofágica e por estudo cintilográfico de trânsito esofágico antes da primeira LEVE e até 2 semanas após o controle endoscópico das VEs.

4.2 Objetivos Específicos

Correlacionar queixas de sintomas relacionados ao trato digestivo alto após a LEVE com os resultados da manometria e trânsito esofágico.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

O estudo prospectivo convidou, de forma não randomizada, os pacientes atendidos nos ambulatórios de Hepatologia Geral, Hepatologia Especial, Hepatites Virais e Pré-Transplante Hepático do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), de junho de 2016 a fevereiro de 2019. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMB - UNESP (projeto número CAAE 57287816.7.0000.5411, comprovante 060630/2016). (Anexo A) Todos os pacientes recrutados assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (anexo B).

Os pacientes selecionados deveriam ter CH, confirmada através de biópsia hepática ou por características clínicas, laboratoriais, elastografia hepática e exame de imagem compatível, além de EDA prévia demonstrando a presença de VE com indicação de LEVE. Considerou-se como critérios de terapia endoscópica: paciente Child-Pugh C com VE de médio ou grosso calibre com ou sem mancha vermelha; paciente Child-Pugh A ou B portadores de VE com médio calibre apresentando sinais da mancha vermelha; paciente com VE de grosso calibre independente dos sinais da mancha vermelha; pacientes com VE de médio calibre, porém intolerantes¹.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de Inclusão:

- Ter mais de 18 anos e CH;
- Diagnóstico confirmado de VE com critérios para terapêutica endoscópica;
- Concordância em participar do estudo e assinar o TCLE

Critérios de Exclusão:

- Alterações manométricas significativas no primeiro exame;
- Doença psiquiátrica grave;

- Ter realizado LEVE ou escleroterapia previa;
- Estenose ou fistulas esofágicas, acalasia, lesões por cáusticos, esclerodermia ou qualquer doença que comprovadamente acometa a morfologia ou a motilidade esofágica;
- Uso atual de bebida alcoólica;
- Gestação ou lactação;
- Neoplasias em esôfago, estômago ou duodeno;
- Hipersensibilidade a estanho coloidal marcado com tecnécio 99 metaestável (Sncol-^{99m}Tc) I (IPEN®, Brasil) usado no trânsito de esôfago.
- Contraindicação absoluta à realização de EDA;
- Encefalopatia hepática que impeça o paciente de se manter acordado e colaborativo;

Os indivíduos selecionados responderam um questionário de sintomas (anexo C) e receberam a profilaxia primária com Betabloqueador (propranolol 20mg de 12/12h por via oral) e nas consultas de retorno nos ambulatórios ajustando a dose com meta de redução de 25% da frequência cardíaca, tolerando a redução até 60 batimentos por minuto. O uso da medicação justificava-se até que pudesse ser realizado o trânsito esofágico por cintilografia e a manometria esofágica convencional, ambos antes da LEVE.

Os sintomas que compõem o questionário de 18 perguntas (anexo C) eram inqueridos de forma objetiva com duas opções: sim ou não. Segue a seguinte ordem: disfagia orofaríngea, disfagia esofagiana, odinofagia, azia, regurgitação líquida/ácida, engasgo, náuseas, vômitos, globus, plenitude, empachamento, eructação, dor epigástrica, dor abdominal, dor torácica, distúrbios respiratórios e alterações (ouvido-nariz-garganta). Para ser considerado, o sintoma devia estar presente pelo menos uma vez por semana nas últimas quatro semanas. A aplicação do questionário usou linguagem que respeita o entendimento do paciente abordado em local reservado, como um consultório médico, e em momento independente, nunca após exames.

Pelo risco de interferência na motilidade esofágica, os medicamentos procinéticos, relaxantes musculares, inibidores do canal de cálcio e Inibidores de

bomba de prótons (IBP) foram suspensos pelo menos 3 dias antes da manometria e trânsito esofágico.

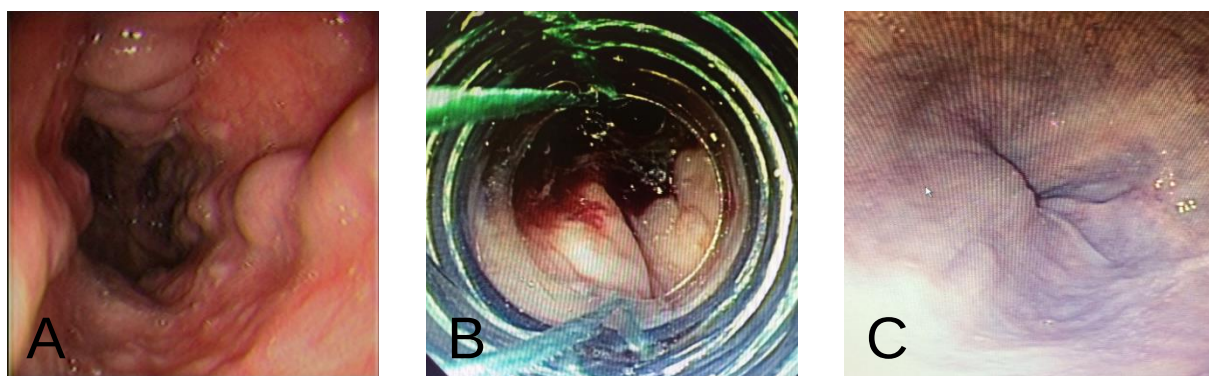
Os pacientes realizaram sessões de LEVE, de maneira sequencial, até o controle endoscópico das VE. A erradicação foi considerada quando a observação endoscópica das porções mais distais do esôfago apresentou: cordões varicosos amputados, mucosa cicatrizada esbranquiçada (aspecto de varizes sequeladas) com ou sem vasos neoformados, sem manchas vermelhas e desaparecimento das varizes de médio ou grande calibre. Caso não ocorresse a erradicação das VE após a primeira sessão, seria feita nova LEVE após três a quatro semanas e assim sucessivamente até obter o controle endoscópico.

Após a erradicação das varizes repetiu-se, no máximo em 2 semanas, o questionário de sintomas, o trânsito esofágico e a manometria esofágica convencional.

5.2 Endoscopia digestiva alta e ligadura elástica

Todos os exames foram realizados no Serviço de Endoscopia do HC-FMB/UNESP por médicos especialistas em endoscopia, obedecendo às diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Os endoscópios utilizados foram os gastroscópios da marca Olympus, modelo GIF-Q150.

As EDAs foram realizadas com intervalo de 3 a 4 semanas. O procedimento foi realizado com o estojo de ligadura elástica *Shooter-Saeed Multi-band ligator (Wilson-Cook-USA)* com 6 anéis. As sessões prosseguiram até atingir controle das VEs. A figura 1 ilustra um exemplo do procedimento.



Imagens do Setor de endoscopia HCFMB (autor Dr. Talles Bazeia Lima)

Figura 1. Procedimento endoscópico de ligadura elástica de varizes de esôfago

A. Varizes de porção distal do esôfago de médio calibre (F2);

B. Introdução do kit com bandas elásticas para realização de LEVE;

C. Varizes esofágicas com sequela de LEVE.

Para padronização descritiva das VEs, utilizou-se a classificação endoscópica da Sociedade Japonesa de Pesquisa em Hipertensão Portal, no tocante a sua forma, calibre e sinais da cor vermelha (Quadro 1)⁴⁶

Quadro 1. Classificação endoscópica da Sociedade Japonesa de Pesquisa em Hipertensão Portal

Forma	F1	varizes retas, fino calibre
	F2	tortuosas, calibre pouco aumentado (menor que 1/3 do lúmen esofágico)
	F3	tortuosas, de grosso calibre (maior que 1/3 do lúmen)
Sinal da cor vermelha	Vergão vermelho	vênulas dilatadas, orientadas com aspecto de marcas de açoite
	Cor de cereja	manchas avermelhadas, arredondadas com cerca de 2 mm
	Mancha hematócística	pequenas projeções arredondadas de cor vermelha ou arroxeadas com cerca de 4 mm de diâmetro e semelhantes a uma bolha de sangue, geralmente solitária em cordão tortuoso e de grosso calibre
	Rubor difuso	áreas avermelhadas difusas, sem elevações ou depressões

5.3 Manometria esofágica

O estudo manométrico foi realizado antes da primeira sessão de LEVE e em até duas semanas da EDA que confirmou a erradicação das VE.

Os pacientes estavam em jejum por pelo menos 6 horas. Foi suspenso três dias antes o uso de quaisquer medicações que alterassem a motilidade esofágica. Desta forma, foram suspensas as seguintes medicações: procinéticos, IBPs, relaxantes musculares e antagonistas de receptor de histamina tipo 2.

O exame foi realizado no laboratório de motilidade com a utilização de polígrafo com 08 canais de aquisição simultânea da marca *Alarcer BP 180*, conectado a um microcomputador com software para análise e interpretação dos dados. Além disso, foi utilizado cateter ECM8-R, com oito canais de registro, com diâmetro interno de 1,5mm e orifícios laterais de 1 mm, sendo respectivamente dispostos em quatro canais radiais, com distâncias de 90 graus entre si na extremidade e outros quatro canais distantes 5 cm um do outro longitudinalmente. O fluxo com água é de 0,6ml/min/canal.

O cateter foi introduzido via nasal até o estômago, após aplicação tópica de xilocaína gel. O EIE foi avaliado através da técnica de tração lenta, ou seja, tracionando-se a sonda 1cm por vez.

As aferições da extensão e da pressão do EIE adotaram a pressão intragástrica como referência zero. Mediu-se o comprimento em centímetros do EIE, o ponto de inversão de pressão (PIP), que é o local exato da transição do abdômen para o tórax, dentro da extensão do EIE e localização do EIE (localizado intratorácico ou mais intra-abdominal, baseando-se na PIP). A pressão basal do esfíncter foi obtida na região de maior pressão e que se manteve quando em repouso, ou seja, fora do fenômeno deglutivo, no momento expiratório ou, então, no ponto médio respiratório. Quanto ao relaxamento pós deglutição, foi observada e medida a queda de pressão que ocorre após deglutição normal com água. O traçado pressórico deveria alcançar a pressão zero ou próxima de zero e durar de 6 a 12 segundos, porque corresponde ao tempo de trânsito do bolo pelo estômago; assim, é possível observar que a elevação ou a recuperação pressórica do EIE costuma ocorrer ao final da contração do esôfago distal.

O corpo do esôfago foi examinado nas porções inferior, média e superior, ou seja, 3, 8 e 13 cm acima do EIE por meio de 10 deglutições de 5 ml de água. A amplitude das ondas esofágicas de deglutição foi analisada e comparada com a de indivíduos normais. Se o paciente apresentasse falha na condução da onda peristáltica, aperistaltismo ou alteração pronunciada da forma ou duração da onda em mais de 70% das deglutições, aumentava-se para 20 deglutições no total a fim de se obter número amostral maior. O exame considerou a medida da amplitude de onda a 3cm proximal ao EIE e a média distal (média aritmética entre os canais a 3cm e a 5cm do EIE). A velocidade foi anotada em centímetros por segundo (cm/s), sendo calculada a partir do início de cada pico, em cada adjacente, dividindo-se a distância entre os canais adjacentes (5cm) pelo diferencial de tempo entre um e outro. Também foi avaliado visualmente pelo examinador, quando se adotou o pico de onda e sua progressão assíncronica.

O ESE foi estudado de forma similar ao EIE, só que devido ao desconforto do paciente, somente com deglutições secas. A coordenação faringoesofágica resulta da comparação entre o pico da contração faríngea e o pico invertido da abertura do cricofaríngeo. Usou-se o seguinte critério para avaliar a coordenação: uma linha reta vertical foi traçada, quando os picos eram discordantes, geralmente não houve coordenação e conseqüentemente haveria disfagia.

As ondas de deglutição foram analisadas levando-se em consideração os seguintes parâmetros: amplitude, morfologia, velocidade, duração e sincronismo. A amplitude foi expressa em mmHg, tendo como parâmetro principal as ondas contráteis do terço distal do esôfago. A morfologia, o sincronismo e a duração foram consideradas após a análise visual de cada onda. A duração aferida em segundos. A velocidade de propagação da onda de deglutição registrada em cm por segundo.

Os valores de referência da população adotados estão descritos no quadro 2³².

Quadro 2. Valores de referência para a manometria esofágica convencional com 8 canais

Esfíncter Inferior Esofágico (EIE)*	Valores de referência
Extensão do EIE	3 – 5 cm
Pressão respiratória média (PRM)	10-45 mmHg
Pressão expiratória média (PEM)	9-18 mmHg
Corpo esofágico*	
Pressão a 3cm acima do EIE (canal 5)	30 – 180 mmHg
Média da pressão distal do EIE (média aritmética canal 5 e 6)	30 – 180 mmHg
Peristalse	Presente em pelo menos 80% das deglutições
Esfíncter Superior Esofágico (ESE)	
Extensão do ESE	2-4 cm
Pressão Basal	40 – 100 mmHg

*Carlson DA et al – Am J Gastroenterol , 2015(32)

5.4 Trânsito esofágico por cintilografia

Este estudo foi realizado no Setor Técnico de Medicina Nuclear do HC da FMB Unesp. A avaliação foi realizada antes da primeira sessão de LEVE e até duas semanas após a comprovação do controle das VEs. Os parâmetros analisados pelos médicos especialistas do setor foram: tempo de trânsito total e segmentar, avaliação de possíveis incoordenações, refluxos e retenção em qualquer nível.

As cintilografias foram realizadas segundo protocolo padrão do Setor Técnico de Medicina Nuclear, com jejum de quatro horas e suspensão de medicações procinéticas ou que poderiam alterar a motilidade esofágica. As imagens foram adquiridas em câmara cintilográfica computadorizada por dois detectores retangulares, modelo Millenium VG, General Eletric, com colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR), fotóptico centrado em 140 KeV e janela de 20%, sem magnificação. O radiofármaco (RF) utilizado foi o estanho coloidal marcado com tecnécio 99 metaestável (Sncol-^{99m}Tc) I (IPEN®, Brasil), com atividade de 37MBeq (1mCi) diluídos em 10 ml de água. Com o paciente em posição supina, foi oferecido 10 ml de água sem radioisótopo para o treinamento de deglutição. Após foi oferecido o RF para o início do estudo. Com o detector com campo de visão em tórax, nas projeções anterior e posterior, foram realizados dois tipos de

imagens: dinâmicas e estática.

O estudo dinâmico foi realizado com matriz 64x64. Foram realizadas 100 imagens sequenciais de 0,5 segundo por 50 segundos com uma deglutição do RF realizada imediatamente antes do estudo e uma segunda deglutição seca realizada aos 30 segundos. Imediatamente após o término foi obtido a imagem estática, da mesma região, com duração de 60 segundos e matriz 256x256. Este estudo foi repetido uma vez, de modo idêntico, para avaliação de alteração intermitente. Quando houve a retenção do RF no esôfago, foi realizada uma imagem estática tardia de 60 segundos após 30 minutos.

O processamento das imagens dinâmicas seguiu o protocolo do fabricante, denominado *analysis curve processing*, com geração de curvas de atividade *versus* tempo em áreas de interesse (ROI). Foram delimitadas ROIs na boca, no esôfago total e no estômago. Calculou-se o tempo de trânsito no esôfago e a porcentagem de retenção do bolo radioativo. Um segundo processamento foi realizado gerando áreas de interesse retangulares e de tamanho idênticos nos três segmentos esofagianos: superior, médio e inferior. Curvas de atividade/tempo permitiram verificar o tempo de trânsito em cada segmento. Foi considerado tempo de trânsito normal em esôfago total de $6,6 \pm 3$ segundos, tempo de trânsito normal no segmento superior de $2,4 \pm 1,1$ segundos, no segmento médio de $3,6 \pm 2,0$ segundos e no segmento inferior de $6,0 \pm 2,5$ segundos. A porcentagem de retenção aos 15 segundos menor que 10% considerou-se normal. Os valores são mostrados no quadro 3.

Quadro 3. Valores de Referência no Trânsito esofágico

	Valores de referência em segundos e Desvio padrão
Terço Superior do Esôfago	$2,4 \pm 1,1$
Terço Médio do Esôfago	$3,6 \pm 2,0$
Terço Inferior do Esôfago	$6,0 \pm 2,5$
Esôfago Total	$6,6 \pm 3,0$
Retenção	Porcentagem %
Índice de retenção T15	≤ 10

Também foi analisado o padrão das curvas, caracterizando alterações

de adinamia e incoordenação. Adicionalmente a essa análise quantitativa, realizou-se a análise qualitativa, com visualização das imagens, identificando refluxos e dilatação esofagiana.

A análise da dinâmica deu-se da seguinte forma: havendo duas deglutições (dois tempos) o exame que se encontrava dentro da faixa de referência nas duas deglutições foi considerado normal; alteração intermitente do trânsito se somente uma deglutição estivesse na faixa de normalidade e com tempo de trânsito aumentado, caso as duas deglutições estivessem acima dos valores de referência. Isto foi avaliado para cada segmento e para o esôfago total, sendo que a análise considerou o maior valor das duas deglutições para cada segmento e para o esôfago total.

Os aspectos da coordenação foram avaliados dinamicamente nas imagens gravadas.

Os resultados desta análise foram capazes de detectar adinamia (tempos em segundos por segmento e na soma dos segmentos), incoordenação (peristaltismo afetado) ou alteração mista (quando se apresenta incoordenado e adinâmico).

O trânsito esofágico também avaliou a retenção. Esta reflete quadros de dismotilidade do esôfago e refluxo gastroesofágico. Por isso, a retenção pode oferecer indícios de hipotonia do EIE.

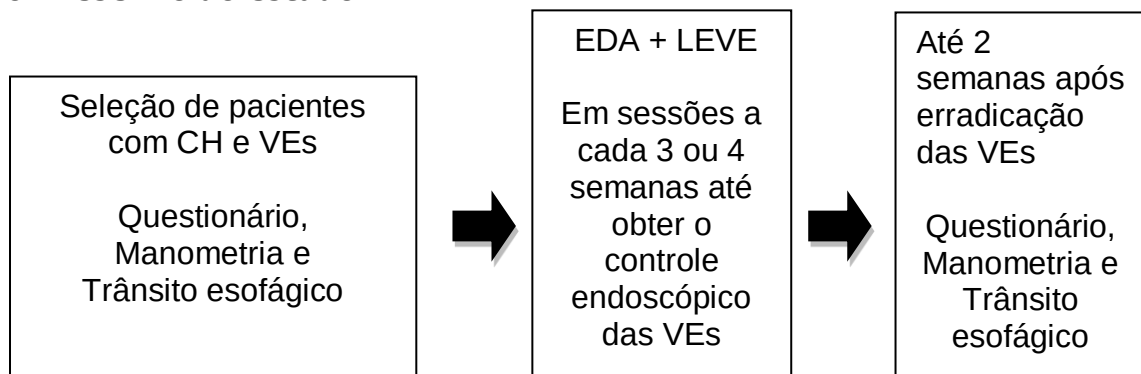
5.5 Casuística e Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi baseado em estudos manométricos convencionais que são mais abundantes na literatura médica. Estudos com cintilografia são raros e as metodologias empregadas são distintas do protocolo do trabalho. Utilizaram-se as referências^{11,45} que realizaram manometria convencional semelhante ao estudo e em duas situações (antes e após LEVE); adotaram-se, então, a prevalência de dismotilidade após LEVE de 25,5% na média dos estudos. Considerando a prevalência de 25,5%, com uma confiabilidade de 90% e margem de erro de 10%, foi adotado o Teste do qui-quadrado (χ^2), que compara a proporção de sujeitos com desfecho antes e após LEVE. Com isso, obteve-se uma magnitude de

efeito (diferença entre antes e após LEVE) de 40%. Considerou-se ainda uma probabilidade de erro tipo I (rejeição de hipótese nula verdadeira) de 0,1 (efeito bilateral) e de erro tipo II (não rejeição de hipótese nula falsa) de 0,2. Assim o tamanho amostral foi de 58,7, ou seja, aproximou-se para 59 observações, obtido pela fórmula:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2} \sqrt{p(1-p)}}{E} \right)^2 = \left(\frac{1,96 \sqrt{0,255 \cdot 0,6}}{0,1} \right)^2 = 58,7$$

5.6 Desenho do estudo



6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A partir da coleta e tabulação dos dados da amostra foram avaliadas as seguintes características: idade, gênero, uso de inibidores de bomba de prótons (IBP), fármacos pro-cinéticos (domperidona e bromoprida), etiologia da CH, escores de gravidade em doença hepática crônica pré-estudo: a classificação de Child-Pugh⁷⁶ (ANEXO E) e o MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*)⁷⁷ (ANEXO F), avaliação endoscópica de VEs pré-estudo, número de sessões de LEVE e quantidades de anéis necessários até a erradicação endoscópica das VEs.

Foram avaliados durante o seguimento o questionário objetivo de sintomas antes e após LEVE, medidas em mmHg na manometria computadorizada convencional de 8 canais abrangendo localização do EIE, relaxamento do EIE, peristalse do corpo esofágico, amplitude de onda do segmento distal (avaliado a 3cm do EIE e a média distal), localização do ESE e coordenação do mesmo com a hipofaringe. Além disto na cintilografia, avaliaram a retenção e mediram o tempo do radioisótopo em segundos e percentagem no trânsito esofágico dividido em segmento proximal, médio, distal e total. Os resultados da cintilografia foram avaliados de maneira qualitativa (normal, adinamia e mista) e quantitativa. A análise estatística empregou na comparação das classes (sim/não) entre período (pré e pós LEVE) o modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação logística, considerando medida repetida. Esse modelo foi aplicado na manometria para relaxamento do EIE, peristalse do corpo esofágico e no questionário objetivo de sintomas.

Na comparação das medidas entre período (pré e pós LEVE) utilizou-se o teste da razão de verossimilhança, usando o modelo linear generalizado com distribuição Gama e função de ligação log, considerando medida repetida. Desta maneira para os demais dados: PRM, PEM, amplitude a 3cm do EIE, média distal, velocidade das ondas peristálticas e todas as medidas do trânsito esofágico.

Com o objetivo de aferir a concordância dos dois exames utilizados (manometria convencional e trânsito esofágico) que apresentaram diferença estatística, aplicou-se a correlação de Spearman.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). O software utilizado foi o programa estatístico SAS - *Free Statistical Software, SAS University Edition*.

7. RESULTADOS

Foram abordados 123 pacientes que apresentavam VEs com indicação de LEVE, destes 101 pacientes aceitaram participar do estudo. Ao final, permaneceram 65 pacientes. O fluxo das desistências é mostrado a figura 3 e o perfil dos 65 pacientes estudados está descrito na tabela 1.

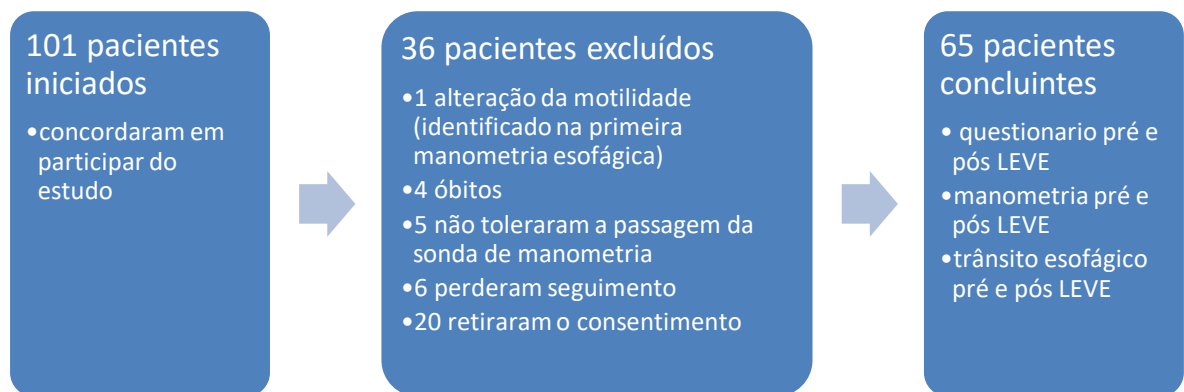


Figura 2. Fluxo dos pacientes no decorrer do estudo

Deste modo, o estudo totalizou 65 pacientes cujos dados demográficos e clínicos estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Características dos 65 pacientes

	Mediana	Média/ DP
Idade (anos)	58,0	59,5±11,2
Peso (Kg) / IMC (Kg/m²)	71,0 / 26,3	74,5±14,0 / 26,7±4,5
MELD	9,0	9,6±2,6
	Frequência	Percentagem %
Masculino	43	66,2
Diabetes Mellitus	22	33,9
Child-Pugh		
A	47	72,3
B	14	21,5
C	4	6,1
Etiologia		
VHC	22	33,9
Álcool	17	26,2
DHGNA	16	24,6
Hepatite Autoimune	3	4,6
VHB	2	3,2
Etiologia indefinida	2	3,2
Atresia de vias biliares	1	1,6
Colangite biliar primária	1	1,6
Hemocromatose	1	1,6
Varizes esofágicas*		
F1	15	23,1
F2	65	100
F3	24	36,9
Sessões de LEVE		
1 (1 – 6 anéis)	52	80,0
2 (7-12 anéis)	12	18,5
3 ou mais sessões (> 12 anéis)	1	1,5
Medicamentos		
IBP	22	33,9
Pro cinéticos	1	3,0

IMC= índice de massa corpórea; MELD = *model for end-stage liver disease*; DHGNA=doença hepática gordurosa não alcoólica; VHC= vírus de hepatite C; VHB= vírus de hepatite B; F1= variz reta; F2= variz tortuosa e calibre menor que 1/3 da luz; F3= variz tortuosa e calibre superior a 1/3 da luz; LEVE= Ligadura elástica de varizes de esôfago; IBP = inibidor de bomba de prótons;

*Classificação da Sociedade Japonesa de Pesquisa em Hipertensão Portal.

A manometria pré e pós LEVE avaliou o EIE, corpo esofágico e o ESE.

As medidas de localização do EIE e ESE, Ponto de inversão de pressão (PIP), porção abdominal até a PIP e pressão basal do ESE não tiveram diferença significativa e optou-se por omitir esses dados na tabela 2. A velocidade foi determinada de duas maneiras: visualmente tomando os picos da onda peristálticas e sua sequência e o cálculo da velocidade média em cm/seg. Todavia em ambos não ocorreu diferenciação significativa.

Os valores que tiveram mudanças estatisticamente relevantes ($p < 0,05$) foram a pressão de contratilidade medida 3 cm a montante do EIE e que manteve a relevância na divisão por Child-Pugh A e nos pacientes submetidos a uma sessão de LEVE. Ocorreu uma elevação do valor da sua média de $72,8 \pm 39,4$ mmHg para $81,4 \pm 40,1$ mmHg com $p = 0,015$.

Dos 65 pacientes analisados, somente 8 pacientes (12,3%) tinham ascite e em 4 pacientes (6,2%) a ascite era detectável somente no exame de imagem. Suas análises da manometria (pressão a 3cm), cintilografia (terço inferior) e questionário (pirose) não tiveram diferença estatística $p = 0,079$ para manometria, $p = 0,091$ na cintilografia e $p = 0,109$ no questionário.

Tabela 2. Análise dos 65 resultados na Manometria esofágica Pré e Pós LEVE

	Pré LEVE (mmHg) / DP	Pós LEVE (mmHg) / DP	P*
Esfíncter Inferior do esôfago (EIE)			
PRM (mmHg)	$17,8 \pm 6,5$	$18,9 \pm 6,$	0,187
PEM (mmHg)	$9,8 \pm 5,9$	$10,3 \pm 5,2$	0,470
Relaxamento do EIE	Sim	Sim	
Corpo Esofágico			
Pressão a 3 cm acima do EIE (mmHg)	$72,8 \pm 39,4$	$81,4 \pm 40,1$	0,015**
Pressão da média distal (mmHg)	$72,1 \pm 30,6$	$76,7 \pm 34,7$	0,092
Pacientes com aperistalse	2	5	0,083***
	(cm/seg) / DP	(cm/seg) / DP	
Média da velocidade da onda	$8,2 \pm 7,4$	$8,7 \pm 8,9$	0,171

LEVE = ligadura elástica de varizes de esôfago; PRM= pressão respiratória média; PEM = pressão expiratória média; mmHg = milímetros de mercúrio; cm/seg = centímetros por segundo; DP = desvio padrão; * modelo linear generalizado com distribuição Gama e função de ligação logística; ** com significância estatística; *** modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação logística

Tabela 3. Resultados de 65 pacientes na manometria esofágica pré e pós (LEVE) agrupados pela classificação de Child-Pugh e número de sessões de LEVE (1 sessão e mais de uma sessão)

	Pré LEVE	Pós LEVE	P*
	mmHg / DP	mmHg/ DP	
Child-Pugh A (47 pacientes 72,3%)			
Pressão a 3cm do EIE	73,6 ± 36,3	83,5 ± 39,8	0,020**
Pressão da média distal	74,1 ± 31,2	78,5 ± 34,9	0,155
Child-Pugh B (14 pacientes 21,5%)			
Pressão a 3cm do EIE	64,3 ± 28,3	65,2 ± 32,2	0,843
Pressão da média distal	61,4 ± 25,3	63,4 ± 26,5	0,684
Child-Pugh C (4 pacientes 6,1%)			
Pressão a 3cm do EIE	91,9 ± 35,1	113,7 ± 53,2	0,373
Pressão da média distal	85,8 ± 38,0	100,9 ± 47,4	0,386
Uma sessão de LEVE (52 pacientes 80%)			
Pressão a 3cm do EIE	76,9 ± 34,4	86,3 ± 40,6	0,016**
Pressão da média distal	74,9 ± 30,4	80,1 ± 34,6	0,103
≥ 2 sessões de LEVE (13 pacientes 20%)			
Pressão a 3cm do EIE	56,2 ± 31,9	61,9 ± 32,5	0,331
Pressão da média distal	60,4 ± 29,8	62,7 ± 32,4	0,647

LEVE = Ligadura Elástica de Varizes de Esôfago; DP= desvio padrão; * modelo linear generalizado com distribuição Gama e função de ligação logística; ** com significância estatística

O tempo de trânsito apresentou na análise qualitativa os seguintes resultados: somente 2 pacientes eram normais no pré e pós LEVE e 63 resultados anormais. Destes anormais, 32 possuíam adinamia no pré e 37 no pós; 31 padrão misto (adinamia e incoordenação) no pré e 26 nos pós. Como a avaliação do tempo de trânsito valoriza a intermitência, agrupou-se o padrão misto e adinamia, como exames alterados contra normais e não houve diferença estatística. Na comparação do pré e pós LEVE, 41 mantiveram o mesmo resultado; 16 melhoraram e 8 pioraram. Todavia, essa consideração de melhora foi em todos os casos a passagem do padrão misto para a adinamia. Ou seja, 5 pacientes tiveram melhor resultado de coordenação no exame pós e por isso migraram do grupo padrão misto para o grupo adinamia, mas sem significância estatística.

Na avaliação quantitativa da cintilografia houve incremento no tempo em segundos no terço inferior do esôfago de $17,7 \pm 10,5$ segundos para $20,9 \pm 12,94$ segundos com $p = 0,043$ e que se manteve na análise do Child-Pugh A e nos pacientes que tiveram apenas uma sessão de LEVE. Na tabela 4 estão expressos os resultados na cintilografia e na tabela 5 separados pela classificação de Child-Pugh e número de sessões de LEVE.

Tabela 4. Resultados quantitativos de 65 pacientes no exame de Trânsito esofágico por cintilografia pré e pós (LEVE)

	Pré LEVE	Pós LEVE	p*
	Média do tempo em segundos / DP	Média do tempo em segundos / DP	
Terço superior do esôfago	$7,9 \pm 9,7$	$6,7 \pm 4,6$	0,101
Terço médio do esôfago	$15,2 \pm 12,1$	$16,9 \pm 12,1$	0,058
Terço inferior do esôfago	$17,7 \pm 10,9$	$20,9 \pm 12,9$	0,043**
Esôfago (total)	$22,6 \pm 14,0$	$24,2 \pm 19,1$	0,099
	% / DP	% / DP	p*
Retenção	$33,4 \pm 26,2$	$30,6 \pm 22,6$	0,291

LEVE = Ligadura Elástica de Varizes de Esôfago; DP= desvio padrão; * modelo linear generalizado com distribuição Gama e função de ligação logística; ** com significância estatística

Tabela 5. Resultados quantitativos de 65 pacientes no exame de Trânsito esofágico por cintilografia pré e pós (LEVE) de acordo com a classificação de Child-Pugh e número de sessões de LEVE (1 sessão e mais de uma sessão)

	Pré LEVE	Pós LEVE	p*
	Média do tempo em segundos / DP	Média do tempo em segundos / DP	
Child-Pugh A (47 pacientes 72,3%)			
Terço médio do esôfago	15,9 ± 11,5	17,3 ± 12,0	0,056
Terço inferior do esôfago	17,0 ± 10,1	21,2 ± 13,0	0,037**
Child-Pugh B (14 pacientes 21,5%)			
Terço médio do esôfago	16,7 ± 15,8	18,1 ± 14,6	0,172
Terço inferior do esôfago	18,2 ± 12,7	20,5 ± 20,6	0,196
Child-Pugh C (4 pacientes 6,1%)			
Terço médio do esôfago	17,3 ± 17,0	20,9 ± 18,2	0,281
Terço inferior do esôfago	19,1 ± 14,2	19,9 ± 32,3	0,622
Uma sessão de LEVE (52 pacientes 80%)			
Terço médio do esôfago	16,1 ± 10,8	17,7 ± 11,8	0,146
Terço inferior do esôfago	18,4 ± 11,0	22,9 ± 13,1	0,043**
≥ 2 sessões de LEVE (13 pacientes 20%)			
Terço médio do esôfago	14,3 ± 16,8	19,1 ± 11,0	0,345
Terço inferior do esôfago	16,4 ± 10,5	24,4 ± 26,1	0,178

LEVE = Ligadura Elástica de Varizes de Esôfago; DP= desvio padrão; * modelo linear generalizado com distribuição Gama e função de ligação logística; ** com significância estatística

Tabela 6. Resultados qualitativos de 65 pacientes no exame de Trânsito esofágico por cintilografia pré e pós (LEVE)

	Pré LEVE	Pós LEVE	p*
	Resultado (intermitente + aumentado)	Resultado (intermitente + aumentado)	
Terço superior do esôfago	39 (65%)	44(67,7%)	0,061
Terço médio do esôfago	63 (96,9%)	65 (100%)	0,191
Terço inferior do esôfago	59 (90,8%)	63 (96,9%)	0,071
Esôfago (total)	58 (89,2%)	59 (90,8%)	0,303
	Houve retenção	Houve retenção	p*
Retenção	47 (72,3%)	48 (73,8%)	0,851

LEVE = Ligadura Elástica de Varizes de Esôfago; DP= desvio padrão; * modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação logística

A tabela 6 analisa os resultados da cintilografia de forma qualitativa, dividindo o esôfago em porções e por fim avaliando a retenção. Os resultados obtidos foram baseados nos valores dos pacientes pela referência empregada no exame. Nesta análise concluiu-se que não houve diferença significativa na avaliação pré e pós LEVE. Esta avaliação foi executada para demonstrar que, mesmo sobre outra forma de interpretação não houve alteração na comparação com a tabela 4.

Quanto aos resultados apurados na aplicação do questionário antes da LEVE e após a erradicação das VE não se observou diferença. Doze pacientes (18,5%) negaram todos os sintomas nos dois momentos. Os sintomas de Azia/pirose e regurgitação ácida/líquida foram os sintomas mais frequentes. A tabela 7 demonstra os resultados do questionário.

Em relação aos intervalos entre a constatação da erradicação das VEs e a repetição do questionário foram de: primeira semana em 90,8% da amostra e duas semanas em 9,2% da amostra; para a manometria após erradicação de VE foi em uma semana de 92,3% da amostra e em duas semanas de 7,7% da amostra; referente à cintilografia 69,2% em uma semana e 30,8% em duas semanas.

Tabela 7. Tabela dos resultados do questionário de 65 pacientes pré e pós LEVE

	Pré LEVE		Pós LEVE		p*
	Frequência	%	Frequência	%	
Azia/Pirose	18	27,7	16	24,6	0,317
Regurgitação ácida/líquida	11	16,9	12	18,5	0,564
Empachamento	8	12,3	8	12,3	-
Dor abdominal	8	12,3	7	10,8	0,317
Globus	5	7,7	5	7,7	-
Engasgo	5	7,7	5	7,7	-
Plenitude	4	6,2	4	6,2	-
Alterações (ouvido, nariz, garganta)	4	6,2	4	6,2	-
Disfagia orofaríngea	4	6,2	5	7,7	0,317
Disfagia esofagiana	3	4,6	6	9,2	0,083
Náusea	3	4,6	6	9,2	0,083
Dor epigástrica	3	4,6	3	4,6	-
Eructação	2	3,1	2	3,1	-
Distúrbios respiratórios	2	3,1	2	3,1	-
Vômito	1	1,5	2	3,1	0,317
Soluço	1	1,5	1	1,5	-
Dor torácica	1	1,5	1	1,5	-
Odinofagia	0	0	0	0	-

LEVE = ligadura elástica de varizes de esôfago; * modelo linear generalizado com distribuição binomial e função de ligação logística

Devido aos achados de alterações na pressão a 3cm acima do EIE na manometria e no tempo em segundos do segmento distal na cintilografia, analisou-se a existência de concordância dos dois exames. Para este fim, foi utilizada a correlação de Spearman com resultado de -0,042 e $p= 0,739$, ou seja, não correlacionadas. A correlação de concordância não foi significativa também, com os seguintes valores $R_c= -0,081$ com valor $p=0,612$.

8. DISCUSSÃO

Em teoria, a LEVE é um procedimento puramente mecânico de obliterar varizes e assim não gera sequelas sistêmicas e como a quantidade de tecido ligado é limitada pelo design do dispositivo deve resultar em poucas complicações relacionados à parede esofágica. Os resultados obtidos na manometria convencional demonstram que não houve alterações significativas na peristalse do corpo esofágico (observação visual dos picos de onda e medida da velocidade) e nem na capacidade de relaxamento e da pressão basal do EIE. Não obstante, ocorreu elevação da pressão de amplitude medida nas deglutições úmidas a 3cm a montante do EIE com significância estatística. Já a média distal não apresentou diferença significativa. Quando se avaliou separadamente por Child A (72,2%) e por uma única sessão de LEVE (80%) encontrou-se a mesma diferença, mas não foi possível concluir que houvesse influência destes fatores porque o número de pacientes Child B e C (27,8%) bem como mais de uma sessão (20%) têm número amostral reduzido.

Na literatura médica existem poucos trabalhos que avaliam o impacto da LEVE na motilidade esofágica, mas tem-se um maior número de estudos comparando a EE com a LEVE. O método de avaliação da funcionalidade do órgão é predominantemente feito por manometria convencional. Os protocolos de realização da manometria variam desde a escolha do momento da avaliação, tipo de equipamento, quantidade de canais utilizados, localizações no esôfago onde são realizadas as medições e avaliações subjetivas dos examinadores. Em relação ao tempo da realização da manometria, há variação desde poucos dias após a erradicação até 8 semanas.

No tocante a execução do exame antes da LEVE existem raros estudos, contudo eles têm a vantagem de excluir pacientes que já apresentem alterações de motilidade esofágica evitando este viés. Flores et al.³⁴ avaliaram alterações da motilidade por manometria em 44 pacientes cirróticos com VE e sem terapia endoscópica previa. Constataram que a motilidade esofagiana ineficaz estava presente em 28% dos cirróticos com VE e o refluxo gastroesofágico anormal foi encontrado em 35% dos pacientes. Não houve correlação entre anormalidade manométrica e motilidade esofagiana ineficaz e a presença de sintomas esofagianos ou típicos de doença do refluxo, refluxo anormal, a gravidade da doença, a presença de ascite e o calibre das varizes. Assim, o estudo concluiu que a maioria dos

cirróticos com VE, não submetidos a tratamento endoscópico, apresenta distúrbios motores do esôfago, sem fatores preditivos identificáveis. Contudo, a análise manométrica realizada antes da LEVE do trabalho desta tese não encontrou estes resultados: em geral os pacientes encontravam-se dentro da faixa de normalidade.

Num dos estudos que qualificou o corpo esofágico de pacientes anteriormente a LEVE e após a erradicação das VE, em semelhança ao presente trabalho, Soares et al.¹¹ obtiveram aumento da amplitude que foi medida a 5cm acima do EIE de $70,7 \pm 37,7$ mmHg no pré LEVE e $89,7 \pm 33,1$ mmHg na pós LEVE com $p=0,004$ em 24 pacientes avaliados 4 semanas após a erradicação das varizes. Outro achado foi o aumento da velocidade das ondas peristálticas de $3,55 \pm 0,58$ cm/seg para $3,90 \pm 0,58$ cm/seg com $p=0,026$, no entanto somente um paciente apresentou ondas aperistálticas pós LEVE. Neste estudo o achado foi semelhante no que concerne ao aumento da pressão de contratilidade aferido a 3cm acima do EIE, mas as alterações da peristalse não atingiram o nível de significância estatística.

Outros estudos que avaliaram o corpo esofágico como Viazis et al.⁴³, fizeram a manometria do esôfago 4 semanas após o controle endoscópico das VEs, por meio de LEVE e EE em dois grupos e demonstraram que no grupo submetido à EE, ocorreu tanto diminuição na amplitude das ondas peristálticas como aumento de contrações simultâneas, contudo não foram registradas modificações nestas medidas pós LEVE. Tanto Narawane et al.⁴⁷ como Goff et al.⁴⁸ que compararam por manometria LEVE com EE concluíram que a terapia por LEVE causa menos disfunção esofágica e reduz complicações locais. As ondas não diferiram quanto à amplitude, duração e velocidade de propagação. Também nenhum paciente apresentou estenose pós LEVE. Assim, a LEVE, nos três artigos anteriores, apresenta-se como uma alternativa mais segura em comparação à EE. Neste trabalho os resultados da manometria permaneceram dentro das faixas de referência nas avaliações anteriores à LEVE e após erradicação das VEs, o que demonstra não ter tido diferença do ponto de vista clínico.

Em relação ao EIE, Avgerinos et al.⁴⁴ demonstraram por manometria esofágica convencional que a LEVE produziu aumento inicial da pressão basal do EIE de $12,3 \pm 2,3$ a $27,8 \pm 3,0$ mmHg em comparação à EE que foi de $13,6 \pm 2,5$ a $22,4 \pm 4,5$ mmHg e após injeção intravenosa de metoclopramida de $14,6 \pm 3,2$ a

22,5±2,8mmHg com $p=0,0001$. Esses dados indicaram que a LEVE produz aumento precoce da pressão do EIE em pacientes cirróticos. Neste estudo não foi encontrado aumento significativo na pressão do EIE, tanto no PEM como no PRM.

Tao et al.¹⁰ avaliaram por manometria convencional 21 pacientes após LEVE e constataram que a amplitude e duração das ondas peristálticas e a porcentagem de formas de onda anormais permaneceram inalteradas no esôfago proximal ($P > 0,05$) e distal ($P > 0,05$). No entanto, a PRM do EIE diminuiu após a LEVE (de $21,1 \pm 6,3$ mmHg para $16,1 \pm 7,9$ mmHg ($P < 0,05$)). Assim a LEVE afeta a motilidade esofágica ao diminuir relativamente a pressão do EIE, porém isto não induz anormalidades motoras substanciais, nem aumenta o risco de DRGE em pacientes com cirrose. Neste estudo não ocorreu diferença significativa nas aferições do EIE. Cabe ressaltar que o estudo teve uma amostra muito reduzida de 21 pacientes.

Em metanálise publicada em 2015 que incluiu Quatorze estudos envolvendo 1236 pacientes e comparou a LEVE com a EE, foram comparados a taxa de ressangramento, erradicação de VEs, e mortalidade. Outro dado importante foi que a taxa de complicações em pacientes com VEs com sangramento ativo no grupo LEVE foi significativamente menor do que no grupo EE (RR = 0,28, IC 95%: 0,13-0,58). Dentre as complicações destacam-se infecções, mas também a estenose de esôfago e consequentes alterações na motilidade esofágica. Nesta meta-análise descobriu-se que a LEVE é melhor que a EE em termos de menores taxas de complicações e maior taxa de erradicação de varizes. Portanto conclui-se que a LEVE é a primeira escolha para sangramento de VEs⁴⁹. Esta metanálise demonstra que ainda persiste o interesse na avaliação das duas técnicas. O objetivo desta tese não contempla a comparação da LEVE com a EE, contudo as análises isoladas das complicações por LEVE e os resultados encontrados correspondem às conclusões da metanálise.

Outro estudo comparativo de LEVE e EE em 2011 avaliou 50 pacientes cirróticos tratados com LEVE e 50 tratados por EE com etanolamina em que o foco era avaliação de ressangramento, número de sessões, mortalidade e complicações. Este estudo não realizou exames voltados a análise da motilidade, entretanto pesquisou complicações (disfagia pós terapia endoscópica) e não houve diferenças nos dois métodos⁵⁰. Nesta tese, a avaliação do questionário, não mostrou

diferença significativa de sintomas antes e após a LEVE. Deve-se ressaltar que poucos trabalhos avaliaram os sintomas através de instrumento de questionário.

Ramzy et al.⁷ avaliaram, por manometria convencional de 6 canais, 50 pacientes com VEs submetidos à LEVE e os comparou a dois grupos controles: um com 20 cirróticos sem varizes e outro com 20 pacientes sem comorbidades. A motilidade esofágica antes da LEVE revelou que houve uma diminuição significativa na amplitude da onda contrativa no meio e no esôfago distal e houve acréscimo na velocidade da onda no esôfago distal com aumento significativo nas ondas anormais, todavia sem efeito na duração das ondas. A ascite não teve efeito sobre a motilidade esofágica e pressão do EIE. Sobre a pressão do EIE não houve diferença significativa. A classificação dos pacientes em Child-Pugh não teve distinção dos resultados. A motilidade esofágica após a LEVE não revelou diminuição significativa na amplitude da onda no esôfago médio, e a diminuição da amplitude no esôfago distal antes da LEVE retornou ao nível de controle saudável normal. O estudo conclui que a LEVE induziu motilidade esofágica anormal, mas sem significância clínica e de caráter reversível. Neste estudo, a classificação em Child-Pugh A manteve significância estatística na amplitude de onda a 3cm, porém a alta percentagem de pacientes Child-Pugh A nesta amostra não permite afirmar que ocorreu diferença relacionada à gravidade da hepatopatia.

Em relação ao intervalo entre a constatação da erradicação das VEs e a execução da manometria foi de 90,8% em 1 semana e 9,2% em 2 semanas, portanto uma avaliação precoce, mas estudos demonstraram ocorrer uma normalização ao longo do tempo. Chen et al.¹⁹ avaliaram 45 pacientes cirróticos através de manometria convencional antes e após 4 a 6 semanas da LEVE e constataram que a presença de varizes afetou a motilidade esofágica. Contudo, essa anormalidade teve pouco significado clínico. A LEVE normalizou a motilidade esofágica e pode não induzir alterações. Quanto à diferença aferida na manometria, não pode ser usada para prever a recorrência de varizes em pacientes cirróticos após a obliteração das varizes.

Outro ponto a ser analisado é a Cirrose Biliar Primária (CBP) e a possível concomitância com alterações da motilidade esofágica por doença autoimune. Neste estudo, houve somente um paciente com CBP que não foi excluído porque sua função esofágica na manometria inicial era normal. Todavia,

Bektas et al.⁵¹ cujo objetivo era investigar se existia alguma disfunção motora esofágica em pacientes com CBP. Desta forma, avaliaram 37 pacientes com CBP através de manometria e constataram mudanças na mediana de pressão do EIE em repouso: (24 para 20 mmHg, $p = 0,033$); amplitude mediana da contração esofágica: (71 *versus* 56 mmHg, $p = 0,050$); duração média do relaxamento do EIE (6,10 seg. $\pm 1,18$ para 8,29 seg $\pm 1,92$, $p < 0,001$) e relaxamento mediano do EIE: (96% para 98%, $p = 0,019$); respectivamente. Concluíram que havia dismotilidade esofágica em 45,9% dos pacientes. Este estudo sugere que a dismotilidade subclínica do esôfago é frequente em pacientes com CBP. Por isso é necessário cuidado ao incluir pacientes com CBP em estudos de motilidade esofágica.

A diabetes mellitus é doença muito prevalente na população e tem potencial de causar alterações na motilidade esofágica. Incluímos 21 (32,3%) pacientes diabéticos no presente estudo. Em artigo da literatura que relaciona diabetes mellitus com VE, Eldesoky e El-Hafez⁵⁴ estudaram 40 pacientes diabéticos sendo 20 com VE e 20 sem VE e encontraram hipotensão do EIE como fator independente associado ao diabetes nos pacientes com VE. Todavia, excluindo este achado, concluíram que alterações na motilidade esofágica são comuns e relacionadas ao diabetes e não à presença de varizes. Por isso, a motilidade dos pacientes cirróticos com VEs antes da LEVE, sofre influência de doenças autoimunes, diabetes, idade e alcoolismo.

A manometria de alta resolução (MAR) possui um número reduzido de estudos de pacientes com VE ou que tenham sido submetidos à LEVE. Constitui incorporação tecnológica que torna o exame mais rápido, intuitivo e de maior reprodutibilidade entre os examinadores. O maior número de canais proporciona maior número de dados e assim resultados com maior ganho na sensibilidade e especificidade. Certamente, a MAR trouxe e trará mais vantagens sobre a manometria convencional, contudo, para efeito de comparação os estudos são predominantemente realizados em manometria convencional. Em seguida descreveu-se dois estudos com MAR. Herbella et al.⁸ que avaliaram 21 pacientes após a erradicação das VE por EE. Constataram ter havido alterações do EIE e do peristaltismo. Encontraram relação da dismotilidade esofágica com o número de sessões endoscópicas, mas os parâmetros manométricos não predisseram os sintomas. Já Garcia-Garcia et al.⁹ avaliaram que a LEVE induz dismotilidade

esofágica em até 50% dos pacientes com motilidade esofágica normal anterior. No entanto, não houve correlação entre disfagia e anormalidades esofágicas avaliadas na MAR.

Na avaliação do tempo de trânsito esofágico por cintilografia são raros os estudos que abordaram os efeitos da LEVE. Utilizou-se este exame por ser um método de avaliação dinâmica que permite identificar a coordenação, dinâmica do bolo alimentar e refluxo. Neste estudo houve uma grande variabilidade dos resultados da cintilografia que são atribuídos a fatores intrínsecos do exame, mas identificou-se aumento no tempo do segmento inferior de $17,7 \pm 10,5$ seg. para $20,9 \pm 12,9$ seg. com $p=0,043$, que coincide com a região onde ocorreu a LEVE e apesar da alteração ser significativa os tempos já se encontram acima do valor de referência. Referente à coordenação não houve diferença, resultado semelhante à manometria, que não identificou alteração no peristaltismo. Também não diferiu nas avaliações de retenção. O que se deve destacar é que na análise do tempo de trânsito, os pacientes cirróticos com VE tiveram, quase que na sua totalidade, alterações ou de adinamia e/ou coordenação, já na análise anterior à LEVE. Assim demonstra-se que eles possuem claro prejuízo na função motora esofágica em relação à população geral, pelo menos nos achados da cintilografia. Resumiu-se em seguida um estudo de Hou et al.⁵ os autores compararam, por trânsito esofágico por radionuclídeos, os efeitos da EE e LEVE antes e após 1 e 3 meses do tratamento endoscópico. Alterações sequenciais da motilidade esofágica após EE ($n = 25$) e LEVE ($n = 25$) foram investigadas em 50 pacientes cirróticos com sangramento varicoso recente. Outros 22 cirróticos sem VE foram incluídos como controle. O tempo de trânsito esofágico basal foi maior nos grupos de EE ($7,8 \pm 1,4$ s) e de LEVE ($8,2 \pm 1,8$ s) do que nos controles ($6,7 \pm 0,7$ s, $p < 0,005$). O tempo de trânsito foi maior em pacientes com VEs grossas do que naqueles com VEs finas ($8,3 \pm 1,7$ vs. $7,2 \pm 0,7$ s, $p < 0,05$). No grupo de EE, o tempo de trânsito foi prolongado 1 mês após a erradicação das varizes, em comparação com o estado de pré-tratamento ($n = 20$, $7,6 \pm 1,5$ vs. $10,0 \pm 2,2$ s, $p < 0,0001$), mas foi reduzido em 3 meses comparado com 1 mês após a erradicação das varizes ($n = 12$, $10,7 \pm 1,5$ vs. $8,6 \pm 2,2$ s, $p < 0,05$). A análise de regressão múltipla mostrou que o número de sessões de tratamento necessárias para erradicar varizes foi o único fator significativo associado ao tempo de trânsito prolongado ($p < 0,05$). O

comprometimento da motilidade esofágica pode ser significativo com a EE, mas é reversível. No entanto, a LEVE não interferiu na motilidade esofágica.

Sobre o questionário padronizado aplicado antes e após a LEVE não se encontraram diferença em nenhum dos 18 sintomas analisados. Conforme Arasu et al.¹² estudaram a incidência de disfagia e variáveis associadas a esta complicação após LEVE. Neste trabalho foi aplicado uma versão modificada do *Mayo Clinic Dysphagia Questionnaire*⁵³ em 39 pacientes após 90 dias da erradicação das varizes. Destes, 12 pacientes (30,8%) desenvolveram disfagia de início recente após LEVE. Na análise univariada, o escore MELD pré-LEVE e a bandagem inicial não emergente foram associados à disfagia a longo prazo. Em um modelo de regressão ajustado para idade, sexo, número de bandas e uso de supressão de ácido após LEVE, não houve nenhum fator independentemente associado à disfagia (todos $P > 0,05$). Nos pacientes que tiveram disfagia foi feita uma radiografia contrastada por Bário e não foi identificado estenose. Concluíram que o mecanismo para a disfagia permanece desconhecido.

No presente estudo, os pacientes estavam em uso de propranolol que por ser um betabloqueador não seletivo (β_1 e β_2) age nos receptores β_2 que predominam na musculatura lisa e tem ação relaxante visceral. Contudo, o uso de propranolol apresenta reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) de náuseas e vômitos. Também, não existem relatos de interferência na motilidade esofágica na análise manométrica e o propranolol não eleva os níveis de óxido nítrico²⁰. Por isso, não influencia significativamente nas avaliações.

Dentre as limitações deste estudo, destacaram-se as características dos pacientes incluídos, pois eles foram na maioria Child-Pugh A e com VE de médio calibre e isto permitiu a erradicação das VE em apenas uma sessão (80% dos casos), o que comprometeu a relação entre a avaliação da motilidade esofágica e a gravidade da hepatopatia, tamanho das VEs, presença de ascite e número de sessões e/ou quantidade de anéis aplicados. Em relação ao questionário, não foram pesquisadas a intensidade e a frequência dos sintomas e não foi utilizado um questionário validado. Todavia dezoito sintomas foram abordados e, durante a aplicação, as perguntas foram explicadas através de exemplos e linguagem adequada para facilitar o entendimento do paciente. Por fim, este estudo pesquisou

alterações em exames e sintomas até duas semanas após a erradicação das VE, portanto uma avaliação de repercussões precoces.

9. CONCLUSÃO

A avaliação da motilidade esofágica em cirróticos antes da LEVE não demonstrou alterações significativas na manometria convencional, porém no estudo de trânsito esofágico 63 dos 65 pacientes estudados possuíam diagnóstico anormal (incoordenação, adinamia ou mista). No período de até 2 semanas da constatação da erradicação das VEs, observou-se elevação na pressão de amplitude de onda a 3cm do EIE na manometria e no trânsito de esôfago por cintilografia, ocorreu aumento da retenção do RF no segmento inferior. Em relação ao questionário padronizado não houve diferença antes da LEVE e após controle endoscópico das VEs. Concluiu-se que a LEVE provocou alterações em ambos os exames na porção distal do corpo esofágico, justamente na localização da aplicação dos anéis da LEVE. Todavia, tais modificações não alteraram a interpretação dos exames, nem tão pouco provocaram sintomas nos pacientes.

10. REFERÊNCIAS

1. Franchis R de. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 1º de setembro de 2015;63(3):743–52.
2. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 1º de agosto de 2018;69(2):406–60.
3. Hedberg SE, Fowler DL, Ryan RL. Injection sclerotherapy of esophageal varices using ethanolamine oleate. *Am J Surg*. abril de 1982;143(4):426–31.
4. Ghoshal UC, Saraswat VA, Aggarwal R, Misra A, Dhiman RK, Naik SR. Oesophageal motility and gastro-oesophageal reflux: effect of variceal eradication by endoscopic sclerotherapy. *J Gastroenterol Hepatol*. outubro de 1998;13(10):1033–8.
5. Hou MC, Yen TC, Lin HC, Kuo BI, Chen CH, Lee FY, et al. Sequential changes of esophageal motility after endoscopic injection sclerotherapy or variceal ligation for esophageal variceal bleeding: a scintigraphic study. *Am J Gastroenterol*. outubro de 1997;92(10):1875–8.
6. Zhang J, Cui P-L, Lv D, Yao S-W, Xu Y-Q, Yang Z-X. Gastroesophageal reflux in cirrhotic patients without esophageal varices. *World J Gastroenterol*. 7 de abril de 2011;17(13):1753–8.
7. Ramzy I, Yahia B, El Makhzangy H, Hafez HA, Ragheb M, El Sahly AD. Study of oesophageal motility in Egyptian cirrhotic patients before and after prophylactic endoscopic variceal ligation. *Arab J Gastroenterol*. junho de 2009;10(2):49–56.
8. Herbella FAM, Colleoni R, Bot L, Vicentine FPP, Patti MG. High-resolution Manometry Findings in Patients After Sclerotherapy for Esophageal Varices. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 de abril de 2016;22(2):226–30.
9. Garcia-Garcia FD, Tapia Gamez IM, Larrañaga Rojas A, Gomez-Castaños PC, Meixueiro A, Rojas-Loureiro G, et al. Effects of Esophageal Variceal Band Ligation on Esophageal Motility. A Study Using High Resolution Manometry (HRM). *Gastroenterology*. abril de 2017;152(5):S705.
10. Tao J, Li J, Chen X, Guo Y, Tian H, Wei X, et al. Endoscopic Variceal Sequential Ligation Does Not Increase Risk of Gastroesophageal Reflux Disease in Cirrhosis Patients. *Dig Dis Sci* [Internet]. 22 de julho de 2019 [citado 24 de dezembro de 2019]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-019-05740-1>
11. Soares ACF, Morais DJ, Santos JOM, Lopes LR, Andreollo NA. Estudo da motilidade esofágica após ligadura elástica endoscópica das varizes. *Rev Assoc Médica Bras*. abril de 2006;52(2):93–6.
12. Arasu S, Liaquat H, Suri J, Ehrlich AC, Friedenberg FK. Incidence and risk factors of dysphagia after variceal band ligation. *Clin Mol Hepatol*. dezembro de 2019;25(4):374–80.
13. Chawla L, Katchi T, Chugh P, Wolf DC. Esophageal Obstruction After Endoscopic Variceal Ligation With Partial Response of Symptoms to Calcium Channel Blocker Therapy: 1681. *Am J Gastroenterol*. outubro de 2017;112:S912.
14. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. novembro de 2015;13(12):2109–17.

15. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clin Liver Dis.* novembro de 2019;23(4):573–87.
16. Vianna A, Hayes PC, Moscoso G, Driver M, Portmann B, Westaby D, et al. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. *Gastroenterology.* outubro de 1987;93(4):876–89.
17. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* setembro de 2007;46(3):922–38.
18. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995 [citado 24 de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66510/>
19. Chen SM, Lo GH, Lai KH, Jeng JS, Shen MT, Huang RL, et al. Influence of endoscopic variceal ligation on oesophageal motility. *J Gastroenterol Hepatol.* março de 1999;14(3):231–5.
20. Barboncini D, Milandri GL, Borioni D, Piemontese A, Cennamo V, Billi P, et al. A Prospective Randomized Trial of Sclerotherapy Versus Ligation in the Elective Treatment of Bleeding Esophageal Varices. *Endoscopy.* maio de 1997;29(4):235–40.
21. Kahrilas PJ. ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE GASTROESOPHAGEAL JUNCTION. *Gastroenterol Clin North Am.* 1º de setembro de 1997;26(3):467–86.
22. Lang IM, Shaker R. Anatomy and Physiology of the Upper Esophageal Sphincter. *Am J Med.* 24 de novembro de 1997;103(5, Supplement 1):50S-55S.
23. Christensen J, Robison BA. Anatomy of the myenteric plexus of the opossum esophagus. *Gastroenterology.* novembro de 1982;83(5):1033–42.
24. Costa MMB, Pires-Neto MA. Anatomical investigation of the esophageal and aortic hiatuses: Physiologic, clinical and surgical considerations. *Anat Sci Int.* 1º de março de 2004;79(1):21.
25. Ertekin C, Aydogdu I. Electromyography of human cricopharyngeal muscle of the upper esophageal sphincter. *Muscle Nerve.* dezembro de 2002;26(6):729–39.
26. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology.* 1º de janeiro de 2005;128(1):209–24.
27. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A. Development of a topographic analysis system for manometric studies in the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc.* outubro de 1998;48(4):395–401.
28. Carlson DA, Pandolfino JE. High-Resolution Manometry in Clinical Practice. *Gastroenterol Hepatol.* junho de 2015;11(6):374–84.
29. Keller J. What Is the Impact of High-Resolution Manometry in the Functional Diagnostic Workup of Gastroesophageal Reflux Disease. *Visc Med.* 2018;34(2):101–8.
30. Maurer AH, Parkman HP. Update on gastrointestinal scintigraphy. *Semin Nucl Med.* abril de 2006;36(2):110–8.

31. ACR–SPR Practice Parameter for the Performance of Gastrointestinal Scintigraphy. :13.
32. Carlson DA, Ravi K, Kahrilas PJ, Gyawali CP, Bredenoord AJ, Castell DO, et al. Diagnosis of Esophageal Motility Disorders: Esophageal Pressure Topography vs. Conventional Line Tracing. *Am J Gastroenterol*. julho de 2015;110(7):967–77; quiz 978.
33. Koshino Y, Takai T, Moriwaki H, Muto Y. [Neuropathological study of the esophagus in cirrhotic patients with esophageal varices]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi Jpn J Gastro-Enterol*. janeiro de 1989;86(1):1–10.
34. Flores PP, Lemme EM de O, Coelho HSM. Alterações da motilidade esofagiana em pacientes cirróticos com varizes de esôfago não submetidos a tratamento endoscópico. *Arq Gastroenterol*. dezembro de 2005;42(4):213–20.
35. Theocharidou E, Dhar A, Patch D. Gastrointestinal Motility Disorders and Their Clinical Implications in Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8270310.
36. Schechter RB, Lemme EMO, Coelho HSM. Gastroesophageal reflux in cirrhotic patients with esophageal varices without endoscopic treatment. *Arq Gastroenterol*. junho de 2007;44(2):145–50.
37. Schmehl V, von Gynz-Rekowski ME. [Esophageal function in chronic alcohol abuse]. *Z Gesamte Inn Med*. julho de 1991;46(9):318–20.
38. Isaksson B, Johnsson F, Jeppsson B. Long-term effects of repeated injection sclerotherapy on esophageal motility and mucosa. *Surg Endosc*. junho de 1997;11(6):663–7.
39. Matsumoto K, Makuuchi H, Machimura T, Tajima T, Mitomi T, Uchida Y. [Effect of endoscopic sclerotherapy with esophageal varices on esophageal motility]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi Jpn J Gastro-Enterol*. abril de 1996;93(4):240–8.
40. Hou MC, Yen TC, Lin HC, Kuo BI, Chen CH, Lee FY, et al. Sequential changes of esophageal motility after endoscopic injection sclerotherapy or variceal ligation for esophageal variceal bleeding: a scintigraphic study. *Am J Gastroenterol*. outubro de 1997;92(10):1875–8.
41. Goff JS, Reveille RM, Van Stiegmann G. Endoscopic sclerotherapy versus endoscopic variceal ligation: esophageal symptoms, complications, and motility. *Am J Gastroenterol*. novembro de 1988;83(11):1240–4.
42. Stiegmann GV, Sun JH, Hammond WS. Results of experimental endoscopic esophageal varix ligation. *Am Surg*. fevereiro de 1988;54(2):105–8.
43. Viazis N, Armonis A, Vlachogiannakos J, Rekoumis G, Stefanidis G, Papadimitriou N, et al. Effects of endoscopic variceal treatment on oesophageal function: a prospective, randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. março de 2002;14(3):263–9.
44. Avgerinos A, Viazis N, Armonis A, Vlachogiannakos J, Rekoumis G, Stefanidis G, et al. Early increase of lower oesophageal sphincter pressure after band ligation of oesophageal varices in cirrhotics: an intriguing phenomenon. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. dezembro de 2002;14(12):1319–1323.
45. Kim HC, Song JH, Kim HE, Choi SC, Lyou JH, Kim TH, et al. Effects of endoscopic variceal ligation in lower esophageal motor function: a prospective study. *Korean J Intern Med*. julho de 1995;10(2):120–4.

46. Inokuchi K. The General rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. Vol. 10, The Japanese Journal of Surgery. 1980. p. 84–7.
47. Narawane NM, Bhatia SJ, Sheth MD, Dherai A, Abraham P, Paranjape AY, et al. Early changes in esophageal motility after endoscopic variceal sclerotherapy or ligation. Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol. março de 1999;18(1):11–4.
48. Goff JS, Reveille RM, Stiegmann GV. Three Years Experience with Endoscopic Variceal Ligation for Treatment of Bleeding Varices. Endoscopy. junho de 1992;24(5):401–4.
49. Dai C, Liu W-X, Jiang M, Sun M-J. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: A meta-analysis. World J Gastroenterol WJG. 28 de fevereiro de 2015;21(8):2534–41.
50. Luz GO, Maluf-Filho F, Matuguma SE, Hondo FY, Ide E, Melo JM, et al. Comparison between endoscopic sclerotherapy and band ligation for hemostasis of acute variceal bleeding. World J Gastrointest Endosc. 16 de maio de 2011;3(5):95–100.
51. Bektas M, Seven G, Idilman R, Yakut M, Doğanay B, Kabacam G, et al. Manometric assessment of esophageal motor function in patients with primary biliary cirrhosis. Eur J Intern Med. março de 2014;25(3):230–4.
52. Eldesoky A, El-Hafez A. Oesophageal dysmotility in diabetic patients with varices. Arab J Gastroenterol. 1º de dezembro de 2010;11:192–6.
53. Grudell ABM, Alexander JA, Enders FB, Pacifico R, Fredericksen M, Wise JL, et al. Validation of the Mayo Dysphagia Questionnaire. Dis Esophagus. 1º de junho de 2007;20(3):202–5.
54. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? Aliment Pharmacol Ther. dezembro de 2005;22(11–12):1079–89.

11. ANEXOS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Motilidade Esofágica após Ligadura Elástica Endoscópica das Varizes do Esôfago **Pesquisador:** alecsandro moreira **Área Temática:**

Versão: 1

CAAE: 57287816.7.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO

PARECER Número

do Parecer: 1.657.532

Apresentação do Projeto:

O projeto "Avaliação da Motilidade Esofágica após Ligadura Elástica Endoscópica das Varizes do Esôfago" trata-se de um projeto de doutorado, com bons delineamento e justificativa.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal é a avaliação clínica, manométrica e por estudo de transito esofágico (cintilografia) antes da primeira ligadura elástica endoscópica e quatro semanas após o controle das varizes esofagianas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A indicação da ligadura elástica das varizes esofágicas seguirá a indicação clínica e as técnicas de manometria de esôfago e transito esofágico não aumentaram o risco de hemorragia digestiva alta segundo diversos estudos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse científico, acadêmico e como avaliação de técnica endoscópica já empregada há muito tempo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão adequados(TCLE, EAP, projeto, etc).

Continuação do Parecer:

1.657.532

Recomendações:

Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução do presente projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de doutorado não apresenta pendências para sua execução. Sugiro aprovação sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 01 de Agosto de 2016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo “Relatório Final de Atividades”, o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de “NOTIFICAÇÃO”.

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADO APÓS DIA 01 /08/2016 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_663943.pdf	23/06/2016 00:40:15		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_retificada.pdf	23/06/2016 00:38:21	alecsandro moreira	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	21/06/2016 00:10:45	alecsandro moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	21/06/2016 00:09:31	alecsandro moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_institucional.pdf	21/06/2016 00:08:29	alecsandro moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	12/06/2016 14:26:55	alecsandro moreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Continuação do Parecer: 1.657.532

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 02 de Agosto de 2016

Assinado por:

**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)**

ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
RESOLUÇÃO 466/2012
(Participante maior de 18anos)

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação da Motilidade Esofágica após Ligadura Elástica Endoscópica das Varizes do Esôfago", que será desenvolvido por mim Dr. Alecsandro Moreira, médico gastroenterologista, com orientação do profissional médico gastroenterologista e Professor Assistente Dr. Giovanni Faria Silva da Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP.

Estou estudando as alterações ao engolir alimentos sólidos e líquidos após ter feito tratamento endoscópico de Ligadura Elástica de varizes esofágicas (tratamento feito por via endoscopia para evitar sangramento das varizes esofágicas). Para que eu possa ter alguns resultados nesse momento preciso realizar a Manometria esofágica e trânsito esofágico por cintilografia antes e depois de fazer o tratamento endoscópico de Ligadura Elástica de varizes esofágicas. Para fazer a Manometria esofágica preciso passar uma sonda fina e flexível por uma narina até o estômago para estudar as pressões do órgão, esse exame causa desconforto na passagem da sonda (enjoos), dura aproximadamente 20 minutos e necessita de 6 horas de jejum. Já o Trânsito esofágico por cintilografia envolve engolir um produto líquido (marcador) e dentro de uma câmara (aparelho) será coletado imagens. Esse exame dura cerca de 5 minutos, necessita de jejum de 8 horas, expõe você a uma quantidade mínima e segura de radiação e tem o risco pouco frequente de hipersensibilidade (alergia) ao marcador.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como resultado de biopsias hepáticas, laudos de endoscopias digestivas e ultrassom de abdômen, exames de laboratório e que foram referentes a consultas feitas anteriormente e durante o período do estudo.

Além disso o(a) Senhor (a) responderá um questionário que levará uns 15 minutos de duração.

Não há benefício em participar da presente pesquisa. Mas devo esclarecer que ao participar como voluntário deste estudo estará contribuindo para futuros pacientes, após termos o conhecimento dos resultados da pesquisa.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608, (14) 996821153 ou (14) 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO EM PARTICIPAR** de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Dr. Alecsandro Moreira
Pesquisador

Participante da Pesquisa

Dr. Alecsandro Moreira (pesquisador)

Endereço: Departamento de Clínica Médica (anexo pêssego), Campus da Faculdade de Medicina s/n - Distrito de Rubião Júnior, Botucatu -SP CEP 18618 970

Telefone: 14 3880 1171

E-mail: alexmoreira2@ig.com.br

Dr. Giovanni Faria Silva (orientador)

Endereço: Departamento de Clínica Médica (anexo pêssego), Campus da Faculdade de Medicina s/n - Distrito de Rubião Júnior, Botucatu -SP CEP 18618 970

Telefone: 14 3880 1171

Email: giovanni@fmb.unesp.br

ANEXO C - Questionário de Sintomas Pré e Pós LEVE

Nome do paciente: _____ Identificação: _____

SINTOMA	Pré LEVE		Pós LEVE	
	SIM	NÃO	SIM	NÃO
Disfagia orofaríngea				
Disfagia esofagiana				
Odinofagia				
Azia/pirose				
Regurgitação ácida				
Engasgo				
Náuseas				
Vômitos				
Globus				
Plenitude				
Estufamento				
Eructação				
Dor epigástrica				
Dor abdominal				
Dor torácica				
Distúrbios respiratórios				
Alterações (ouvido, nariz, garganta)				
Soluços				

ANEXO D – Classificação de Child-Pugh

Pontuação	1	2	3
Ascite	Ausente	Discreta	Moderada, grave ou refratária
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
Bilirrubina total (mg/dL)	< 2	2 a 3	> 3
Encefalopatia hepática	Ausente	Grau I a II	Grau III ou IV
Tempo de Protrombina ou razão normalizada internacional (RNI)	< 1,7	1,7 a 2,3	> 2,3
Resultado	A: 5 a 6 pontos	B: 7 a 9 pontos	C: 10 a 15 pontos

Adaptado de Cholongitas et al.⁵⁴

ANEXO E – MELD

$$\text{MELD}^{57} = 0,957 \times \text{Log e (creatinina mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log e (bilirrubina mg/dl)} + 1,120 \\ \times \text{Log e (INR)} + 0,643 \times 10$$