



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

Mariana Barros Marcondes

**Hemorragia digestiva alta na cirrose: estudo
prospectivo sobre fatores associados a
mortalidade**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Botucatu

2025

Mariana Barros Marcondes

**Hemorragia digestiva alta na cirrose: estudo
prospectivo sobre fatores associados a
mortalidade**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

BOTUCATU

2025

M321h	<p>Marcondes, Mariana Barros</p> <p>Hemorragia digestiva alta na cirrose: estudo prospectivo sobre fatores associados a mortalidade / Mariana Barros Marcondes. -- Botucatu, 2025</p> <p>81 p.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu</p> <p>Orientador: Fernando Gomes Romeiro</p> <p>1. Cirrose. 2. Mortalidade. 3. Hemorragia digestiva alta. 4. Preditores. I. Título.</p>
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Durante a execução do projeto (desde 2021) foram catalogados todos os pacientes adultos portadores de cirrose e hemorragia digestiva alta, gerando um banco de dados que permitiu o desenvolvimento de outros projetos. Em um deles estamos avaliando a incidência e os tipos de infecção desses pacientes, com o objetivo de reduzir essa complicação no hospital e evitar internações prolongadas para tratamento antimicrobiano. As solicitações de exames laboratoriais, endoscopia e outros exames de imagem foram sistematizadas para avaliar adequadamente o prognóstico dos pacientes e o risco de óbito, incluindo o cálculo de escores de gravidade para cada paciente, elaborando planos de tratamento para melhorar o atendimento, diminuir a mortalidade e reduzir procedimentos considerados desnecessários em alguns casos.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MARIANA BARROS MARCONDES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 30 dias do mês de julho do ano de 2025, às 8h, no(a) Sala de Reuniões 02 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MARIANA BARROS MARCONDES, intitulada **HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NA CIRROSE: ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE FATORES ASSOCIADOS A MORTALIDADE**, sob orientação do Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. FERNANDO GOMES ROMEIRO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RAFAEL SOARES NUNES PINHEIRO (Participação Virtual) do(a) HCFM/São Paulo - USP, Prof. Dr. WELLINGTON ANDRAUS (Participação Virtual) do(a) HCFM/São Paulo - USP. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. FERNANDO GOMES ROMEIRO

DEDICATÓRIA

À memória do meu pai, um homem íntegro, meu maior incentivador, que me ensinou o valor da perseverança e do estudo.

Ao meu filho Bernardo, que é a razão de muitos dos meus sonhos, que este trabalho seja uma semente de tudo o que desejo te ensinar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me conceder forças, sabedoria e propósito ao longo desta jornada.

Ao meu pai Fernando (*in memoriam*), por sempre acreditar nos meus sonhos e por ser parte essencial da realização de cada um deles; a minha mãe Cristina, por cada oração, gesto de cuidado e amor; às minhas irmãs mais novas Raquel e Fernanda, por toda inspiração, parceria e cumplicidade. Todos vocês foram o alicerce desde o início da minha caminhada.

Ao meu marido Marcelo, por seu apoio, pela compreensão diante das ausências e por tornar leve o peso dos desafios. Sua presença foi essencial para que este sonho se tornasse realidade.

Ao meu filho Bernardo, por me ensinar sobre amor incondicional, por me dar sempre força e coragem para todas as batalhas da vida. Você é luz nos meus dias mais sombrios.

Ao meu orientador Prof. Dr Fernando Gomes Romeiro, por todo auxílio, ensinamentos e disponibilidade na realização deste trabalho. Excepcional médico e orientador. Não tenho palavras para expressar o meu agradecimento.

Ao pesquisador Xingshun Qi, na China, cujo projeto serviu de inspiração e base para o desenvolvimento desta pesquisa de doutorado.

Ao Professor Hélio, pelo apoio técnico e cuidadosa colaboração na análise estatística, fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os professores e preceptores que passaram por minha vida, mas principalmente, aos médicos da equipe da Gastroenterologia da UNESP Botucatu, por todo acolhimento, ensinamentos e por serem fonte de inspiração ao longo da minha jornada.

Aos meus familiares de longe e de perto, pelo apoio em diferentes etapas da minha vida. Aos amigos que construí ao longo da vida, em São José dos Campos e em Botucatu, pela companhia e incentivo. Principalmente, aos meus amigos de residência da Gastroenterologia Luciana e Rodrigo, pela amizade leal e por todas as alegrias e dificuldades que compartilhamos.

Aos pacientes e seus familiares, que gentilmente consentiram em participar desta pesquisa.

A todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para que este trabalho se tornasse possível.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, por abrir portas, oferecer caminhos e me proporcionar uma das experiências mais transformadoras da minha vida acadêmica e pessoal.

“O que fazemos na vida ecoa na eternidade”

Marco Aurélio

Resumo

Introdução: A gravidade da hemorragia digestiva alta (HDA) na cirrose é geralmente estimada apenas pela gravidade da cirrose, através da classificação de Child-Pugh, do escore MELD (“Model for End-Stage Liver Disease”) ou de outros preditores de óbito na cirrose, como o escore MELD-sódio e a classificação ACLF (“Acute on Chronic Liver Failure”), deixando de fora outras variáveis clínicas decorrentes da própria internação pela HDA. **Objetivos:** O objetivo principal foi avaliar o desempenho de um novo escore denominado CAGIB (“cirrhosis acute gastrointestinal bleeding”) como preditor de óbito de pacientes com cirrose e HDA. A classificação de Child-Pugh, o escore MELD e o escore MELD-sódio foram também avaliados. O segundo objetivo secundário foi buscar outras variáveis clínicas associadas à mortalidade hospitalar nessa população, como a necessidade de intubação orotraqueal (IOT) para ventilação mecânica, a internação em unidades de terapia intensiva (UTI), a presença de ACLF e a necessidade de transfusão. O terceiro objetivo foi encontrar fatores de risco para a recidiva hemorrágica. **Métodos:** Foram avaliados 228 pacientes internados no Hospital das Clínicas de Botucatu entre janeiro de 2021 a março de 2025. Foi realizada análise de regressão de Cox para identificar os preditores relacionados à ocorrência dos dois desfechos clínicos de interesse: o óbito e a recidiva de sangramento digestivo. **Resultados:** A maior parte da amostra tinha cirrose por uso de álcool (96 casos), entre os quais 45 haviam cessado o consumo de álcool. A segunda maior causa de cirrose foi a doença hepática esteatótica associada a distúrbios metabólicos (MASLD). Dos 228 pacientes, apenas 33 morreram (14,47%) e 195 receberam alta hospitalar. O risco de óbito foi 40 vezes maior entre pacientes que precisaram de IOT ($p < 0,001$) e aumentou 86% a cada bolsa de hemácias transfundida ($p = 0,029$). Houve redução de quase 90% do risco de óbito nos casos de cirrose por álcool ($p = 0,005$). Não foi observada associação da mortalidade com os escores MELD, MELD-sódio ou CAGIB. O risco de recidiva do sangramento foi 88 vezes maior nos casos que precisaram de IOT ($p = 0,012$), mas diminuiu 96% entre os que foram internados em UTI ($p = 0,045$). **Discussão e conclusões:** Escores de gravidade da cirrose não tiveram associação com mortalidade ou recidiva de sangramento. A necessidade de IOT e de transfusão foram associadas ao maior risco de óbito, enquanto a cirrose de etiologia alcoólica foi associada a menor mortalidade, provavelmente pelo grande número de pacientes que não consumiam mais bebidas alcoólicas. O risco de sangramento também aumentou com a IOT, porém foi menor nos casos admitidos em UTI. Os resultados sugerem que a população avaliada necessita de mais acesso a internações em UTI.

Palavras-chaves: Cirrose; Mortalidade; Hemorragia Digestiva Alta; Preditores

Abstract

Introduction: Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) severity in cirrhosis is often estimated by the severity of cirrhosis itself, using the Child-Pugh classification, the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, or other predictors of cirrhosis-related mortality, such as MELD-Na score and Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) classification, leaving aside other clinical information obtained during UGIB hospitalization. **Objectives:** The primary aim was to evaluate the performance of a new score named CAGIB (cirrhosis acute gastrointestinal bleeding) as a predictor of mortality in cirrhotic patients with UGIB. The Child-Pugh classification and MELD score were also assessed in this regard. The secondary aim was to identify other clinical variables associated with in-hospital mortality in this population, such as the ACLF incidence or the need of mechanical ventilation (MV), blood transfusion or admission in intensive care units (ICU). The third aim was to identify risk factors for rebleeding during the hospitalization. **Methods:** 228 patients who were admitted in the Hospital das Clínicas de Botucatu between January 2021 and March 2025 were assessed. Cox regression analysis was conducted to identify predictors of two clinical endpoints: mortality and rebleeding. **Results:** The majority of patients had liver disease due to alcohol consumption (96 patients), of whom 45 were no longer using it. The second main cause of liver disease was metabolic associated steatotic liver disease (MASLD). Of 228 patients only 33 died (14.47%) and 195 were discharged from the hospital. The risk of death was 40 times higher among patients who needed MV ($p < 0.001$), and increased 86% with each blood cells packed transfused ($p = 0.029$). There was a 90% decrease in mortality risk among those who had alcoholic cirrhosis ($p = 0.005$). No association with mortality was observed for the Child-Pugh, MELD, MELD-sodium or CAGIB scores. The rebleeding risk increased 88 times with the need of MV ($p = 0.012$), and decreased 96% among patients admitted in ICU ($p = 0.045$). **Discussion and conclusions:** Scores used to assess cirrhosis severity were not associated with mortality or rebleeding. The needs of MV and transfusion were the main predictors of death among cirrhotic patients hospitalized for UGIB in this study. Mortality risk was lower among patients with alcoholic cirrhosis, probably because many of them were no longer consuming alcohol. Rebleeding risk was also increased among patients who need MV, and was reduced among those admitted in ICU. The results suggest that the population evaluated should have more access to intensive care units.

Keywords: Cirrhosis; Mortality; Gastrointestinal bleeding; Predictors

LISTA DE TABELAS

QUADRO 1. Critérios West-Haven	22
QUADRO 2. Classificação de Child-Pugh	23
GRÁFICO 1. Frequência em número absoluto das causas da cirrose.....	28
QUADRO 3. Características iniciais da amostra	30
QUADRO 4. Escores e classificações da amostra.....	30
QUADRO 5. Causas das hemorragias digestivas altas	31
QUADRO 6. Exames laboratoriais	33
TABELA 1. Associações bivariadas por regressão simples de Cox para o desfecho óbito.....	36
TABELA 2. Regressão múltipla de Cox para o desfecho óbito.....	37
TABELA 3. Associações bivariadas por regressão simples de Cox para o desfecho recidiva de sangramento.....	38
TABELA 4. Regressão múltipla de Cox para o desfecho recidiva de sangramento.	39

Sumário

1. <u>INTRODUÇÃO</u>	11
1.1 <u>Justificativa do estudo</u>	14
2. <u>HIPÓTESE</u>	15
3. <u>OBJETIVOS</u>	17
3.1 <u>PRIMEIRO OBJETIVO</u>	18
3.2. <u>SEGUNDO OBJETIVO</u>	18
3.3. <u>TERCEIRO OBJETIVO</u>	18
4. <u>MÉTODOS</u>	19
5. <u>ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	24
6. <u>RESULTADOS</u>	26
6.1 <u>Características iniciais dos participantes</u>	27
6.2 <u>Diagnósticos e tratamentos endoscópicos na internação</u>	31
6.3 <u>Resultados laboratoriais na internação</u>	32
6.4. <u>Características das internações</u>	34
7. <u>DISCUSSÃO</u>	40
8. <u>CONCLUSÕES</u>	52
9. <u>REFERÊNCIAS</u>	54
10. <u>ANEXOS</u>	62
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)	63
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	71

1. Introdução

Cirrose é uma doença grave, cujas principais etiologias são as hepatites crônicas causadas pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV), assim como pelo abuso do álcool e pela esteato-hepatite não-alcoólica, entre outras causas menos frequentes¹. O processo de fibrose hepática se inicia a partir de qualquer agressão crônica ao fígado, que comumente permanece assintomática por muitos anos, até atingir a cirrose descompensada devido ao surgimento da hipertensão portal¹. A progressão da cirrose é marcada pela descompensação clínica, cujas manifestações mais frequentes são ascite, sangramento digestivo, encefalopatia hepática e icterícia².

Entre essas manifestações, uma das mais graves é a hemorragia digestiva alta (HDA) ou *acute gastrointestinal bleeding* (AGIB), emergência caracterizada por hematêmese, melena e/ou hematoquezia². Em adultos, a incidência anual de HDA é 100/100.000-180/100.000³, e a mortalidade é em torno de 10%⁴. As causas incluem úlceras, varizes rotas, gastrite hemorrágica e câncer gástrico^{5,6}. Sua incidência na cirrose chega a 25%-40%, com mortalidade atingindo até 30% dos casos na cirrose avançada (Child-Pugh C)⁷. Atualmente, as opções de tratamento de HDA incluem principalmente suporte clínico, medicamentos, terapia endoscópica, transfusões, *shunt* portossistêmico intra-hepático por via transjugular (TIPS) e cirurgia^{8,9}.

O consenso europeu da EASL (*European Association for the Study of the Liver*) adaptou do *Baveno VI Consensus Workshop* o manejo da hemorragia digestiva aguda em pacientes com hipertensão portal, que propõe avaliação inicial com estabilização hemodinâmica do paciente utilizando o "ABC" (A: via aérea livre, B: garantir respiração adequada, e C: garantir circulação adequada, tendo como meta manter a hemoglobina entre 7 e 9 g/dl, utilizando reposição volêmica e transfusão se necessário). Após o atendimento inicial, incluindo anamnese, exame físico, exames laboratoriais e ressuscitação volêmica, o consenso propõe iniciar terapia com vasoconstrictor (somatostatina ou terlipressina) e antibioticoterapia profilática (ceftriaxone ou norfloxacino).

A partir de então deve ser realizada endoscopia digestiva alta (EDA) em menos de 12 horas para diagnóstico de varizes esofágicas ou gástricas que tenham causado o sangramento, e iniciar imediatamente a terapia endoscópica se for preciso. Após o procedimento endoscópico, devem ser mantidos o vasoconstrictor e a antibioticoterapia profilática por 3 a 5 dias. Se houver sangramento massivo em

paciente instável hemodinamicamente deve ser utilizado balão gastroesofágico ou stent esofágico¹⁰.

Existem vários escores para avaliar o prognóstico na HDA em casos de cirrose, principalmente a classificação de Child-Pugh e o escore MELD. A classificação de Child-Pugh foi proposta pela primeira vez por Child e Turcotte em 1964¹¹, e foi usada principalmente para avaliar o risco de cirurgia em pacientes cirróticos com HDA. Foi corrigido por Pugh em 1973¹², incluindo cinco indicadores clínico-laboratoriais: encefalopatia hepática, ascite, bilirrubina total (TBIL), albumina (ALB) e tempo de protrombina (PT) ou razão normalizada internacional (INR). Atualmente, a classificação de Child-Pugh é aplicada para avaliar o prognóstico da cirrose e é dividida em três estágios: Classe A: 5 a 6 pontos, Classe B: 7 a 9 pontos, e Classe C: 10 a 15 pontos¹³.

O escore MELD foi proposto inicialmente por Malinchoc et al. (2000) para estimar a sobrevida de pacientes com cirrose após realização de TIPS. Inclui três indicadores laboratoriais: bilirrubinas totais (TBIL), INR e creatinina (Scr)¹⁴. Tem sido usado para avaliar a gravidade da disfunção hepática e identificar casos que necessitam de prioridade para o transplante de fígado¹⁵. As taxas de sobrevida de 90 dias de pacientes com cirrose são de 95,9%, 64,1% e 16,2% em grupos com pontuação MELD abaixo de 20, entre 21 e 30 e de 31 a 40, respectivamente¹⁶. Posteriormente, diversos estudos demonstraram que níveis baixos de sódio (<135 mEq/L) estavam associados a maior mortalidade independentemente do MELD. Isso levou a propostas de modelos ajustados. O MELD-Na (Model for End-Stage Liver Disease – Sodium) foi proposto por Kim et al. (2008), no qual os autores demonstraram que a inclusão do sódio sérico melhorava a acurácia preditiva do MELD para mortalidade em pacientes na fila para transplante de fígado¹⁷. Com base nessas evidências, o escore MELD-Na foi oficialmente adotado pelo UNOS (United Network for Organ Sharing) em janeiro de 2016 como critério para alocação de órgãos nos Estados Unidos. Portanto, os escores Child-Pugh, MELD e MELD-Na são os modelos prognósticos mais usados para o prognóstico de pacientes com cirrose, embora não sejam específicos para casos de cirrose durante episódios de HDA.

Em 2019, uma equipe de pesquisadores desenvolveu e validou internamente um novo modelo denominado escore CAGIB (“cirrhosis acute gastrointestinal bleeding”) para avaliação do prognóstico de pacientes com cirrose e HDA¹⁸. A pontuação CAGIB inclui duas variáveis clínicas: diabetes e carcinoma hepatocelular (CHC), e quatro variáveis laboratoriais: TBIL, albumina (ALB), Scr e alanina aminotransferase (ALT). Essas variáveis utilizadas no escore CAGIB são facilmente disponíveis na prática clínica, o que representa grande vantagem para o escore. Depois do estudo inicial, um estudo de coorte retrospectivo validou novamente seu desempenho como preditor de prognóstico da cirrose com HDA¹⁹. Seus achados confirmaram que o escore CAGIB tem bom desempenho preditivo para avaliar a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com cirrose e sangramento varicoso agudo.

Entretanto, como esses estudos foram feitos no oriente, onde a maior parte dos casos de cirrose é por hepatite B, a aplicação do escore CAGIB em diferentes países e regiões precisa de validação adicional por estudo multicêntrico prospectivo internacional, incluindo pacientes com outras causas de cirrose. O estudo de validação do escore está em andamento e mais de 3500 pacientes foram incluídos no mundo todo, porém a fase de inclusão de pacientes ainda não foi concluída, portanto esta tese apresenta apenas resultados da amostra brasileira até o presente.

Apesar dos escores já existentes, há necessidade de estudos prospectivos, essenciais para validar e refinar modelos preditivos, considerando as particularidades da população brasileira e as características locais de apresentação da doença.

1.1 Justificativa do estudo

A justificativa para estudar escores prognósticos e preditores clínicos em pacientes com cirrose e hemorragia digestiva alta é fundamentada na mortalidade dessa complicação da cirrose, que atinge taxas entre 10% e 20% por episódio e por esse motivo necessita de melhores classificações de risco, não apenas para aprimorar o tratamento, mas para reduzir recidivas e complicações adicionais.

2. Hipótese

A primeira hipótese avaliada foi que o escore CAGIB teria desempenho comparável aos escores tradicionais de Child-Pugh, MELD e MELD-Na como preditor de mortalidade em pacientes com cirrose e hemorragia digestiva alta.

A segunda hipótese foi que além das variáveis de gravidade da cirrose existam outras variáveis clínicas observadas durante a internação que sejam preditoras independentes de mortalidade na cirrose com hemorragia digestiva alta, como a presença da disfunção de órgãos, a ventilação mecânica, a transfusão, a internação em UTI, e o uso do balão de Sengstaken-Blackemore.

A terceira hipótese foi que esses mesmos escores e variáveis sejam preditores independentes da recidiva do sangramento nessa população.

3. Objetivos

O estudo teve três objetivos, de acordo com as hipóteses a serem avaliadas.

3.1 Primeiro objetivo

O primeiro objetivo foi comparar o desempenho do escore CAGIB com os escores de Child-Pugh, MELD e MELD-Na para avaliar a mortalidade hospitalar de pacientes com cirrose e HDA em estudo observacional prospectivo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, que pertence à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

3.2. Segundo objetivo

O segundo objetivo foi avaliar o impacto na mortalidade causado por outras variáveis clínicas observadas durante a internação, mas que não fazem parte desses escores, como a falência de órgãos, a necessidade de ventilação mecânica, a internação em UTI ou o uso do balão gastroesofágico de Sengstaken-Blackemore nos casos que não puderam ser submetidos imediatamente ao tratamento endoscópico.

3.3 Terceiro objetivo

O terceiro objetivo foi avaliar o impacto desses mesmos escores e variáveis na recidiva de sangramento digestivo nessa população.

4. Métodos

Este estudo observacional e prospectivo foi desenvolvido através da coleta de dados do prontuário eletrônico dos pacientes internados no Hospital das Clínicas de Botucatu de janeiro de 2021 a março de 2025.

Os critérios de inclusão foram:

- 1) Presença de cirrose;
- 2) HDA manifestada por hematêmese, melena e/ou hematoquezia;
- 3) Idade acima de 18 anos.

Os critérios de exclusão foram:

1) Casos em que as variáveis necessárias para o cálculo dos escores (Child-Pugh, MELD, MELD-Na e CAGIB) estavam indisponíveis;

2) Casos em que o prognóstico intra-hospitalar não foi avaliado, porque o paciente foi transferido para outro hospital após o atendimento inicial.

Os dados iniciais coletados dos prontuários dos pacientes foram:

- 1) Idade e sexo;
- 2) Etiologia da cirrose (VHB, VHC, abuso de álcool, etc.);
- 3) Antecedente de diabetes ou diagnóstico de diabetes à internação;
- 4) Manifestações de HDA à internação;
- 5) Ascite e encefalopatia hepática à internação;
- 6) Rastreamento de CHC por Ultrassonografia com Doppler;
- 7) Diagnóstico de CHC por Tomografia Computadorizada;
- 8) Exame endoscópico à internação;
- 9) Diagnóstico de varizes esofágicas ou gástricas à internação;
- 10) Diagnóstico de sangramento varicoso;
- 11) Diagnóstico de sangramento por úlcera péptica;
- 12) Exames laboratoriais à internação: contagem de células vermelhas (RBC), hemoglobina (Hb), hematócrito (HCT), contagem de células brancas (WBC), neutrófilos, linfócitos, plaquetas (PLT), TBIL, ALB, ALT, aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (AKP), gama-glutamil transpeptidase (GGT), compostos nitrogenados séricos (BUN), Scr, potássio (K), sódio (Na) e INR;
- 13) Escores CAGIB, MELD, MELD-sódio e Child-Pugh;

14) Datas de admissão e alta hospitalar

Os dados sobre tratamento incluíram tratamento clínico e endoscópico.

Quanto ao tratamento clínico as informações utilizadas foram:

- 1) Transfusões realizadas;
- 2) Uso de terlipressina, octreotide e/ou somatostatina;
- 3) Antibióticos recebidos;
- 4) Uso de inibidores de acidez gástrica;
- 5) Uso de lactulose e de L-ornitina-L-aspartato (LOLA).

Quanto ao tratamento endoscópico foi verificada a realização dos seguintes procedimentos:

- 1) Ligadura elástica de varizes esofágicas;
- 2) Escleroterapia endoscópica;
- 3) Injeção de compostos adesivos (cianoacrilato);
- 4) Outros tratamentos endoscópicos.

Além destes tratamentos, foi informado se os pacientes receberam:

- 1) Transplante hepático;
- 2) Cirurgia (esplenectomia e devascularização, shunt cirúrgico, gastrectomia);
- 3) TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

Sobre o prognóstico foram observados os seguintes dados:

- 1) Óbito, causa de morte e data de falecimento;
- 2) Falha de controle hemostático em 5 dias;
- 3) Falha de controle hemostático após 5 dias e data do ressangramento.

Para inclusão de dados no estudo foram utilizadas algumas definições de escores e avaliação clínica.

O termo HDA² foi definido pela presença de hematêmese, melena e/ou hematoquezia em pacientes com cirrose no prazo de 5 dias antes da internação hospitalar atual.

A gravidade da ascite²⁰ foi dividida em graus:

Grau I: Ascite discreta detectável apenas por ultrassonografia ou tomografia;

Grau II: Ascite moderada, evidente por distensão simétrica do abdome;

Grau III: Ascite tensa, com distensão abdominal grave.

A Gravidade da Encefalopatia hepática foi avaliada pelos Critérios de West-Haven²¹, como mostrado no Quadro 1.

Quadro 1- Critérios de West-Haven

Gravidade	Descrição
Mínima	Alterações psicométricas ou neuropsicológicas de testes que avaliam a velocidade psicomotora e funções executivas ou alterações neurofisiológicas sem evidência clínica de mudança do estado mental
Grau I	Discreta falta de atenção, euforia ou ansiedade, dificuldades para fazer adição ou subtração, alteração do ciclo do sono
Grau II	Letargia ou apatia, desorientação no tempo, mudança evidente de personalidade, comportamento inapropriado, dispraxia, asterixis
Grau III	Sonolência a semi-estupor, porém mantida a responsividade a estímulos. Confusão mental, desorientação grave, comportamento bizarro
Grau IV	Coma

Fonte: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014

O cálculo do Escore CAGIB¹⁸ foi definido pelo cálculo abaixo:

$$\text{CAGIB} = \text{Diabetes (sim=1, não=0)} \times 1,040 + \text{CHC (sim=1, não=0)} \times 0,974 + \text{TBIL } (\mu\text{mol/L}) \times 0,005 - \text{ALB (g/L)} \times 0,091 + \text{ALT (U/L)} \times 0,001 + \text{Scr } (\mu\text{mol/L}) \times 0,012 - 3,96$$

O Escore MELD¹⁴ foi definido pelo cálculo abaixo:

$$\text{MELD} = 3,8 \times \ln [\text{TBIL (mg/dl)}] + 11,2 \times \ln [\text{INR}] + 9,6 \times \ln [\text{Scr (mg/dl)}] + 6,43$$

O Escore MELD-Na²² foi definido pelo cálculo abaixo:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na})]$$

A classificação de Child-Pugh¹² foi definida pela pontuação das alterações clínicas descritas no Quadro 2.

Quadro 2- Classificação de Child-Pugh

Indicadores	Pontuação por item		
	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia hepática	Não	Graus I-II	Graus III-IV
Ascite	Não	Grau I	Graus II-III
Bilirrubina total (mg/dl)	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
INR	<1,7	1,71 - 2,30	>2,30

Fonte: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. The British journal of surgery 1973.

Os pontos analisados para falha de controle hemostático em 5 dias (de acordo com o consenso de Baveno VII²³) foram:

- 1) Óbito nos primeiros 5 dias;
- 2) Hematêmese ou aspiração nasogástrica ≥ 100 ml de sangue vivo 2 horas ou mais após tratamento farmacológico ou endoscópico;
- 3) Choque hipovolêmico;
- 4) Queda de 3 g da Hb (9% do HCT) dentro de qualquer período de 24 h em que não foi feita transfusão de sangue.

A definição de falha de controle hemostático após 5 dias foi pela recorrência de melena ou hematêmese causando qualquer um dos seguintes itens:

- 1) Internação hospitalar;
- 2) Transfusão de sangue;
- 3) Queda de 3 g da Hb;
- 4) Óbito no período de até 6 semanas.

5. Análise Estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão ou como mediana e intervalo interquartilico, conforme a distribuição dos dados tenha sido paramétrica ou não paramétrica, respectivamente. As variáveis categóricas foram expressas como frequência e porcentagem.

Foi realizada análise de regressão de Cox para identificar os preditores relacionados à ocorrência dos desfechos de interesse do estudo. Inicialmente foi feita análise de regressão bivariada, selecionando as variáveis com valor p de até 0,2 para serem incluídas na regressão múltipla, realizada a seguir.

Essas análises foram realizadas separadamente para dois desfechos clínicos. Na primeira delas a variável dependente foi o óbito e as variáveis independentes foram os valores da classificação de Child-Pugh, do escore MELD, do escore MELD-Na, do escore CAGIB e outras informações observadas durante o tratamento. A seguir, a mesma análise foi realizada tendo como variável dependente a recidiva de sangramento digestivo, mantendo-se as variáveis independentes descritas acima.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software SPSS versão 20.0 (IBM Corp, Armonk, USA).

Resultados com $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

6. Resultados

Foram elegíveis para o estudo 332 pacientes com cirrose internados por HDA, porém 4 deles não foram incluídos no estudo (dois faleceram antes de assinar o TCLE, um estava com exames incompletos na admissão hospitalar e um se recusou a participar).

Portanto, foram incluídos 228 pacientes, dos quais 33,33% (n= 76) eram do sexo feminino e 66,66% (n= 152) eram do sexo masculino. A média de idade da amostra foi de $61 \pm 12,5$ anos. A média de idade do sexo masculino foi de $60 \pm 12,19$ anos e a média de idade do sexo feminino foi de $63 \pm 13,06$ anos. Desses 228 casos incluídos 33 faleceram (14,47%) e 195 (85,52%) tiveram alta hospitalar.

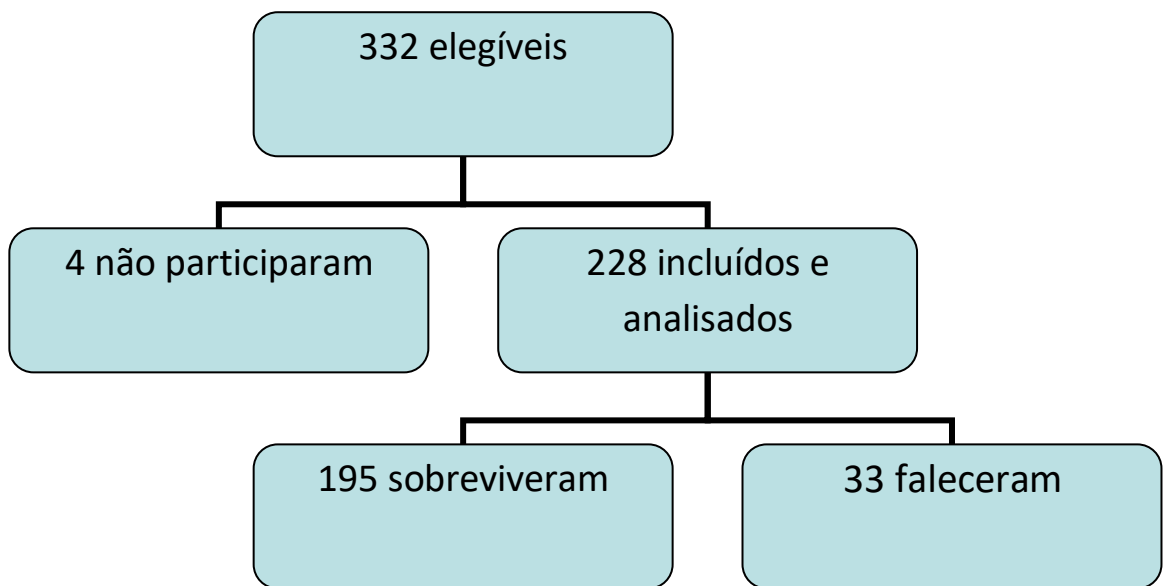


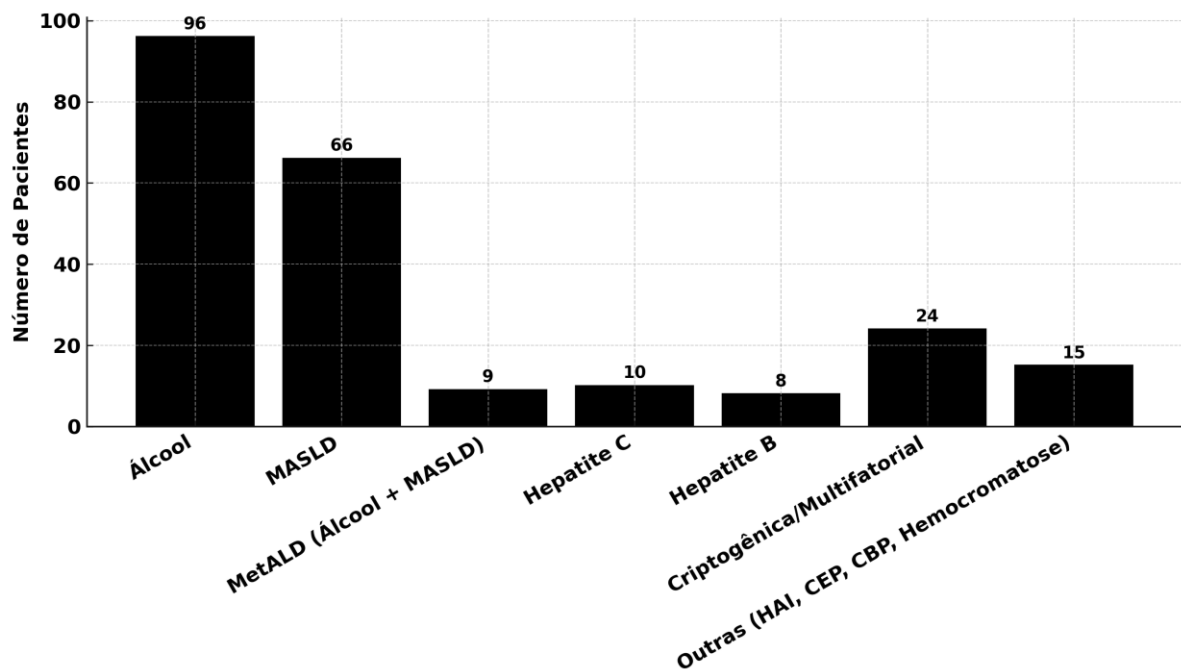
Figura 1: Fluxograma dos pacientes elegíveis para participar do estudo

6.1 Características iniciais dos participantes

Em relação aos dados epidemiológicos, a principal causa de cirrose foi o consumo de álcool, responsável por 42,11% dos casos (n= 96). A segunda maior causa foi a doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD), que correspondeu a 28,95% dos pacientes (n= 66), evidenciando a crescente relevância das doenças hepáticas metabólicas no contexto atual. A associação entre hepatopatia alcoólica e MASLD, denominada doença hepática associada ao álcool e a disfunção metabólica (MetALD), foi observada em 3,95% dos casos (n= 9),

refletindo a sobreposição de fatores de risco em uma parcela dos indivíduos. As hepatites virais crônicas também foram causas significativas de cirrose: a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) foi responsável por 4,39% dos casos ($n= 10$), enquanto o vírus da hepatite B (VHB) esteve presente em 3,51% ($n= 8$). A cirrose criptogênica e a presença de mais de uma causa de cirrose também foram comuns na amostra analisada, enquanto as demais etiologias, como hepatite autoimune (HAI), colangite esclerosante primária (CEP), colangite biliar primária (CBP) e hemocromatose hereditária tiveram frequências inferiores e não atingiram proporções relevantes, como mostrado no Gráfico 1.

Gráfico 1: Frequência em número absoluto das causas da cirrose



MASLD: doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica; HAI: hepatite auto-imune; CEP: colangite esclerosante primária; CBP: colangite biliar primária

Considerando que a principal etiologia de cirrose na amostra foi o consumo de álcool, responsável por 42,11% dos casos ($n = 96$), procedeu-se à análise dos prontuários médicos desses pacientes com o objetivo de verificar o padrão de consumo alcoólico no momento da internação.

Verificou-se que 46,85% (n = 45) dos indivíduos com cirrose alcoólica estavam em abstinência, enquanto 53,12% (n = 51) mantinham consumo de álcool.

De acordo com a classificação de Child-Pugh, 55 pacientes foram classificados como Child-Pugh A (24,12%), 106 pacientes foram classificados como Child-Pugh B (46,49%) e 67 pacientes foram classificados como Child-Pugh C (29,39%).

Entre as manifestações de HDA à admissão hospitalar, a mais frequente foi hematêmese, observada em 34,65% dos casos (n= 79). A melena isolada foi identificada em 24,12% dos pacientes (n= 55), enquanto a combinação de hematêmese e melena ocorreu em 30,70% (n= 70). Outras formas de apresentação incluíram hematoquezia, presente em 6,58% dos casos (n= 15) e anemia sem manifestações clínicas evidentes de sangramento digestivo, registrada em 2,19% dos pacientes (n= 5).

Dentre os pacientes incluídos, 44,74% tinham ascite (n= 102), sendo que 21,49% (n= 49) tinham ascite tensa, 12,72% ascite moderada (n= 29) e 10,53% ascite de pouco volume (n= 24).

A encefalopatia hepática foi observada em 30,26% dos participantes, sendo classificada como grau I em 3,51% (n= 8), grau II em 14,91% (n= 34), grau III em 8,77% (n= 20) e grau IV em 3,07% (n= 7).

Diagnóstico prévio de CHC foi observado em 5,26% da amostra (n= 12). Porém 2,63% dos pacientes (n= 6) tiveram o diagnóstico durante a internação, por exames de imagem (ultrassonografia e/ou tomografia computadorizada).

Quase metade da amostra (46,49% dos pacientes, n= 106) tinha diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que também é uma comorbidade relevante na cirrose e faz parte das variáveis do escore CAGIB. O Quadro 3 resume algumas das características da amostra no momento da admissão hospitalar.

Quadro 3 - Características iniciais da amostra

Variáveis	Pacientes (n= 228)
Idade (anos)	61,0 ± 12,5
Homens	66,6%
Mulheres	33,3%
Cirrose por álcool	42,1%
Cirrose por MASLD	28,9%
Cirrose por outras causas	29,0%
Classificação de Child-Pugh= A	24,1%
Classificação de Child-Pugh= B	46,4%
Classificação de Child-Pugh= C	29,3%
Escore MELD	16,0 ± 7,26
HDA prévia	29,82%
Diagnóstico prévio de CHC	5,2%
Diagnóstico prévio de DM2	46,4%

Valores expressos em médias e desvio-padrão, exceto as variáveis categóricas que foram expressas em percentagem. MASLD: doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica. MELD: *model for end-stage liver disease*. HDA: hemorragia digestiva alta. CHC: carcinoma hepatocelular. DM2: diabetes mellitus tipo 2.

O Quadro 4 mostra as medianas e intervalos interquartílicos dos escores e classificações de gravidade dos pacientes à admissão hospitalar.

Quadro 4 – Escores e classificações da amostra incluída no estudo (n= 228)

Escore ou classificação	Mediana e intervalo interquartílico
MELD	14,76 (10,59 – 19,46)
MELD-Na	14,96 (10,47 – 21,57)
Child-Pugh	8 (7 – 10)
CAGIB	-4,62 (-5,26 – -3,69)

MELD: *model for end-stage liver disease*; MELD-Na: Model for End-Stage Liver Disease – Sodium; Child-Pugh: classificação de Child-Pugh; CAGIB: *cirrhosis acute gastrointestinal bleeding*

6.2 Diagnósticos e tratamentos endoscópicos na internação

Dos 228 pacientes incluídos, 99,6% (n= 227) passaram por exame de EDA. Quanto às causas de sangramento, em 81,58% (n= 186) o sangramento foi por varizes esofágicas ou gastroesofágicas, enquanto em 8,33% (n= 15) a hemorragia foi por úlceras gástricas ou bulboduodenais. Em 8,33% (n= 15) da amostra a causa foi a gastropatia hipertensiva portal, em 3,07% (n= 7) foi esofagite erosiva (graus C ou D pela classificação de Los Angeles), e em 3,5% (n= 8) a causa foi a presença de ectasias vasculares do antro gástrico (GAVE). Entre as causas menos frequentes, 1,31% (n= 3) da amostra teve sangramento por úlceras esofágicas secundárias a queda de anel de ligadura elástica, 1,31% (n= 3) por lesões de Dieulafoy, 0,43% (n= 1) por lesão úlcero-infiltrativa, 0,43% (n= 1) por varizes ectópicas peri-ileostômicas e 0,43% (n= 1) por úlceras de Cameron, como mostrado na Tabela 5.

Além disso, 12 pacientes tiveram mais de uma causa de sangramento. O único paciente que não realizou EDA tinha exame recente com varizes esofágicas e à admissão hospitalar estava instável hemodinamicamente e mantendo hematêmese volumosa, por isso foi realizada a passagem de Balão de Sengstaken-Blackmore. O Quadro 5 mostra as causas de HDA na amostra avaliada.

Quadro 5 – Causas das hemorragias digestivas (12 participantes tiveram mais de uma causa, por isso o total de causas ultrapassa o tamanho da amostra)

Variáveis	Pacientes (n= 228)
Varizes gástricas e/ou esofágicas	186
Úlceras gastroduodenais	15
Gastropatia hipertensiva portal	15
Esofagite	7
Ectasias vasculares de antro gástrico (GAVE)	8
Lesão de Dieulafoy	3
Úlceras por queda de anel de ligadura elástica	3
Varizes ectópicas (peri-ileostomia)	1
Lesão úlcero-infiltrativa	1
Úlceras de Cameron	1

Quanto ao tratamento endoscópico, em 75,65% (n= 174) da amostra foram realizadas ligaduras elásticas de varizes esofágicas. Em 7,01% (n= 16) foi realizada injeção de cianocrilato em varizes gástricas isoladas ou gastroesofágicas. Em 3,94% (n= 9) da amostra foram realizadas injeções com solução de adrenalina em lesões ulcerosas ou outras lesões da mucosa digestiva, e em 7,89% (n= 18) foram realizados outros tipos de tratamentos endoscópicos, como termocoagulação com plasma de argônio e/ou aplicação de clipe hemostático.

A passagem de balão gastroesofágico (balão de Sengstaken-Blackmore) ocorreu em 3,5% (n= 8) pacientes, sendo dois por falha de tratamento endoscópico no primeiro momento e seis por necessidade de estabilização hemodinâmica para posterior realização de terapia endoscópica. Ao analisar os prontuários desses seis pacientes que necessitavam de estabilização, um deles tinha EDA recente e foi admitido com instabilização hemodinâmica e hematêmese de grande volume, outro tinha cirrose e realização de ligaduras elásticas prévias com instabilização hemodinâmica à admissão, e quatro tiveram EDA feita no momento da admissão, porém estavam com sangramento ativo, sem condições de terapia endoscópica, levando-os a instabilização hemodinâmica e à necessidade de passagem do balão gastroesofágico.

A falha precoce do controle hemostático (até cinco dias) foi observada em 3,04% dos participantes (n= 7). Por outro lado, a falha de controle hemostático após 5 dias foi detectada em 5,22% da amostra (n= 12), indicando a ocorrência de ressangramento tardio ou de novo episódio de sangramento. Dos 19 pacientes que tiveram recidiva hemorrágica (precoce ou tardia) 7 faleceram, sendo a mortalidade desse subgrupo de 36,8%.

6.3 Exames laboratoriais na internação

O Quadro 6 mostra as medianas e intervalos interquartílicos dos exames laboratoriais iniciais dos participantes do estudo.

Quadro 6 – Exames laboratoriais da amostra (n= 228)

Variáveis e unidades	Referência	Mediana e intervalo interquartilico
Alanina aminotransferase (U/l)	H < 50 / M < 35	32 (24 – 49)
Aspartato aminotransferase (U/l)	H < 59 / M <36	52 (35 – 98,5)
Albumina (g/dl)	3,5-5,0	2,8 (2,3 – 3,2)
Bilirrubina total (mg/dl)	0,2-1,3	1,7 (1 – 3,1)
Tempo e atividade de protrombina (s)	11,5	16,2 (14,13 – 19,18)
Razão normalizada internacional	1	1,43 (1,26 – 1,69)
Creatinina (mg/dl)	0,52-1,04	0,9 (0,6 – 1,4)
Ureia (mg/dl)	15 - 37	60 (38,25 – 101,5)
Sódio (mEq/l)	134-145	136 (133 – 139)
Glóbulos vermelhos (milhões/mm ³)	4,5-5,5	2,7 (2,29 – 3,24)
Hemoglobina (g/dl)	12-15	8,1 (6,43 – 9,9)
Hematócrito (%)	36-46	24,8 (20,9 – 29,98)
Glóbulos brancos (×10 ³ /mm ³)	4 -10	7,8 (5,12 – 11,8)
Neutrófilos (×10 ³ /mm ³)	2-7	5,85 (3,29 – 8,76)
Linfócitos (×10 ³ /mm ³)	1-3	1,1 (0,71 – 1,72)
Plaquetas (×10 ⁹ /mm ³)	140-440	129 (93 – 167)

U/l: unidades por litro; mg/dl: miligramas por decilitro; H: homem; M:mulher; s: segundos; mEq/l: miliequivalente por litro; g/dl: gramas por decilitro; %: porcentagem; X: vezes

6.4. Características das internações

A maioria dos participantes (62,6%; n= 144) não foi submetida a exames de imagem durante a internação. Entre os que realizaram avaliação por imagem, a ultrassonografia (USG) foi o método mais utilizado, realizada em 18,3% dos casos (n= 42), seguida pela tomografia computadorizada (TC), com 16,5% (n= 38). Apenas um participante (0,43%) passou por exame de ressonância magnética. Em 1,9% dos casos foi feito mais de um exame radiológico abdominal (3 casos) devido a suspeita de CHC e necessidade de comprovação por exame com contraste.

Durante a internação, 50,87% dos pacientes (n= 117) não necessitou de nenhum tipo de transfusão, enquanto 49,13% (n= 111) recebeu concentrados de hemácias, e 3,48% (n= 8) recebeu mais de um tipo de hemoderivados. Entre os oito participantes que receberam mais de um tipo de hemoterapia, seis faleceram, mostrando que nesse subgrupo a mortalidade foi de 75%.

Em relação ao uso de vasoconstritor esplâncnico, 86,84% da amostra (n= 198) recebeu octreotida e 12,28% (n= 28) não recebeu vasoconstritor por que a causa do sangramento não era associada à hipertensão portal. Apenas 0,87% dos casos (n= 2) recebeu terlipressina.

Quanto à antibioticoterapia 88,59% dos participantes (n= 202) recebeu ceftriaxona, 1,75% (n= 4) recebeu cefepime, e 4,82% (n= 11) recebeu mais de um antibiótico por ter tido algum tipo de infecção concomitante ou logo depois da HDA. Apenas 0,87% (n= 2) dos casos recebeu antibiótico de largo espectro na admissão (meropenem e piperacilina) pela gravidade do quadro clínico.

O uso de lactulose foi prescrito para 34,64% (n= 79) dos pacientes internados, enquanto L-ornitina-L-aspartato (LOLA) foi utilizado apenas em 0,87% (n= 2).

Inibidores de bomba de prótons foram bastante utilizados no momento da admissão. O omeprazol foi prescrito para 83,77% (n= 191) dos pacientes e apenas um (0,43%) recebeu esomeprazol. Em 15,8% (n= 36) da amostra não foi utilizado nenhum tipo de inibidor de bomba de prótons.

De todos os pacientes incluídos, apenas uma recebeu transplante hepático na mesma internação, porém faleceu no pós-operatório imediato.

Para o diagnóstico de insuficiência hepática crônica agudizada foi usada a classificação europeia de ACLF (ANEXO C). De acordo com esses critérios, 4,38%

(n= 10) dos casos tinham ACLF 1, 1,75% (n= 4) tinham ACLF 2 e 7,89% (n= 18) tinham ACLF 3.

Em 13,59% da amostra (n= 31) foi realizada intubação orotraqueal (IOT). Em 9,64% dos casos (n= 22) o procedimento foi indicado por diminuição do nível de consciência por encefalopatia hepática graus III ou IV. Em um caso (0,43%) a IOT foi por choque hemorrágico e em oito casos (3,5%) por outros motivos como proteção de vias aéreas, parada cardiorrespiratória ou crise epiléptica prolongada.

Apenas 12,28% dos pacientes (n= 28) foram transferidos para UTI (3 pacientes a menos que o número que necessitou de IOT). Do total de casos que necessitaram de IOT (31 pacientes), 21 faleceram (67,7%). A alta mortalidade dos casos em ventilação mecânica e o baixo número de transferências para UTI serão reabordados na discussão.

Dentre os participantes que faleceram, foram identificadas diversas causas, sendo a maioria dos óbitos 12,71% (n= 29) atribuída à falência de múltiplos órgãos. Somente 1,31% (n= 3) dos pacientes faleceu por choque hemorrágico e apenas 0,43% (n= 1) faleceu por infecção.

A Tabela 1 mostra a análise bivariada realizada inicialmente para avaliar as associações entre as variáveis estudadas e a ocorrência de óbito, incluindo todas as variáveis, inclusive as causas referentes à falência de órgãos (presença de ACLF e necessidade de IOT).

Tabela 1- Associações bivariadas por regressão simples de Cox para o desfecho óbito

Variável	HR	Intervalo de confiança de 95%		p
Sexo	1,428	0,609	3,351	0,413
Idade	1,025	0,995	1,056	0,104
Cirrose por álcool	0,555	0,247	1,244	0,153
Cirrose por MASLD	1,247	0,540	2,879	0,605
Cirrose por MetALD	1,528	0,360	6,496	0,566
Cirrose criptogênica	0,861	0,202	3,664	0,839
Hemoglobina	1,000	0,859	1,165	0,995
Hematócrito	0,999	0,948	1,053	0,980
Glóbulos brancos	1,000	1,000	1,000	0,330
Neutrófilos	1,000	1,000	1,000	0,222
Linfócitos	1,000	1,000	1,000	0,751
Plaquetas	1,000	1,000	1,000	0,309
Sódio	0,956	0,897	1,020	0,172
Proteínas totais	0,723	0,544	0,961	0,026
Compostos nitrogenados (BUN)	1,022	1,012	1,033	<0,001
Hematêmese	1,071	0,498	2,303	0,861
Melena	0,773	0,264	2,266	0,639
Hematêmese e melena	0,997	0,456	2,179	0,995
Anemia sem hematêmese ou melena	3,783	0,882	16,226	0,073
Ascite	1,174	0,563	2,446	0,669
Encefalopatia hepática	1,218	0,939	1,580	0,137
ACLF	2,227	1,698	2,920	<0,001
Antecedente de HDA	1,359	0,615	3,000	0,448
Antecedente de CHC	1,874	0,439	8,006	0,397
Diabetes	1,114	0,525	2,363	0,778
Transfusões	1,288	0,613	2,708	0,504
Bolsas de concentrado de hemácias	1,328	0,990	1,780	0,058
Bolsas de plasma fresco	1,256	1,070	1,474	0,005
Bolsas de plaquetas	7,413	0,967	56,861	0,054
Bolsas de crioprecipitado	1,304	1,024	1,661	0,031
Uso de vasoconstritor	1,853	0,672	5,109	0,233
Uso de antibióticos	21,391	0,001	714993,299	0,564
Uso de lactulose	0,924	0,428	1,992	0,840
Uso de inibidores de bomba de prótons	0,506	0,167	1,533	0,228
Uso de balão gastroesofágico	2,612	0,928	7,352	0,069
Varizes esofágicas	0,624	0,211	1,840	0,392
Varizes gástricas	0,541	0,163	1,799	0,316
Hemorragia varicosa	1,410	0,489	4,066	0,525
Hemorragia ulcerosa	0,875	0,207	3,696	0,856
Outras causas de sangramento	0,536	0,162	1,778	0,308
Ligadura elástica	0,891	0,377	2,104	0,792
Injeção de cianoacrilato	0,296	0,040	2,202	0,234
Hemostasia endoscópica de úlceras	3,035	0,708	13,006	0,135
Outros tipos de terapia endoscópica	1,421	0,426	4,748	0,568
Diagnóstico de CHC na internação	1,085	0,146	8,078	0,936
Escore CAGIB	1,370	1,147	1,637	0,001
Escore MELD	1,083	1,039	1,129	<0,001
Escore MELD-sódio	1,074	1,032	1,118	<0,001
Classificação de Child-Pugh	1,324	1,123	1,560	0,001
Internação em UTI	4,302	1,945	9,518	<0,001
Intubação / ventilação mecânica	7,730	3,360	17,783	<0,001
Recidiva hemorrágica	1,062	0,416	2,716	0,900

HR: *hazard ratio*; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; ACLF: *acute-on-chronic liver failure*; BUN: *blood urea nitrogen*; HDA: hemorragia digestiva alta; CHC: carcinoma hepatocelular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; CAGIB: *cirrhosis acute gastrointestinal bleeding*; MELD: *model for End-stage Liver disease*; MELD-Na: *Model for End-Stage Liver Disease – Sodium*; UTI: unidade de terapia intensiva. Algumas variáveis, como causas da cirrose, apresentação clínica da HDA e variáveis já incluídas nos escores, foram analisadas, porém não foram inseridas na tabela por estarem representadas dentro de outras.

A Tabela 2 apresenta a regressão de Cox multivariada, incluindo apenas as variáveis que tiveram associação com o óbito e valor $p < 0,20$ na análise bivariada.

Tabela 2- Regressão múltipla de Cox para o desfecho óbito

Variável	HR	Intervalo de confiança de 95%		p
Idade	1,014	0,967	1,063	0,572
Cirrose por álcool	0,102	0,021	0,493	0,005
Sódio	0,997	0,847	1,174	0,971
Proteínas totais	0,919	0,533	1,585	0,762
Compostos nitrogenados (BUN)	1,008	0,991	1,026	0,366
Anemia sem hematêmese ou melena	0,450	0,043	4,656	0,503
Encefalopatia hepática	2,360	0,722	7,717	0,155
ACLF	1,427	0,803	2,536	0,226
Bolsas de concentrado de hemácias	1,866	1,068	3,261	0,029
Bolsas de plasma fresco	0,833	0,597	1,164	0,285
Uso de balão gastroesofágico	1,425	0,281	7,236	0,669
Hemostasia endoscópica de úlceras	0,459	0,035	6,097	0,555
Escore CAGIB	0,838	0,413	1,702	0,626
Escore MELD	1,025	0,776	1,355	0,862
Classificação de Child-Pugh	0,836	0,628	1,114	0,221
Intubação / ventilação mecânica	40,526	5,495	298,902	<0,001
Internação em UTI	0,117	0,012	1,193	0,070
Escore MELD-sódio	1,110	0,869	1,420	0,403

HR: *hazard ratio*; BUN: *blood urea nitrogen*; ACLF: *acute-on-chronic liver failure*; HDA: hemorragia digestiva alta; CAGIB: *cirrhosis acute gastrointestinal bleeding*; MELD: *model for End-stage Liver disease*; UTI: unidade de terapia intensiva; MELD-Na: *Model for End-Stage Liver Disease – Sodium*

Além das variáveis associadas ao desfecho óbito, também foram incluídas na análise as variáveis relacionadas ao risco de recidiva de sangramento, com o objetivo de explorar possíveis fatores prognósticos adicionais.

A Tabela 3 mostra a análise bivariada realizada inicialmente para avaliar as associações entre as variáveis estudadas e o risco de recidiva de sangramento.

Tabela 3- Associações bivariadas por regressão simples de Cox para o desfecho recidiva de sangramento

Variável	HR	Intervalo de confiança de 95%		p
Sexo	0,920	0,318	2,665	0,878
Idade	1,006	0,965	1,048	0,793
Cirrose por álcool	0,966	0,353	2,645	0,947
Cirrose por MASLD	1,050	0,288	3,823	0,941
Cirrose por MetALD	1,119	0,145	8,625	0,914
Cirrose criptogênica	0,601	0,078	4,648	0,625
Hemoglobina	0,893	0,722	1,104	0,296
Hematócrito	0,963	0,895	1,037	0,321
Glóbulos brancos	1,000	1,000	1,000	0,703
Neutrófilos	1,000	1,000	1,000	0,526
Linfócitos	1,000	0,999	1,001	0,539
Plaquetas	1,000	1,000	1,000	0,283
Sódio	0,969	0,887	1,057	0,476
Proteínas totais	0,709	0,463	1,084	0,112
Compostos nitrogenados	1,004	0,985	1,024	0,652
Hematêmese	0,638	0,217	1,882	0,416
Melena	2,763	0,842	9,064	0,094
Hematêmese e melena	1,299	0,474	3,560	0,611
Anemia sem hematêmese ou melena	0,048	0	267200000	0,791
Ascite	2,369	0,854	6,574	0,098
Encefalopatia hepática	1,126	0,799	1,586	0,498
ACLF	1,356	0,921	1,997	0,123
Antecedente de HDA	2,817	1,039	7,635	0,042
Antecedente de CHC	2,541	0,317	20,362	0,380
Diabetes	1,246	0,451	3,441	0,671
Diagnóstico de CHC na internação	1,892	0,235	15,255	0,549
Transfusões	2,493	0,855	7,269	0,094
Bolsas de concentrado de hemácias	1,556	1,064	2,276	0,023
Bolsas de plasma fresco	1,075	0,819	1,412	0,603
Bolsas de plaquetas	0,049	0	53140000000000000	0,887
Bolsas de crioprecipitado	0,667	0,002	186	0,888
Uso de vasoconstritor	4,954	0,112	219,8	0,408
Uso de antibióticos	21,442	0	61940000000	0,783
Uso de lactulose	0,255	0,058	1,128	0,072
Uso de inibidores de bomba de prótons	0,474	0,054	4,183	0,502
Uso de balão gastroesofágico	2,782	0,913	8,478	0,072
Varizes esofágicas	0,567	0,118	2,709	0,477
Varizes gástricas	0,035	0	8,585	0,233
Hemorragia varicosa	3,036	0,400	23,037	0,283
Hemorragia ulcerosa	0,937	0,122	7,179	0,950
Outras causas de sangramento	0,338	0,045	2,565	0,294
Ligadura elástica	1,687	0,377	7,542	0,494
Injeção de cianoacrilato	0,041	0	37,143	0,358
Hemostasia endoscópica de úlceras	4,388	0,525	36,670	0,172
Score CAGIB	1,123	0,797	1,582	0,508
Score MELD	0,974	0,907	1,046	0,472
Score MELD-sódio	0,992	0,940	1,047	0,776
Classificação de Child-Pugh	1,130	0,887	1,440	0,321
Internação em UTI	2,375	0,829	6,800	0,107
Intubação / ventilação mecânica	3,022	1,037	8,811	0,043

HR: “hazard ratio”; IC95%: intervalo de confiança de 95%; MALSD: doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica; MetALD: doença hepática metabólica e associada ao álcool; ACLF: *acute-on-chronic liver failure*; HDA: hemorragia digestiva alta; CHC: carcinoma hepatocelular; CAGIB: *cirrhosis acute gastrointestinal bleeding*; MELD: *model for End-stage Liver disease*; MELD-Na: *Model for End-Stage Liver Disease – Sodium*; UTI: unidade de terapia intensiva.

A Tabela 4 apresenta a regressão múltipla de Cox com as variáveis que tiveram associação com a recidiva de sangramento e valor $p < 0,20$ na análise bivariada.

Tabela 4- Regressão múltipla de Cox para recidiva de sangramento

Variável	HR	Intervalo de confiança de 95%		p
Proteínas totais	0,84	0,40	1,74	0,635
Melena	1,35	0,20	9,30	0,763
Ascite	2,45	0,51	11,71	0,263
ACLF	0,69	0,28	1,70	0,425
Antecedente de HDA	3,63	0,73	18,15	0,116
Transfusões	1,51	0,07	30,58	0,789
Bolsas recebidas de concentrado de hemácias	1,37	0,45	4,14	0,580
Uso de lactulose	0,20	0,03	1,30	0,092
Uso de balão gastroesofágico	0,63	0,08	4,76	0,654
Hemostasia endoscópica de úlceras	4,28	0,26	71,27	0,311
Intubação / ventilação mecânica	88,03	2,64	2930,91	0,012
Internação em UTI	0,04	0,00	0,93	0,045

HR: “hazard ratio”; ACLF: *acute-on-chronic liver failure*; HDA: hemorragia digestiva alta; UTI: unidade de terapia intensiva

7. Discussão

A cirrose é uma grande causa de morbidade e mortalidade global, por isso identificar precocemente os casos com maior risco pode melhorar os desfechos clínicos. Portanto, aprimorar escores de prognóstico e compreender os fatores associados à mortalidade hospitalar nos casos de cirrose descompensada em HDA é fundamental para aperfeiçoar a atuação clínica e endoscópica nessa complicação. No momento em que preparamos este estudo com 228 casos, o estudo multicêntrico de validação do escore CAGIB já tem mais de 3500 pacientes e deve trazer informações de grande valor científico sobre o tema.

Neste estudo a cirrose de etiologia alcoólica foi a mais prevalente (42,11%), seguida pela MASLD (28,95%), enquanto as etiologias virais foram menos prevalentes: VHC 4,39% e VHB 3,51%. Em estudo publicado em 2017 o VHC e o uso de álcool eram responsáveis por um número significativo de casos no Brasil, porém a melhora do tratamento da hepatite C e o crescente aumento da MASLD refletem as tendências observadas de etiologia da cirrose no país²⁴. Essa distribuição é bem diferente da China, país de origem do escore CAGIB, onde a maior parte dos casos de cirrose é pelo VHB. Uma revisão sistemática publicada em 2024 analisou dados epidemiológicos de 1990 a 2019 no mundo e mostrou que, na China, a prevalência de cirrose é fortemente influenciada pela hepatite B²⁵.

Ainda sobre os dados epidemiológicos, um fato interessante foi que fatores demográficos como idade e sexo não tiveram associação clara com a mortalidade dos pacientes internados. Em estudo realizado no Canadá com 116 pacientes os autores também não encontraram associação entre mortalidade e esses fatores²⁵. Provavelmente existem outras variáveis, como as relacionadas à gravidade da cirrose e da HDA, com maior influência na evolução dos pacientes e que acabam suprimindo o papel desses fatores demográficos nas análises de regressão.

Um resultado interessante do nosso estudo foi que os casos de cirrose de etiologia alcoólica tiveram menor mortalidade. Embora a cirrose alcoólica seja frequentemente associada a alta mortalidade, vários estudos indicam que a etiologia alcoólica em si nem sempre é um preditor independente de óbito, especialmente quando são ajustados fatores como abstinência do álcool, gravidade da cirrose, presença de ACLF, comorbidades e complicações adicionais.

Em estudo retrospectivo publicado em 2022 foram analisados 1429 pacientes internados com cirrose por álcool, de janeiro de 2019 a abril de 2022, em um hospital

de referência na Romênia. Desse total, 81,1% tinham cirrose de etiologia exclusivamente alcoólica e o restante tinha cirrose por álcool e também por VHC ou VHB²⁷. A mortalidade na primeira internação hospitalar foi de 208 casos (14,55%), muito semelhante ao que observamos em nosso estudo. Entretanto, quando foi considerada a mortalidade após novas internações, o total de óbitos aumentou para 296 (20,7%). Considerando apenas a primeira internação, os autores encontraram como principais causas de internação a ascite e a HDA. O principal fator associado de forma independente com a mortalidade foi a associação entre HDA com infecções e encefalopatia hepática, e em segundo lugar ficou a associação entre HDA com infecções e ascite. Cada uma dessas combinações de fatores foi responsável por 2 de cada 10 óbitos, portanto a HDA esteve sempre associada à mortalidade durante as internações. Apesar de ter incluído apenas casos de cirrose por consumo de álcool, não encontramos informações sobre abstinência alcoólica nesse estudo.

Entretanto, outros autores destacam que a abstinência alcoólica tem impacto relevante sobre o prognóstico nessa etiologia da cirrose. Em estudo publicado em 2023, os autores avaliaram 320 casos de cirrose por álcool em que foi medido o gradiente de pressão portal hepática (HVPG) e foi encontrado valor de pelo menos 10 mmHg (a média da amostra incluída foi de 20 mmHg)²⁸. Esse estudo mostrou que a abstinência alcoólica foi associada a melhora significativa no prognóstico, reduzindo de forma consistente a incidência de descompensações clínicas como ascite, HDA varicosa e encefalopatia hepática, reduzindo conseqüentemente a mortalidade, independente da faixa de HVPG avaliada²⁸. No nosso estudo, aproximadamente metade dos pacientes com cirrose alcoólica encontrava-se em abstinência no momento da admissão hospitalar (46,85%), fato que certamente contribuiu para a menor mortalidade nos casos de cirrose por álcool, configurando-se como um fator protetor independente. Esses achados ressaltam a importância da abstinência como medida terapêutica central na abordagem dos pacientes com doença hepática de etiologia alcoólica.

Em relação à gravidade da cirrose, os escores MELD, MELD-Na e Child-Pugh não tiveram associação evidente com o óbito em nosso trabalho. Em estudo retrospectivo desenvolvido pelos pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas em 2021, os autores compararam escores para avaliar mortalidade e

ressangramento em 6 semanas de 222 pacientes com HDA varicosa, dos quais 182 tinham cirrose (82%). Entre os casos de cirrose, 79 tinham cirrose por álcool (43,4%) e 52 estavam em uso de álcool²⁹. Os autores observaram que os escores desenvolvidos para HDA não-varicosa, como Rockall, Glasgow-Blatchford e AIMS65, tiveram baixa acurácia tanto para predizer mortalidade quanto ressangramento em seis semanas. A classificação de Child-Pugh e o escore MELD demonstraram melhor capacidade discriminatória para mortalidade, embora ineficazes na previsão de ressangramento, como também observado em nosso trabalho.

Em 2014, foi publicado outro estudo retrospectivo realizado em um hospital de Londres, que avaliou 177 pacientes com cirrose internados por HDA varicosa. Nesse trabalho o escore MELD teve desempenho superior na predição de óbito em comparação com outros sistemas de pontuação como a classificação de Child-Pugh²⁶. Em outro estudo retrospectivo publicado em 2020, realizado no Canadá, o escore MELD foi preditor da evolução para óbito, mostrando associação clara com a mortalidade²⁶. Uma das diferenças entre o nosso estudo e esses realizados nos hospitais de Londres e de Ontario é que nos estudos anteriores o escore MELD teve mais associação com a mortalidade. Esse escore é relevante para a lista de transplante hepático, porque uma das complicações mais comuns entre os pacientes listados é a ascite refratária, comumente acompanhada de aumento da creatinina. Por outro lado, a creatinina muitas vezes não tem relação direta com a HDA, o que explicaria em parte o fato do escore MELD não ter tido associação evidente com a mortalidade no presente estudo. Mesmo assim, algumas diferenças entre esses estudos merecem ser discutidas de forma mais aprofundada.

O estudo de Londres foi com 177 pacientes admitidos em UTI, com mediana do escore MELD de 16 (12–22), valores de sódio de 136 mEq/L (133–140) e creatinina de 0,9 (0,1–5,6) mg/dl. Nesse estudo britânico, 14 pacientes receberam transplante hepático, enquanto 70 (39,5%) morreram em até seis semanas após a HDA³⁰.

Já no estudo canadense foram 116 pacientes, dos quais 15 morreram (12,9%) e 30 foram admitidos em UTI. O escore MELD foi maior no grupo de pacientes que morreram quando comparado aos que sobreviveram (24.0 ± 6.1 e 14.8 ± 5.6 , respectivamente, com valor $p < 0.001$)³¹. Ainda nesse estudo canadense, o sódio no grupo dos que morreram foi de 135.0 mM (133.0, 139.0) e no grupo dos

sobreviventes foi de 138.5 mM (135.0, 142.0), porém o valor p foi de 0,06 e o sódio não atingiu o nível de significância estatística na comparação entre os grupos.

No presente estudo, dos 228 pacientes incluídos, 33 faleceram (14,47%). O escore MELD foi de 14,76 (10,59 – 19,46), a creatinina foi de 0,9 mg/dl (0,6 – 1,4) e o sódio sérico foi de 136 mEq/L (133 – 139). Uma das principais diferenças entre os outros estudos e este é que somente 12,4% dos pacientes aqui atendidos foram transferidos para UTI (quatro a menos que o número que necessitou de IOT). Além disso, apenas uma paciente recebeu transplante (e mesmo assim acabou falecendo), e a creatinina dos pacientes foi menos alterada do que no estudo britânico. Não há descrição de valores de creatinina no estudo canadense, embora os autores descrevam maior mortalidade nos casos de lesão renal aguda. Esse conjunto de dados sugere que os pacientes do presente estudo possam ter tido menos alterações renais que os desses estudos anteriores, o que contribuiria para que o escore MELD não tenha sido bom preditor de mortalidade. Esses resultados também explicariam, pelo menos em parte, o impacto positivo que observamos da internação em UTI, que normalmente deveria estar relacionada a maior mortalidade, mas que em nosso estudo teve relação inversa com esse desfecho, sugerindo que se mais pacientes tivessem sido internados em UTI a mortalidade poderia ter sido ainda menor.

Outras duas variáveis incluídas em nosso estudo foram o DM2 e o CHC, que não tiveram associação evidente com a mortalidade, mas fazem parte do escore CAGIB, junto com as quatro variáveis laboratoriais (bilirrubina total, albumina, ALT e creatinina), sendo as duas primeiras já utilizadas na classificação de Child-Pugh. O escore CAGIB é o único que inclui a ALT, que teria valores elevados em pacientes com hepatite hipóxica, devido a necrose de células hepáticas, que pode ocorrer em pacientes com cirrose e HDA. Esse escore foi desenvolvido e validado na China em 2019, onde teve associação com o prognóstico de pacientes internados com cirrose e HDA em estudo desenvolvido em várias instituições do país, com dados de 1682 pacientes, divididos em coortes de treinamento (865) e validação (817)¹⁸. A partir desse estudo, foi proposto o estudo multicêntrico para validar o escore CAGIB mundialmente. Porém, na nossa amostra esse escore não foi associado ao óbito.

Além da creatinina, que na maioria dos casos do nosso estudo não foi alta, outra variável que pode ter contribuído para que o escore CAGIB não tenha tido

associação com a mortalidade é a ALT, pois seus níveis podem ser influenciados por uma série de fatores regionais e genéticos, além de práticas clínicas locais³². Além disso, o presente estudo foi realizado em um único hospital universitário no Brasil, que é referência para 68 cidades, e teve sua amostra composta principalmente por casos de cirrose por álcool. Nesses casos normalmente a AST é bem maior que a ALT, principalmente se o paciente continua fazendo uso de bebidas alcoólicas. Esse maior aumento da ALT é diferente dos casos de HDA na China, onde a maioria dos casos de cirrose é por VHB, provavelmente com valores de ALT maiores se o paciente não estiver em tratamento antiviral.

De acordo com nossos resultados, a classificação de Child-Pugh não teve associação significativa com o prognóstico. Esta classificação, amplamente utilizada por décadas, inclui variáveis clínicas que abordam não apenas a gravidade da cirrose, mas também da hipertensão portal, pelos pontos atribuídos à ascite e à encefalopatia hepática, observadas em 44,74% e em 30,26% de nossos pacientes, respectivamente. Porém essas pontuações dependem de avaliações clínicas, que em algumas situações podem ter precisão questionável, sendo por isso necessárias ferramentas mais precisas³³. Ainda assim, os resultados obtidos enfatizam a importância da classificação de Child-Pugh, uma das mais antigas para prognóstico na cirrose, e reconhece que novos escores, embora mais precisos, podem não estar amplamente disponíveis ou não ter boa precisão em todas as situações.

Outro estudo relevante para comparação com os achados do presente trabalho é a análise retrospectiva conduzida na Alemanha, que incluiu 65.357 casos de pacientes com cirrose e hemorragia digestiva alta varicosa entre os anos de 2010 e 2019. Os dados foram extraídos de um banco nacional, permitindo avaliação representativa da população com cirrose do país. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (68,3%) e a principal etiologia da cirrose foi a doença hepática alcoólica (60,6%). Apesar do aumento das taxas de cirrose por MALSD, o consumo de álcool manteve-se como a principal causa de cirrose, embora sua proporção relativa tenha apresentado ligeira redução. A mortalidade hospitalar global foi de 18,6%, com mais de 12.000 óbitos relacionados à HDA³⁴. Destaca-se que apenas uma minoria dos pacientes faleceu por sangramento incontrolável, sendo a maioria das mortes atribuída a complicações associadas à descompensação da cirrose, como falência de múltiplos órgãos. Esses dados foram mais semelhantes aos do

nosso estudo, no qual a mortalidade foi de 14,47% (n = 33), sendo que a maior parte dos óbitos (n = 29) foi atribuída à falência múltipla de órgãos. Apenas três pacientes faleceram por choque hemorrágico e um por sepse. Esses achados corroboram a hipótese de que a evolução das estratégias terapêuticas, especialmente a eficácia da terapêutica endoscópica, tem contribuído para a redução da mortalidade diretamente relacionada ao sangramento. Adicionalmente, observa-se uma tendência histórica de melhora nos desfechos clínicos desses pacientes, considerando que na década de 80 a mortalidade associada à HDA poderia ultrapassar 40%³⁵. Essas comparações reforçam a importância do avanço terapêutico e da abordagem multidisciplinar do paciente com cirrose e HDA.

O estudo de Tsai et al. (2024) propôs a aplicação de modelos de aprendizado de máquina (machine learning) para prever a mortalidade em pacientes com cirrose e HDA admitidos em serviços de emergência. A partir de uma ampla coorte retrospectiva, os autores utilizaram algoritmos avançados, como o XGBoost (Extreme Gradient Boosting), demonstrando desempenho preditivo superior em relação aos escores clínicos tradicionais, como MELD e Child–Pugh. Os resultados evidenciam que a incorporação de técnicas de inteligência artificial na prática assistencial representa uma estratégia promissora para a estratificação precoce do risco, permitindo intervenções mais precisas e oportunas em pacientes mais graves³⁶. Porém esses modelos requerem mais estudos e aprimoramentos na prática clínica.

Quanto às causas de HDA, em 189 casos (82,9%) o sangramento foi por varizes esofágicas ou gástricas, ou por queda de anel de ligadura elástica. A presença de hemorragia varicosa não teve associação com a mortalidade, provavelmente pelo avanço do tratamento clínico e endoscópico da HDA varicosa ao longo dos anos, como o uso de vasoconstritores esplâncnicos, de antibióticos, e de intervenções endoscópicas eficazes, que em conjunto permitem controlar o sangramento, reduzir o risco de recidiva hemorrágica e prevenir complicações adicionais, como infecções³⁷. No presente estudo a recidiva hemorrágica foi de apenas 8,26%, enquanto no estudo britânico foi de 28,8%³⁰. No estudo canadense o ressangramento foi maior no grupo que faleceu do que no grupo sobrevivente (40% e 13,9%, respectivamente, com valor $p = 0.03$)²⁶.

No presente estudo 8 pacientes (3,5%) necessitaram de passagem de balão de Sengstaken-Blackmore. Como descrito no consenso de Baveno VII, o TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) seria a terapia de escolha para a HDA não controlada, para a falha de hemostasia ou no ressangramento precoce²³, porém essa ainda não é uma terapia disponível no hospital em que o estudo foi realizado. Um estudo multicêntrico realizado em 9 hospitais universitários da Espanha e publicado em 2016 comparou o uso de balão de Sengstaken-Blackmore com o uso de stent esofágico nas HDA refratárias ao tratamento clínico e endoscópico, concluindo que o uso de balão está associado a maior mortalidade e complicações, como necessidade de intubação e maior quantidade de transfusões³⁸. Mesmo assim, em nosso estudo o uso do balão não se mostrou associado a mortalidade, provavelmente porque na análise multivariada o impacto da necessidade de ventilação mecânica foi muito alto, fazendo com que outras variáveis associadas ao óbito não tivessem relevância suficiente para serem detectadas pelo tipo de análise estatística utilizado. Embora o TIPS também não seja indicado em casos de instabilidade hemodinâmica, idealmente deve-se avaliar a possibilidade de inclusão do TIPS como terapia adicional no hospital, pelo menos para os casos mais graves de HDA varicosa.

Em nosso estudo houve associação significativa entre o número de bolsas de hemácias transfundido e o risco de óbito. Embora não seja possível estabelecer relação de causa e efeito e essa associação possa ter ocorrido apenas porque eram casos de sangramento mais volumoso, estudos prévios já mostravam que transfusões mais liberais podem estar relacionadas a pior prognóstico em pacientes cirróticos com hemorragia digestiva alta. Em um ensaio clínico publicado em 2013 os autores mostraram que a adoção de uma estratégia transfusional restritiva — com meta de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL —, quando comparada a uma abordagem liberal (meta de 9 a 11 g/dL), esteve associada a melhor sobrevida. Além disso, essa estratégia mais conservadora resultou em menor aumento do gradiente de pressão portal, fator fisiopatológico diretamente implicado no risco de ressangramento em pacientes com hipertensão portal³⁹. Esses dados reforçam a importância de critérios rigorosos para a indicação de transfusões nesse perfil de paciente, considerando os potenciais efeitos adversos de uma reposição sanguínea excessiva.

Outro achado de destaque em nosso estudo foi a análise dos fatores preditores para recidiva hemorrágica. Um estudo publicado em 2022, realizado na China, avaliou 100 pacientes internados com cirrose e HDA varicosa, dos quais 32% apresentaram ressangramento durante a internação. Nesse estudo houve forte associação entre a recidiva hemorrágica e a classificação de Child-Pugh. Além disso, outros fatores clínicos e laboratoriais demonstraram correlação com o desfecho, como a presença de encefalopatia hepática, ascite, baixos níveis séricos de pro-albumina e aumento na expressão do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1)⁴⁰. No nosso estudo, a taxa de ressangramento foi de 8,26%, e os únicos fatores independentemente associados à recidiva foram a necessidade de intubação orotraqueal e a admissão em unidade de terapia intensiva (UTI). Não foi identificada associação significativa entre o ressangramento e escores prognósticos amplamente utilizados para estimar a gravidade da cirrose, nem com sinais clínicos ou exames laboratoriais isolados. Essa discrepância em relação aos achados do estudo chinês pode ser atribuída a diferenças no perfil clínico das populações avaliadas e às distintas estratégias terapêuticas empregadas em cada centro.

Outro estudo sobre o tema, publicado no *Journal of Hepatology* em 2020, utilizou o banco de dados de um estudo observacional, prospectivo, multicêntrico e internacional, conduzido sob a coordenação da Cooperação Baveno. A coleta de dados ocorreu entre outubro de 2011 e maio de 2015, envolvendo 34 centros especializados. Nesta análise secundária do banco original, os autores investigaram especificamente o ACLF no momento da admissão sobre a evolução clínica do sangramento varicoso, além do impacto da utilização precoce do shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (pTIPS) nos desfechos clínicos desses pacientes. Foram incluídos 2.138 pacientes com cirrose e HDA varicosa, sendo a etiologia alcoólica a mais prevalente. Dentre os incluídos, 380 pacientes (17,8%) apresentavam ACLF na admissão. Os resultados demonstraram que a presença de ACLF esteve associada a maiores taxas de ressangramento em comparação aos pacientes sem ACLF, tanto em 42 dias (19,1% vs. 10,1%; $p < 0,001$) como em um ano (22,9% vs. 17,7%; $p = 0,024$). Ademais, a colocação precoce de pTIPS foi associada, de forma independente, a uma menor taxa de ressangramento em 42 dias entre pacientes com ACLF (HR: 0,128; IC 95%: 0,017–0,937; $p = 0,043$), sugerindo um possível efeito protetor dessa intervenção em pacientes com disfunção

hepática mais grave⁴¹. No presente estudo, embora a presença de ACLF na admissão não tenha apresentado associação estatisticamente significativa com os desfechos avaliados, outros fatores clínicos indicativos de gravidade, como a necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica, mostraram-se significativamente associados a piores desfechos. Esses achados reforçam a importância de identificar precocemente marcadores de gravidade na estratificação de risco de pacientes com cirrose e HDA.

Um resultado que merece destaque em nossa análise é o impacto da ventilação mecânica nos desfechos clínicos. Os pacientes que necessitaram de IOT e VM tiveram risco de óbito 40 vezes maior ($p < 0,001$) e risco de recidiva de sangramento 88 vezes maior ($p = 0,012$). Esses achados reforçam a gravidade desse subgrupo e são consistentes com a literatura. Um estudo observacional publicado em 2022 incluiu 113 pacientes com cirrose que precisaram de ventilação mecânica atendidos na *Medical University of South Carolina (MUSC)* entre julho de 2014 e fevereiro de 2018. Os participantes tinham doença hepática avançada, com média de MELD de 21 na admissão. Aproximadamente dois terços tinham história de descompensação hepática, sendo a ascite a mais frequente (41%), seguida por hemorragia digestiva alta (39%). As principais indicações para intubação foram alteração de nível de consciência (46%) e insuficiência respiratória (30%). Mais da metade da amostra (53%) faleceu durante o período em ventilação mecânica, e apenas 36% dos que foram extubados conseguiram manter a via aérea patente por mais de 72 horas (definindo extubação bem-sucedida)⁴². Essa taxa de mortalidade é significativamente superior à observada globalmente em pacientes submetidos à ventilação mecânica, evidenciando o impacto da IOT na cirrose.

Em estudo multicêntrico conduzido por Esteban et al. (2013) foi avaliada a evolução dos desfechos em pacientes da população geral submetidos à ventilação mecânica ao longo de 12 anos, com coletas realizadas nos anos de 1998, 2004 e 2010 distribuídas em 40 países. A amostra total incluiu mais de 18 mil pacientes que permaneceram em ventilação mecânica por pelo menos 12 horas. Houve modificação significativa das práticas de ventilação ao longo do tempo, acompanhadas por diminuição da mortalidade na UTI (de 31% em 1998 para 28% em 2010) e da mortalidade hospitalar (de 40% para 35%)⁴³. No nosso estudo, 31 pacientes necessitaram de ventilação mecânica durante o período de internação.

Dentre esses, 21 faleceram, correspondendo a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 67,7% nesse subgrupo, evidenciando o elevado risco de desfecho desfavorável associado à necessidade de suporte ventilatório invasivo em pacientes com cirrose, bem como a importância de intervenções precoces e estratégias individualizadas de manejo.

Em nosso estudo, apenas 12,28% dos pacientes foram transferidos para UTI, percentual inferior ao número de indivíduos que necessitaram de intubação orotraqueal, por falta de leitos para suporte intensivo. Este achado reflete as limitações estruturais do sistema de saúde e as dificuldades de admissão em UTI para pacientes com doença hepática avançada. Em metanálise publicada em 2017, que avaliou pacientes com cirrose em 13 centros distintos, a cirrose alcoólica foi a etiologia predominante (58,4%) e a HDA o principal motivo de admissão. As taxas de mortalidade nesses pacientes foram expressivas, com 42,7% falecendo na UTI, 54,1% durante a internação hospitalar e 75,1% em até seis meses⁴⁴. Esses resultados ressaltam a relevância da admissão precoce em unidades de terapia intensiva para pacientes com cirrose e descompensações graves, de forma a possibilitar intervenções precoces antes do desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos, condição fortemente associada à redução da sobrevida em curto prazo.

Portanto os achados do presente estudo reforçam a complexidade clínica dos pacientes com cirrose descompensada em hemorragia digestiva alta, ressaltando a importância da estratificação precoce de risco para direcionar intervenções adequadas e melhorar os desfechos clínicos. A cirrose por álcool foi um fator protetor, certamente pelo fato do estudo ter grande quantidade de pacientes que já haviam deixado de consumir bebidas alcoólicas, fato que reduz a hipertensão portal e que com certeza contribuiu para esse resultado, mostrando o impacto de fatores modificáveis no prognóstico. Por outro lado, a inclusão de variáveis clínicas ocorridas durante o tratamento mostra que algumas delas podem ter impacto muito maior como preditores de mortalidade e de ressangramento do que os escores clássicos, como MELD, MELD-Na e Child-Pugh, provavelmente porque o efeito desses escores ficou imperceptível pela forma de análise realizada. Os escores continuam tendo importância como preditores prognósticos pré-tratamento, mas podem não captar com precisão todos os fatores associados a mortalidade e ressangramento durante o tratamento da HDA. Por fim, a baixa taxa de internação

em UTI, associada à elevada mortalidade nos casos que precisaram de suporte ventilatório invasivo, reforça a necessidade de políticas de ampliação do acesso a cuidados intensivos para pacientes com cirrose. Essa necessidade foi confirmada pela menor mortalidade dos casos admitidos em UTI em nosso estudo.

8. Conclusões

Neste estudo, os escores CAGIB, MELD, MELD-Na e Child-Pugh não foram preditores independentes de mortalidade hospitalar de pacientes com cirrose e hemorragia digestiva alta.

As variáveis clínicas associadas à mortalidade hospitalar foram a presença de cirrose de etiologia alcoólica, que neste estudo teve menor mortalidade, a intubação orotraqueal para ventilação mecânica, e a necessidade de transfusão de sangue, sendo que estas últimas duas variáveis foram associadas ao aumento da mortalidade.

As variáveis associadas ao risco de recidiva hemorrágica foram a intubação orotraqueal e a admissão em unidade de terapia intensiva, sendo a primeira diretamente associada ao risco de ressangramento e a segunda inversamente associada a esse risco.

9. Referências

- 1) Hytioglou P, Theise ND. Regression of human cirrhosis: an update, 18 years after the pioneering article by Wanless et al. *Virchows Archiv: an international journal of pathology* 2018; 473(1): 15-22.
- 2) Li Y, Han B, Li H, et al. Effect of Admission Time on the Outcomes of Liver Cirrhosis with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: Regular Hours versus Off-Hours Admission. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology* 2018; 2018: 3541365.
- 3) Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ, et al. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United Kingdom. *Transfusion* 2013; 53(5): 1069-76.
- 4) Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Bmj* 2019; 364: l536.
- 5) Pai AK, Fox VL. Gastrointestinal Bleeding and Management. *Pediatric clinics of North America* 2017; 64(3): 543-61.
- 6) Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *The New England journal of medicine* 2008; 359(9): 928-37.
- 7) Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2010; 362(9): 823-32.
- 8) 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识. *中国急救医学* (Emergency Physician Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on the emergency diagnosis and treatment process of acute upper gastrointestinal bleeding. *Chinese Emergency Medicine*) 2015; 10.
- 9) *Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: Management*. London; 2012.

- 10) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2018;69(2):406-60
- 11) Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery 1964; 1: 1-85.
- 12) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery* 1973; 60(8): 646-9.
- 13) Tsoiris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2019.
- 14) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31(4): 864-71.
- 15) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124(1): 91-6.
- 16) Lee J, Lee JG, Jung I, et al. Development of a Korean Liver Allocation System using Model for End Stage Liver Disease Scores: A Nationwide, Multicenter study. *Scientific reports* 2019; 9(1): 7495.
- 17) Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018–1026.
- 18) Bai Z, Li B, Lin S, et al. Development and Validation of CAGIB Score for Evaluating the Prognosis of Cirrhosis with Acute Gastrointestinal Bleeding: A Retrospective Multicenter Study. *Adv Ther* 2019; 36(11): 3211-20.

- 19) Zhao Y, Ren M, Lu G, et al. The Prognosis Analysis of Liver Cirrhosis with Acute Variceal Bleeding and Validation of Current Prognostic Models: A Large Scale Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 7372868.
- 20) European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology* 2010; 53(3): 397-417.
- 21) Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; 60(2): 715-35.
- 22) Elwir S, Lake J. Current Status of Liver Allocation in the United States. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016 Mar;12(3):166-70.
- 23) de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Jul;77(1):271.
- 24) de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, Schramm JMA. Burden of Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis in Brazil - the Brazilian Global Burden of Disease Study. *Ann Hepatol*. 2017 November-December.
- 25) Wu, XN., Xue, F., Zhang, N. *et al*. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019. *BMC Public Health* **24**, 363 (2024).
- 26) Bishay K, Tandon P, Fisher S, Yelle D, Carrigan I, Wooller K, Kelly E. Clinical Factors Associated with Mortality in Cirrhotic Patients Presenting with Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020 Jun;3(3):127-134.

- 27) Trifan A, Minea H, Rotaru A, Stanciu C, Stafie R, Stratina E, Zenovia S, Nastasa R, Singeap AM, Girleanu I, Muzica C, Huiban L, Cuciureanu T, Chiriac S, Sfarti C, Cojocariu C. Predictive Factors for the Prognosis of Alcoholic Liver Cirrhosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Dec 16;58(12):1859.
- 28) Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, Jachs M, Bauer DJM, Balcar L, Paternostro R, Schwabl P, Semmler G, Scheiner B, Staettermayer AF, Trauner M, Mandorfer M, Reiberger T. Alcohol Abstinence Improves Prognosis Across All Stages of Portal Hypertension in Alcohol-Related Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;21(9):2308-2317.e7.
- 29) Aluizio CLS, Montes CG, Reis GFSR, Nagasako CK. Risk stratification in acute variceal bleeding: Far from an ideal score. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Jun 28;76:e2921. doi: 10.6061/clinics/2021/e2921. PMID: 34190855; PMCID: PMC8221560.
- 30) Al-Freah MA, Gera A, Martini S, McPhail MJ, Devlin J, Harrison PM, Shawcross D, Abeles RD, Taylor NJ, Auzinger G, Bernal W, Heneghan MA, Wendon JA. Comparison of scoring systems and outcome of patients admitted to a liver intensive care unit of a tertiary referral centre with severe variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jun;39(11):1286-300.
- 31) O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):34-43.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.070. Epub 2019 Apr 12.
- 32) Van den broecke, A., Van Coile, L., Decruyenaere, A. *et al.* Epidemiologia, causas, evolução e desfecho em uma coorte unicêntrica de 1.116 pacientes gravemente enfermos com hepatite hipóxica. *Ana. Terapia Intensiva* **8**, 15 (2018).
- 33) Kok B, Abraldes JG. Child-Pugh Classification: Time to Abandon? *Semin Liver Dis*. 2019 Feb;39(1):96-103. doi: 10.1055/s-0038-1676805. Epub 2019 Jan 11.

- 34) Mertens A, Essing T, Kunstein A, Weigel C, Bode J, Roderburg C, Luedde T, Kandler J, Loosen SH. Acute Variceal Hemorrhage in Germany-A Nationwide Study of 65,357 Hospitalized Cases: Variceal Hemorrhage in Germany. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Oct 24; 2024: 5453294.
- 35) Mertens A, Essing T, Kunstein A, Weigel C, Bode J, Roderburg C, Luedde T, Kandler J, Loosen SH. Acute Variceal Hemorrhage in Germany-A Nationwide Study of 65,357 Hospitalized Cases: Variceal Hemorrhage in Germany. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Oct 24; 2024: 5453294. doi: 10.1155/2024/5453294. PMID: 39483247; PMCID: PMC11527532.
- 36) Tsai SC, Lin CH, Chu CJ, Lo HY, Ng CJ, Hsu CC, Chen SY. Machine Learning Models for Predicting Mortality in Patients with Cirrhosis and Acute Upper Gastrointestinal Bleeding at an Emergency Department: A Retrospective Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Aug 30;14(17):1919. doi: 10.3390/diagnostics14171919. PMID: 39272704; PMCID: PMC11394157.
- 37) Edelson J, Basso JE, Rockey DC. Updated strategies in the management of acute variceal haemorrhage. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021 May 1;37(3):167-172. doi: 10.1097/MOG.0000000000000723
- 38) Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, Garcia-Pagán JC, Bosch J; Variceal Bleeding Study Group. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016 Jun;63(6):1957-67.
- 39) Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1211801. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Jun 13;368(24):2341. PMID: 23281973.

40) Yaru H, Mei Z, Kaixin L, Ruyue C, Mingshu L. Predictive factors for re-bleeding of esophageal varices in hospitalized patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022 Feb 28;68(2):183-188. doi: 10.14715/cmb/2022.68.2.26. PMID: 35869713.

41) Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, Hernández-Gea V, Pitarch C, Garcia E, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, Silva-Junior G, Martinez J, Genescà J, Bureau C, Llop E, Laleman W, Palazon JM, Castellote J, Rodrigues S, Glud L, Ferreira CN, Barcelo R, Cañete N, Rodríguez M, Ferlitsch A, Mundi JL, Gronbaek H, Hernández-Guerra M, Sassatelli R, Dell'Era A, Senzolo M, Abraldes JG, Romero-Gómez M, Zipprich A, Casas M, Masnou H, Primignani M, Weiss E, Catalina MV, Erasmus HP, Uschner FE, Schulz M, Brol MJ, Praktiknjo M, Chang J, Krag A, Nevens F, Calleja JL, Robic MA, Conejo I, Albillos A, Rudler M, Alvarado E, Guardascione MA, Tantau M, Bosch J, Torres F, Pavesi M, Garcia-Pagán JC, Jansen C, Bañares R; International Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1082-1091. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.024. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32339602.

42) Sasso R, Lauzon S, Rockey DC. Cirrhotic Patients on Mechanical Ventilation Have a Low Rate of Successful Extubation and Survival. *Dig Dis Sci*. 2020 Dec;65(12):3744-3752. doi: 10.1007/s10620-020-06051-6. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31960201; PMCID: PMC8800450.

43) Ismaeil T, Almutairi J, Alshaikh R, Althobaiti Z, Ismaeil Y, Othman F. Survival of mechanically ventilated patients admitted to intensive care units. Results from a tertiary care center between 2016-2018. *Saudi Med J*. 2019 Aug;40(8):781-788. doi: 10.15537/smj.2019.8.24447. PMID: 31423514; PMCID: PMC6718855.

44) Weil D, Levesque E, McPhail M, Cavallazzi R, Theocharidou E, Cholongitas E, Galbois A, Pan HC, Karvellas CJ, Sauneuf B, Robert R, Fichet J, Piton G, Thevenot T, Capellier G, Di Martino V; METAREACIR Group. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017

Dec;7(1):33. doi: 10.1186/s13613-017-0249-6. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28321803;
PMCID: PMC5359266.

10. Anexos

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Hemorragia digestiva alta na cirrose: estudo prospectivo sobre fatores associados a mortalidade

Pesquisador: Fernando Gomes Romeiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 39071920.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.306.936

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda com a finalidade de alteração de título do projeto de pesquisa.

As informações descritas nos campos 'Apresentação do Projeto', 'Objetivo da Pesquisa' e 'Avaliação dos Riscos e Benefícios' foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 04/12/2024.

Introdução (breve):

A cirrose hepática pode levar a complicações graves, incluindo a hemorragia digestiva, a ascite, a encefalopatia hepática (HE), a síndrome hepatorenal e o carcinoma hepatocelular (HCC). Hemorragia digestiva aguda (AGIB) é uma emergência caracterizada por hematêmese, melena ou hematoquezia. As causas incluem úlceras, varizes rotas, gastrite hemorrágica e câncer gástrico^{5,6}. Atualmente, as opções de tratamento de AGIB incluem principalmente transfusão, medicamentos e endoscopia. Em 2019 foi criado um escore específico para medir o risco de óbito por AUGIB na cirrose, denominado CAGIB, que já foi validado localmente pelos pesquisadores que o criaram.

Hipótese:

A hipótese deste estudo é que o escore CAGIB é melhor que os outros escores de mortalidade

Continuação do Parecer: 7.306.936

na cirrose quando são avaliados pacientes com cirrose que tenham hemorragia digestiva aguda.

Metodologia:

Escore CAGIB= Diabetes (sim=1, não=0) × 1.040 + HCC (sim=1, não=0) × 0.974 + TBIL (μmol/L) × 0.005 + ALB (g/L) × 0.091 + ALT (U/L) × 0.001 + Scr (μmol/L) × 0.012 - 3.964
Escore MELD= 3.8 × ln [TBIL (mg/dl)] + 11.2 × ln [INR] + 9.6 × ln [Scr (mg/dl)] + 6.43

Critério de Inclusão:

1) Cirrose hepática; 2) Hemorragia digestiva aguda manifestada por hematêmese, melena e/ou hematoquezia; 3) Idade adulta (>18 anos).

Critério de Exclusão:

1) Serão excluídos os casos em que as variáveis necessárias para o cálculo dos escores (Child-Pugh, MELD e CAGIB) estiverem indisponíveis; 2) Também serão excluídos os casos em que o prognóstico intra-hospitalar não tiver condições de ser avaliado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Comparar o desempenho do CAGIB com os escores Child-Pugh e MELD para avaliar a mortalidade hospitalar de pacientes com cirrose hepática e AGIB em estudo prospectivo, observacional e internacional.

Objetivo secundário:

Avaliação epidemiológica das causas de cirrose e hemorragia digestiva nessa população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os únicos riscos do projeto seriam a exposição acidental de dados dos participantes. Esse risco será reduzido pelo uso de números de registro em vez de dados pessoais, de forma que não seja possível a identificação dos sujeitos de pesquisa.

Benefícios:

Os resultados do estudo serão úteis para melhorar a avaliação do risco em casos de hemorragia digestiva aguda na cirrose.

Continuação do Parecer: 7.306.936

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

E-mail: cep.fmb@unesp.br

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda com a finalidade de alteração de título do projeto de pesquisa.

Carta de justificativa de emenda:

¿Solicitamos a mudança de título do projeto inicialmente intitulado ¿Validação do escore CAGIB para pacientes com cirrose e hemorragia digestiva aguda: Estudo prospectivo, observacional, multicêntrico e internacional¿ para ¿Hemorragia digestiva alta na cirrose: estudo prospectivo sobre fatores associados a

mortalidade¿. A mudança de título se faz necessária porque foi recomendada durante a qualificação de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

E-mail: cep.fmb@unesp.br

doutorado, pois outros preditores foram mais relevantes que o escore CAGIB, portanto, de acordo com a banca que avaliou o trabalho, o título precisa ser modificado para a defesa do doutorado.¿

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2470618_E1.pdf	04/12/2024 15:45:41		Aceito
Outros	Emenda_HDA.pdf	04/12/2024 15:45:01	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_HDA.pdf	04/12/2024 15:42:02	Fernando Gomes Romeiro	Aceito

Continuação do Parecer: 7.306.936

Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	09/10/2020 16:12:37	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe3632020.pdf	09/10/2020 14:51:26	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisa.pdf	09/10/2020 09:22:32	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe3632020.pdf	09/10/2020 09:20:50	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAGIB.pdf	04/10/2020 21:23:39	Fernando Gomes Romeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 18 de Dezembro de 2024

Assinado por:
EMÍLIO CARLOS CURCELLI
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

E-mail: cep.fmb@unesp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação do escore CAGIB para pacientes com cirrose e hemorragia digestiva aguda: Estudo prospectivo, observacional, multicêntrico e internacional

Pesquisador: Fernando Gomes Romeiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39071920.0.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.462.045

Apresentação do Projeto:

O estudo " Validação do escore CAGIB para pacientes com cirrose e hemorragia digestiva aguda: Estudo prospectivo, observacional, multicêntrico e internacional" trata-se de estudo multicêntrico, observacional e intenciona a criação de um novo escore de risco para pacientes com cirrose hepática, que seja melhor que os escores anteriores (Child-Pugh e MELD (Model for End-stage Liver Disease)). Serão somente coletadas informações dessa população de pacientes no prontuário eletrônico.

Metodologia Proposta:

Escore CAGIB= Diabetes (sim=1, não=0) × 1.040 + HCC (sim=1, não=0) × 0.974 + TBIL (mol/L) × 0.005 – ALB (g/L) × 0.091 + ALT (U/L) × 0.001 + Scr (mol/L) × 0.012 - 3.964
 Escore MELD= 3.8 x ln [TBIL (mg/dl)] + 11.2 x ln [INR] + 9.6 x ln [Scr (mg/dl)] + 6.43

Critério de Inclusão:

1) Cirrose hepática;2) Hemorragia digestiva aguda manifestada por hematêmese, melena e/ou hematoquezia;3) Idade adulta (>18 anos).

Critério de Exclusão:

1) Serão excluídos os casos em que as variáveis necessárias para o cálculo dos escores (Child-

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.462.045

Pugh, MELD e CAGIB) estiverem indisponíveis;

2) Também serão excluídos os casos em que o prognóstico intra-hospitalar não tiver condições de ser avaliado.

tamanho da amostra no Brasil: 200 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo é comparar o desempenho de um novo escore, denominado CAGIB, com os escores Child-Pugh e MELD (Model for End-stage Liver Disease), para avaliar a mortalidade hospitalar de pacientes com cirrose hepática e hemorragia digestiva aguda, através de um estudo prospectivo, observacional e internacional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os únicos riscos do projeto seriam a exposição acidental de dados dos participantes. Esse risco será reduzido pelo uso de números de registros em vez de dados pessoais, de forma que não seja possível a identificação dos participantes de pesquisa. Os resultados do estudo serão úteis para melhorar a avaliação do risco em casos de hemorragia digestiva aguda na cirrose.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto em questão tem alta relevância clínica, tendo objetivo da criação de novo instrumento para avaliação risco dos pacientes com cirrose hepática. estudo observacional, que será garantida a privacidade e sigilo dos dados. Proposta é exequível, metodologia clara e factível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos obrigatórios: folha de rosto, anuências institucionais (HCFMB e FMB), projeto de pesquisa e TCLE aos participantes. Não apresenta custo, financiamento próprio. Cronograma de execução: Recrutamento de casos de hemorragia na cirrose de 14/12/2020 a 20/12/2021.

Recomendações:

Apresentar relatório final de atividades após encerramento da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 07/12/2020, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Página 02 de 04

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.462.045

APROVADO.

O Pesquisador deverá seguir a Resolução 466/2012 e demais legislações vigentes para desenvolvimento da pesquisa no Brasil.

O pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1642968.pdf	09/10/2020 16:13:10		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	09/10/2020 16:12:37	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe3632020.pdf	09/10/2020 14:51:26	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisa.pdf	09/10/2020 09:22:32	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	09/10/2020 09:21:09	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe3632020.pdf	09/10/2020 09:20:50	Fernando Gomes Romeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CAGIB.pdf	04/10/2020 21:23:39	Fernando Gomes Romeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não Continuação do Parecer: 4.462.045

BOTUCATU, 14 de Dezembro de 2020

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	Assinado por: SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
UF: SP	Município: BOTUCATU
	(Coordenador(a))
	E-mail: cep@fmb.unesp.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012

Título da pesquisa: Validação do escore CAGIB para mortalidade intra-hospitalar de pacientes com cirrose e hemorragia digestiva aguda: Estudo prospectivo, observacional, multicêntrico e internacional

Investigador da Instituição Local: Dr. Fernando Gomes Romeiro

Autores do estudo internacional: Dr. Xingshun Qi (xingshunqi@126.com), Dr. Zhaohui Bai (bai_zhao_hui@foxmail.com)

Versão: V-CAGIB 1.0

Data: 15 de setembro de 2020

Prezado(a) convidado(a) a participar deste estudo

Através deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você terá conhecimento sobre a doença estudada, o objetivo desta pesquisa, os métodos, os benefícios e os riscos de participar dela. Também através deste documento, você está sendo convidado(a) a participar. Antes de decidir participar ou não, pedimos que leia atentamente este documento. Se tiver alguma dúvida, consulte seu médico. Se você não deseja participar deste estudo, seu tratamento não será modificado ou prejudicado de forma alguma.

Informações sobre a doença

Com base no seu histórico, manifestações clínicas e exames, você foi diagnosticado com hemorragia digestiva aguda. Essa é uma emergência que acomete 25 a 40% dos portadores de cirrose hepática, com mortalidade de até 30% nos casos de cirrose avançada. O escore CAGIB foi desenvolvido e validado para avaliar o risco de pacientes com cirrose hepática e hemorragia digestiva aguda em

2019. Inclui duas variáveis clínicas (diabetes e carcinoma hepatocelular) e quatro variáveis laboratoriais (bilirrubina total, albumina, creatinina, e alanina aminotransferase).

Qual é o objetivo deste estudo?

Comparar o escore CAGIB com outros escores para avaliar a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com cirrose hepática e hemorragia digestiva aguda.

Quantas pessoas vão participar?

Espera-se que cerca de 1000-3000 pacientes sejam inscritos em 23 centros médicos de 10 países ou regiões durante o período de 1 ano.

Como será feito esse estudo?

Os exames e tratamentos de rotina serão realizados de acordo com o protocolo padrão de cada hospital. Nenhuma intervenção adicional será feita. Apenas informações como idade, sexo, histórico médico, manifestações clínicas, exames laboratoriais, exames de imagem, métodos de tratamento e resultados hospitalares serão registrados.

Quais são seus benefícios por participar?

Os resultados deste estudo serão úteis para melhorar a avaliação do risco pela hemorragia digestiva aguda em casos de cirrose.

Quais são os riscos de participar?

Este estudo é apenas observacional, portanto, os participantes não receberão qualquer intervenção adicional e nem terão riscos a mais por participarem.

Posso recusar ou desistir de participar?

Sim, você é totalmente livre para participar ou não deste estudo. A qualquer momento você pode dizer ao seu médico que não deseja participar. Essa decisão não mudará nada em seu tratamento. E se você participou, tem o direito de mudar de ideia e não participar mais deste estudo a qualquer momento e sem qualquer penalidade.

Remuneração

Não será oferecida nenhuma remuneração por participar do estudo, em nenhum dos países participantes.

Confidencialidade

Este estudo segue as regras da Declaração de Helsinque e está sendo submetido ao Comitê de Ética Médica local de cada instituição participante para obter a permissão desse órgão para ser desenvolvido. Este estudo é apenas observacional, portanto, os pacientes não serão submetidos a nenhuma intervenção adicional e os investigadores apenas extrairão os dados relevantes dos prontuários médicos. A identidade dos participantes será mantida em sigilo, de acordo com as leis e regulamentos locais.

Conflitos de interesse

Não há conflitos de interesse neste estudo.

Contatos

Caso tenha dúvidas sobre este estudo, você pode entrar em contato com:Dr.

Fernando Gomes Romeiro (14) 3880-1171

Comitê de Ética em Pesquisa (14) 3880-1609 ou 3880-1608

Autorização

Ao assinar este documento, os pesquisadores serão autorizados a usar ou divulgar suas informações de saúde neste estudo. Sua participação é voluntária e você tem o direito de retirar sua autorização a qualquer momento. Se você retirar sua autorização, continuará recebendo o tratamento e acompanhamento da mesma forma.

Declarações do paciente

Declaro que li este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ou alguém o leu em meu nome. Todas as minhas perguntas relacionadas a este estudo foram respondidas claramente. Compreendo perfeitamente o objetivo, métodos, possíveis benefícios e riscos deste estudo. Sei que tenho o direito de me recusar a participar e de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem qualquer mudança ou prejuízo em meu tratamento. Sei também que minhas informações pessoais serão protegidas. Participo voluntariamente deste estudo e concordo em cooperar com os médicos.

Nome e assinatura:

Data:

Telefone de contato:

Se o paciente não puder assinar este o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devido a algum distúrbio de consciência ou incapacidade de escrever ou ler, seu representante legal autorizado pode assiná-lo.

Nome e assinatura do representante:Data:

Telefone de contato:

Declarações do pesquisador local:

Confirmo que expliquei os direitos do paciente e os possíveis benefícios e riscos deste estudo e respondi a todas as perguntas. Confirmo que o paciente se ofereceu para participar deste estudo.

Nome e assinatura do pesquisador:Data:

ANEXO C - Classificação do European Association for the Study of the Liver

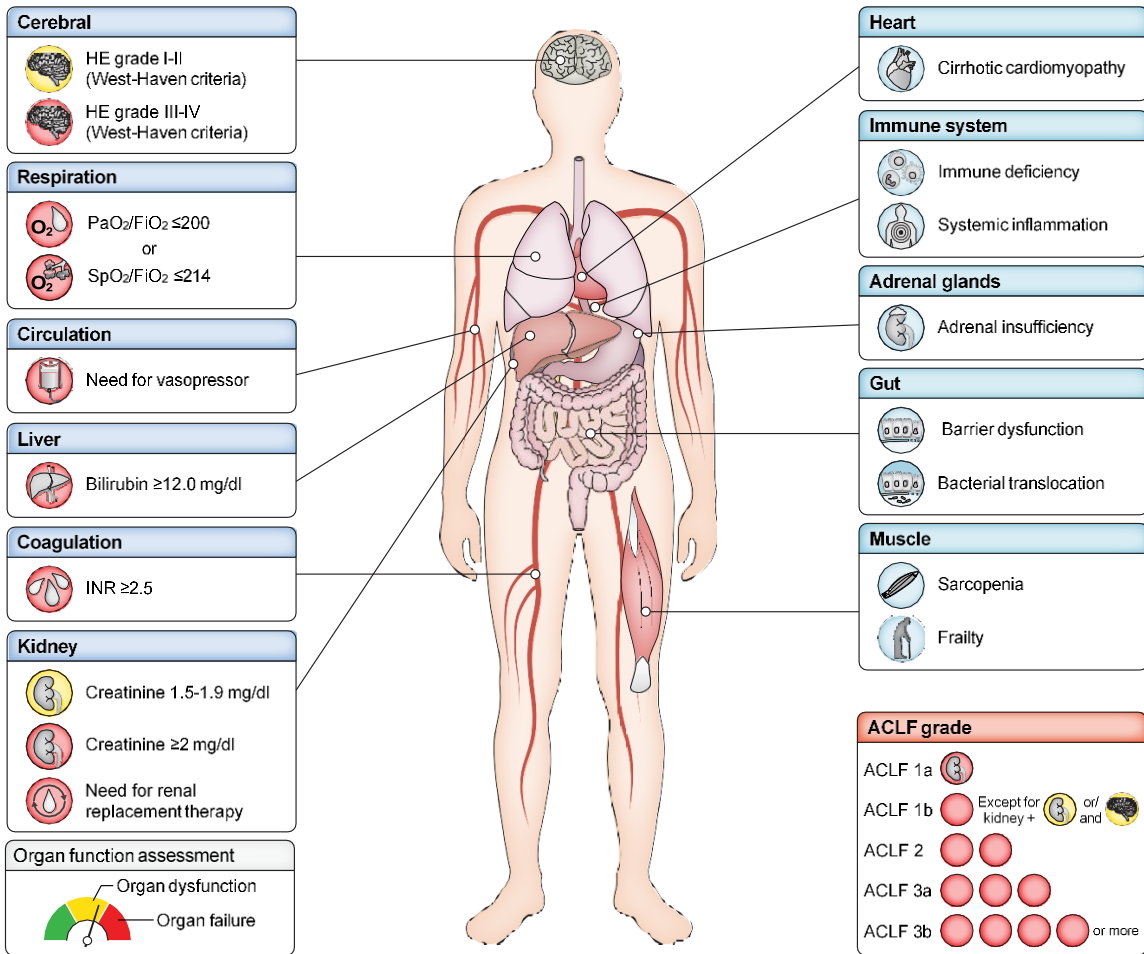


Fig. 2. Organ systems involved in ACLF.^{2,4,15} On the left are shown each of the 6 organ systems explored by CLIF-C OF scoring system; the red color indicates the criteria for organ failure and the orange color indicates criteria for kidney or cerebral dysfunction. Box in the right bottom corner shows the criteria established by the EASL-CLIF Consortium to define the presence of ACLF and its grade. On the right, in light blue, are shown additional organ systems whose function is altered in patients with ACLF.