UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CARLA LUIZA DE SOUZA ALUIZIO

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA: LONGE DE UM ESCORE IDEAL.

CAMPINAS
2021

CARLA LUIZA DE SOUZA ALUIZIO

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA: LONGE DE UM ESCORE IDEAL.

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração de Clínica Médica.

ORIENTADORA: PROF[A]. DRA. CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO.

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA CARLA LUIZA DE SOUZA ALUIZIO E ORIENTADA
PELA PROF[A]. DRA. CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO.

CAMPINAS
2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

AL81e

Aluizio, Carla Luiza de Souza, 1988-
Estratificação de risco na hemorragia digestiva alta varicosa : longe de um escore ideal / Carla Luiza de Souza Aluizio. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hemorragia gastrointestinal. 2. Varizes esofágicas e gástricas. 3. Prognóstico. 4. Hipertensão portal. 5. Cirrose hepática. I. Cruz, Cristiane Kibune Nagasako Vieira da, 1976-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Risk stratification in acute variceal bleeding : far from an ideal score.
Palavras-chave em inglês:
Gastrointestinal hemorrhage
Esophageal and gastric varices
Prognosis
Hypertension, Portal
Liver cirrhosis
Área de concentração: Clínica Médica
Titulação: Mestra em Ciências
Banca examinadora:
Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz [Orientador]
Ermelindo Della Libera Junior
Luiz Roberto Lopes
Data de defesa: 22-04-2021
Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: https://orcid.org/0000-0002-9744-2934
- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/9063950273437886

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CARLA LUIZA DE SOUZA ALUIZIO

ORIENTADORA: PROF[A]. DRA. CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ.

MEMBROS TITULARES:

1. PROF[A]. DRA. CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ.

2. PROF. DR. ERMELINDO DELLA LIBERA JUNIOR.

3. PROF. DR. LUIZ ROBERTO LOPES.

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 22/04/2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas que lutam diariamente ao meu lado, tornando os dias mais leves e divertidos.

E especialmente à minha família, que sempre me deu o melhor exemplo de vida.

AGRADECIMENTOS

Com gratidão, agradeço primeiramente a Deus, o maior orientador da minha vida, sem o qual nada seria possível.

Aos meus pais, João e Luiza, meu maior apoio e sinônimo de amor. Obrigada por me ensinarem a caminhar, pela educação, por sempre estarem ao meu lado, por acreditarem em mim e não medirem esforços para a concretização dos meus sonhos.

A minha orientadora, Dra. Cristiane Kibune Nagasako, pela capacidade de me passar conhecimentos diferenciados, pela dedicação incondicional, estímulo contínuo e por ter dividido comigo tanta experiência na realização deste trabalho e, principalmente, durante toda a minha formação como endoscopista. Grata pela sua orientação preciosa.

Ao meu companheiro, Roberto Strake Brandi, por me incentivar todos os dias e me apoiar incondicionalmente. Esta é mais uma das muitas conquistas ao seu lado.

A todos os mestres da endoscopia digestiva do Hospital de Clínicas/Gastrocentro - UNICAMP, sem os quais não chegaria até aqui.

A todos os funcionários do Hospital de Clínicas/Gastrocentro - UNICAMP, que sempre estiveram disponíveis para me ensinar e me ajudar no que fosse necessário.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio e confiança depositada.

E aos pacientes, sem os quais nada disso seria possível.

EPÍGRAFE

"*Não existe um caminho para a felicidade. A felicidade é o caminho*."

(Mahatma Gandhi)

RESUMO

Introdução: A hemorragia digestiva alta varicosa (HDAv) resulta do sangramento de varizes esofágicas e/ou gástricas. É uma complicação grave da hipertensão portal (HP). A estratificação precoce identifica pacientes de alto risco, candidatos a um tratamento mais agressivo. No entanto, ainda não está claro como prever eventos adversos e identificar esses pacientes de alto risco. Na HDAv, pontuações altas de Child-Turcotte-Pugh (CTP) e MELD estão associadas à disfunção hepática grave e pior prognóstico. O uso dos escores de Rockall (RS), Glasgow-Blatchford (GBS) e AIMS65 são validados para estratificação de risco na hemorragia digestiva alta não varicosa (HDAnv); entretanto, seu uso é controverso na HDAv. **Objetivos:** Comparar o desempenho do CTP, MELD e do RS, GBS e AIMS65 na estratificação de risco para ressangramento e/ou mortalidade associadas a HDAv. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo de pacientes com HDAv atendidos em um hospital terciário de janeiro de 2016 a julho de 2019. Os achados clínicos, laboratoriais, endoscópicos e de prognóstico foram avaliados, além dos desfechos em 6 semanas. A AUROC (área sob a curva *Receiver operating characteristic*) foi calculada para cada escore. **Resultados:** Foram incluídos 222 pacientes. As taxas de ressangramento e mortalidade em seis semanas foram de 14% e 18.5%, respectivamente. Nenhum dos escores apresentou boa acurácia (AUROC < 0,70) para discriminar pacientes com maior risco de ressangramento: RS 0.59; GBS 0.57; AIMS65 0.61; CTP 0.63; e MELD 0.56. Para predizer mortalidade em 6 semanas, apenas CTP (AUROC 0.72) e MELD, (AUROC 0.74) apresentaram acurácia aceitável. CTP $\geq$ 9 e MELD $\geq$ 17 definiram os grupos de alto risco para mortalidade. **Conclusão:** RS, GBS e AIMS65 não foram capazes de prever ressangramento ou mortalidade em 6 semanas em pacientes com HDAv. CTP e MELD podem discernir os pacientes com maior risco de mortalidade em 6 semanas, mas não para ressangramento.

Palavras-chave: Hemorragia gastrointestinal; Varizes esofágicas e gástricas; Prognóstico; Hipertensão portal; Cirrose hepática.

ABSTRACT

Introduction: Acute variceal bleeding (AVB) results from rupture of esophageal or gastric varices. It is a life-threatening complication of portal hypertension (PH). Early risk stratification can identify high-risk patients who whose survival would improve with more aggressive treatment. Nevertheless, it remains unclear how to predict adverse outcomes and to identify high-risk patients. In AVB, high Child-Turcotte-Pugh (CTP) and MELD scores are associated with severe hepatic dysfunction and worse prognosis. The use of the Rockall System (RS), Glasgow-Blatchford (GBS), and AIMS65 scores have been validated for risk stratification for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding; however, their use is controversial in AVB. **AIM:** To compare the performance of CTP, MELD, RS, GBS and AIMS65 scores in risk stratification for rebleeding and/or mortality associated with AVB. **Methods:** A retrospective study was carried out using medical records from patients with AVB treated at a tertiary care hospital from January 2016 to July 2019. Clinical, laboratory, endoscopic findings and prognostic scores were evaluated in addition to outcomes at 6 weeks. The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was calculated for each score. **Results:** We included 222 patients. Six-week rebleeding and mortality rates were 14% and 18.5%, respectively. No scores were useful for discriminating patients at higher risk of rebleeding. The AUROCs were as follows: RS, 0.59; GBS, 0.57; AIMS65 0.61; CTP, 0.63; and MELD, 0.56. Prediction of 6-week mortality by RS (AUROC 0.65), GBS (AUROC 0.60) and AIMS65 (AUROC: 0.67) were also not considered acceptable. AUROCs for predicting mortality were: CTP, 0.72; and MELD, 0.74; both are considered acceptable. CTP $\geq$ 9 and MELD $\geq$ 17 best defined high- and low-risk groups for mortality, respectively. **Conclusion:** RS, GBS, AIMS65 are not useful for predicting 6-week rebleeding or mortality in patients with AVB. CTP and MELD can identify patients at higher risk for 6-week mortality, but not for 6-week rebleeding.

Keywords: Gastrointestinal hemorrhage; Esophageal and gastric varices; Prognosis; Hypertension, portal; Liver cirrhosis.

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 22

Escore de Rockall pré-endoscopia.

Quadro 2 23

Escore de Rockall completo.

Quadro 3 23

Percentual de ressangramento e mortalidade segundo o escore de Rockall completo.

Quadro 4 25

Escore de Glasgow-Blatchford.

Quadro 5 26

Sistema AIMS65.

Figura 1 32

Fluxograma dos pacientes elegíveis para o estudo.

Figura 2 33

Classificação das varizes gástricas.

Figura 3 47

Receiving-operating curves (ROC) para Rockall, Glasgow-Blatchford, AIMS65, Child-Pugh e MELD na previsão de ressangramento.

Figura 4 49

Receiving-operating curves (ROC) para Rockall, Glasgow-Blatchford, AIMS65, Child-Pugh e MELD na previsão de óbito.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 34

Características clínicas dos 222 pacientes estudados na admissão hospitalar.

Tabela 2 35

Dados laboratoriais dos 222 pacientes estudados na admissão hospitalar.

Tabela 3 36

Achados e terapêutica endoscópica dos pacientes com HDAv.

Tabela 4 37

Desfechos clínicos dos pacientes com HDAv.

Tabela 5 39

Características clínicas do grupo ressangramento e não ressangramento.

Tabela 6 40

Dados laboratoriais na comparação entre os grupos com e sem ressangramento.

Tabela 7 41

Causas de óbito.

Tabela 8 43

Características clínicas do grupo óbito e não óbito.

Tabela 9 44

Dados laboratoriais na comparação entre os grupos óbito e não óbito.

Tabela 10 45

Escores prognósticos dos 222 pacientes estudados.

Tabela 11 46

Comparação da pontuação dos escores prognósticos no grupo com e sem ressangramento.

Tabela 12 48

Comparação da pontuação dos escores prognósticos no grupo óbito e não óbito.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	*American Association for the Study of Liver Diseases*
ACLF	Insuficiência hepática crônica agudizada
AUROC	*Area under the receiver operating characteristic*
CHC	Carcinoma hepatocelular
CTP	Child-Turcotte-Pugh
dL	Decilitro
EDA	Endoscopia digestiva alta
ESGE	*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*
g	Grama
GBS	Escore de Glasgow-Blatchford
GPVH	Gradiente de pressão venosa hepática
HDAnv	Hemorragia digestiva alta não varicosa
HDAv	Hemorragia digestiva alta varicosa
HP	Hipertensão portal
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
INR	*International normalized ratio*
LE	Ligadura elástica
MELD	*Model for end-stage liver disease*
mg	Miligrama
PAS	Pressão arterial sistólica
RS	Escore de Rockall

TGI	Trato gastrointestinal
TIPS	*Transjugular intrahepatic portosystemic shunt*
UTI	Unidade de terapia intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento
>	Maior
<	Menor
≥	Maior ou igual
µ	Micro

SUMÁRIO

1. Introdução 17

1.1. Estratificação de risco na hemorragia digestiva alta não varicosa 20

1.1.1. Escore de Rockall.....21
1.1.2. Escore de Glasgow-Blatchford.....23
1.1.3. Sistema AIMS65.....26
1.2. Estratificação de risco na hemorragia digestiva alta varicosa 26

2. Objetivos 29

3. Material e métodos 30

4. Resultados 32

4.1. Dados clínicos 33

4.2. Dados laboratoriais 35

4.3. Achados e terapêutica endoscópica 35

4.4. Evolução e desfecho 36

4.5. Comparação dos pacientes que evoluíram com ressangramento com o grupo não ressangramento 37

4.6. Comparação dos pacientes que evoluíram a óbito com o grupo sobrevivente.....41

4.7. Escores prognósticos 45

5. Discussão 50

6. Conclusão 59

7. Referências 60

8. Anexos 70

1. INTRODUÇÃO

O sistema portal é uma rede venosa de baixa pressão, com níveis fisiológicos menores que 5mmHg. O termo hipertensão portal (HP) designa uma síndrome clínica caracterizada pelo aumento mantido na pressão venosa portal em níveis acima dos fisiológicos (> 5mmHg)(1, 2). Sua principal etiologia é a cirrose hepática, seguida pela esquistossomose, trombose portal, trombose da veia esplênica, síndrome de Budd-Chiari e outras condições menos frequentes(3, 4).

A HP é considerada clinicamente significante quando acima de 10mmHg. Neste nível, surge o risco de varizes esofágicas e/ou gástricas. Valores acima de 12mmHg cursam com o risco de rompimento dessas varizes, uma das principais complicações, denominada de hemorragia digestiva alta varicosa (HDAv)(5, 6). Mais de um terço dos pacientes com varizes cursarão com hemorragia(7), a qual tem morbidade e mortalidade estimada acima de 20%(8-12). Predomina no sexo masculino e na faixa etária entre 40 e 60 anos(8, 9).

A HDAv por si só é uma grave complicação da HP, podendo também ser um gatilho para a deterioração da função hepática e outras complicações como infecções bacterianas e insuficiência renal(10-12).

A prevalência de varizes em pacientes cirróticos varia de acordo com a função hepática(13). A cirrose é classificada em dois principais estágios clínicos: compensada e descompensada(14, 15). A classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP) é um dos parâmetros utilizados para estratificar a função hepática desses pacientes, os pacientes Child A estão clinicamente compensados, já os Child B/C, descompensados(16).

Pacientes compensados (Child A) apresentam varizes em aproximadamente 30% dos casos, enquanto os descompensados (Child B e C) em até 60%(13). Existe ainda a progressão das varizes, pacientes com fino calibre podem apresentar varizes de médio ou grosso calibre com a evolução da doença(12). Um estudo observou a progressão das de fino calibre em 12% dos pacientes cirróticos em um ano e em 31% em três anos(17).

Há correlação entre a CTP e a HP, mais de 80% dos pacientes Child C apresentam níveis acima de 20mmHg(18). Além disso, pacientes Child B com sangramento ativo durante a endoscopia ou Child C apresentam maior risco de falha no tratamento endoscópico, ressangramento e mortalidade(19).

A escala MELD (*Model for end-stage liver disease*) avalia a gravidade da doença hepática crônica, através de um sistema de pontuação, utilizando valores de bilirrubina, creatinina sérica e INR (*International normalized ratio)*. Atualmente é utilizado para alocação dos pacientes para transplante hepático, pois pode predizer a sobrevida dos paciente. Quanto mais alto o valor do MELD, maior é a mortalidade(20). Além disso, estudos demonstram que é forte preditor do prognóstico da HDAv(21), sendo que MELD ≥ 19 prediz taxa de mortalidade ≥ 20%, enquanto MELD < 11 prediz taxa de mortalidade < 5%(22).

Tendo conhecimento da dificuldade na condução da HP, iniciaram em 1986 reuniões de consenso. Os objetivos dessas reuniões eram desenvolver definições de eventos na HP e HDAv, revisar as evidências existentes sobre a história natural, o diagnóstico e a terapêutica da HP, emitindo recomendações para a conduta em ensaios clínicos e manejo de pacientes. Em 1990, foi realizada em Baveno, surgindo assim o Baveno I (diretrizes internacionais para manejo de HP), o qual foi atualizado a cada reunião e hoje a versão mais recente é o Baveno VI. Diretrizes do Baveno V (inalterada no Baveno VI) ressaltam a necessidade de melhorar os modelos prognósticos para estratificação de risco, visando a determinação do momento da endoscopia inicial, a duração da terapia medicamentosa e o tipo de tratamento(23). Atualmente, Child C, MELD elevado e falha em atingir hemostasia primária são variáveis relacionadas à maior mortalidade em 6 semanas(6).

Diretrizes da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) enfatizam que a estratificação de risco na HDAv é essencial. Há dados que sugerem diferentes abordagens terapêuticas baseadas no risco. O gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) de 20 mmHg (medido dentro de 24 horas da admissão) é um forte preditor de ressangramento e mortalidade(24). Um estudo mostrou forte associação entre a disfunção hepática e GPVH de 20 mmHg, sendo que mais de 80% dos pacientes Child C apresentam GPVH de 20

mmHg(25). No entanto, as medições do GPVH requerem conhecimentos específicos, são invasivas, relativamente caras e com disponibilidade restrita à grandes centros(24).

O *American College of Gastroenterology* e as diretrizes internacionais recomendam a estratificação de risco precoce em pacientes que apresentam sangramento gastrointestinal para triagem e auxílio na conduta, como definição do melhor momento para endoscopia, planejamento de alta e nível de atendimento(26). Para isso, faz-se necessário a utilização de métodos com fácil aplicabilidade, acessibilidade e efetividade.

Além disso, devido à grande heterogeneidade de prognóstico para os pacientes com HDAv, a estratificação de risco possibilita uma abordagem terapêutica racional(6, 24, 27, 28). Estudos demonstraram que a colocação precoce (em até 72 horas da admissão) de TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) previne recorrência do sangramento e melhora a sobrevida dos pacientes com HDAv que apresentam alto risco de falha no tratamento endoscópico(27, 29, 30).

Todos os pacientes com HDAv constituem um grupo específico e de alto risco, devendo idealmente serem tratados em unidade de terapia intensiva (UTI)(31), porém a disponibilidade de leitos faz com que isso não seja realidade para a maioria dos pacientes. No Brasil, as pessoas que usam o sistema público de saúde têm acesso a uma média de 0.9 leitos de UTI por 10.000 habitantes e pessoas com plano de saúde privado têm acesso a 4.14 leitos por 10.000 habitantes, sendo a disparidade mais pronunciada nas cidades pequenas e nos estados mais pobres do Brasil(32). A estratificação de risco poderia identificar pacientes com maior necessidade de terapia intensiva.

A identificação dos pacientes de alto risco e a aplicação de tratamentos mais eficazes, incluindo o uso de TIPS precoce, melhora o prognóstico dos pacientes com HDAv(19, 33). Porém, ainda não existem escores efetivos para a estratificação de risco na prática clínica. Um escore fácil de calcular, preciso para desfechos relevantes e que pode ser medido imediatamente após a apresentação do quadro, seria o ideal para a estratificação de risco(34). Motola-

kuba *et al.* propõem que a escolha seja baseada na precisão, validade e facilidade de uso à beira do leito(22).

1.1 Estratificação de risco na Hemorragia Digestiva Alta Não Varicosa

Na hemorragia digestiva alta não varicosa (HDAnv), existem escores numéricos utilizados para a estratificação de risco de ressangramento e óbito(22). Os escores podem ser utilizados antes e/ou após a realização da endoscopia.

A estratificação de risco pode auxiliar na identificação de pacientes que requerem intervenção mais urgente e contribuir no reconhecimento dos pacientes com necessidade de tratamento intra-hospitalar. A *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) recomenda o uso do escore de Glasgow-Blatchford (GBS) para triagem inicial dos pacientes que necessitam de endoscopia precoce. Pacientes de baixo risco (pontuação 0 a 1) podem ser liberados, sem necessidade de endoscopia, desde que sejam alertados sobre o risco de recidiva do sangramento.

Apesar do GBS e do escore de Rockall (RS) serem os mais estudados e adotados na rotina clínica, nenhum deles mostrou-se eficaz na previsão de todos os desfechos relevantes, como por exemplo, ressangramento, necessidade de intervenção e mortalidade. Os escores avaliam um desfecho específico: o RS, mortalidade e o GBS, a necessidade de intervenção endoscópica(35).

O AIMS65 é um escore de estratificação de risco desenvolvido para prever mortalidade hospitalar em pacientes com hemorragia digestiva alta(36). Alguns estudos mostraram que o AIMS65 é superior ao GBS e equivalente ao RS para prever mortalidade hospitalar(37-40). Um dos principais pontos fortes do AIMS65 é a simplicidade do cálculo e a incorporação de valores laboratoriais que são medidos rotineiramente no departamento de emergência(26).

A aplicação dos escores após a realização da endoscopia auxilia na identificação de pacientes que podem receber alta precoce, daqueles de alto risco que necessitam de monitorização rigorosa.

1.1.1 Escore de Rockall

O RS é dividido em escore de Rockall pré-endoscopia e escore de Rockall completo. No escore de Rockall pré-endoscopia considera-se a idade do paciente, parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca e pressão arterial) e a presença de comorbidades clínicas (Quadro 1). No escore de Rockall completo, avalia-se também o diagnóstico endoscópico e a presença de estigmas de sangramento nas lesões diagnosticadas na endoscopia(41, 42) (Quadro 2). De acordo com a pontuação obtida no escore de Rockall completo, estima-se o risco de ressangramento e óbito. A mortalidade estimada dos pacientes com pontuação de 6 a 8 pontos é acima de 22%. O risco é moderado quando 3 a 5 pontos e baixo, quando menos de 2 pontos(42, 43) (Quadro 3).

Quando comparado com o GBS, o escore de Rockall pré-endoscopia tem menor sensibilidade na identificação de pacientes de baixo risco que não requerem intervenção endoscópica(44). O RS foi originalmente projetado para estratificar os pacientes de acordo com o risco de mortalidade, mas não foi projetado e não deve ser usado para identificar com segurança os pacientes de baixo risco para tratamento ambulatorial(44).

Quadro 1: Escore de Rockall pré-endoscopia.

ESCORE DE ROCKALL PRÉ-ENDOSCOPIA				
Variáveis	Pontuação			
	0	1	2	3
IDADE (anos)	< 60	60 – 79	≥80	-
ESTADO HEMODINÂMICO	Pressão arterial sistólica ≥ 100mmHg Frequência cardíaca < 100bpm Estável	Pressão arterial sistólica ≥ 100mmHg Frequência cardíaca > 100bpm Taquicardia	Pressão arterial sistólica < 100mmHg Frequência cardíaca > 100bpm Hipotensão + Taquicardia	-
DOENÇAS ASSOCIADAS	-	-	ICC, Insuficiência coronariana, outras doenças graves	Insuficiência renal, hepática, neoplasia disseminada

Quadro 2: Escore de Rockall completo.

ESCORE DE ROCKALL COMPLETO As mesmas variáveis do escore de Rockall pré-endoscopia mais:				
Variáveis	Pontuação			
	0	1	2	3
DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO	Síndrome de Mallory-Weiss ou Ausência de lesões	Todos os outros diagnósticos	Câncer gastrointestinal	-
ESTIGMAS DE HEMORRAGIA RECENTE	Ausentes ou apenas hematina	-	Sangue no TGI alto, coágulo aderente, vaso visível, sangramento ativo	-

Quadro 3: Percentual de ressangramento e mortalidade segundo o escore de Rockall completo.

Pontuação	**Ressangramento**	**Mortalidade**
< 2	4.3%	0.1%
3 - 5	14%	4.6%
6 - 8	37%	22%

1.1.2 Escore de Glasgow-Blatchford

O GBS estratifica o risco pré-endoscopia(35), avaliando os níveis de ureia e hemoglobina, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, presença de melena e síncope, história de doença hepática e de insuficiência cardíaca(45) (Quadro 4). Entre 0 a 1 ponto, os pacientes são de muito baixo risco, não necessitam de endoscopia precoce e nem de admissão hospitalar, sendo que

devem ser informados sobre o risco de sangramento recorrente e aconselhados a manter contato com o hospital que recebeu alta(35). Geralmente tem alta sensibilidade e especificidade para identificar pacientes de baixo risco(44). O uso da pontuação de GBS pode permitir alta precoce de 16 a 25% de todos os pacientes que apresentam HDA(45).

Quadro 4: Escore de Glasgow-Blatchford.

		Pontuação
Úreia (mg/dL)	< 39	0
	≥ 39 e < 48	2
	≥ 48 e < 60	3
	≥ 60 e < 150	4
	≥ 150	6
Hemoglobina (g/dL)	Homem ≥ 13	0
	Homem ≥ 12 e < 13	1
	Homem ≥ 10 e < 12	3
	Mulher ≥ 12	0
	Mulher ≥ 10 e < 12	1
	Homem ou mulher < 10	6
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	≥ 110	0
	100 – 109	1
	90 – 99	2
	< 90	3
Frequência Cardíaca (bpm)	< 100	0
	≥ 100	1
Melena	Não	0
	Sim	1
Síncope	Não	0
	Sim	2
Hepatopatia	Não	0
	Sim	2
Insuficiência Cardíaca	Não	0
	Sim	2

1.1.3 Sistema AIMS65

O sistema AIMS65 pontua cinco variáveis: Idade > 65 anos, PAS < 90 mmHg, alteração no nível de consciência, INR > 1.5 e nível sérico de albumina < 3 mg/dL (Quadro 5). O paciente recebe um ponto para cada variável positiva. A taxa de mortalidade estimada é de 0.3% quando o escore é de 0 pontos, 1.2% quando o escore é de 1 ponto, 5.3% quando é de 2 pontos, 10.3% quando é de 3 pontos, 16.5% quando é de 4 pontos e 24.5% quando é de 5 pontos. Entre 0 a 1 ponto, os pacientes são considerados de baixo risco e entre 2 a 5 pontos de alto risco. É considerado de alta acurácia para predizer a mortalidade hospitalar, duração da internação e também para a redução dos custos com hospitalização(41).

Quadro 5: Sistema AIMS65.

		Pontuação
Idade	> 65 anos	1
Pressão Arterial Sistólica	< 90mmHg	1
INR	> 1.5	1
Albumina	< 3.0mg/dL	1
Nível de Consciência	Alterado*	1

* Escala de Coma de Glasgow < 14. Alternativas: Desorientação, letargia, estupor ou coma.

1.2 Estratificação de risco na Hemorragia Digestiva Varicosa

Várias diretrizes recomendam a estratificação de risco em todos os pacientes com hemorragia digestiva alta. No entanto, os dados na literatura sobre a aplicabilidade clínica do CTP, MELD e dos escores mais utilizados na HDAnv são controversos (26).

Embora o CTP e o MELD possam ser úteis para predizer os desfechos em pacientes com HDAv(46), eles apresentam algumas limitações. As variáveis clínicas do CTP são subjetivas e podem ser influenciadas pelo uso de diuréticos

e lactulona. Ambos consideram o INR, no entanto, esta medida isolada não é um indicador confiável de coagulopatia em pacientes com cirrose hepática. Além disso, há variação nos valores do INR entre diferentes laboratórios(47).

Os escores de estratificação de risco não são usados rotineiramente para orientar o manejo na HDAv, em parte porque todas as apresentações são consideradas de alto risco. Embora o prognóstico tenha melhorado ao longo dos anos, a taxa de eventos adversos após o sangramento por varizes ainda permanece alta, com mortalidade estimada acima de 20% e ressangramento de até 26%(5, 19). A terapia individualizada melhora o prognóstico(26), a identificação precoce dos pacientes de alto risco determina conduta mais agressiva, transferência precoce para UTI, monitorização contínua, endoscopia de urgência e intervenções invasivas em pacientes com alto risco de ressangramento, impactando assim na sobrevida(48).

A aplicação dos escores foi preconizada para os casos de HDAnv(22), mas para os casos de HDAv ainda é controversa.

Thanapirom *et al.* compararam o desempenho do RS, GBS e AIMS65 na HDAnv e HDAv, para predizer ressangramento e óbito durante a internação hospitalar. Os escores apresentaram boa acurácia apenas nos casos de HDAnv, não sendo aplicáveis na HDAv(49).

Tantai *et al.* demonstraram que o RS e o CTP apresentam acurácia aceitável para risco de ressangramento intra-hospitalar e que o RS, AIMS65, CTP e MELD são excelentes na predição de mortalidade intra-hospitalar(48). Motola-Kuba *et al.* relataram que o RS e o GBS são válidos para predizer ressangramento na HDAv e o MELD e o AIMS65 para mortalidade(22).

Robertson *et al.* mostraram que o AIMS65 é tão preciso quanto o CTP e o MELD para avaliar mortalidade intra-hospitalar e em 30 dias(26). Cúrdia *et al.* concluíram que o AIMS65 parece ser útil para prever mortalidade em 30 dias(50). Já, Mohammad *et al.* demonstraram que o AIMS65 também é o melhor sistema de pontuação para prever a mortalidade, apenas, intra-hospitalar(51).

De acordo com as diretrizes do Baveno VI, o *endpoint* primário deve ser a mortalidade em 6 semanas, já que é o período com maior índice de

complicações(6, 52). De acordo com dados da literatura, a taxa de ressangramento pode ser de 26%(18), chegando a 60% em pacientes não tratados(53). Após 6 semanas, o risco de complicações e óbito retorna a taxas prévias ao episódio de HDAv. Portanto, a aplicação de escores em períodos menores subestima desfechos desfavoráveis.

É irrefutável o impacto da HDAv na evolução do hepatopata. A estratificação de risco precoce é essencial para identificar os pacientes com risco de ressangramento e óbito(26, 42), a fim de se aprimorar a condução desses pacientes e acrescentar informações que possam contribuir na condução terapêutica desses enfermos, objetivando a redução da morbidade e da mortalidade.

2. OBJETIVOS

- Avaliar as características clínicas, achados endoscópicos e a evolução no período de seis semanas dos pacientes com HDAv atendidos pelo serviço de endoscopia do Gastrocentro e Hospital de Clínicas da UNICAMP, durante o período de janeiro de 2016 a julho de 2019.

- Avaliar as taxas de ressangramento e mortalidade. Comparar os grupos que evoluíram com ressangramento e óbito, com os grupos que não apresentaram ressangramento e os sobreviventes.

- Avaliar e comparar a acurácia dos escores prognósticos de RS, GBS, AIMS65, CTP e MELD para predizer ressangramento e/ou óbito no período de 6 semanas em pacientes com HDAv.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e comparativo feito com a análise de prontuários e de um banco de dados com todos os pacientes admitidos por HDAv no Hospital de Clínicas da UNICAMP e Gastrocentro, no período de janeiro de 2016 a julho de 2019.

De acordo com os achados endoscópicos, foram selecionados os pacientes com HDAv secundária à ruptura de varizes esofágicas e/ou gástricas. Definimos como HDAv, pacientes com queixa de sangramento e presença de varizes esofágicas e/ou gástricas e/ou escara após ligadura elástica (LE), sendo avaliado também no estudo, a presença ou não de estigmas de sangramento (presença de coágulo, erosão, úlcera, sangue no trato gastrointestinal, sinal da cor vermelha e/ou tampão plaquetário).

Foi realizada a análise dos dados clínicos (idade, sexo, etilismo ativo, HDA prévia, profilaxia para HDA, causa da HP, CTP, MELD, hematêmese, transfusão sanguínea, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, trombose, CHC, ascite, encefalopatia), laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, bilirrubina, albumina, INR, creatinina, sódio, plaquetas) e dos escores prognósticos (Rockall completo, Glasgow-Blatchford e AIMS65) no atendimento inicial intra-hospitalar dos pacientes. Além dos achados endoscópicos (local do sangramento, estigmas de sangramento recente, tratamento endoscópico) e desfecho em 6 semanas (ressangramento e mortalidade). Anexo I.

O ressangramento foi definido como presença de melena e/ou hematêmese, resultando em admissão hospitalar e/ou transfusão sanguínea e/ou queda de 2 g/dL ou mais de hemoglobina. Dividimos em ressangramento em até 5 dias ou em até 6 semanas. A mortalidade também foi dividida em até 5 dias ou em até 6 semanas.

Os pacientes receberam o tratamento inicial intra-hospitalar, seguindo o protocolo de atendimento de HDAv do serviço. Após estabilização hemodinâmica, os pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) diagnóstica e terapêutica. Confirmada a etiologia varicosa, todos os pacientes receberam vasoconstritor esplâncnico (Octreotide), dose inicial de ataque de 50µg endovenoso em bôlus (a dose de ataque pode ser realizada

antes mesmo da EDA, quando há forte suspeita de HDAv), posteriormente foi mantida a dose de manutenção (50µg por hora em bomba de infusão) até alta hospitalar ou por no máximo cinco dias. A antibioticoprofilaxia foi feita com quinolona (Ciprofloxacina 500mg por via oral de 12 em 12 horas) ou cefalosporina de terceira geração (Ceftriaxone 1g endovenoso, uma vez ao dia).

Após a alta, os pacientes foram encaminhados ao Ambulatório de Hemorragia Digestiva do Gastrocentro – UNICAMP para investigação e seguimento da patologia hepática e programação de profilaxia secundária.

Para cada paciente foi preenchida uma ficha padronizada contendo dados clínicos, laboratoriais, comorbidades clínicas, uso de medicamentos, achados e tratamento endoscópico e evolução até alta ou óbito (Anexo I).

Os dados desta ficha foram colocados no banco de dados do Gastrocentro e utilizados no atendimento ambulatorial do paciente.

Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada através do Programa *The SAS System for Windows*. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Para a comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para definição dos pontos de corte dos escores em relação aos desfechos foi utilizada a curva ROC (Curva Característica de Operação do Receptor). A AUROC (área sob a curva ROC) foi calculada para cada escore; 1 – 0.9, 0.9 – 0.8 e 0.8 – 0.7 indicam poder preditivo excelente, bom e aceitável, respectivamente. Foram considerados válidos estatisticamente os resultados que possuíam $p < 0.05$.

Aspectos éticos

O estudo foi desenvolvido conforme as Normas Regulamentadoras de Pesquisas em Seres Humanos, Resolução 196/96-CNS. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas – UNICAMP e com registro na Plataforma Brasil sob o número CAAE 71177817.3.0000.5404 (Anexo II).

4. RESULTADOS

No período de janeiro de 2016 a julho de 2019, foram atendidos 760 pacientes com hemorragia digestiva alta. Destes, 513 (67.5%) foram não varicosos e 247 (32.5%) foram HDAv, sendo que 25 estavam com os registros incompletos e foram excluídos do estudo. Dos sangramentos varicosos (n=222), a maioria ocorreu por VE (n = 194, 87.4%,), 7 (3%) por VEG tipo I, 5 (2%) por VEG tipo II, 14 (6%) por VGI tipo I e 2 (1%) por escara de LE. A classificação das varizes gástricas pode ser observada na Figura 2.

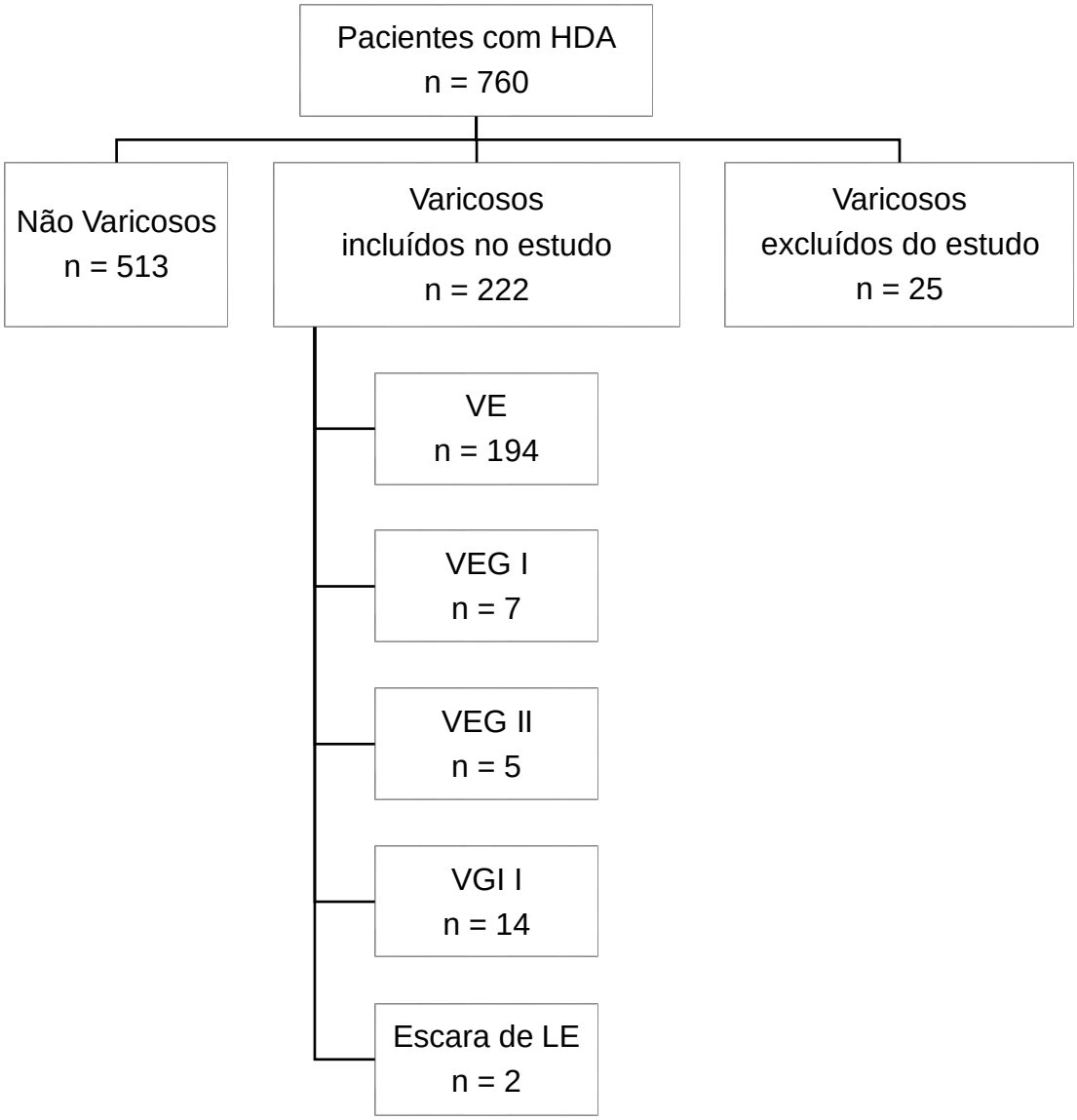

Figura 1: Fluxograma dos pacientes elegíveis para o estudo.

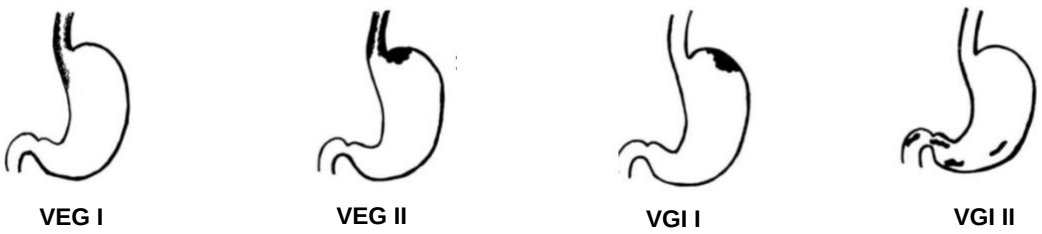

Figura 2: Classificação das varizes gástricas.

4.1 Dados clínicos

Ao analisar o grupo admitido por HDAv, observou-se idade média de 56.1 ± 13 anos (19-84, mediana 57), com predomínio do sexo masculino (n = 174, 78.3%). Noventa e seis pacientes (43.3%) já tinham apresentado sangramento prévio, destes 72 estavam em profilaxia para HDAv, não diferenciamos uso de beta-bloqueador e/ou ligadura elástica.

A principal causa de hipertensão portal foi a cirrose hepática (n = 182, 82%), sendo a principal etiologia a alcoólica (n = 79, 43.4%). Cinquenta e dois pacientes relataram que ainda estavam em uso de bebida alcóolica (25.7%). De acordo com o CTP, 65 (31.7%) foram classificados como Child A, 86 (42%) como Child B e 54 (26.3%) Child C. A média do CTP foi de 8 ± 2.2 (2-14, mediana 8). A média do MELD foi de 15.3 ± 6.6 (6-45, mediana 13.5). A ascite foi a complicação clínica mais frequente, presente em 42.5% dos casos, seguida da encefalopatia (23.5%).

A hematêmese foi a apresentação clínica mais frequente, presente em 174 pacientes (78.4%), seguida da melena em 147 pacientes (66.2%) e da enterorragia em 10 pacientes (4.5%). No atendimento inicial, foi necessária transfusão sanguínea em 90 pacientes (40.7%) e uso de balão de Sengstaken-Blakemore em apenas 14 pacientes (6.3%).

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos, a média da frequência cardíaca foi 93.5 ± 16.1, da pressão arterial sistólica 113.2 ± 20.5 e da pressão arterial diastólica 69.4 ± 13.3.

Dos pacientes estudados, 179 foram submetidos a ultrassonografia abdominal, destes 12 (6.7%) tinham trombose portal e 26 (14.5%) CHC (17 já em estágio avançado).

As características clínicas dos pacientes podem ser observadas na tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas dos 222 pacientes estudados na admissão hospitalar.

Variável	**n = 222**
Idade	56.1 ± 13
Masculino	174 (78.3)
Etilismo ativo, *n = 202*	52 (25.7)
HDA prévia	96 (44.3)
Profilaxia para HDA	72 (32.4)
Causa da Hipertensão portal	
Cirrose Hepática	182 (81.2)
Esquistossomose	8 (3.6)
Trombose da veia porta	2 (0.9)
Budd-Chiari	2 (0.9)
Pós-transplante Hepático	1 (0.4)
Desconhecida	27 (12.1)
Classificação de Child, *n = 205*	
A	65 (31.7)
B	86 (42)
C	54 (26.3)
Pontuação CTP	8 ± 2.2
MELD	15.3 ± 6.6
Hematêmese	174 (78.4)
Transfusão Sanguínea	90 (40.7)
Frequência Cardíaca	93.5 ± 16.1
Pressão Arterial Sistólica	113.2 ± 20.5
Pressão Arterial Diastólica	69.4 ± 13.3
Trombose, *n = 179*	12 (6.7)
CHC, *n = 179*	26 (14.5)

Os valores representam médias ± DP ou n (%).

4.2 Dados laboratoriais

Em relação aos dados laboratoriais na admissão hospitalar, observou-se hemoglobina média de 8.7 ± 2.3, hematócrito de 26.4 ± 6.6, bilirrubina de 2.7 ± 3.7, albumina de 2.6 ± 3.7, INR de 1.5 ± 0.5, creatinina de 1.2 ± 1.1, sódio de 136.5 ± 5.2 e plaquetas de 125.000 ± 94.500 (Tabela 2).

Tabela 2: Dados laboratoriais dos 222 pacientes estudados na admissão hospitalar.

Variável	n = 222
Hemoglobina (g/dL)	8.7 ± 2.3
Hematócrito (%)	26.4 ± 6.6
Bilirrubina (mg/dL)	2.7 ± 3.7
Albumina (g/dL)	2.6 ± 3.7
INR	1.5 ± 0.5
Creatinina (mg/dL)	1.2 ± 1.1
Sódio (mEq/L)	136.5 ± 5.2
Plaquetas (céls/μL)	125.000 ± 94.500

Os valores representam médias ± DP.

4.3 Achados e terapêutica endoscópica

Com relação aos achados endoscópicos, vinte pacientes (9%) apresentaram sangramento ativo durante o exame. Estigmas de sangramento (presença de coágulo, erosão, úlcera, sangue no trato gastrointestinal, sinal da cor vermelha e/ou tampão plaquetário) foram diagnosticados em 188 pacientes (84.7%).

As varizes esofágicas foram classificadas como grosso calibre em 53.6% dos casos, médio calibre em 39.2% e fino calibre em 7.2%.

O tratamento endoscópico foi empregado em 203 pacientes (91.5%). Em 183 (90.1%) foi empregada a LE (177 VE, 6 VEG tipo I). A escleroterapia com

Ethamolin foi realizada em apenas 1 paciente com VE (0.5%) e o Cianoacrilato em 19 (9.3%) pacientes (1 VE, 5 VEG tipo II e 13 VGI tipo I). O tratamento endoscópico foi efetivo na maior parte dos casos, em 195 (96%) pacientes, o sangramento cessou imediatamente após terapia endoscópica. Em três pacientes com sangramento maciço, sem hemostasia inicial, foi necessário o uso do balão de Sengstaken-Blakemore.

Os achados e terapêutica endoscópica dos pacientes podem ser observados na tabela 3.

Tabela 3: Achados e terapêutica endoscópica dos pacientes com HDAv.

Variável	n = 222
Local do Sangramento	
Varizes Esofágicas	194 (87.4)
Varizes Gástricas	26 (11.7)
Escara de LE	2 (0.9)
Estigmas de Sangramento Recente	188 (84.7)
Tratamento Endoscópico	203 (91.5)
Uso de Balão de Sengstaken-Blakemore	3 (0.01)

Os valores representam n (%).

4.4 Evolução e desfecho

Durante a internação, as principais complicações foram infecção (n = 46, 20.7%) e insuficiência renal (n = 25, 11.2%). O foco infeccioso mais frequente foi pulmonar (n = 20), seguido do trato urinário (n = 12), peritonite bacteriana (n = 10), cutânea (n = 2) e abscesso hepático (n = 1).

A taxa de ressangramento em 6 semanas foi de 14% (n = 31). Dos 31 pacientes, dez ressangraram nos primeiros cinco dias.

A taxa de mortalidade em 6 semanas foi de 18.5% (n = 41), 13 pacientes foram a óbito durante os primeiros cinco dias. As causas de óbito foram: Infecção em 22 (53.6%) pacientes, choque hipovolêmico em 14 (34.2%), insuficiência renal em dois (4.8%) e outras causas em três (7.3%) pacientes. A Tabela 4 mostra os desfechos clínicos dos pacientes com HDAv.

Tabela 4: Desfechos clínicos dos pacientes com HDAv.

Variável	**n = 222**
Ressangramento	
5 dias	10 (4.5)
6 semanas	31 (14)
Óbito	
5 dias	13 (5.8)
6 semanas	41 (18.5)
Causas de Óbito	
Infecção	22 (53.6)
Choque Hipovolêmico	14 (34.2)

Os valores representam n (%).

4.5 Comparação dos pacientes que evoluíram com ressangramento com o grupo não ressangramento.

Características Clínicas

Entre os trinta e um pacientes que apresentaram ressangramento, a idade média foi de 56.1 ± 12.5 (28-78, mediana 57), 14 (45.1%) já haviam apresentado sangramento varicoso prévio, 11 (35.5%) faziam profilaxia de HDAv e apenas 3 (9.7%) já estavam internados.

De acordo com o CPT, sete pacientes (22.6%) foram classificados como Child A, 10 (32.2%) como Child B e 14 (45.2%) como Child C. A média do CTP foi mais elevada nos pacientes que evoluíram com ressangramento (8.9 ± 2.2 x

7.8 ± 2.2, p = 0.01). Não houve diferença na média do MELD entre o grupo ressangramento e não ressangramento (17.1 ± 8.9 x 15.1 ± 6.2, p = 0.4).

A hematêmese foi observada em 26 pacientes (83.8%), melena em 23 (74.2%) e a enterorragia em apenas 1 (3.2%). Foi necessário o uso de balão de Sengstaken-Blakemore em 5 casos (16.1%) e transfusão sanguínea em 17 (54.8%), com maior número de bolsas de sangue no grupo ressangramento (2.7 ± 1.1 x 2.2 ± 1.2, p = 0.03), sendo esta diferença significativa estatisticamente.

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos no grupo ressangramento, a frequência cardíaca média foi de 95.2 ± 16.8 (mediana 91), semelhante ao grupo não ressangramento (93.2 ± 16.1, p = 0.58; mediana 92).

A pressão arterial sistólica média (106.6 ± 16.4 x 114.3 ± 20.9, p = 0.03) e a pressão arterial diastólica média (64.6 ± 10.5 x 70.2 ± 13.6, p = 0.02), foram significativamente mais baixas no grupo ressangramento.

A ascite estava presente em 21 pacientes (67.7%) e a encefalopatia em 14 (46.7%). Um paciente (4.2%) com trombose e três pacientes (12.5%) com CHC. A infecção foi diagnosticada em nove casos (29.1%) e a insuficiência renal em oito (25.8%).

As comparações das características clínicas do grupo ressangramento e não ressangramento podem ser observadas na tabela 5.

Tabela 5: Características clínicas do grupo ressangramento e não ressangramento.

	Ressangramento		
Variável	**Sim (n = 31)**	**Não (n = 191)**	**P-valor**
Idade	56.1 ± 12.5	56.2 ± 13.1	0.87
Classificação de Child			
A	7 (22.6%)	58 (33.3%)	
B	10 (32.2%)	76 (43.7%)	**0.03**
C	14 (45.2%)	40 (23%)	
Pontuação CTP	8.9 ± 2.2	7.8 ± 2.2	**0.01**
MELD	17.1 ± 8.9	15.1 ± 6.2	0.4
Hematêmese	26 (83.8%)	148 (77.5%)	0.42
Uso de Balão de Sengstaken-Blakemore	5 (16.1%)	9 (4.7%)	**0.03**
Transfusão Sanguínea	17 (54.8%)	73 (38.4%)	0.08
Número de Bolsas de Sangue	2.7 ± 1.1	2.2 ± 1.2	**0.03**
Frequência Cardíaca	95.2 ± 16.8	93.2 ± 16.1	0.58
Pressão Arterial Sistólica	106.6 ± 16.4	114.3 ± 20.9	**0.03**
Pressão Arterial Diastólica	64.6 ± 10.5	70.2 ± 13.6	**0.02**
Ascite	21 (67.7%)	73 (38.4%)	**0.008**
Encefalopatia	14 (46.7%)	37 (20.3%)	**0.004**
Trombose, *n = 24*	1 (4.2%)	11 (7.1%)	1.00
CHC, *n = 24*	3 (12.5%)	23 (14.8%)	1.00
Insuficiência Renal	8 (25.8%)	17 (8.9%)	**0.01**
Infecção	9 (29.1%)	37 (19.4%)	0.21

Os valores representam médias ± DP ou n (%).

Dados laboratoriais

Comparando-se os grupos ressangramento e não ressangramento, o primeiro grupo apresentou níveis mais baixos de hemoglobina (7.6 ± 2.6 x 8.8 ± 2.2, p = 0.01), hematócrito (23.1 ± 7.6 x 26.9 ± 6.3, p = 0.005) e albumina (2.4 ± 0.8 x 2.8 ± 0.7, p = 0.01), sendo estas diferenças significativas estatisticamente (Tabela 6).

Não houve diferença estatística entre o grupo ressangramento e não ressangramento em relação à bilirrubina (2.4 ± 3.2 x 2.7 ± 3.8, p = 0.86), INR (1.7 ± 0.9 x 1.5 ± 0.4, p = 0.27), creatinina (1.5 ± 1.6 x 1.2 ± 0.9, p = 0.22) e sódio (136.4 ± 5.3 x 136.5 ± 5.2, p = 0.68). Tabela 6.

Tabela 6: Dados laboratoriais na comparação entre os grupos com e sem ressangramento.

Variável	Com ressangramento (n = 31/222)	Sem ressangramento (n = 191/222)	P-valor
Hemoglobina (g/dL)	7.6 ± 2.6	8.8 ± 2.2	**0.01**
Hematócrito (%)	23.1 ± 7.6	26.9 ± 6.3	**0.005**
Bilirrubina (mg/dL)	2.4 ± 3.2	2.7 ± 3.8	0.86
Albumina (g/dL)	2.4 ± 0.8	2.8 ± 0.7	**0.01**
INR	1.7 ± 0.9	1.5 ± 0.4	0.27
Creatinina (mg/dL)	1.5 ± 1.6	1.2 ± 0.9	0.22
Sódio (mEq/L)	136.4 ± 5.3	136.5 ± 5.2	0.68

Os valores representam médias ± DP.

Achados e terapêutica endoscópica

No grupo ressangramento, as varizes esofágicas foram classificadas como grosso calibre em 18 casos (58.1%) e médio calibre em 12 (38.7%). Além disso, 25 pacientes (80.6%) tinham sinal da cor vermelha. No grupo sem ressangramento, as varizes foram classificadas como grosso calibre em 101

casos (52.8%) e médio calibre em 75 casos (39.2%); 165 pacientes (86.4%) tinham sinal da cor vermelha.

A maioria dos pacientes do grupo ressangramento (n = 27, 87.1%) já haviam sido submetidos a tratamento endoscópico no episódio inicial. Porém, quatro (14.8%) não apresentaram parada imediata do sangramento (p = 0.01).

4.6 Comparação dos pacientes que evoluíram a óbito com o grupo sobrevivente.

Características Clínicas

Quarenta e um pacientes evoluíram a óbito no período de seis semanas (18.5%), com idade média de 57.8 ± 11.3 (36-84, mediana 58). Desses, 18 (45%) já haviam apresentado sangramento varicoso prévio e 15 (36.6%) faziam profilaxia de HDAv.

Dos pacientes que evoluíram a óbito, 8 (19.5%) estavam internados no momento da HDAv, apresentando diferença significativa estatisticamente (p = 0.003), quando comparado ao grupo não óbito, no qual apenas 8 pacientes (4.4%) estavam internados no momento da HDAv.

As causas de óbito foram: Infecção em 22 (53.6%) pacientes, choque hipovolêmico em 14 (34.2%), insuficiência renal em dois (4.8%) e outras causas em três (7.3%) pacientes. Podem ser observadas na tabela 7.

Tabela 7: Causas de óbito.

Causas de Óbito	**n = 41**
Infecção	22 (53.6%)
Choque Hipovolêmico	14 (34.2%)
Insuficiência Renal	2 (4.8%)
Outras	3 (7.3%)

Os valores representados: n (%).

De acordo com o CTP, 2 (5%) foram classificados como Child A, 12 (30%) como Child B e 26 (65%) Child C (p = <.0001). Maior grau de disfunção hepática no grupo óbito, com pontuação significativamente mais elevada da classificação de Child (9.9 ± 1.9 x 7.5 ± 2.0, p = <.0001) e MELD (21.3 ± 8.1 x 13.9 ± 5.4, p = <.0001).

A hematêmese esteve presente em 33 pacientes (80.5%), a melena em 23 pacientes (56.1%) e a enterorragia em apenas 2 pacientes (4.9%). Três pacientes (7.3%) necessitaram de balão de Sengstaken-Blakemore. Mais da metade (58.5%) necessitou de transfusão sanguínea (p = 0.01), porém a diferença do número de bolsas de sangue não foi significante no grupo óbito (2.6 ± 1.7 x 2.2 ± 0.9, p = 0.61).

O impacto do sangramento nos parâmetros hemodinâmicos da admissão foi maior no grupo que evoluiu a óbito. Os níveis pressóricos foram significativamente mais baixos no grupo óbito: Pressão arterial sistólica (105.9 ± 19.1 x 114.9 ± 20.5, p = 0.004) e pressão arterial diastólica (64.5 ± 11.7 x 70.5 ± 13.4, p = 0.01). Em relação à frequência cardíaca, apesar de ter sido mais elevada no grupo óbito (97.1 ± 19.3 x 92.7 ± 15.3, p = 0.25), esta diferença não foi significativa.

Trinta pacientes (73.2%) apresentaram ascite, 24 encefalopatia (60%), apenas 1 paciente (2.9%) tinha trombose e 9 (26.5%) tinham CHC. Vinte e cinco pacientes (61%) evoluíram com infecção e dezoito (43.9%) com insuficiência renal.

As características clínicas podem ser observadas na tabela 8.

Tabela 8: Características clínicas do grupo óbito e não óbito.

	Óbito		
Variável	**Sim (n = 41)**	**Não (n = 181)**	**P-valor**
Idade	57.8 ± 11.3	55.8 ± 13.3	0.59
Classificação de Child			
A	2 (5%)	63 (38.2%)	
B	12 (30%)	74 (44.8%)	**<.0001**
C	26 (65%)	28 (16.9%)	
Pontuação CTP	9.9 ± 1.9	7.5 ± 2.0	**<.0001**
MELD	21.3 ± 8.1	13.9 ± 5.4	**<.0001**
Hematêmese	33 (80.5%)	141 (77.9%)	0.71
Melena	23 (56.1%)	124 (68.5%)	0.12
Enterorragia	2 (4.9%)	8 (4.4%)	1.00
Uso de Balão de Sengstaken-Blakemore	3 (7.1%)	11 (5.8%)	0.72
Transfusão Sanguínea	24 (58.5%)	66 (36.6%)	**0.01**
Número de Bolsas de Sangue	2.6 ± 1.7	2.2 ± 0.9	0.61
Frequência Cardíaca	97.1 ± 19.3	92.7 ± 15.3	0.25
Pressão Arterial Sistólica	105.9 ± 19.1	114.9 ± 20.5	**0.004**
Pressão Arterial Diastólica	64.5 ± 11.7	70.5 ± 13.4	**0.01**
Ascite	30 (73.2%)	64 (35.6%)	**<.0001**
Encefalopatia	24 (60%)	27 (15.2%)	**<.0001**
Trombose, *n = 34*	1 (2.9%)	11 (7.6%)	0.46
CHC, *n = 34*	9 (26.5%)	17 (11.7%)	**0.05**
Infecção	25 (61%)	21 (11.6%)	**<.0001**
Insuficiência Renal	18 (43.9%)	7 (3.9%)	**<.0001**

Os valores representam médias ± DP ou n (%).

Dados laboratoriais

Os níveis de hemoglobina e hematócrito foram menores no grupo óbito (7.8 ± 2.4 x 8.9 ± 2.2, p = 0.006 e 23.7 ± 6.6 x 23 ± 6.5, p = 0.006), diferença estatisticamente significativa.

Os níveis significativamente mais elevados de bilirrubina (5.3 ± 6.8 x 2.1 ± 2.1, p = <.0001), INR (1.61 ± 0.4 x 1.5 ± 0.5, p = 0.003) e creatinina (1.8 ± 1.2 x 1.1 ± 0.9, p = <.0001), foram condizentes com o maior grau de disfunção hepática no grupo óbito, assim como os níveis mais baixos de albumina (2.3 ± 0.6 x 2.9 ± 0.7, p = <.0001).

Não houve diferença entre o grupo óbito e não óbito em relação ao sódio (Tabela 9).

Os dados laboratoriais podem ser observados na tabela 9.

Tabela 9: Dados laboratoriais na comparação entre os grupos óbito e não óbito.

Variável	Óbito (n = 41)	Não (n = 181)	P-valor
Hemoglobina (g/dL)	7.8 ± 2.4	8.9 ± 2.2	**0.006**
Hematócrito (%)	23.7 ± 6.6	23 ± 6.5	**0.006**
Bilirrubina (mg/dL)	5.3 ± 6.8	2.1 ± 2.1	**<.0001**
Albumina (g/dL)	2.3 ± 0.6	2.9 ± 0.7	**<.0001**
INR	1.61 ± 0.4	1.5 ± 0.5	**0.003**
Creatinina (mg/dL)	1.8 ± 1.2	1.1 ± 0.9	**<.0001**
Sódio (mEq/L)	135.3 ± 7.1	136.8 ± 4.7	0.12

Os valores representam médias ± DP

Achados e terapêutica endoscópica

No grupo óbito, as varizes esofágicas foram classificadas como grosso calibre em 27 casos (65.9%), médio calibre em 10 (24.4%) e fino calibre em 4 (9.7%). Além disso, 33 (80.5%) tinham sinal da cor vermelha.

A maioria dos pacientes do grupo óbito (n = 36, 87.8%) já tinha sido submetida a tratamento endoscópico no episódio inicial. Porém, cinco (13.9%) não apresentaram parada imediata do sangramento (p = 0.005).

4.7 Escores prognósticos

Considerando-se todos os pacientes estudados (n = 222), a média do RS foi de 4.5 ± 1.9 (1-9, mediana 4), do GBS de 12.2 ± 3.5 (2-18, mediana 13) e do AIMS65 de 1.6 ± 1.2 (0-5, mediana 2).

Tabela 10: Escores prognósticos dos 222 pacientes estudados.

Variável	Média ± Desvio Padrão
RS	4.5 ± 1.9
GBS	12.2 ± 3.5
AIMS65	1.6 ± 1.2

Comparação dos escores prognósticos entre os grupos com e sem ressangramento

Não houve diferenças no RS (4.8 ± 2 x 4.4 ± 1.9, p = 0.15) e no GBS (13.2 ± 3 x 12.1 ± 3.5, p = 0.13) entre os pacientes com e sem ressangramento. Nem o RS (AUROC = 0.59), nem o GBS (AUROC = 0.57) foram úteis na identificação de pacientes com maior risco de ressangramento.

Também não houve diferença significativas nos valores médios do MELD foram 17.1 ± 8.9 e 15 ± 6.2 (p = 0.40) entre pacientes com e sem

ressangramento. A AUROC foi 0.56, indicando que essa pontuação não foi capaz de identificar os pacientes com maior risco de ressangramento.

O AIMS65 (2.2 ± 1.2 x 1.5 ± 1.2, p = 0.006) e o CTP (8.9 ± 2.2 x 7.8 ± 2.2, p = 0.01) foram significativamente maiores em pacientes com ressangramento. No entanto, as AUROCs foram de 0.61 e 0.63, respectivamente, indicando que esses escores não apresentaram boa acurácia na identificação de pacientes com risco de ressangramento.

A comparação da pontuação dos escores prognósticos no grupo com e sem ressangramento podem ser observados na tabela 11.

Tabela 11: Comparação da pontuação dos escores prognósticos no grupo com e sem ressangramento.

Variável	Com ressangramento (n = 31/222)	Sem ressangramento (n = 191/222)	P-valor
CTP	8.9 ± 2.2	7.8 ± 2.2	**0.01**
MELD	17.1 ± 8.9	15 ± 6.2	0.40
RS	4.8 ± 2	4.4 ± 1.9	0.15
GBS	13.2 ± 3	12.1 ± 3.5	0.13
AIMS65	2.2 ± 1.2	1.5 ± 1.2	**0.006**

Os valores representam médias ± DP.

As curvas ROC para previsão de ressangramento são mostradas na Figura 3.

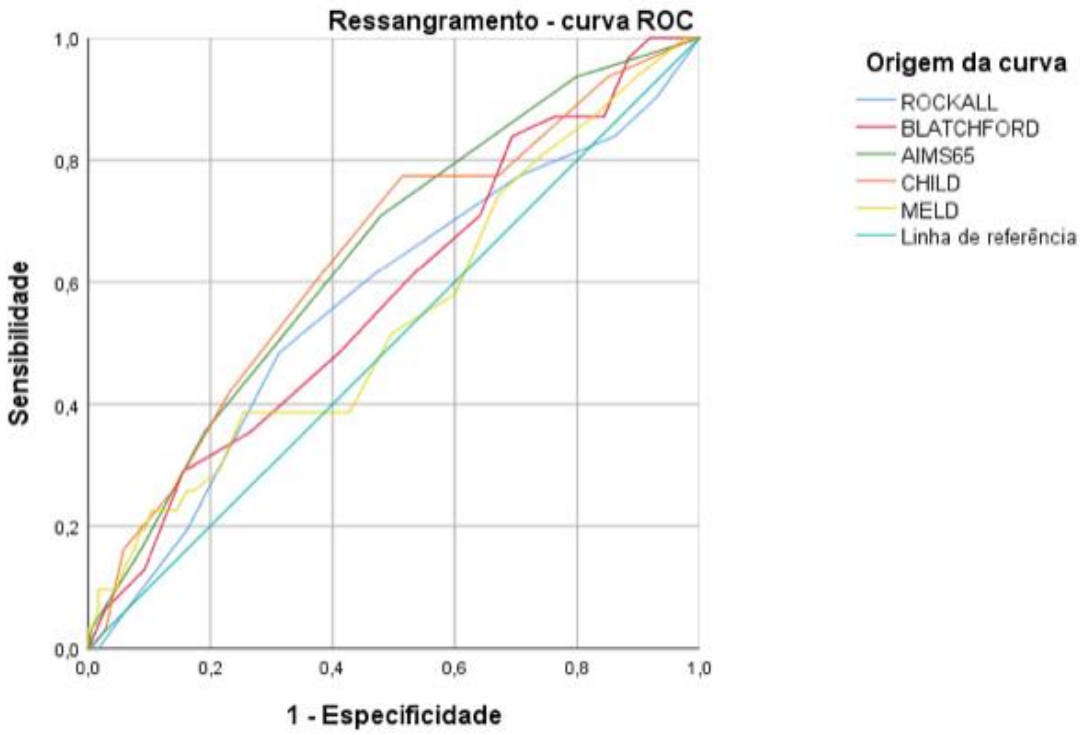

Figura 3: *Receiving-operating curves* (ROC) para Rockall, Glasgow-Blatchford, AIMS65, Child-Pugh e MELD na previsão de ressangramento.

Comparação dos escores prognósticos entre os grupos óbito e sobreviventes

Todos os três escores utilizados na HDAnv foram significativamente mais altos nos pacientes que evoluíram a óbito, em comparação com os sobreviventes (RS: 5.4 ± 2.1 x 4.2 ± 1.8, p = 0.0004; GBS: 13.4 ± 3.1 x 11.9 ± 3.4, p = 0.01; AIMS65: 2.6 ± 1.2 x 1.4 ± 1.1, p < 0.0001).

No entanto, RS, GBS e AIMS65 não apresentaram boa acurácia para prever a mortalidade (AUROC: 0.65, 0.60 e 0.67, respectivamente).

Os valores dos escores hepáticos também foram significativamente mais elevados em pacientes que evoluíram a óbito, quando comparados aos sobreviventes (CTP: 9.9 ± 1.9 x 7.5 ± 2.0, p < 0.0001 e MELD: 21.3 ± 8.1 x 13.9 ± 5.4, p < 0.0001). Esses escores foram aceitáveis para prever a mortalidade (AUROCs 0.72 e 0.74, respectivamente; Figura 4). O ponto de corte de CTP foi

9 (sensibilidade: 0.83, especificidade: 0.72) e o ponto de corte para MELD foi de 17 (sensibilidade: 0.67, especificidade: 0.82).

A comparação da pontuação dos escores prognósticos no grupo óbito e não óbito podem ser observadas na tabela 12.

Tabela 12: Comparação da pontuação dos escores prognósticos no grupo óbito e não óbito.

Variável	Óbito em 6 semanas (n = 41/222)	Não óbito (n = 181/222)	P-valor
CTP	9.9 ± 1.9	7.5 ± 2.0	**<0.0001**
MELD	21.3 ± 8.1	13.9 ± 5.4	**<0.0001**
RS	5.4 ± 2.1	4.2 ± 1.8	**0.0004**
GBS	13.4 ± 3.1	11.9 ± 3.4	**0.01**
AIMS65	2.6 ± 1.2	1.4 ± 1.1	**<.0001**

Os valores representam médias ± DP.

As curvas ROC para previsão de óbito são mostradas na Figura 4.

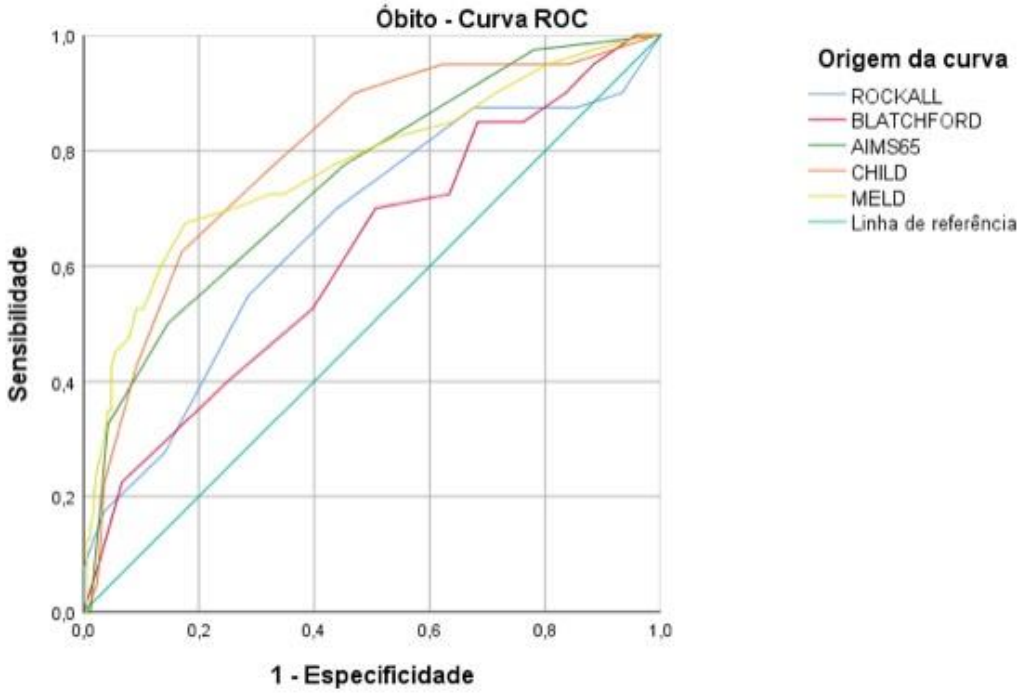

Figura 4: *Receiving-operating curves* (ROC) para Rockall, Glasgow-Blatchford, AIMS65, Child-Pugh e MELD na previsão de óbito.

5. DISCUSSÃO

Um terço dos pacientes admitidos por hemorragia digestiva alta em nosso serviço foram por sangramento varicoso, correspondendo a 32.5% dos casos (n=247/760), condizente com dados da literatura que mostram proporções de 10.3% a 35.6%(54, 55). Considerando que o Hospital de Clínicas da UNICAMP é um centro de referência terciário, com serviço de transplante hepático, atendendo toda a região de Campinas, é esperado um número elevado de pacientes cirróticos direcionados ao serviço.

Na maior parte dos casos a HDA foi secundária à ruptura de VE (87.4%), dado condizente com os dados de outros autores, já que a prevalência de VE é maior do que a de varizes gástricas(56, 57).

O perfil dos pacientes da nossa casuística foi semelhante aos dados da literatura. A idade média foi de 56 anos (56.1 ± 13), em outros estudos a média variou de 50 a 56 anos(55-59), com predomínio do sexo masculino (78.3%), semelhante aos 75.7% de Fortune e colaboradores(21).

O etilismo ativo foi referido por 25.7% dos pacientes, dado preocupante, pois além da doença de base exigir a superação do vício, o etilismo pode ter sido fator desencadeante e/ou agravante para ruptura de varizes(59).

Noventa e seis pacientes já tinham apresentado sangramento prévio, porém 24 pacientes (25%) não estavam em profilaxia para HDAv. Pacientes que apresentam o primeiro episódio de HDAv têm chance de ressangramento em torno de 60 a 70% em um ano e elevada mortalidade (33%)(14). Por esta razão, é essencial que todos os pacientes que apresentem HDAv sejam encaminhados para profilaxia secundária após o tratamento do sangramento agudo com terapia farmacológica e endoscópica.

Os beta-bloqueadores diminuem o risco de ressangramento para 40 a 45% e exercem impacto na sobrevida (ganho de 5% em dois anos)(14). Apesar da sua efetividade, alguns pacientes o utilizam de maneira inadequada ou são intolerantes ao uso de beta-bloqueadores, cursando com efeitos colaterais como

hipotensão arterial e bradicardia. Além disso, alguns pacientes não são responsivos, mesmo atingindo a frequência cardíaca alvo (queda de 25% em relação à frequência cardíaca basal), não apresentam redução efetiva no gradiente de pressão portal. Apenas 40% dos pacientes tratados com beta-bloqueadores conseguem redução da pressão portal para níveis abaixo de 12 mmHg ou redução de pelo menos 20% no valor basal(14).

A maioria dos pacientes estudados era portador de cirrose hepática (81.2%), condizente com o estudo de Hernández-Gea *et al.*, no qual cerca de 70% dos pacientes com HDAv eram cirróticos(19).

Os achados endoscópicos mostram que mais de 50% dos pacientes possuíam vasos de grosso calibre, perfil esse próprio dos que mais sangram e concordante com a literatura(6, 12, 19). A maioria dos pacientes foi submetida à LE (90.1%), método efetivo no controle do sangramento em 86 a 92% dos casos(14). Quando comparada à escleroterapia, apresenta menor risco de ressangramento, menor frequência de efeitos adversos, menor número de sessões necessárias para obliteração de varizes e melhor sobrevida(14, 60).

Quarenta e seis pacientes (20.7%) apresentaram infecção. Estudos demonstram que 20% dos pacientes cirróticos hospitalizados por HDAv apresentam infecção bacteriana associada e um adicional de 50% desenvolverão alguma infecção durante a internação, taxa significativamente elevada em relação aos 5 a 7% das demais internações hospitalares(61). O uso de antibioticoterapia profilática reduz a taxa de infecção intra-hospitalar de 45 para 14%. O risco de peritonite bacteriana espontânea nos primeiros sete dias após a HDAv varia de 16% (cirrose compensada) a 66% (cirrose descompensada)(62). Além disso, autores constataram redução das taxas de ressangramento precoce (7% x 34%, $p < 0.0001$)(63) e mortalidade em 28 dias (13% x 35%, $p = 0.04$) nos pacientes que receberam antibiótico no quadro agudo de hemorragia digestiva(64).

A taxa de ressangramento observada foi de 14% (n = 31), Fallatah *et al.* reportaram ressangramento intra-hospitalar de 9.6% (65). Ressaltando que apenas 4.5% (n = 10) dos nossos pacientes ressangraram nos primeiros cinco dias. Apesar da terapia farmacológica e endoscópica, a falha no controle do

sangramento ou o ressangramento precoce varia na literatura de 10 a 15%(66, 67).

A função hepática e os parâmetros hemodinâmicos são fatores associados ao maior risco de ressangramento(19). Em nossa casuística, os pacientes que evoluíram com ressagramento apresentavam maior gravidade da disfunção hepática (77.4% Child B e C), com níveis menores de albumina, presença de ascite e encefalopatia. Além de menores níveis de pressão arterial, hemoglobina, hematócrito e maior necessidade de bolsas de concentrado de hemácias.

A taxa de mortalidade observada em até seis semanas foi de 18.5% (n = 41), maior quando comparada ao estudo de Kim *et al.* (10.4%)(55), autores que também analisaram a mortalidade em até seis semanas. Entretanto, neste estudo, mais de 65% dos pacientes foram classificados como Child A ou B.

No estudo de Seo *et al.,* em que 82.1% dos pacientes apresentavam cirrose descompensada (42.4% Child B e 39.7% Child C), a mortalidade em seis semanas foi de 25.9%, sendo a falha no controle do sangramento responsável por 21.1% dos óbitos (68).

Em nosso estudo, 31.7% foram classificados como Child A, 42% Child B e 26.3% Child C, sendo que 65% dos pacientes que evoluíram a óbito eram Child B ou C. A principal causa de óbito foi infecção (53.6%), seguida de choque hipovolêmico (34.2%).

Mesmo com o avanço no tratamento farmacológico e endoscópico da HDAv nos últimos anos, a taxa de mortalidade ainda é elevada. A ocorrência do óbito não é somente consequência direta do sangramento. Na maioria dos casos está relacionada à descompensação da função hepática e complicações como infecção e insuficiência renal(6, 19, 41).

Em nosso estudo, a ocorrência de complicações clínicas, como ascite, encefalopatia hepática, insuficiência real e infecção foram significativamente mais frequentes no grupo óbito.

Apesar da administração de antibiótico profilático na admissão do paciente com HDAv, a principal causa de morte (53.6%) foi a infecção, seguida de sangramento gastrointestinal (34.2%). Pacientes com HDAv apresentam maior risco de desenvolver infecções, com consequente piora da função hepática(69). A cirrose avançada é um fator de risco para a translocação bacteriana (aumento da permeabilidade intestinal, função reticuloendotelial prejudicada e diminuição da síntese do fator do complemento, permitindo a passagem de bactérias e componentes bacterianos de origem intestinal para a corrente sanguínea, predispondo à infecção). A infecção pode aumentar a hipertensão portal por causa do aumento da produção de vasoconstritor, iniciando um ciclo vicioso(70).

Nossos resultados mostraram que o RS, GBS e AIMS65 não apresentaram boa acurácia para identificar pacientes com maior risco de ressangramento e mortalidade em 6 semanas (AUROC < 0.7).

Resultados semelhantes ao de Thanapirom *et al.*, que compararam prospectivamente o desempenho do RS, GBS e AIMS65 na HDAnv e HDAv, para predizer ressangramento e óbito durante a internação hospitalar. Os escores apresentaram boa acurácia apenas nos casos de HDAnv, não sendo aplicáveis na HDAv (49).

Já outros autores, demonstraram aplicabilidade destes escores na estratificação de risco dos pacientes com HDAv. Porém com dados controversos, sobre qual deles seria o ideal.

Robertson *et al.* concluíram que o RS (AUROC: 0.69) e o AIMS65 (AUROC: 0.63) são equivalentes na previsão de ressangramento intra-hospitalar, mas que o CTP e o MELD não alcançaram significância estatística(26). Motola-kuba *et al.* relataram que para prever ressangramento intra-hospitalar o GBS (AUROC: 0.75) e o RS (AUROC 0.69) são superiores ao CTP (AUROC: 0.58), MELD (AUROC: 0.67) e AIMS65 (AUROC: 0.66)(22).

Já, Tantai *et al.* demostraram que RS, AIMS65, CTP e MELD foram excelentes na predição de mortalidade intra-hospitalar ao estudarem prospectivamente a performance dos escores em 330 cirróticos com HDAv (48);

para Motola-Kuba *et al.* apenas o MELD (AUROC 0.828) e o AIMS65 (AUROC 0.817) previram o risco de mortalidade intra-hospitalar em estudo retrosprospectivo com 160 pacientes (22).

Uma das explicações para a discrepância com os nossos resultados é o tempo de observação. Enquanto os autores citados avaliaram o desfecho intra-hospitalar, em nossa casuística o tempo de observação foi de 6 semanas.

O RS, GBS e AIMS65 consideram variáveis relacionadas ao impacto sistêmico imediato do sangramento (pressão arterial sistólica na admissão, frequência cardíaca, hemoglobina e ureia), as quais podem estar correlacionadas com desfechos a curto prazo, mas não com complicações a longo prazo.

Uma outra limitação dos escores é que nenhum deles considera a gravidade da hipertensão portal e/ou a presença de trombose da veia porta. Na literatura, fatores relacionados ao maior risco de ressangramento são pacientes Child B com sangramento ativo, Child C, MELD > 18 e GPVH ≥ 20 mmHg(12, 19, 71).

Apesar da presença de doença hepática ser considerada no RS e GBS, muitos pacientes podem apresentar escores subestimados pelo desconhecimento da sua hepatopatia.

Concordante com nossos resultados, Budimir *et al.* compararam retrospectivamente o desempenho do RS, GBS e AIMS65 para predizer ressangramento e mortalidade em 30 dias, em 225 pacientes com HDAv e concluiu que nenhum deles foi eficaz em identificar pacientes de alto risco(72).

Em nosso estudo, CTP e MELD tiveram o melhor desempenho na predição de mortalidade em 6 semanas (AUROC 0.72 e 0.74, respectivamente), mas não na predição de ressangramento.

CTP e MELD estão associados à gravidade da doença hepática. Em nossa série, a maioria dos pacientes que morreram apresentava disfunção hepática (30% Child B e 65% Child C, p = <0.0001), além de MELD mais elevados (21.3 ± 8.1 x 13.9 ± 5.4, p = <0.0001).

Um estudo anterior realizado em nosso serviço, no período de março de 2010 a abril de 2013, com 164 pacientes com HDAv, o MELD acima de 15 esteve fortemente relacionado ao óbito. Nessa série, 70.7% (n = 29/41) dos pacientes que evoluíram a óbito apresentaram MELD superiores a 15(73). Outro estudo demonstrou que MELD ≥ 19 correlacionou-se com taxa de mortalidade ≥ 20%, enquanto a taxa de mortalidade para MELD < 11 foi < 5%(22).

De acordo com o último consenso publicado de hipertensão portal (Baveno VI), Child C e MELD elevados são variáveis preditoras de mortalidade na HDAv (6). O grau de disfunção hepática está associado a maior mortalidade, sendo essencial o estadiamento da função hepática no atendimento inicial do paciente com HDAv. A mortalidade associada ao episódio de sangramento pode ser tardia (até 6 semanas após o episódio da HDAv) e ser decorrente de complicações clínicas, como infecções (principal causa de morte em nosso estudo).

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente, foi um estudo retrospectivo, em um único centro com ampla experiência no manejo de HDAv. Em segundo lugar, nosso serviço é um hospital universitário terciário, centro de referência para cinco milhões de habitantes, incluindo uma unidade de transplante de fígado. O viés de seleção é inevitável e cerca de 70% dos pacientes estudados apresentavam disfunção hepática.

Já, o ponto forte, é o tempo de acompanhamento (6 semanas). No consenso Baveno VI, seis semanas foi sugerido como o desfecho primário para estudos de HDAv. Desfechos desfavoráveis podem ser subestimados em estudos de curto prazo (geralmente avaliação intra-hospitalar ou estudos de 5 dias). Em nossa casuística, houve mais ressangramento e morte no intervalo de 6 semanas do que no intervalo de 5 dias. A taxa de ressangramento em 6 semanas foi de 14% (n = 31). Dos 31 pacientes, apenas dez ressangraram nos primeiros cinco dias. A taxa de mortalidade em 6 semanas foi de 18.5% (n = 41), sendo que somente 13 pacientes foram a óbito durante os primeiros cinco dias (Tabela 9). A observação por apenas 5 dias, subestimaria o número de casos de ressangramento e óbitos em quase 70%.

É importante ressaltar que como a fisiopatologia da HDAnv e da HDAv são diferentes, são necessários estudos que levem em consideração peculiaridades da hipertensão portal. Como exemplo, podemos citar o estudo de Biselli e colaboradoras que utilizou o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, frequentemente mais prolongado nos pacientes com cirrose, e que prolonga-se ainda mais na HDAv. Os autores demonstraram que esse dado é um preditor independente de mortalidade em seis semanas em pacientes com cirrose e HDAv(46).

Outro estudo, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, observou a expressão aumentada de citocinas em pacientes com HDAv, relacionada à acentuação da disfunção circulatória por meio da inflamação sistêmica. Níveis séricos elevados de proteínas 1 de alta mobilidade e de interleucina 6 foram relacionadas à maior mortalidade (74).

Shin *et al.* examinaram os efeitos da insuficiência hepática crônica agudizada (ACLF) no prognóstico dos pacientes com HDAv e avaliaram, juntamente com o Child e o MELD, o CLIF-SOFA (*Chronic Liver Failure* - SOFA), chegando a conclusão que o desenvolvimento de ACLF em pacientes cirróticos com HDAv foi associada a mau prognóstico e, notavelmente, pontuações CLIF-SOFA mais altas foram também associadas a um pior prognóstico, sendo mais preciso que o Child e o MELD para prever mortalidade em 28 e 90 dias(75). O CLIF-SOFA foi baseado no escore prognóstico SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*, bastante utilizado na UTI para avaliação prognóstica em pacientes graves, que envolve a presença de disfunções multissistêmicas. Como alguns componentes deste escore não leva em consideração características peculiares dos pacientes cirróticos, ele foi modificado e denominado CLIF-SOFA, incluindo seis componentes (fígado, rins, cérebro, coagulação, circulação e pulmões), e a partir desse escore foram extraídos os critérios para diagnóstico de falência de órgãos no ACLF(76).

Mais estudos são necessários para avaliar escores na estratificação do risco da HDAv, com objetivo de avaliação prognóstica rápida e otimização do manejo.

Este estudo foi projetado para analisarmos e compararmos a utilização de cinco possíveis escores prognósticos para os pacientes com HDAv, os quais representam um terço dos pacientes atendidos por hemorragia digestiva em nosso serviço. Ressangramento e mortalidade são os dois desfechos mais temidos no atendimento de um paciente com HDAv. Assim, seria possível o emprego deste escores com mais segurança durante a prática clínica, a fim de aprimorar a condução desses pacientes. Além disso, realizou-se uma avaliação da população atendida com HDAv no nosso serviço e a obtenção da taxa de ressangramento e mortalidade, possibilitando uma análise crítica do manejo desses pacientes e uma oportunidade de melhoria do nosso atendimento.

A principal dificuldade encontrada foi relacionada ao tipo de estudo. Por se tratar de um estudo retrospectivo, realizado através da análise de prontuários, alguns dados foram de difícil acesso ou até mesmo inexistentes. Outra dificuldade considerada foi sobre o acompanhamento dos pacientes após alta hospitalar. Como o trabalho foi realizado em um centro de referência, muitos pacientes são encaminhados para o tratamento de urgência e emergência (indisponível no serviço de origem) e não retornaram ao nosso serviço para seguimento ambulatorial.

Com a realização desse trabalho acreditamos que foi possível entender o perfil dos pacientes atendidos por HDAv no nosso serviço, enfatizar a gravidade e necessidade de estratificação dos pacientes, além de demonstrar novamente a utilidade do CTP e do MELD nessa população. Proporcionar a discussão acerca do melhor escore prognóstico para os pacientes com HDAv e questionar sobre a estratificação de risco levando em consideração as peculiaridades da hipertensão portal. Enfim, o perfil e a evolução desses pacientes deve continuar estimulando novos estudos com o objetivo de identificar estratégias inovadoras na estratificação de risco dos pacientes com HDAv.

Além disso, o fato de conhecermos melhor o perfil dos pacientes com HDAv atendidos no nosso serviço, principalmente em relação a gravidade (42% Child B e 26.3% Child C), levantou a discussão sobre como manejar o atendimento dos pacientes estratificados como de alto risco, propondo cuidados intensivos precoce, acompanhamento conjunto com a cirurgia e implantação de

TIPS no serviço, a fim de se aprimorar a condução desses pacientes, objetivando a redução da morbidade e da mortalidade.

6. CONCLUSÃO

Cerca de um terço das HDAs em nosso serviço foi de etiologia varicosa, sendo que a maioria ocorreu por sangramento de varizes esofágica e a ligadura elástica foi a principal terapêutica endoscópica utilizada. Houve um predomínio do sexo masculino e a principal causa de hipertensão portal foi a cirrose hepática.

A taxa de ressangramento e óbito em 6 semanas foi de 14% e 18.5%, respectivamente. Tanto o grupo ressangramento, quanto o grupo óbito, relacionaram-se à gravidade da disfunção hepática.

Os escores utilizados na HDAnv (Rockall, Blatchford e AIMS65) não foram úteis na identificação de pacientes com maior risco de ressangramento ou mortalidade em 6 semanas em pacientes com HDAv. Child e MELD podem discriminar pacientes com HDAv com maior risco de mortalidade em 6 semanas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. Liver Int. 2017;37 Suppl 1:104-15.

2. Elwakil R, Al Breedy AM, Gabal HH. Effect of endoscopic variceal obliteration by band ligation on portal hypertensive gastro-duodenopathy: endoscopic and pathological study. Hepatol Int. 2016;10(6):965-73.

3. Schwabl P, Laleman W. Novel treatment options for portal hypertension. Gastroenterol Rep (Oxf). 2017;5(2):90-103.

4. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. J Hepatol. 2017;67(2):399-411.

5. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. Gastroenterol Rep (Oxf). 2017;5(2):79-89.

6. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63(3):743-52.

7. Habib A, Sanyal AJ. Acute variceal hemorrhage. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2007;17(2):223-52, v.

8. D'Amico G, De Franchis R, Group CS. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology. 2003;38(3):599-612.

9. Krige JE, Kotze UK, Distiller G, Shaw JM, Bornman PC. Predictive factors for rebleeding and death in alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a multivariate analysis. World J Surg. 2009;33(10):2127-35.

10. Halabi SA, Sawas T, Sadat B, Jandali A, Halabi HA, Halabi FA, et al. Early TIPS versus endoscopic therapy for secondary prophylaxis after management of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(9):1519-26.

11. Kim G, Kim MY, Baik SK. Transient elastography versus hepatic venous pressure gradient for diagnosing portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. Clin Mol Hepatol. 2017;23(1):34-41.

12. Coelho FF, Perini MV, Kruger JA, Fonseca GM, Araújo RL, Makdissi FF, et al. Management of variceal hemorrhage: current concepts. Arq Bras Cir Dig. 2014;27(2):138-44.

13. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. Liver Int. 2014;34(6):823-33.

14. Ripoll C, Bari K, Garcia-Tsao G. Serum Albumin Can Identify Patients With Compensated Cirrhosis With a Good Prognosis. J Clin Gastroenterol. 2015;49(7):613-9.

15. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006;44(1):217-31.

16. Garcia-Tsao G. The Child-Turcotte Classification: From Gestalt to Sophisticated Statistics and Back. Dig Dis Sci. 2016;61(11):3102-4.

17. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. J Hepatol. 2003;38(3):266-72.

18. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. Gastroenterol Rep (Oxf). 2017;5(2):113-26.

19. Hernández-Gea V, Berbel C, Baiges A, García-Pagán JC. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). Hepatol Int. 2018;12(Suppl 1):81-90.

20. Roth JA, Chrobak C, Schädelin S, Hug BL. MELD score as a predictor of mortality, length of hospital stay, and disease burden: A single-center retrospective study in 39,323 inpatients. Medicine (Baltimore). 2017;96(24):e7155.

21. Fortune BE, Garcia-Tsao G, Ciarleglio M, Deng Y, Fallon MB, Sigal S, et al. Child-Turcotte-Pugh Class is Best at Stratifying Risk in Variceal Hemorrhage: Analysis of a US Multicenter Prospective Study. J Clin Gastroenterol. 2017;51(5):446-53.

22. Motola-Kuba M, Escobedo-Arzate A, Tellez-Avila F, Altamirano J, Aguilar-Olivos N, Gonzalez-Angulo A, et al. Validation of prognostic scores for clinical outcomes in cirrhotic patients with acute variceal bleeding. Ann Hepatol. 2016;15(6):895-901.

23. de Franchis R, Faculty BV. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010;53(4):762-8.

24. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2017;65(1):310-35.

25. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garci APJC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. J Hepatol. 2008;48(2):229-36.

26. Robertson M, Ng J, Abu Shawish W, Swaine A, Skardoon G, Huynh A, et al. Risk stratification in acute variceal bleeding: Comparison of the AIMS65 score to established upper gastrointestinal bleeding and liver disease severity risk stratification scoring systems in predicting mortality and rebleeding. Dig Endosc. 2020;32(5):761-68.

27. Lv Y, Zuo L, Zhu X, Zhao J, Xue H, Jiang Z, et al. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. Gut. 2019;68(7):1297-310.

28. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut. 2015;64(11):1680-704.

29. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med. 2010;362(25):2370-9.

30. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. Hepatology. 2004;40(4):793-801.

31. Bittencourt PL, Strauss E, Farias AQ, Mattos AA, Lopes EP. VARICEAL BLEEDING: UPDATE OF RECOMMENDATIONS FROM THE BRAZILIAN ASSOCIATION OF HEPATOLOGY. Arq Gastroenterol. 2017;54(4):349-55.

32. Vargas MAO, Peter E, Luz KRD, Barlem ELD, Ventura CAA, Nascimento ERPD. Management of bed availability in intensive care in the context of hospitalization by court order. Rev Lat Am Enfermagem. 2020;28:e3271.

33. Hassanien M, M EL-G, M.D EL-T, Abdelrahman Y, Attar GE, Taleb HA. Risk scoring systems to predict in-hospital mortality in patients with acute variceal

bleeding due to HCV-induced liver cirrhosis. Gastroenterology Insights. 2018;9(1).

34. Anchu AC, Mohsina S, Sureshkumar S, Mahalakshmy T, Kate V. External validation of scoring systems in risk stratification of upper gastrointestinal bleeding. Indian J Gastroenterol. 2017;36(2):105-12.

35. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(10):a1-46.

36. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2011;74(6):1215-24.

37. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, Chung W, Worland T, Terbah R, et al. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. Gastrointest Endosc. 2016;83(6):1151-60.

38. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, Kumar NL, Brozovic S, Claggett BL, et al. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2013;77(4):551-7.

39. Abougergi MS, Charpentier JP, Bethea E, Rupawala A, Kheder J, Nompleggi D, et al. A Prospective, Multicenter Study of the AIMS65 Score Compared With the Glasgow-Blatchford Score in Predicting Upper Gastrointestinal Hemorrhage Outcomes. J Clin Gastroenterol. 2016;50(6):464-9.

40. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper

gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. BMJ. 2017;356:i6432.

41. Ebrahimi Bakhtavar H, Morteza Bagi HR, Rahmani F, Shahsavari Nia K, Ettehadi A. Clinical Scoring Systems in Predicting the Outcome of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding; a Narrative Review. Emerg (Tehran). 2017;5(1):e36.

42. Lip HT, Heah HT, Huei TJ, Premaa S, Sarojah A. Rockall risk score in predicting 30 days non-variceal upper gastrointestinal rebleeding in a Malaysian population. Med J Malaysia. 2016;71(5):225-30.

43. Contreras-Omaña R, Alfaro-Reynoso JA, Cruz-Chávez CE, Velarde-Ruiz Velasco A, Flores-Ramírez DI, Romero-Hernández I, et al. The Progetto Nazionale Emorragia Digestiva (PNED) system vs. the Rockall score as mortality predictors in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A multicenter prospective study. Rev Gastroenterol Mex. 2017;82(2):123-8.

44. Johnston MR, Murray IA, Schultz M, McLeod P, O'Donnell N, Norton H, et al. Does Preendoscopy Rockall Score Safely Identify Low Risk Patients following Upper Gastrointestinal Haemorrhage? Gastroenterol Res Pract. 2015;2015:410702.

45. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2012;75(6):1132-8.

46. Biselli M, Gramenzi A, Lenzi B, Dall'Agata M, Pierro ML, Perricone G, et al. Development and Validation of a Scoring System That Includes Corrected QT Interval for Risk Analysis of Patients With Cirrhosis and Gastrointestinal Bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(7):1388-97.e1.

47. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. Gastroenterology. 2019;157(1):34-43.e1.

48. Tantai XX, Liu N, Yang LB, Wei ZC, Xiao CL, Song YH, et al. Prognostic value of risk scoring systems for cirrhotic patients with variceal bleeding. World J Gastroenterol. 2019;25(45):6668-80.

49. Thanapirom K, Ridtitid W, Rerknimitr R, Thungsuk R, Noophun P, Wongjitrat C, et al. Prospective comparison of three risk scoring systems in non-variceal and variceal upper gastrointestinal bleeding. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(4):761-7.

50. Curdia Goncalves T, Barbosa M, Xavier S, Boal Carvalho P, Magalhaes J, Marinho C, et al. AIMS65 score: a new prognostic tool to predict mortality in variceal bleeding. Scand J Gastroenterol. 2017;52(4):469-70.

51. Mohammad AN, Morsy KH, Ali MA. Variceal bleeding in cirrhotic patients: What is the best prognostic score? Turk J Gastroenterol. 2016;27(5):464-9.

52. Tapper EB, Friderici J, Borman ZA, Alexander J, Bonder A, Nuruzzaman N, et al. A Multicenter Evaluation of Adherence to 4 Major Elements of the Baveno Guidelines and Outcomes for Patients With Acute Variceal Hemorrhage. J Clin Gastroenterol. 2018;52(2):172-7.

53. Lin LL, Du SM, Fu Y, Gu HY, Wang L, Jian ZY, et al. Combination therapy versus pharmacotherapy, endoscopic variceal ligation, or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017;8(34):57399-408.

54. Wilkins T, Khan N, Nabh A, Schade RR. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding. Am Fam Physician. 2012;85(5):469-76.

55. Kim YD, Cheon GJ, Kim MY, Suk KT, Baik SK, Kim DJ. Changes in the clinical outcomes of variceal bleeding in cirrhotic patients: a 10-year experience in gangwon province, South Korea. Gut Liver. 2012;6(4):476-81.

56. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology. 1992;16(6):1343-9.

57. Mumtaz K, Majid S, Shah H, Hameed K, Ahmed A, Hamid S, et al. Prevalence of gastric varices and results of sclerotherapy with N-butyl 2 cyanoacrylate for controlling acute gastric variceal bleeding. World J Gastroenterol. 2007;13(8):1247-51.

58. Chang YJ, Park JJ, Joo MK, Lee BJ, Yun JW, Yoon DW, et al. Long-term outcomes of prophylactic endoscopic histoacryl injection for gastric varices with a high risk of bleeding. Dig Dis Sci. 2010;55(8):2391-7.

59. Park DK, Um SH, Lee JW, Lee JB, Kim YS, Park CH, et al. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19(9):1042-51.

60. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. J Hepatol. 2006;45(4):560-7.

61. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):CD002907.

62. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol. 2014;60(6):1310-24.

63. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. Hepatology. 2004;39(3):746-53.

64. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(5):509-18.

65. Fallatah HI, Al Nahdi H, Al Khatabi M, Akbar HO, Qari YA, Sibiani AR, et al. Variceal hemorrhage: Saudi tertiary center experience of clinical presentations, complications and mortality. World J Hepatol. 2012;4(9):268-73.

66. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. Gastroenterology. 2001;120(1):161-9.

67. Abraldes JG, Angermayr B, Bosch J. The management of portal hypertension. Clin Liver Dis. 2005;9(4):685-713, vii.

68. Seo YS, Kim YH, Ahn SH, Yu SK, Baik SK, Choi SK, et al. Clinical features and treatment outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. J Korean Med Sci. 2008;23(4):635-43.

69. Ichikawa T, Machida N, Kaneko H, Oi I, M AF. C-reactive Protein Can Predict Patients with Cirrhosis at a High Risk of Early Mortality after Acute Esophageal Variceal Bleeding. Intern Med. 2019;58(4):487-95.

70. Lee HH, Park JM, Han S, Park SM, Kim HY, Oh JH, et al. A simplified prognostic model to predict mortality in patients with acute variceal bleeding. Dig Liver Dis. 2018;50(3):247-53.

71. Martínez-Campreciós J, Pons M, Genescà J. Beyond Baveno VI: How far are we? Dig Liver Dis. 2019;51(8):1141-3.

72. Budimir I, Gradišer M, Nikolić M, Baršić N, Ljubičić N, Kralj D. Glasgow Blatchford, pre-endoscopic Rockall and AIMS65 scores show no difference in

predicting rebleeding rate and mortality in variceal bleeding. Scand J Gastroenterol. 2016;51(11):1375-9.

73. Guedes EL, Nagasako CK, Montes CG, Guerrazzi F, Monici LT, Queiroz C, et al. Hemorragia por ruptura de varizes esofágicas: Casuística: Tratamento e evolução dos pacientes atendidos no Gastrocentro - Unicamp. Archives of Gastroenterology.: Brazilian Institute for Studies and Research in Gastroenterology and other Specialities.; 2013. p. 332.

74. Pinheiro C, Vilela E, Andrade M. DESEMPENHO DO GRUPO DE PROTEÍNAS 1 DE ALTA MOBILIDADE (HMG1) E DA INTERLEUCINA 6 COMO PREDITORES DE DESFECHOS RESULTANTES DO SANGRAMENTO VARICOSO EM PACIENTES COM HEPATOPATIA CRÔNICA AVANÇADA DESCOMPENSADA.https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/31616/1/Dissertação%20mestrado%20Camilla%20dos%20Santos%20Pinheiro-mesclado.pdf2019. p. 50.

75. Shin J, Yu JH, Jin YJ, Yim HJ, Jung YK, Yang JM, et al. Acute-on-chronic liver failure as a major predictive factor for mortality in patients with variceal bleeding. Clin Mol Hepatol. 2020;26(4):540-53.

76. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144(7):1426-37, 37.e1-9.

8. ANEXOS

ANEXO I – Ficha padronizada.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

Nome: _____ HC:_____-___

Idade: _____ Data de nascimento:____/ ____/_____ Sexo □Feminino □Masculino

Raça:

Data de admissão: ____/ ____/_____ (tempo 0) .

1. **Paciente internado?**

□ Não (entrada pelo serviço de urgência HC-Unicamp) □ Sim: Enfermaria:_____

2. **Sangramento varicoso prévio?** □ Não □ Sim □ Desconhecido

3. **Em uso de profilaxia para HDA varicosa?**

( )Não ( )Sim → ( ) Ligadura elástica
( ) Beta-bloqueador

4. **Etiologia da Hipertensão Portal:**

( )Desconhecido
( )Cirrose Hepática. Especificar etiologia →
( )Esquistossomose
( )Trombose de Veia porta
( )Síndrome de Budd-Chiari
( )Outro, especificar: _____

□Desconhecida
□Álcool
□VHB
□VHC
□Auto-imune
□Cirrose Biliar Primária
□Colangite esclerosante primária
□Criptogênica
□Deficiência de alfa-1-antitripsina
□Drogas ou induzida por toxinas
□Hemocromatose
□Wilson

5. **Em uso atual de bebida alcoólica (alcoolismo ativo)** ( )□**Não** ( )□**Sim**

Definido como ingestão atual álcool de mais de 50g por dia (média): 1 garrafa de cerveja, 2 doses de pinga.

6. **Dados clínicos – Escala de Glasgow: ____**

ESCALA DE GLASGOW					
O		V		M	
Abertura dos Olhos		Resposta Verbal		Resposta Motora	
-		-		6	Obedece a ordens
-		5	Orientada	5	Localiza a dor
4	Espontânea	4	Desorientada	4	Reacção de fuga
3	À Voz	3	Palavras inapropriadas	3	Flexão anormal
2	À Dor	2	Sons Incompreensíveis	2	Extensão anormal
1	Ausente	1	Ausente	1	Ausente

7. Risco Cirúrgico: ASA_____

Sistema de Classificação dos pacientes segundo a ASA

Classe	Descrição
ASA 1	Sem distúrbios fisiológicos, bioquímicos ou psiquiátricos
ASA 2	Leve a moderado distúrbio fisiológico, controlado. Sem comprometimento da atividade normal. A condição pode afetar a cirurgia ou anestesia
ASA 3	Distúrbio sistêmico importante, de difícil controle, com comprometimento da atividade normal e com impacto sobre a anestesia e cirurgia
ASA 4	Desordem sistêmica severa, potencialmente letal, com grande impacto sobre a anestesia e cirurgia
ASA 5	Moribundo. A cirurgia é a única esperança para salvar a vida.

8. Medicação em uso na pré admissão:

□Não □Sim ⟶

□ AAS
□ AINE COX 1
□ AINE COX 2
CORTICÓIDES
□ ANTICOAGULANTES (warfarina, heparina)
□ ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS (ticlopidina, clopidogrel)
□ IBP _____
□ Antidepressivos (fluoxetina, sertalina, citalopram,velafaxina)
□ Inibidores de canais de cálcio (nifedipino, amlodipino,etc)
□Outros, especifique: _____

9. **Comorbidades Clínicas:**

□ HAS
□ DM
□ Insuficiência Renal
Doença Hepática Crônica
Insuficiência Cardíaca
□Dpoc
□Avc
□ Neoplasia _____

10. Escore de Rockall: _____ PONTOS

Variáveis			PONTUAÇÃO	
	0	1	2	3
IDADE	< 60	60 - 79	>80	-
VOLEMIA	PAS > 100 FC < 100 Estável	PAS > 100 FC > 100 Taquicardia	PAS < 100 FC > 100 Hipotensão+Taquicardia	-
DOENÇAS ASSOCIADAS	-	-	ICC, Insuf. Coronariana	Irenal, Ihepática
			Outras dças graves	Neoplasia disseminada
DIAGNÓSTICO	MW s/ estigmas	Todos os outros	Câncer gastro-intestinal	-
	Ausência de lesões	diagnósticos		
ESTIGMA ENDOSCÓPICO	Ausentes ou hematina	-	Sg no TGI alto,	-
			Forrest IA, IIA, IIB	

Pontuação	*Número de pacientes*	*Ressangramento*	*Mortalidade em pacientes com ressangramento*	*Mortalidade em geral*
<2	30%	4,3%	0%	0,1%
3-5	48%	14%	2,5%	4,6%
6-8	22%	37%	14%	22%

11. Escore de Blatchford: _____

12. AIMS 65: _____

Parameter	One point for each parameter	Alternative description
Albumin	<3.0 g/dL (30 g/L)	
INR	>1.5	
Mental status	Glasgow coma score<14	Disorientation, lethargy, stupor, or coma
Systolic blood pressure	<90 mmHg	
Age (yr)	>65	

13. Child-Pugh: escore (pontos): ____ classificação ( ) A ( ) B ( ) C

MELD pré endoscopia:_____

14. Exames laboratoriais:

Bilirrubina total:____ mg/dL <2 ( ) 2-3 ( ) >3 ( )

Albumina:_____ g/dL >3,5 ( ) 3,5-2,8 ( ) <2,8 ( )

INR:_____ ( ) < 1.7 1.7 a 2.3 ( ) >2.3 ( )

Ureia: _____ Creatinina:____ mg/dL Na:_____ Plaquetas: _____ per µ L

AST: _____ ALT:_____ Glicemia: _____

Ascite: ( ) ausente ( ) leve/moderada ( ) intensa

Encefalopatia: ( ) ausente ( ) graus I/II ( ) graus III/IV

Hemocultura:

Urocultura:

15. CHC (BCLC classificação): ( ) não ( ) estagio precoce ( ) estágio avançado

Trombose portal: ( )não ( ) tronco portal ( ) ramos

16. Sinais vitais na admissão: PA: _____X_____ FC: _____

17. Apresentação clínica
( ) Hematêmese ( ) Melena ( ) Enterorragia ( ) Outro

18. **Hb (na admissão) (g / dl) _____ Htc (na admissão) (%) _____**

19. **Necessidade transfusional pré endoscopia: _____ bolsas**

20. **Uso de balão Sengestaken-Blackmore pré EDA?**
( ) Não
( ) Sim. Por quantas horas? _____ horas

21. Data da endoscopia : ____/ _____/ _____

Local do sangramento:
Varizes:
( )Esofágica ( )VEG tipo 1 ( )VEG tipo 2 ( )VGI tipo 1 ( )VGI tipo 2
Outro:
_____

Classificação das varizes:

( )F1	( )Cw	( )Li	( )Sem sinal da cor vermelha
( )F2	( )Cb	( )Lm	( )Com sinal da cor vermelha
( )F3		( )Ls	

( )CRS
( )RWM
( )HS

Estigmas de sangramento recente:
( )Nenhum
( )Sangramento ativo
( )Coágulo aderido (coágulo na superfície da variz, não removido após lavagem)
( )Tampão plaquetário
( )Sinais da cor vermelha
( )Pontos hematocísticos
( )Outros, especifique: _____
Outros achados endoscópicos?
( )Não ( )Sim. Especifique:

Tratamento endoscópico realizado:
( )Nenhum
( )Ligadura elástica. Número de anéis:
( )Escleroterapia

( )Oleato de etanolamina 3%
( )Oleato de etanolamina 5%
( )Cianoacrilato
( )Outro, especifique: _____

( ) Outros, especifique_____

22. Parada do sangramento após a terapia endoscópica?
( )Sim ( )Não Uso de outra técnica endoscópica, especifique:_____

Uso de balão de Sengstaken-Blakemore

23. Complicações a curto prazo:

( )Nenhuma
( )Hemorragia
( )Ulceração
( )Perfuração
( )Aspiração
( )Efeitos colaterais da medicação
( )Encefalopatia
( )Síndrome Hepato-renal
( )Infecção. Qual?_____
( )Outra, especificar: _____

24. **Evolução:**

MELD 48 horas: _____ Bilirrubina total: _____ Creatinina: _____ RNI: _____

( )Alta. Data da alta: _____/_____/_____.

( )Ressangramento.

Outras intervenções:

( )Nenhuma
( )Retratamento endoscópico. Especifique:
( ) Balão SB
( )Shunt cirúrgico
( )TIPS
( )Outra, especifique: _____

( )Cirurgia. Data cirurgia: _____/_____/_____.

( )Óbito. Data do óbito: _____/_____/_____. Causa:

ANEXO II – Documento de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa UNICAMP.

UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Descrição clínico-epidemiológica, achados endoscópicos e evolução dos pacientes com hemorragia digestiva alta varicosa do hospital das clínicas/gastrocentro UNICAMP.

Pesquisador: Carla Luiza Aluizio

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71177817.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.240.192

Apresentação do Projeto:

A hemorragia digestiva varicosa (HDAv) é definida como sangramento digestivo intraluminal proximal àpapila duodenal decorrente de ruptura de varizes esofágicas e/ou gástricas. É uma complicação grave e amais temida, às vezes fatal, da hipertensão portal (HP).A medida do gradiente de pressão venosa hepática é o padrão ouro para diagnosticar a presença de HP,definida quando o gradiente é maior que 10mmHg3. A HDAv acontece no decurso do aumento do gradienteda pressão no sistema portal em cerca de 5-15% dos pacientes com varizes de esôfago e em 10-36%daqueles com varizes gástricas. As principais manifestações clínicas da hemorragia digestiva sãohematêmese e a melena. O histórico do paciente e os achados do exame físico,como hepatomegalia, ascite e encefalopatia, podem sugerir a etiologia varicosa.A HDAv predomina no sexo masculino, entre 40 e 60 anos. A mortalidade global dos pacientes é variável naliteratura. Contudo, após aprimoramento do manejo desses enfermos e o advento das terapêuticasendoscópicas, a sobrevida aumentou significativamente. Dados mais recentesapontam taxas de mortalidade de até 20% em 6 semanas. Fatores de risco ligados ao maior risco desangramento são o grau de disfunção hepática, calibre das varizes, presença de sinal da cor vermelha,associação com carcinoma hepatocelular e, no caso das varizes gástricas, sua localização, pois a gástrica isolada teria maior risco do que a esofagogástrica tipo 2, seguida pela

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

tipo. Aestratificação dos pacientes em baixo e alto risco, para ressangramento e mortalidade, é fundamental paraelaboração de propostas terapêuticas. Para este fim, são utilizadas escalas (ou escores) a partir de critériosclínicos, laboratoriais e endoscópicos. Dentre os mais utilizados estão os escores de Rockall, Blatchford eAIMS. Além disso, avalia-se o escore prognóstico MELD e a classificação de Child-Pugh. No que se refereao tratamento da descompensação varicosa esofágica, é bem estabelecido que a terapia endoscópica comligadura elástica é a conduta mais eficaz. Quando indisponível ou tecnicamente difícil, pode-se utilizar aesclerose das varizes e, se necessário, o balão de Sengestaken-Blakemore. Para as varizes gástricas,recomenda-se a ligadura elástica ou o uso de adesivo cianoacrilato, a depender da sua localização. Arelevância que a HDAv possui na evolução do hepatopata é incontestável. Assim, faz-se necessárioidentificar as peculiaridades daquelesque sangram para acrescentar informações que possam contribuir na evolução desses doentes, visto agravidade e alta mortalidade dos pacientes. Estudo observacional retrospectivo, analisando os pacientessubmetidos à endoscopia digestiva alta por hemorragia digestiva alta varicosa, atendidos no serviço deendoscopia do Gastrocentro – UNICAMP em Campinas – SP, durante o período de janeiro de 2016 a maiode 2017. Os pacientes receberam o tratamento inicial intra-hospitalar com estabilização hemodinâmica eterapêutica endoscópica e, após a alta, foram encaminhados ao ambulatório de hemorragia digestiva paraseguimento clínico e programação de profilaxia secundária.Os dados foram obtidos por anamnese e análise dos prontuários médicos.As seguintes variáveis serãoanalisadas, a partir das informações que já fazem parte da rotina do atendimento destes pacientes: dadosepidemiológicos, aspectos clínicos e laboratoriais, escores de prognóstico,achados endoscópicos, terapiautilizada e resposta, bem como o desfecho.Critérios de Inclusão:a. Idade maior ou igual a 18 anos.b. Pacientes atendidos por hemorragia digestiva alta varicosa pelo serviçode endoscopia do Gastrocentro – UNICAMP em Campinas – SP, durante o período de janeiro de 2016 amaio de 2017. Critérios de Exclusão: a. Hemorragia digestiva alta por outras causas que não varizesesofágicas e/ou gástricas. A análise estatística a ser utilizada será o Software do sistema de análiseestatística do serviço da UNICAMP.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar as características clínico-epidemiológicas, achados endoscópicos e a evolução dos pacientes com hemorragia digestiva alta varicosa atendidos pelo serviço de endoscopia do Gastrocentro-UNICAMP, entre janeiro de 2016 a maio de 2017.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Pesquisadores definem o projeto como sem riscos previsíveis.

O projeto irá ocasionar um melhor entendimento do perfil dos pacientes com hemorragia digestiva

alta varicosa, ajudando no seu diagnóstico, prognóstico, tratamento e evolução.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo para conclusão de curso de especialização. Os dados serão coletados dos prontuários de 89 participantes que foram acompanhados no serviço de endoscopia do Gastrocentro/UNICAMP. Pesquisadores solicitam despensa do TCLE já que alguns dos pacientes já obituaram.Projeto encontra-se detalhado.Foram feitas modificações solicitadas pelo CEP/UNICAMP no item riscos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "Folha rosto.pdf" devidamente preenchido, datado e assinado.

Os documentos PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_922188.pdf e Projetodepesquisa.pdf apresentam o detalhamento do projeto, incluindo cronograma e a solicitação de dispensa de TCLE.Foi avaliado ainda o documento "CartaResposta.pdf" com as respostas às pendências feitas pelo CEP/UNICAMP.

Recomendações:

nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

nenhuma

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de

ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_922188.pdf	23/08/2017 11:58:50		Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	22/08/2017 15:56:45	Carla Luiza Aluizio	Aceito
Outros	CarteirinhaUnicamp.pdf	22/08/2017 15:56:00	Carla Luiza Aluizio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisa.pdf	22/08/2017 15:55:33	Carla Luiza Aluizio	Aceito
Outros	declaracaoUnicamp.pdf	27/06/2017	Carla Luiza Aluizio	Aceito

Outros	declaracaoUnicamp.pdf	14:26:33	Carla Luiza Aluizio	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	09/06/2017 21:26:09	Carla Luiza Aluizio	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

CAMPINAS, 25 de Agosto de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)