

*Lígia Yukie Sasaki*

**PREDITORES DE RECIDIVA HEMORRÁGICA OU  
ÓBITO NA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA POR  
ÚLCERA PÉPTICA OU LESÃO AGUDA DA  
MUCOSA GASTRODUODENAL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

**Orientador:** Prof. Dr. *Giovanni Faria Silva*

**Botucatu**

**2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Sasaki, Lígia Yukie.

Preditores de recidiva hemorrágica ou óbito na hemorragia digestiva alta por úlcera péptica ou lesão aguda da mucosa gastroduodenal / Lígia Yukie Sasaki. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientador: Giovanni Faria Silva  
Assunto CAPES: 40105008

1. Úlcera péptica - Complicações e sequelas 2. Estômago - Doenças

CDD 616.333

Palavras chave: Hemorragia digestiva alta; Lesão aguda da mucosa gastroduodenal; Óbito; Recidiva hemorrágica; Úlcera péptica hemorrágica

## *Eu Aprendi...*

*Eu Aprendi...*

*... que a melhor sala de aula do mundo  
está aos pés de uma pessoa mais velha;*

*Eu Aprendi...*

*...que ter uma criança adormecida nos braços  
é um dos momentos mais pacíficos do mundo;*

*Eu Aprendi...*

*...que ser gentil é mais importante do que estar certo;*

*Eu Aprendi...*

*...que nunca se deve negar um presente a uma criança;*

*Eu Aprendi...*

*...que eu sempre posso fazer uma prece por alguém  
quando não tenho a força para ajudá-lo de alguma outra forma;*

*Eu Aprendi...*

*...que não importa quanta seriedade a vida exija de você,  
cada um de nós precisa de um amigo brincalhão para se divertir junto;*

*Eu Aprendi...*

*...que algumas vezes tudo o que precisamos é de uma mão para segurar  
e um coração para nos entender;*

*Eu Aprendi...*

*...que os passeios simples com meu pai em volta do quarteirão  
nas noites de verão quando eu era criança fizeram maravilhas  
por mim quando me tornei adulto;*

*Eu Aprendi...*

*...que deveríamos ser gratos a Deus por não nos dar tudo que lhe pedimos;*

*Eu Aprendi...*

*...que dinheiro não compra "classe";*

*Eu Aprendi...*

*...que são os pequenos acontecimentos diários que tornam a vida espetacular;*

*Eu Aprendi...*

*...que debaixo da "casca grossa" existe uma pessoa que deseja ser apreciada, compreendida e amada;*

*Eu Aprendi...*

*...que Deus não fez tudo num só dia; o que me faz pensar que eu possa?*

*Eu Aprendi...*

*...que ignorar os fatos não os altera;*

*Eu Aprendi...*

*...que quando você planeja se nivelar com alguém, apenas esta permitindo que essa pessoa continue a magoar você;*

*Eu Aprendi...*

*...que é o Amor, e não o tempo, que cura todas as feridas;*

*Eu Aprendi...*

*...que a maneira mais fácil para eu crescer como pessoa é me cercar de gente mais inteligente que eu;*

*Eu Aprendi...*

*...que cada pessoa que a gente conhece deve ser saudada com um sorriso;*

*Eu Aprendi...*

*...que ninguém é perfeito até que você se apaixone por essa pessoa;*

*Eu Aprendi...*

*...que a vida é dura, mas eu sou mais ainda;*

*Eu Aprendi...*

*...que as oportunidades nunca são perdidas;  
alguém vai aproveitar as que você perdeu.*

*Eu Aprendi...*

*...que quando o ancoradouro se torna amargo  
a felicidade vai aportar em outro lugar;*

*Eu Aprendi...*

*...que devemos sempre ter palavras doces e gentis  
pois amanhã talvez tenhamos que engoli-las;*

*Eu Aprendi...*

*...que um sorriso é a maneira mais barata de melhorar sua aparência;*

*Eu Aprendi...*

*...que não posso escolher como me sinto,  
mas posso escolher o que fazer a respeito;*

*Eu Aprendi...*

*...que todos querem viver no topo da montanha,  
mas toda a felicidade e crescimento ocorrem quando você a está escalando;*

*Eu Aprendi...*

*...que só se deve dar conselho em duas ocasiões:  
quando é pedido ou quando é caso de vida ou morte;*

*Eu Aprendi...*

*...que quanto menos tempo tenho mais coisas consigo fazer!*

*William Shakespeare*

Estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade  
de Medicina de Botucatu - UNESP

# **DEDICATÓRIA**

À minha filha NATÁLIA, e a outros que eventualmente possam chegar... Por ter me ensinado que ser mãe é a maior e mais gratificante aventura que podemos viver... e que tudo na vida vale a pena...

Aos meus pais, AKIRA e KIKUE, pelo exemplo de vida e pelos conceitos simples que embasam todo o meu desenvolvimento como pessoa... Os principais responsáveis pela pessoa que sou, por tudo que conquistei até hoje e pelo que conquistarei amanhã...

Aos meus irmãos, amigos e companheiros, TITA, DEKI, YÁ, TOM e VERA que sempre estiveram presentes nas horas certas e incertas e, com certeza, continuarão sempre presentes nas horas certas e incertas...

# **AGRADECIMENTOS**

Primeiro a DEUS, que permitiu que eu estivesse aqui hoje...

Ao Prof. Dr. GIOVANNI FARIA SILVA pelo apoio, pela supervisão e orientação, além de toda a confiança depositada em mim e pelo exemplo de profissional...

Ao Prof. Dr. PEDRO ACHILLES, simplesmente por ser médico, professor e pai, integralmente em todos os momentos e em todos os sentidos...

Ao Prof. Dr. CARLOS ANTONIO CARAMORI, pelos conselhos, pelo apoio integral, pelas conversas sobre a vida e pela amizade...

Ao Prof. Dr. CARLOS ROBERTO VICTORIA, pelos ensinamentos, pela amizade e, sobretudo, pela confiança em meu trabalho como médica.

Ao Prof. Dr. JOSÉ EDUARDO CORRENTE e à Prof. Dr<sup>a</sup> LICIANA SILVEIRA, pelo trabalho e paciência nas análises estatísticas.

Aos meus amigos RODRIGO, FERNANDO, FÁBIO, SUZANA, JALUSA, Dr. PEDRO PADULA, Dr. WELLINGTON, NATÁLIA, MARI, CLARITA, CÁSSIO, FAUSTO e PAULA pela amizade e por todas as brincadeiras que valeram muitas risadas, juntos...

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica, BRUNO, LAURA, RENATO, ALEXANDRE, ELISÂNGELA, e ao querido MARIO, pelo auxílio e respeito...

Ao pessoal do Setor de Endoscopia, TERESA, JU, EDI, GERALDO, FÁTIMA, CLAUDELIZ, FLÁVIA, D. IRENE, FATIMINHA e especialmente à GISELE pelo apoio e amizade...

AOS MEUS FAMILIARES, AMIGOS e COLEGAS por todo o apoio, em todos os momentos...

AOS MEUS PACIENTES, que confiaram no meu trabalho, que são a razão da minha profissão... Simplesmente porque o que nos resta senão ajudar as pessoas?

# ÍNDICE

## **Abreviaturas e Acrônimos**

## **Lista de Figuras**

## **Lista de Tabelas**

<b>Resumo</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	4
<b>Introdução</b> .....	7
1. Definição .....	8
2. Epidemiologia .....	9
3. Etiologia .....	11
3.1 Úlcera Péptica Gastroduodenal .....	11
3.2 Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal .....	12
4. O papel da Endoscopia Digestiva Alta .....	13
5. Preditores de Recidiva Hemorrágica ou Óbito .....	15
<b>Hipóteses</b> .....	18
<b>Objetivos</b> .....	20
<b>Casuística e Métodos</b> .....	22
1. Casuística .....	23
2. Métodos .....	24
<b>Resultados</b> .....	29
1. Características dos Pacientes .....	30
1.1 Características Clínicas .....	33
1.2 Características Bioquímicas .....	37
1.3 Características Endoscópicas .....	37
1.4 Variáveis relacionadas à magnitude do sangramento .....	39
1.5 HDA durante internação hospitalar por outra doença .....	40
1.6 Tratamento Clínico... ..	41

1.7 Tratamento Cirúrgico .....	41
1.8 Recidiva Hemorrágica .....	41
1.9 Óbito .....	43
2. Testes de Associação .....	46
2.1 Recidiva Hemorrágica .....	46
2.2 Óbito .....	56
3. Análise de Regressão Logística.....	66
3.1 Recidiva Hemorrágica .....	67
3.2 Óbito .....	68
3.3 Modelo de Predição de Mortalidade .....	69
4. Análise de Sobrevida .....	71
4.1 Teste de Log Rank .....	71
4.2 Análise de Regressão de COX .....	72
<b>Discussão</b> .....	74
<b>Conclusões</b> .....	87
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	89
<b>Anexos</b> .....	99
1. Anexo 1. Classificação de Forrest modificada .....	100
2. Anexo 2. Escore de Rockall .....	100
3. Anexo 3. Ficha Padrão para Hemorragia Digestiva Alta .....	101
4. Anexo 4 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu .....	102

# **ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS**

**AAS:** ácido acetil salicílico  
**AINES:** anti-inflamatórios não esteroides  
**bpm:** batimentos por minuto  
**DM:** *Diabetes Mellitus*  
**EDA:** endoscopia digestiva alta  
**FC:** frequência cardíaca  
**HAS:** hipertensão arterial sistêmica  
**HDA:** hemorragia digestiva alta  
**Hb:** hemoglobina  
**Ht:** hematócrito  
**IC:** intervalo de confiança  
**IH:** insuficiência hepática  
**IRA:** insuficiência renal aguda  
**LAMGD:** lesão aguda da mucosa gastroduodenal  
**mg/d:** miligrama por dia  
**mg/dl:** miligrama por decilitro  
**mm Hg:** milímetros de mercúrio  
**OR:** Odds Ratio  
**PA:** pressão arterial  
**PAD:** pressão arterial diastólica  
**PAS:** pressão arterial sistólica  
**PVC:** pressão venosa central  
**UPD:** úlcera péptica duodenal  
**UPG:** úlcera péptica gástrica  
**UPGD:** úlcera péptica gastroduodenal  
**UTI:** Unidade de Terapia Intensiva  
**RR:** Razão de Risco  
 $\chi^2$  : Teste do Qui Quadrado

# **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b>	Distribuição dos pacientes de acordo com a etiologia da HDA (n = 362) .....	30
<b>Figura 2.</b>	Diagrama dos pacientes com HDA não varicosa e seleção dos pacientes para o estudo.....	31
<b>Figura 3.</b>	Distribuição dos pacientes de acordo com a etiologia da HDA (n = 255).....	33
<b>Figura 4.</b>	Distribuição dos pacientes com LAMGD e UPGD de acordo com a idade categorizada em anos (n = 255) .....	34
<b>Figura 5.</b>	Distribuição dos pacientes com LAMGD e UPGD de acordo com o uso de medicações de risco para HDA .....	35
<b>Figura 6.</b>	Distribuição dos usuários de AINES de acordo com a etiologia da HDA e a idade categorizada .....	36
<b>Figura 7.</b>	Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de comorbidades .....	37
<b>Figura 8.</b>	Distribuição dos pacientes com Úlcera Péptica Gástrica (UPG) ou Duodenal (UPD) conforme a Classificação de Forrest (n=198) .....	38
<b>Figura 9.</b>	Distribuição dos pacientes com LAMGD e UPGD de acordo com a necessidade de transfusão sanguínea.....	40
<b>Figura 10.</b>	Distribuição dos pacientes com LAMGD e UPGD de acordo com os índices de recidiva hemorrágica .....	42
<b>Figura 11.</b>	Distribuição dos pacientes com LAMGD e UPGD de acordo com a evolução para óbito .....	44
<b>Figura 12.</b>	Distribuição dos pacientes com HDA por UPGD de acordo com a presença de hipovolemia à admissão e índices de recidiva hemorrágica .....	51
<b>Figura 13.</b>	Distribuição dos pacientes com HDA por UPGD de acordo com a classificação de Forrest e os índices de recidiva hemorrágica .....	53
<b>Figura 14.</b>	Variáveis associadas ao óbito na LAMGD .....	65
<b>Figura 15.</b>	Variáveis associadas à recidiva hemorrágica e óbito na HDA por UPGD .....	66
<b>Figura 16.</b>	Curva de Sobrevida para UPGD e LAMGD .....	71

# **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b>	Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com HDA por Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal (LAMGD) ou Úlcera Péptica (UPGD) e testes de comparação entre os grupos .....	32
<b>Tabela 2.</b>	Distribuição dos pacientes que faziam uso de AINES de acordo com a idade categorizada na LAMGD e UPGD .....	35
<b>Tabela 3.</b>	Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com HDA por UPGD que apresentaram recidiva hemorrágica em relação ao grupo total com UPGD .....	43
<b>Tabela 4.</b>	Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com HDA por LAMGD ou UPGD que evoluíram para óbito em relação aos grupos .....	45
<b>Tabela 5.</b>	Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o gênero dos pacientes com Hemorragia Digestiva Alta por LAMGD ou UPGD .....	46
<b>Tabela 6.</b>	Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a idade categorizada em anos nos grupos com HDA por LAMGD ou UPGD .....	46
<b>Tabela 7.</b>	Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a idade categorizada associada ao uso de AINES na HDA por LAMGD ou UPGD .....	47
<b>Tabela 8.</b>	Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a idade categorizada associada ao uso de AINES na HDA por LAMGD ou UPGD .....	48
<b>Tabela 9.</b>	Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o uso de AINES nos grupos com HDA por LAMGD ou UPGD .....	48
<b>Tabela 10.</b>	Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a presença de comorbidades nos grupos com HDA por LAMGD ou UPGD .....	49
<b>Tabela 11.</b>	Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e os níveis de hematócrito (Ht) $\leq 30\%$ nas primeiras 24 horas da admissão e a causa da HDA .....	49
<b>Tabela 12.</b>	Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e os níveis de hemoglobina (Hb) menores ou iguais a 8g/dl e a causa da HDA .....	50
<b>Tabela 13.</b>	Análise de associação entre a recidiva hemorrágica e a presença de hipovolemia na admissão na HDA por LAMGD ou UPGD .....	50
<b>Tabela 14.</b>	Análise de associação entre a recidiva hemorrágica e a necessidade de transfusão sanguínea categorizada em número de bolsas e a causa da HDA .....	52
<b>Tabela 15.</b>	Análise de associação entre a recidiva hemorrágica e a necessidade de hemostasia endoscópica da lesão ulcerada .....	52
<b>Tabela 16.</b>	Análise de associação entre a recidiva hemorrágica e a classificação de Forrest nos pacientes com HDA por UPGD .....	53

<b>Tabela 17.</b> Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o tempo de internação categorizado em dias na HDA por LAMGD ou UPGD ..	54
<b>Tabela 18.</b> Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o desenvolvimento de HDA durante internação hospitalar por outra doença .....	54
<b>Tabela 19.</b> Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o desenvolvimento de HDA por LAMGD ou UPGD durante internação hospitalar em UTI .....	55
<b>Tabela 20.</b> Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a necessidade de tratamento cirúrgico na HDA por LAMGD ou UPGD .....	55
<b>Tabela 21.</b> Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a pontuação de acordo com o Escore de Rockall categorizado na HDA por LAMGD ou UPGD .....	56
<b>Tabela 22.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e o gênero dos pacientes na HDA por LAMGD ou UPGD .....	56
<b>Tabela 23.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a idade categorizada em anos na HDA por LAMGD ou UPGD .....	57
<b>Tabela 24.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a idade categorizada associada ao uso ou não uso de AINES nos pacientes na HDA por LAMGD ou UPGD .....	57
<b>Tabela 25.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a idade categorizada associada ao uso de AINES na LAMGD ou UPGD .....	58
<b>Tabela 26.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e o uso de AINES na HDA por LAMGD ou UPGD .....	58
<b>Tabela 27.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a presença de comorbidades na HDA por LAMGD ou UPGD .....	59
<b>Tabela 28.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a presença de hipovolemia na admissão na HDA por LAMGD ou UPGD .....	59
<b>Tabela 29.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito a presença de hematócrito (Ht) $\leq 30\%$ nas primeiras 24 horas da admissão na HDA por LAMGD ou UPGD .....	60
<b>Tabela 30.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a presença de níveis de hemoglobina (Hb) menores ou iguais a 8g/dl nas primeiras 24 horas da admissão e a causa da HDA .....	60
<b>Tabela 31.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a necessidade de transfusão sanguínea categorizada em número de bolsas na HDA por LAMGD ou UPGD .....	61
<b>Tabela 32.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a necessidade de hemostasia endoscópica da lesão ulcerada na HDA por UPGD .....	61

<b>Tabela 33.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a classificação de Forrest das lesões ulceradas .....	62
<b>Tabela 34.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e o tempo de internação categorizado em número de dias na HDA por LAMGD ou UPGD .....	62
<b>Tabela 35.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e o desenvolvimento de HDA por LAMGD ou UPGD durante internação hospitalar por outra doença .....	63
<b>Tabela 36.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e o desenvolvimento da HDA por LAMGD ou UPGD durante internação hospitalar em UTI .....	63
<b>Tabela 37.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a necessidade de tratamento cirúrgico na HDA por LAMGD ou UPGD .....	64
<b>Tabela 38.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a presença de recidiva hemorrágica na HDA por LAMGD ou UPGD .....	64
<b>Tabela 39.</b> Análise da associação entre a evolução para o óbito e a pontuação de acordo com o Escore de Rockall na HDA por LAMGD ou UPGD .....	65
<b>Tabela 40.</b> Análise de Regressão Logística Múltipla para Recidiva Hemorrágica na HDA por LAMGD .....	68
<b>Tabela 41.</b> Análise de Regressão Logística Múltipla para Recidiva Hemorrágica na HDA por UPGD .....	68
<b>Tabela 42.</b> Análise de Regressão Logística Múltipla para Óbito na HDA por LAMGD .....	69
<b>Tabela 43.</b> Análise de Regressão Logística Múltipla para Óbito na HDA por UPGD .....	69
<b>Tabela 44.</b> Probabilidade de óbito na HDA por UPGD de acordo com a idade e recidiva hemorrágica .....	70
<b>Tabela 45.</b> Análise de Regressão de Cox para HDA por LAMGD e UPGD .....	73

## **RESUMO**

**Introdução:** A Hemorragia Digestiva Alta (HDA) é uma das desordens digestivas mais comumente diagnosticadas no mundo. As principais causas são a úlcera péptica gastroduodenal (UPGD) e a lesão aguda da mucosa gastroduodenal (LAMGD). Apesar dos avanços tecnológicos ocorridos nas últimas décadas, não se observou um declínio das taxas de mortalidade, que variam entre 11% e 33%. Esforços consideráveis têm sido realizados para a identificação precoce dos preditores de mau prognóstico, possibilitando à equipe médica a identificação dos grupos de alto risco e, com isso, uma intervenção mais agressiva e precoce.

**Objetivos:** análise comparativa dos preditores de recidiva hemorrágica ou óbito nos pacientes com HDA por UPGD ou LAMGD e análise de sobrevida dos grupos.

**Métodos:** análise retrospectiva dos pacientes adultos com HDA por UPGD ou LAMGD submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) no período de jan/01 a dez/04 no HC da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Critérios de inclusão: pacientes com HDA por UPGD ou LAMGD submetidos à EDA. Critérios de Exclusão: HDA de outra etiologia. Análise estatística: testes de associação (Qui-Quadrado e teste exato de Fisher), testes de comparação entre os grupos, regressão logística múltipla, teste de Log Rank e regressão de Cox.

**Resultados:** 255 casos de HDA, sendo 57 por LAMGD e 198 por UPGD. Os grupos foram homogêneos com relação à idade, gênero, uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), presença de comorbidades, níveis de hematócrito e hemoglobina e índices de recidiva hemorrágica e óbito. No grupo com LAMGD, a idade média foi 60,4 anos ( $\pm 18,7$ ) e 64% dos doentes eram homens. O uso de AINES foi relatado por 46% dos doentes e 58% apresentavam comorbidades. Recidiva hemorrágica ocorreu em 3,5% dos pacientes e óbito em 10%. O preditor de ressangramento foi a necessidade de grande volume de transfusão sanguínea (OR: 2,03; IC: 1,07-3,83) e os preditores de óbito foram o tempo de internação prolongado (OR: 20,4; IC: 1,50-250) e a necessidade de grande volume de transfusão sanguínea (RR: 1,37; IC: 1,07-1,74). No grupo com HDA por UPGD, a idade média foi 58,5 anos ( $\pm 17,3$ ) e 72% dos doentes eram homens. O uso de AINES foi relatado por 49% dos doentes e 56% apresentavam comorbidades. Recidiva hemorrágica ocorreu em 9,6 % dos pacientes e óbito em 6%. Os preditores de ressangramento foram a necessidade de hemostasia endoscópica

(OR: 4,8; IC: 1,49-15,62) e o tempo de internação prolongado (OR: 28,6; IC: 5,49-142,8). Os preditores de óbito foram a idade avançada (RR: 1,024; IC: 1,005-1,044), a presença de recidiva hemorrágica (RR: 2,96; IC: 1,47-5,95) e o desenvolvimento da HDA durante internação hospitalar em UTI (RR: 3,19; IC: 1,12-9,08). Não houve diferença na probabilidade de sobrevida em ambos os grupos estudados. **Conclusões:** 1) os preditores de recidiva hemorrágica ou óbito são diferentes para os pacientes com HDA por UPGD ou LAMGD. 2) a idade avançada, a presença de recidiva hemorrágica e o desenvolvimento do episódio hemorrágico durante internação hospitalar em UTI são preditores de mortalidade na HDA por UPGD. 3) a necessidade de grande volume de transfusão sanguínea é um preditor de mortalidade na HDA por LAMGD. 4) não houve diferença na probabilidade de sobrevida em ambos os grupos estudados.

**Descritores:** Hemorragia Digestiva Alta. Úlcera Péptica Hemorrágica. Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal. Recidiva Hemorrágica. Óbito.

# **ABSTRACT**

**Background:** The upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is one of the most commonly diagnosed digestive disorders in the world. The main causes are the peptic ulcer disease (PUD) and erosive disease. Despite technological advances occurring in recent decades there was not a decline in mortality rates, ranging between 11% and 33%. Considerable efforts have been made to identify early predictors of poor prognosis, allowing the medical team to identify high risk patients and, thus, a more aggressive and early intervention. **Aims:** Comparative analysis of predictors of rebleeding or death in patients with UGIB by PUD or erosive disease and analysis of survival of groups. **Methods:** Retrospective analysis of adult patients with UGIB by PUD or erosive disease underwent endoscopy from January 2001 to December 2004 in the Botucatu Medical School - UNESP. Inclusion criteria: patients with UGIB by PUD or erosive disease underwent endoscopy. Exclusion Criteria: UGIB by another etiology. Statistical analysis: chi-square and Fisher exact test, tests for comparison between groups, multivariate logistic regression models, Log Rank test and Cox proportional hazards regression. **Results:** 255 cases of UGIB, being 57 by erosive disease and 198 by PUD. The groups were homogeneous with respect to age, gender, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), presence of comorbidities, levels of hematocrit and hemoglobin and rates of rebleeding and death. In the erosive disease group the main age was 60.4 years ( $\pm 18.7$ ) and 64% of patients were men. The use of NSAIDs was reported by 46%, and 58% of patients had comorbidities. Rebleeding occurred in 3.5% of patients and death in 10%. The predictor of rebleeding was the need for large volume of blood transfusion (OR: 2.03, CI: 1.07-3.83) and predictors of death were the time of prolonged hospitalization (OR: 20.4, CI: 1.50-250) and the need for large volume of blood transfusion (HR: 1.37, CI: 1.07-1.74). In the group with UGIB by PUD the main age was 58.5 years ( $\pm 17.3$ ) and 72% of patients were men. The use of NSAIDs was reported by 49%, and 56% of patients had comorbidities. Rebleeding occurred in 9.6% of patients and death in 6%. The predictors of rebleeding were the need for endoscopic therapy (OR: 4.8, CI: 1.49-15.62) and prolonged length of hospitalization (OR: 28.6, CI: 5.49-142.8). The predictors of death were advanced age (HR: 1.024, CI: 1.005-1.04), the presence of rebleeding (HR: 2.96, CI: 1.47-

5.95) and the onset of bleeding while hospitalized for another reason in Intensive Care Unit (HR: 3.19, CI: 1.12-9.08). There was no difference in the probability of survival in both groups. **Conclusions:** 1) the predictors of rebleeding or death are different for patients with UGIB by PUD or erosive disease. 2) advanced age, the presence of rebleeding and the onset of bleeding while hospitalized for another reason in Intensive Care Unit are predictors of mortality in UGIB by PUD. 3) the need for large volume of blood transfusion is a predictor of mortality in UGIB by erosive disease. 4) there isn't difference in the probability of survival in both groups.

**Key words:** upper gastrointestinal bleeding. Peptic ulcer hemorrhage. Erosive disease. Rebleeding. Death.

# **INTRODUÇÃO**

O sangramento do trato gastrointestinal é uma das desordens digestivas mais comumente diagnosticadas no mundo, porém, o manejo preciso desta enfermidade constitui-se num dos maiores desafios para a medicina atual (Lee & Labeye, 2005).

Apesar dos avanços tecnológicos ocorridos nas últimas décadas, não se observa um declínio nas taxas de mortalidade desta entidade, fato este que pode ser explicado pela idade mais avançada dos pacientes como consequência da melhora das condições sócioeconômicas e qualidade de vida da população como um todo e, conseqüentemente, maior número de comorbidades (Barkun et al, 2003), além do uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), atualmente considerados a classe de drogas terapêuticas mais frequentemente associada à automedicação, na maioria das vezes sem a adequada avaliação do real risco-benefício de seu uso (American Society of Health-System Pharmacists; Marco & Boscá, 2003). Os AINES têm sido associados com o desenvolvimento de eventos adversos no trato gastrointestinal (Singh, 1998), variando desde sintomas dispépticos a complicações graves como a hemorragia digestiva alta (Aalykke, 2001).

A identificação precoce dos preditores de mau prognóstico é de suma importância para o manejo do doente. Assim, pacientes considerados de baixo risco apresentam baixas taxas de mortalidade, ao contrário do grupo de alto risco, composto principalmente por idosos com múltiplas comorbidades e usuários de várias classes de medicações, inclusive anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e ácido acetil salicílico (AAS), que apresentam altos índices de recidiva hemorrágica e óbito e merecem uma atenção especial por parte da equipe médica.

## **1. Definição**

A hemorragia digestiva alta (HDA) consiste em todo sangramento originado da boca até o ângulo de Treitz e exteriorizado por hematêmese, melena e/ou hematoquezia acompanhado ou não de alteração hemodinâmica (Gomes et al, 2000; Sakai, 2005).

É responsável por grande parte do sangramento oriundo do trato gastrointestinal, apresentando altas taxas de incidência e mortalidade ao redor de 10% (Longstreth, 1995).

Em razão das diferenças na fisiopatologia, tratamento e prognóstico, a HDA é dividida em duas formas: varicosa e não varicosa. A HDA varicosa é decorrente das lesões secundárias à hipertensão portal, como as varizes esofágicas ou esôfago-gástricas ou a gastropatia hipertensiva portal. A HDA não varicosa constitui-se em todo sangramento originado do trato gastrointestinal alto de diversas etiologias, na maioria doenças erosivas da mucosa gastroduodenal, tendo como principais causas a úlcera péptica e a lesão aguda da mucosa gastroduodenal.

## **2. Epidemiologia**

A HDA de ambas as etiologias, varicosa e não varicosa, é responsável por 350.000 internações por ano nos EUA com custo estimado em 2,5 bilhões de dólares (Gilbert, 1990). Apresenta taxas de hospitalizações de 100:100.000 internações, acomete mais pacientes do sexo masculino na proporção de 2: 1 e sua incidência aumenta com a idade, sendo oito vezes mais frequente na oitava década de vida quando comparado com indivíduos com menos de 40 anos (Longstreth, 1995).

Dados publicados no consenso americano de 2003 (Barkun et al, 2003) relatam 20.000 mortes por ano nos EUA em decorrência da HDA não varicosa com custo anual estimado em 750 milhões de dólares (Jiraneck & Kozarek, 1996). De acordo a “British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee” (2002), a HDA não varicosa apresenta uma incidência de 50 a 150 casos por 100.000 habitantes por ano com aumento da incidência nas áreas de baixo status sócioeconômico. Uma auditoria publicada no Reino Unido em 1995 revelou uma mortalidade de 11% nos pacientes admitidos no hospital devido a episódio hemorrágico e mortalidade de 33% naqueles que desenvolveram o sangramento gastrointestinal enquanto hospitalizados por outras causas (Rockall et al, 1995). A maioria das mortes ocorre em pacientes idosos com múltiplas

comorbidades e são inevitáveis, a despeito dos avanços nos centros de terapia intensiva e avanços da terapêutica endoscópica.

Em outro estudo publicado em 1985, as hemorragias por úlcera péptica gastroduodenal motivaram 47 internações por ano a cada 100.000 habitantes (Kurata & Corboy, 1988). Especula-se que nas regiões em desenvolvimento e com maiores taxas de infecção por *Helicobacter pylori*, a incidência da hemorragia decorrente de lesões ulceradas seja maior (Kurata & Corboy, 1988).

Os custos do tratamento da HDA são relativamente altos promovendo um gasto dispendioso ao sistema de saúde. A dinamização no manejo destes pacientes com a realização do diagnóstico precoce e instituição do tratamento apropriado proporcionam a redução do número de complicações e, conseqüentemente, da estadia hospitalar, fatores indispensáveis para a diminuição dos gastos para com essa população.

Infelizmente, não dispomos de dados sobre incidência e prevalência no Brasil, bem como gastos estimados ao sistema de saúde. Há poucos estudos sobre o impacto da HDA em nosso meio. O maior estudo nacional foi realizado por Patrício e cols (1999), com levantamento de 440 casos de HDA não varicosa no período de abril de 1986 a outubro de 1998. Foram observadas 462 lesões, sendo a mais frequente a úlcera péptica gastroduodenal (90%). Houve predomínio do sexo masculino (74%) e a idade média foi de 57,8 anos. O índice de ressangramento após terapia endoscópica foi de 11,8% e a mortalidade 14%. Não foram estudados os preditores de óbito nesta população.

Outros estudos foram publicados (Fagundes et al, 2000; Gomes et al, 2000; Segal et al, 2000) com índices de recidiva hemorrágica variando de 6 a 10% e taxas de mortalidade de 4 a 9,6%, sendo os dois fatores mais associados ao óbito a presença de recidiva hemorrágica e a necessidade de cirurgia para o controle do episódio hemorrágico.

### 3. Etiologia

As doenças pépticas são a causa mais comum de HDA, sendo responsáveis por aproximadamente 70% dos casos (Skok, 1998). Dentre estas, as causas mais importantes são as úlceras gástrica e duodenal, a lesão aguda da mucosa gastroduodenal e a esofagite erosiva.

#### 3.1 Úlcera Péptica Gastroduodenal – UPGD

A UPGD é a principal causa de HDA. A incidência da hemorragia por úlcera péptica duodenal é aproximadamente duas vezes superior à incidência da úlcera péptica gástrica (Rockey, 2002).

Frente à maior eficácia do tratamento medicamentoso e ao descobrimento e controle dos principais fatores de risco para o surgimento das úlceras, o *Helicobacter pylori* e os anti-inflamatórios não hormonais, deveríamos esperar um declínio na incidência da doença ulcerosa e suas complicações nos últimos anos, porém, as taxas de hospitalização em decorrência da HDA permanecem constantes em níveis de 40 a 60 casos para 100.000 pacientes (Silverstein et al, 1981; Longstreth et al, 1995; Czernichow et al, 2000).

Esse fato pode ser explicado pelo envelhecimento da população mundial, conseqüentemente a um maior número de comorbidades e mais uso de medicações, principalmente os AINES, o ácido acetil salicílico (AAS) e os anticoagulantes que facilitam ou até promovem a hemorragia pela mucosa do trato gastrointestinal. Além dos AINES, a idade é um fator de risco importante para o evento hemorrágico. Rockall et al (1996a) verificaram que uma parcela significativa dos pacientes com HDA (27%) apresentava idade superior a 80 anos, dados confirmados por outro estudo realizado em 1998, que também observou maior mortalidade nesta faixa etária (Chow et al, 1998).

O principal fator que contribui para as altas taxas de HDA verificada nesta população idosa é o uso indiscriminado de AINES e sabe-se que o risco aumenta linearmente com o avançar da idade (Silverstein et al, 2000). O risco de eventos sérios promovidos pelo uso de AINES como as úlceras hemorrágicas é 5,5

vezes maior do que o observado em controles, sendo o risco em jovens 1,5 vezes o controle (Solomon & Gurwitz, 1997). O risco de sangramento aumenta com altas doses de AINES (10,1 vezes) e com o uso concomitante de glucocorticóides (4,4 vezes) e anticoagulantes (12,7 vezes) (Lanza, 1998). Frente à ampla utilização das profilaxias primária e secundária com aspirina e warfarina nas doenças cardiovasculares e cérebro-vasculares, podemos esperar um aumento dos eventos hemorrágicos no futuro. Resultados de dois estudos duplo-cegos e placebos-controlados fornecem importantes dados a respeito do risco de eventos gástricos com o uso da aspirina. O estudo de Kurata & Abbey (1990) incluiu 4524 pacientes que receberam aspirina 500 mg duas vezes ao dia ou placebo por pelo menos três anos e a proporção de pacientes hospitalizados por doença ulcerosa foi de 1,4% no grupo aspirina contra 0,2% no grupo placebo. O estudo de Slattery e cols de 1995 incluiu 2435 pacientes que receberam placebo ou aspirina nas doses de 300 mg ou 1200 mg por dia por período superior a sete anos. As taxas de hospitalização por HDA foram 0,2% para o grupo placebo, 0,9% para o grupo aspirina 300mg e 2,1% para o grupo aspirina 1200mg.

Os autores de uma meta-análise de 24 estudos controlados e randomizados sugerem que um em cada 100 pacientes que fazem uso de AAS por 28 meses em média desenvolve HDA (Derry S & Loke YK, 2000).

### **3.2 Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal – LAMGD**

As erosões da mucosa gastroduodenal são responsáveis por aproximadamente 16% dos casos de HDA (Laine & Weinstein, 1988).

Os achados endoscópicos variam desde petéquias subepiteliais múltiplas a erosões superficiais e, em alguns casos, exulcerações lineares, particularmente no fundo gástrico (Muther et al, 2001). Microscopicamente estas lesões são caracterizadas por perda epitelial focal, necrose de coagulação da mucosa e hemorragia (Lev et al, 1971).

A causa mais comum é a ingestão de anti-inflamatórios; acredita-se que 40 a 60% dos pacientes que fazem uso crônico de AINES desenvolverão erosão da mucosa e 15 a 30% úlcera péptica (Rockey, 2002). Além das lesões

induzidas pelos AINES, outra importante causa de lesão aguda é a injúria da mucosa gástrica relacionada ao stress, que ocorre em pacientes críticos como politraumas graves, grandes queimados, cirurgias de grande porte, doenças clínicas graves como insuficiência respiratória, sepse, insuficiência renal; mas também pode ser observado em qualquer paciente admitido em UTI, o que justifica o uso de regime profilático para estes doentes (Rockey, 2002).

A terapia endoscópica geralmente não apresenta grande utilidade no tratamento da “gastrite hemorrágica” de qualquer etiologia, embora possa ser utilizada nas erosões isoladas que são identificadas como causa do sangramento no momento da endoscopia.

#### **4. O papel da Endoscopia Digestiva Alta**

A Endoscopia Digestiva Alta constitui-se no exame diagnóstico de escolha na Hemorragia Digestiva Alta. Além de ser um exame seguro com baixos índices de mortalidade é altamente específico e apresenta alta sensibilidade, possibilitando a identificação do sítio de sangramento na maioria dos casos. Além da identificação da fonte do sangramento, a endoscopia também tem como objetivo fornecer informações a respeito da lesão sangrante que possibilitam uma avaliação prognóstica do doente e permite a realização da terapia endoscópica.

Desde o advento do fibroscópio na década de 50, a endoscopia difundiu-se e tornou-se o método diagnóstico universalmente aceito para a abordagem dos pacientes com HDA. Curiosamente, a eficiência diagnóstica do exame não resultou na diminuição das taxas de mortalidade, que permanecia na faixa de 6 a 10% (Silverstein et al, 1981), chegando a 40% na HDA por varizes esofágicas (Peterson et al, 1981; Graham & Smith, 1981). Schiller & Cotton em 1978 levantaram uma discussão interessante: “se o diagnóstico mais preciso não leva a uma melhora da conduta, com certeza a conduta deve estar errada”. Os autores referiam-se ao fato de que nenhuma medicação ou recurso clínico tivesse se mostrado eficaz em parar o sangramento digestivo ou evitar sua recidiva. Este foi o estímulo para o desenvolvimento da técnica de hemostasia endoscópica

(Luna et al, 2000). Então, a partir de 1980, a endoscopia terapêutica firmou-se como método terapêutico e ampliou-se ao longo dos anos com o desenvolvimento de novos métodos hemostáticos. Além disso, foram identificados preditores clínicos e endoscópicos associados ao prognóstico do surto hemorrágico. Vários autores identificaram e classificaram as lesões de acordo com seu aspecto endoscópico e relacionaram estes achados com os índices de recidiva hemorrágica (Forrest et al, 1974; Foster et al, 1978; Griffith et al, 1979; Domschke et al, 1983). A classificação mais utilizada atualmente na maioria dos serviços de endoscopia digestiva é a Classificação de Forrest, que leva em consideração o aspecto da base da lesão ulcerada e relaciona com os índices de recidiva hemorrágica. As lesões classificadas como Forrest I apresentam sangramento ativo no momento da endoscopia e apresentam índices de ressangramento de até 90%. As lesões com fundo limpo, classificadas como Forrest III, são as mais frequentemente encontradas e apresentam baixos índices de recidiva hemorrágica, ao redor de 5% (anexo 1).

Embora a literatura cite vários estudos com a identificação das variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas ao risco de ressangramento e óbito em decorrência do surto hemorrágico, as características endoscópicas das lesões são consideradas, nos dias atuais, essenciais para predizer o comportamento das lesões sangrantes. Baseado nestas características endoscópicas, pode-se identificar aqueles pacientes de baixo risco de complicações que não necessitam permanecer internados para o tratamento de sua enfermidade.

O guideline da Sociedade Britânica publicado no ano de 2002 (British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee, 2002) recomenda que os hospitais devam manter uma equipe preparada para o atendimento aos pacientes com HDA, composta por gastroenterologistas clínicos ou cirurgiões inclusive com fácil acesso à EDA. A grande maioria dos pacientes admitidos nos serviços hospitalares por HDA podem ser seguramente submetidos à EDA eletivamente, idealmente na manhã seguinte ao episódio hemorrágico. Uma minoria dos casos necessita da endoscopia de emergência que deve estar disponível ao longo das 24 horas por dia, sete dias por semana. A terapia endoscópica promove a parada do sangramento ativo em grande porcentagem

dos casos diminuindo a necessidade da cirurgia de urgência e, com isso, reduz os índices de complicações e óbito decorrente do episódio hemorrágico.

## **5. Preditores de Recidiva Hemorrágica ou Óbito**

A despeito dos recentes avanços no diagnóstico e tratamento da HDA, alguns princípios permanecem constantes no manejo destes pacientes, sendo o mais importante deles a estabilização das condições hemodinâmicas, seguida da determinação do sítio de sangramento, a parada do sangramento ativo, o tratamento das comorbidades e a prevenção da recidiva hemorrágica.

A recidiva hemorrágica é considerada o fator prognóstico mais importante para mortalidade e ocorre em 10 a 30% dos casos tratados satisfatoriamente (Rockey, 2002). O reconhecimento precoce das lesões de alto risco de ressangramento, a predição da recidiva hemorrágica e o tratamento adequado estão diretamente relacionados com o prognóstico do doente.

Diferentes fatores clínicos e endoscópicos associados com o aumento do risco de ressangramento e mortalidade são descritos na literatura e sistemas de escore de risco têm sido propostos com o objetivo de classificar os pacientes em grupos de alto e baixo risco de óbito. Esses sistemas de escore são utilizados na prática clínica para orientação do melhor tratamento para determinado paciente; sendo assim, pacientes considerados de baixo risco podem submeter-se à endoscopia digestiva alta (EDA) precoce e permanecer internados na enfermaria geral, ao contrário de pacientes de alto risco que necessitam de EDA de urgência e internação em centros de terapia intensiva.

De acordo com o Consenso de HDA de 2003 (Barkun et al, 2003), os preditores para ressangramento são idade maior que 65 anos, choque hipovolêmico, baixo status de saúde, presença de comorbidades, baixo nível de hemoglobina inicial, presença de melena, necessidade de transfusão sanguínea, presença de sangue vermelho vivo na hematêmese, no toque retal ou no aspirado nasogástrico. E os preditores de mortalidade são a idade maior que 60 anos, choque hipovolêmico, baixo status de saúde, presença de comorbidades,

sangramento contínuo ou recorrente, presença de sangue vermelho vivo no toque retal, hematêmese ou no aspirado nasogástrico, episódio de HDA durante internação por outra causa, sepse, elevados índices de ureia, creatinina ou aminotransferases.

Além dos fatores clínicos, foram identificados fatores endoscópicos associados à recidiva hemorrágica e óbito destes pacientes, sendo a Classificação de Forrest (Forrest et al, 1974) a mais utilizada em todo o mundo (anexo 1).

Com relação aos escores prognósticos, o escore de Rockall é um dos mais divulgados mundialmente e inclui os seguintes preditores de mortalidade: idade, presença de choque, presença de comorbidades, diagnóstico endoscópico e estigmas endoscópicos de hemorragia (anexo 2). Esses preditores foram resultados de um estudo multicêntrico epidemiológico conduzido por Rockall e colaboradores em 1996 (Rockall et al, 1996b) envolvendo 4.185 pacientes adultos com HDA e validado em estudos posteriores (Vreeburg et al, 1999; Camellini et al, 2004; Bessa et al, 2006; Church et al, 2006).

Outros sistemas de escores também são citados na literatura, como o “Baylor Bleeding Score” publicado em 1993 por Saeede e cols (1993) que pontua os pacientes de acordo com a idade, número de comorbidades, severidade da doença, local do sangramento e estigmas endoscópicos de sangramento e as “Diretrizes de Hay” para avaliação do paciente no momento da alta hospitalar nos casos de HDA por úlcera péptica gastroduodenal (Hay et al, 1997).

A maioria dos estudos publicados cita preditores de mortalidade na HDA de várias etiologias, alguns até incluem as hemorragias decorrentes da hipertensão portal, ou seja, englobam doenças certamente distintas na sua fisiopatologia e abordagem terapêutica. Nestes estudos, raramente há distinção entre os preditores para óbito na doença ulcerosa, na lesão aguda, na esofagite ou outras causas de sangramento isoladamente. Além disso, o manejo destes pacientes é exatamente o mesmo em todos os serviços de urgência e emergência, desde a abordagem inicial até a alta hospitalar.

Levando-se em consideração que a UPGD é a principal causa de HDA, vários estudos foram realizados especificamente com esta amostra populacional e

alguns preditores de mau prognóstico foram identificados, como a idade avançada, a presença de comorbidades, a presença de recidiva hemorrágica e o tamanho da lesão ulcerada (Chow et al, 1998; Hasselgren et al, 1998; Toki et al, 2008; Chiu et al, 2009).

Contrariamente à UPGD, não encontramos frequentemente estudos com os pacientes com HDA por LAMGD. Considerando que a LAMGD é a segunda causa de HDA não varicosa, seria de suma importância a caracterização desta população além da identificação dos preditores de mau prognóstico nestes pacientes.

A maioria dos serviços de saúde que atende os pacientes com HDA utiliza o mesmo protocolo para todos os doentes, inclusive durante todo o acompanhamento hospitalar, independente da causa da hemorragia. Porém, não sabemos ao certo se a chance de evolução fatal de um doente com úlcera péptica hemorrágica é idêntica ao doente com lesão aguda, ou se apresentam os mesmos preditores de mau prognóstico na admissão ou no seguimento. Esse conhecimento é essencial para orientação de uma melhor abordagem terapêutica com a finalidade de melhorar os índices de sucesso no tratamento instituído.

# **HIPÓTESES**

- os preditores de recidiva hemorrágica ou de óbito são semelhantes para pacientes com Hemorragia Digestiva Alta por Úlcera Péptica ou Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal
- os índices de sobrevida são semelhantes para os pacientes com Hemorragia Digestiva Alta por Úlcera Péptica ou Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal

# **OBJETIVOS**

- análise comparativa dos preditores de recidiva hemorrágica ou óbito nos pacientes com Hemorragia Digestiva Alta por Úlcera Péptica ou Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP
- análise de sobrevida de ambos os grupos

# **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

## 1. Casuística

Realizou-se um estudo retrospectivo de 255 pacientes submetidos à Endoscopia Digestiva Alta (EDA) devido à Hemorragia Digestiva Alta (HDA) por Úlcera Péptica Gastroduodenal (UPGD) ou Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal (LAMGD), no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2004 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Os pacientes foram identificados a partir da ficha padrão de HDA (anexo 3), a qual era preenchida na admissão do paciente no Pronto-Socorro ou no momento da realização da EDA pela equipe da Gastroenterologia Clínica. Devido ao não preenchimento das fichas de todos os casos de HDA, realizou-se busca ativa destes pacientes com a revisão de todos os laudos de endoscopia realizadas no período estudado utilizando-se o arquivo do Setor de Endoscopia do Hospital das Clínicas. Posteriormente os prontuários foram solicitados ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital das Clínicas para comprovação do episódio hemorrágico e coleta de dados.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a causa principal do evento hemorrágico, se Úlcera Péptica ou Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal. O paciente foi classificado como UPGD quando se evidenciou na Endoscopia Digestiva Alta lesão ulcerada gástrica ou duodenal ativa, com ou sem sinais de sangramento ativo ou recente, de aparência benigna. O paciente foi classificado como portador de LAMGD quando foram visualizadas lesões erosivas, sangrantes ou não, na mucosa gástrica ou duodenal.

Os dados foram analisados e coletados a partir da data de admissão no serviço até a data da alta hospitalar ou óbito.

### **Critérios de Inclusão:**

- pacientes que apresentaram HDA por Úlcera Péptica ou Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal evidenciados através da EDA
- idade maior ou igual a 15 anos no momento da HDA

### **Crêterios de Exclusão:**

- neoplasia gástrica evidenciada pelo exame anátomo-patológico das lesões ulceradas
- pacientes com gastrectomia prévia evidenciada no exame endoscópico
- casos duvidosos com rela o   causa do sangramento, se hipertensão portal ou UPGD ou LAMGD

Nenhum paciente foi excluído do estudo por impossibilidade de recupera o de dados do prontuário. Optou-se pela exclusão dos pacientes com gastrectomia prévia devido às diferenças na fisiopatologia da hemorragia digestiva destes pacientes.

O Comitê de  tica em Pesquisa desta Institui o aprovou o estudo e autorizou a não solicita o do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, por se tratar de estudo retrospectivo (processo 71/2007).

## **2. Métodos**

Realizou-se a revisão do prontuário dos pacientes selecionados e coleta de dados de acordo com uma ficha padrão (anexo 3) na qual constavam dados clínicos, bioquímicos, endoscópicos e evolutivos dos pacientes para posterior compara o entre os grupos. Com rela o aos pacientes admitidos inicialmente em outros serviços de saúde e posteriormente encaminhados para o Hospital das Clínicas da FMB, optou-se pela coleta dos dados iniciais do serviço de origem.

### **Variáveis Clínicas**

Foram estudadas as seguintes variáveis: idade (anos), gênero (masculino e feminino), apresenta o clínica (hematêmese, melena ou hematoquezia), uso de medica es (AINES,  cido acetil salicílico/AAS, anticoagulantes ou outras medica es); presença de comorbidades como doença

cardíaca, respiratória, hepática, renal, reumatológica ou neurológica, neoplasias, *Diabetes Mellitus (DM)*, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ou outras;

### **Variáveis Relacionadas à magnitude do sangramento**

Foram estudadas as seguintes variáveis: níveis de pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) na admissão; presença de hipotensão à admissão, níveis de hematócrito (%) e hemoglobina (g/dl), necessidade de transfusão sanguínea mensurado em número de bolsas transfundidas e necessidade de tratamento cirúrgico nos casos refratários ao tratamento clínico e endoscópico.

### **Variáveis Endoscópicas**

O endoscópio utilizado foi o Olympus CV-100 e a endoscopia foi realizada o mais precoce possível, preferencialmente nas primeiras 12 horas da admissão, pela equipe de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas. Um completo exame do esôfago, estômago, primeira e segunda porções do duodeno foi realizado.

As lesões ulceradas foram classificadas de acordo com a Classificação de Forrest (anexo 1). A endoscopia terapêutica com injeção de adrenalina diluída em solução fisiológica ou solução glicosada na proporção de 1:10.000 foi realizada nas lesões classificadas em Forrest I e II.

Nos casos de endoscopia inconclusiva, ou seja, presença de grande coágulo impedindo boa visualização da mucosa ou a identificação da lesão sangrante, a mesma foi repetida dentro de 24 a 48 horas para elucidação diagnóstica.

### **Variáveis Resposta**

As variáveis resposta foram os índices de recidiva hemorrágica e o óbito decorrente do episódio hemorrágico.

Recidiva hemorrágica foi definida como hematêmese de sangue vermelho vivo e/ou melena associada à presença de choque (FC > 100 bpm e PA sistólica < 100 mmHg), queda da PVC > 5 mmHg ou a queda na concentração de hemoglobina > 2,0 g/l dentro de 24 horas do primeiro episódio hemorrágico, desde que este tenha sido previamente controlado (British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee, 2002).

A terapia de escolha para a recidiva hemorrágica foi a hemostasia endoscópica com injeção de substância esclerosante. Pacientes com sangramento não devidamente controlado com a terapia endoscópica foram submetidos ao procedimento cirúrgico.

Óbito decorrente do episódio hemorrágico foi aquele ocorrido dentro de 72 horas do evento agudo, decorrente do sangramento agudo e/ou de suas consequências.

### **Tratamento Clínico**

O tratamento medicamentoso foi iniciado no Pronto-Socorro e mantido até a alta do doente. O tratamento foi prescrito conforme o recomendado por consensos e “guidelines” (British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee, 2002; Barkun et al, 2003) Preferencialmente utilizou-se inibidor da bomba de prótons (omeprazol) em bomba de infusão contínua na dose de 8mg/hora após “bolus” de 80 mg de omeprazol endovenoso. Nos casos submetidos à hemostasia endoscópica, a medicação foi mantida em infusão contínua por mais 48 a 72 horas para posterior transição para apresentação via endovenosa administrada de 12 / 12 horas e, na alta hospitalar, comprimidos via oral. Na falta desta medicação (inibidor de bomba de prótons infusão contínua), optou-se por omeprazol endovenoso na dose de 80 mg/dia dividido em duas tomadas.

## Análise Estatística

As variáveis categóricas foram analisadas através de tabelas de frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram analisadas através de média e desvio padrão.

Para verificar a presença de associação entre as variáveis categóricas e as variáveis resposta foi utilizado o Teste Qui-quadrado ( $X^2$ ). Quando os valores esperados foram menores que cinco, utilizou-se o Teste Exato de Fisher, sendo considerada estatisticamente significativa a associação quando o  $p \leq 0,05$ .

Para comparação entre os grupos em relação ao gênero masculino e feminino, uso ou não de AINES, corticosteroides ou anticoagulantes, apresentação clínica da HDA como presença de hematêmese, melena ou associação hematêmese mais melena, presença de taquicardia na admissão, presença de hipovolemia na admissão, HDA durante internação hospitalar por outra doença, HDA durante internação hospitalar em UTI, necessidade de tratamento cirúrgico e em relação às variáveis resposta recidiva hemorrágica e óbito, foi utilizado o Teste de Proporções para duas amostras.

O teste T foi utilizado para comparação entre os grupos para as variáveis com distribuição normal: idade (anos), PAS (mmHg), PAD (mmHg), FC (bpm), hematócrito (%), hemoglobina (g/dl).

O teste não paramétrico de Wilcoxon foi utilizado para comparação entre os grupos para a variável número de bolsas transfundidas, com distribuição não normal.

Realizou-se a análise de regressão logística múltipla para análise das variáveis que poderiam influenciar a recidiva hemorrágica e o óbito. As variáveis resposta foram os índices de recidiva hemorragia e o óbito e as variáveis independentes foram as variáveis clínicas e endoscópicas descritas anteriormente. O modelo final foi definido pelo método Stepwise. Para o ajuste do modelo final, todas as variáveis foram testadas no modelo, incluídas e retiradas de acordo com o valor do p e com o valor biológico para avaliação de sua associação com a variável resposta de interesse e ajuste do modelo.

A análise de Sobrevida foi realizada através do teste de Log Rank, na qual o evento inicial foi o episódio hemorrágico e o “end-point” foi considerado o último contato com o paciente (última consulta ou última visita ao hospital), ou o óbito ocorrido no próprio Hospital das Clínicas ou em outras cidades, o qual foi pesquisado através do banco de dados do Setor de Vigilância Epidemiológica da DIR XI - Botucatu até o mês de dezembro de 2006.

As variáveis pesquisadas como variáveis independentes associados ao óbito foram analisadas através da análise de regressão de Cox.

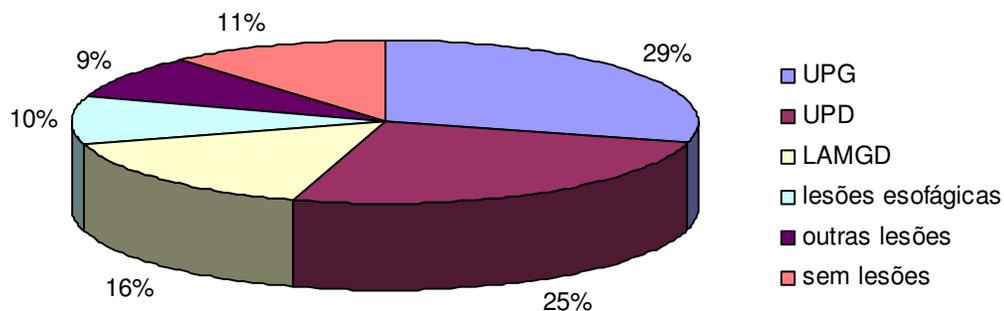
Para a análise estatística, foi utilizado o programa SAS para Windows versão 9.1.3.

Foi adotado o nível de significância de 5%.

# **RESULTADOS**

## 1. Características dos pacientes

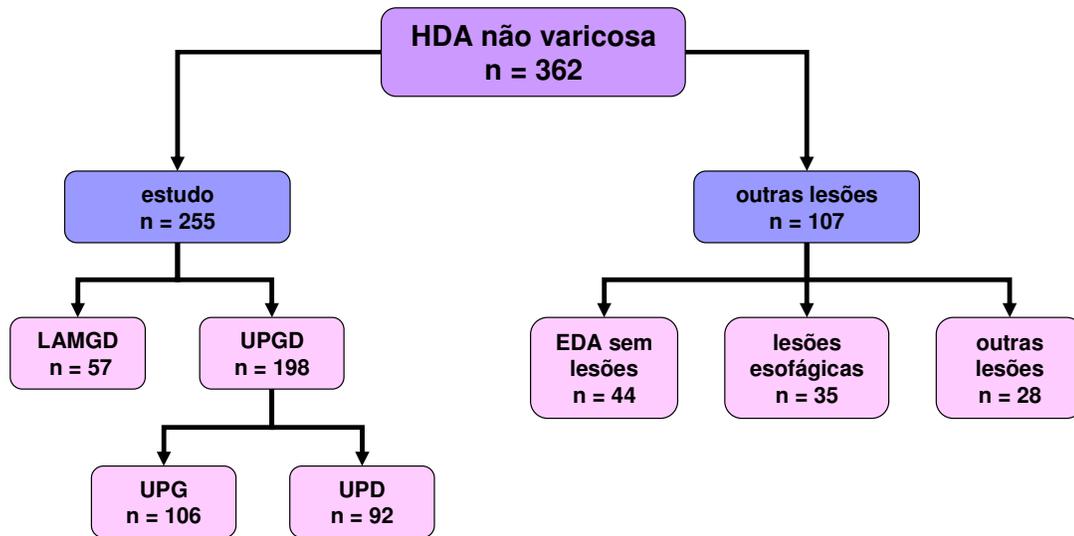
No período de 2001 a 2004, foram observados 362 pacientes submetidos à EDA por HDA. Com relação à etiologia da HDA, observa-se que a maioria das lesões correspondeu às lesões pépticas como a úlcera péptica gástrica (UPG, n = 106) ou duodenal (UPD, n = 92) ou a lesão aguda da mucosa gastroduodenal (LAMGD, n = 57) (figura 1). Também foram observadas lesões esofágicas como a esofagite erosiva (n = 24), as úlceras esofágicas (n = 10) e a neoplasia de esôfago (n = 1). Outras lesões corresponderam às úlceras jejunais (n = 6), lesões de Cameron (n = 5), lacerações de Mallory Weiss (n = 4), adenocarcinoma gástrico (n = 4), hemorragia de boca anastomótica nos pacientes gastrectomizados (n = 3), angiodisplasia gástrica (n = 2), lesão de Dieulafoy (n = 2), ectasia vascular antral (GAVE, n = 1) e púrpura de Henoch-Schonlein (n = 1). Em 11% dos casos, não foram evidenciadas lesões responsáveis pela hemorragia.



**Figura 1.** Distribuição dos pacientes de acordo com a etiologia da HDA (n=362). Outras lesões = neoplasia gástrica, úlcera jejunal nos pacientes gastrectomizados, hemorragia de boca anastomótica, lesões de Cameron, Mallory Weiss, angiodisplasia gástrica, Dieulafoy, ectasia vascular antral (GAVE), púrpura de Henoch-Schonlein.

Dentre os 362 casos de HDA no período estudado, foram identificados 255 (70,4%) casos de lesões pépticas como a Úlcera Péptica Gástrica

ou Duodenal (UPGD) ou a Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal (LAMGD), que totalizaram a casuística do presente estudo (figura 2).



**Figura 2.** Diagrama dos pacientes com HDA não varicosa e seleção dos pacientes para o estudo.

Realizou-se teste de comparação para verificar se os grupos eram homogêneos com relação a algumas variáveis clínicas e bioquímicas. As variáveis testadas foram a idade, gênero, uso de medicações potencialmente agressivas à mucosa gastroduodenal, presença de comorbidades, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca e níveis de hematócrito e hemoglobina, número de bolsas sanguíneas transfundidas, HDA durante internação hospitalar por outra doença, HDA durante internação hospitalar em UTI e presença de recidiva hemorrágica ou óbito decorrente do evento hemorrágico. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas na comparação entre os grupos, exceto no aparecimento da hemorragia digestiva no curso de uma internação hospitalar por outra doença, tanto na enfermaria comum como na unidade de terapia intensiva (tabela 1).

**Tabela 1.** Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com HDA por Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal (LAMGD) ou Úlcera Péptica (UPGD) e testes de comparação entre os grupos.

Variáveis	LAMGD (n=57)	UPGD (n=198)	p-valor
idade (anos) (DP)	60,4 ± 18,7	58,5 ± 17,3	0,47 <sup>2</sup>
sexo masculino, n° (%)	37 (64)	143 (72)	0,28 <sup>1</sup>
clínica, n° (%)			
• hematótese	33 (57,8)	126 (63,6)	0,53 <sup>1</sup>
• melena	47 (82,4)	161 (81,3)	0,99 <sup>1</sup>
• hematótese + melena	23 (40,3)	89 (44,9)	0,64 <sup>1</sup>
medicações, n° (%)			
• AINES	26 (45,6)	97 (48,9)	0,65 <sup>1</sup>
• corticosteroides	1 (1,7)	5 (2,5)	1,00 <sup>1</sup>
• anticoagulantes	5 (8,7)	5 (2,5)	1,00 <sup>1</sup>
comorbidades, n° (%)			
• nenhuma	24 (42,1)	87 (43,9)	0,92 <sup>1</sup>
• cardíacas	6 (10,5)	25 (12,6)	0,84 <sup>1</sup>
• HAS, DM controladas	24 (42,1)	75 (37,8)	0,67 <sup>1</sup>
• IRA, neoplasia	3 (5,2)	11 (5,5)	1,00 <sup>1</sup>
PAS média mmHg (DP)	11,7 ± 3,2	11,5 ± 2,4	0,62 <sup>2</sup>
PAD média mmHg (DP)	6,9 ± 1,9	7,1 ± 1,4	0,54 <sup>2</sup>
FC média bpm (DP)	91,8 ± 17,2	92,0 ± 14,6	0,93 <sup>2</sup>
taquicardia (FC ≥ 100 bpm), n° (%)	20 (35)	71 (35,8)	1,00 <sup>1</sup>
hipovolemia na admissão, n° (%)	7 (12,2)	21 (10,6)	0,91 <sup>1</sup>
hematócrito % (DP)	28,1 ± 8,2	27,7 ± 7,9	0,72 <sup>2</sup>
hemoglobina g/dl (DP)	9,4 ± 2,9	9,2 ± 2,5	0,68 <sup>2</sup>
média n° bolsas transfundidas (DP)	1,30 ± 1,84	1,14 ± 1,47	0,77 <sup>3</sup>
internados outras causas, n° (%)	16 (28,0)	24 (12,2)	0,003 <sup>1</sup>
internação em UTI, n° (%)	7 (12,28)	7 (3,53)	0,01 <sup>1</sup>
cirurgia, n° (%)	0	5 (2,5)	0,50 <sup>1</sup>
recidiva hemorrágica, n° (%)	2 (3,5)	19 (9,6)	0,14 <sup>1</sup>
óbito, n° (%)	6 (10,5)	12 (6,0)	0,24 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Teste de Proporções para duas amostras para comparação entre os grupos;

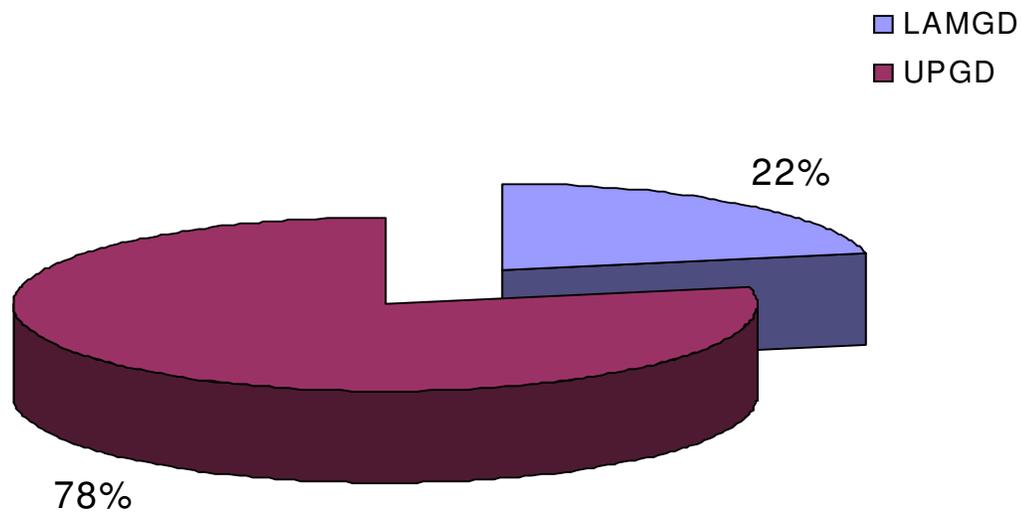
<sup>2</sup> Teste t para comparação entre os grupos;

<sup>3</sup>Teste de Wilcoxon para comparação entre os grupos; apresentados em média e desvio padrão.

AINES = anti-inflamatórios não esteroides, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = *Diabetes Mellitus*, IRA = insuficiência renal aguda, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca, UTI = Unidade de Terapia Intensiva

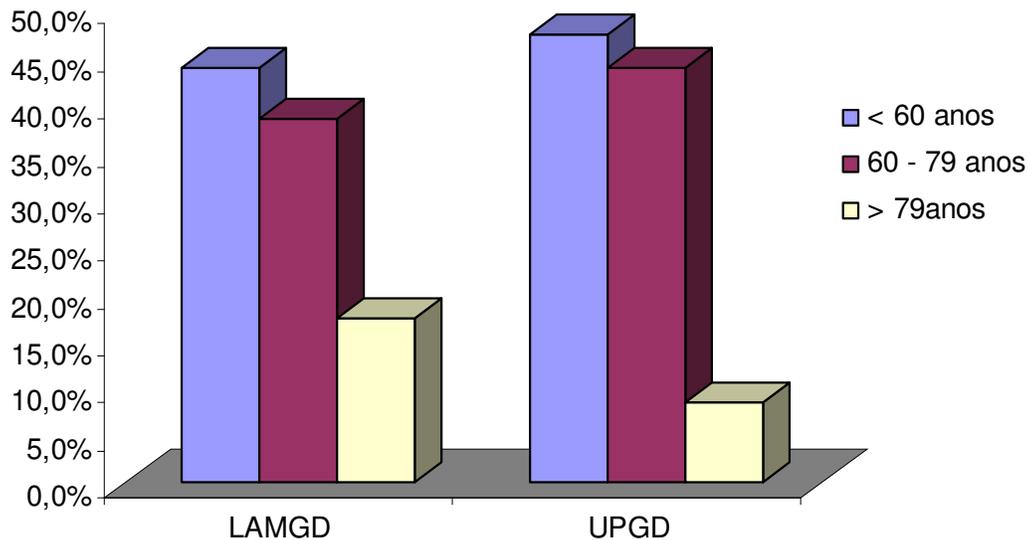
## 1.1 Características Clínicas

Foram observados 57 pacientes (22%) que apresentaram HDA por LAMGD e 198 pacientes (78%) que sangraram por UPGD (figura 3). A idade média dos pacientes com LAMGD foi de  $60,4 \pm 18,7$  anos e dos pacientes com úlcera péptica foi de  $58,5 \pm 17,3$  anos. Houve predomínio do sexo masculino em ambos os grupos e estes foram homogêneos com relação ao gênero ( $p=0,28$ ), idade ( $p = 0,47$ ), índices de recidiva hemorrágica ( $p = 0,14$ ) e óbito ( $p = 0,24$ ) decorrente do episódio hemorrágico.



**Figura 3.** Distribuição dos pacientes de acordo com a etiologia da HDA (n = 255).

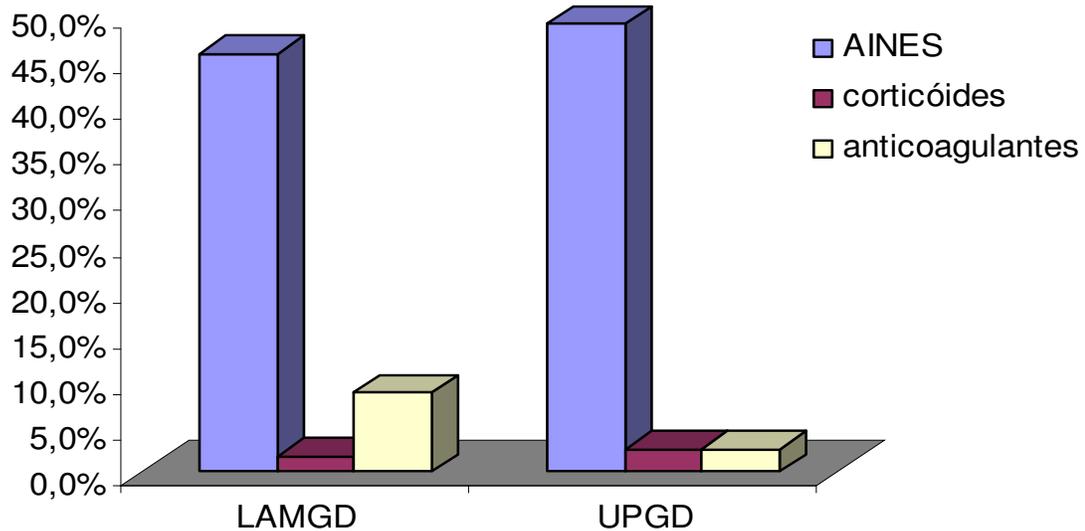
Com relação à idade, observou-se que mais da metade dos pacientes apresentava idade igual ou superior a 60 anos, correspondendo a 56% no grupo com LAMGD e 52,4% no grupo com UPGD (figura 4).



**Figura 4.** Distribuição dos pacientes com LAMGD e UPGD de acordo com a idade categorizada em anos (n = 255).

Não houve diferença entre os grupos com relação à manifestação clínica da HDA. A maioria dos pacientes apresentou melena (82,4% na LAMGD e 81,3% na UPGD) e 40,3% dos pacientes com LAMGD e 44,9% dos pacientes com UPGD apresentaram quadro de hematêmese associado à melena. Hematoquezia foi relatada em quatro pacientes com LAMGD (7%) e cinco pacientes com UPGD (2,5%).

Dos pacientes estudados, quase a metade fazia uso de alguma medicação quando apresentou a hemorragia. Os AINES foram as medicações mais citadas, sendo seu uso relatado em 45,6% dos pacientes com LAMGD e 48,9% dos pacientes com UPGD (figura 5). Encontrou-se uma baixa frequência de pacientes que faziam uso de outras medicações de risco para sangramento digestivo, como os corticosteroides (1,7% - LAMGD; 2,5% - UPGD) e os anticoagulantes (8,7% - LAMGD; 2,5% UPGD).

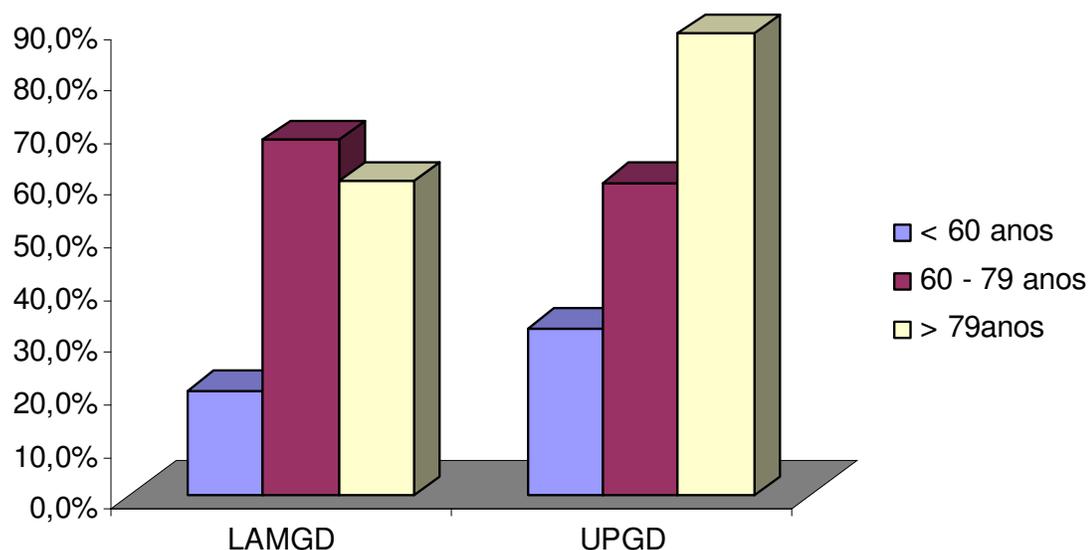


**Figura 5.** Distribuição dos pacientes com LAMGD e UPGD de acordo com o uso de medicações de risco para HDA.

Analisando-se a distribuição do uso de AINES de acordo com a faixa etária no grupo com HDA por UPGD, observou-se que o uso foi até 2,7 vezes maior nos pacientes com idade maior ou igual a 80 anos (88%) em comparação com os pacientes com menos de 60 anos (32%). No grupo com LAMGD, observou-se uma porcentagem maior de usuários de AINES na faixa etária de 60 a 79 anos (68%), sendo este uso 3,0 vezes maior do que o observado nos pacientes com menos de 60 anos (20%) (tabela 2).

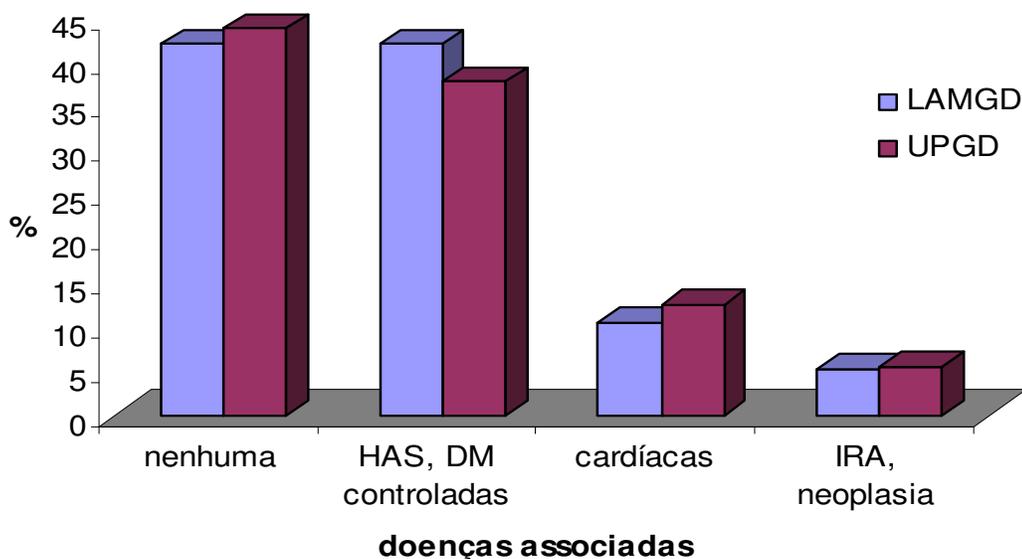
**Tabela 2.** Distribuição dos pacientes que faziam uso de AINES de acordo com a idade categorizada na LAMGD e UPGD.

<i>idade categorizada (anos)</i>	<i>LAMGD</i>	<i>UPGD</i>	<i>total</i>
< 60	5/25 (20,0%)	30/94 (32,0%)	35/119 (29,4%)
60 – 79	15/22 (68,0%)	52/87 (59,8%)	67/109 (61,4%)
≥ 80	6/10 (60,0%)	15/17 (88,2%)	21/27 (77,7%)
total	26/57 (45,6%)	97/198 (48,9%)	123/255 (48,2%)



**Figura 6.** Distribuição dos usuários de AINES de acordo com a etiologia da HDA e a idade categorizada.

Mais da metade dos pacientes apresentava alguma doença crônica, sendo as mais frequentes a Hipertensão Arterial Sistêmica e o *Diabetes Mellitus* (LAMGD 42,1%; UPGD 37,8%), ambos controlados, seguido das doenças cardíacas (LAMGD 10,5%; UPGD 12,6%). Uma pequena porcentagem dos pacientes apresentava alguma doença mais grave como a Insuficiência Renal Aguda (IRA) ou algum tipo de neoplasia (figura 7). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a proporção de pacientes com comorbidades entre os grupos LAMGD e UPGD (tabela 1).



**Figura 7.** Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de comorbidades. HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = *diabetes mellitus*, IRA = insuficiência renal aguda

## 1.2 Características Bioquímicas

A média do hematócrito foi 28,1% ( $\pm 8,2$ ) no grupo com HDA por LAMGD e 27,7% ( $\pm 7,9$ ) no grupo com HDA por UPGD. Observou-se que 66,4% dos pacientes com LAMGD apresentaram hematócrito menor ou igual a 30% dentro das 24 horas da admissão contra 64,9% dos pacientes com HDA por UPGD.

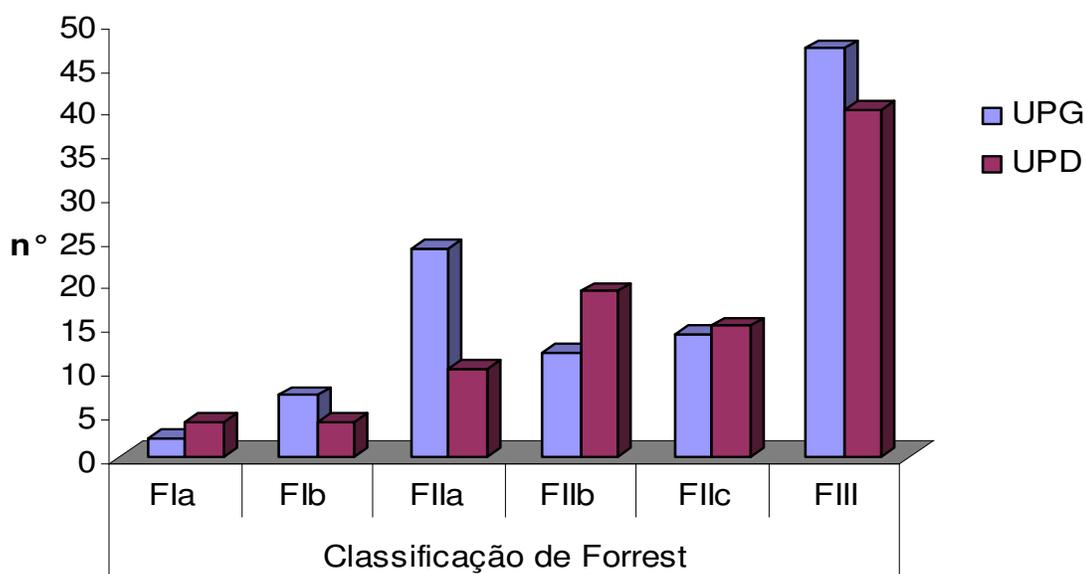
Os níveis médios de hemoglobina foram 9,4 g/dl ( $\pm 2,9$ ) na LAMGD e 9,2 g/dl ( $\pm 2,5$ ) no grupo com UPGD. Notou-se que 33,3% dos pacientes com LAMGD apresentavam níveis de hemoglobina menores ou iguais a 8 g/dl dentro de 24 horas da admissão contra 31,4% dos pacientes com UPGD.

## 1.3 Características Endoscópicas

Com relação às características endoscópicas, foram observados 57 casos de hemorragia por LAMGD. Nenhum paciente apresentou sangramento ativo no momento da endoscopia digestiva alta.

Foram observados 198 casos de HDA por úlcera péptica gastroduodenal, sendo 92 casos de úlcera péptica duodenal (UPD) e 106 casos de úlcera péptica gástrica (UPG).

As lesões ulceradas foram classificadas conforme a Classificação de Forrest (Forrest et al, 1974). Observou-se que 8,5% dos pacientes apresentavam lesão com sangramento ativo no momento da endoscopia (Forrest I); 47,5% dos pacientes apresentavam lesões com sinais de sangramento recente (Forrest II) e 43,9% dos pacientes apresentavam lesões sem estigmas de sangramento (Forrest III).



**Figura 8.** Distribuição dos pacientes com Úlcera Péptica Gástrica (UPG) ou Duodenal (UPD) conforme a Classificação de Forrest (n=198).

A hemostasia foi indicada nas lesões Forrest Ia e Ib e Forrest IIa e IIb. Dos 198 pacientes com lesão ulcerada, 69 (34,8%) necessitaram de hemostasia endoscópica para controle da hemorragia ou prevenção de novo evento hemorrágico.

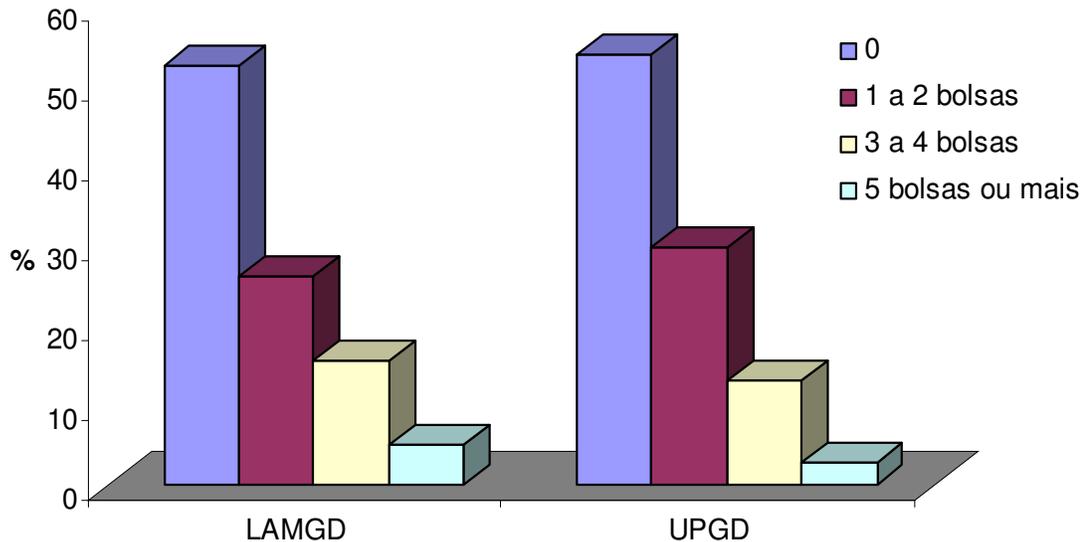
Com relação ao intervalo de tempo entre a admissão do paciente e o exame endoscópico, verificou-se que a endoscopia foi realizada em até seis horas da admissão em 24% dos pacientes. Após 12 horas da admissão, o índice chegou a

42,8% e, ao estender o intervalo de tempo para 24 horas, atingiu-se índice de 73% dos doentes examinados.

#### **1.4 Variáveis relacionadas à magnitude do sangramento**

Observou-se que 12,2% dos pacientes com LAMGD e 10,6% dos pacientes com UPGD apresentavam hipovolemia no primeiro atendimento. Os níveis médios da Pressão Arterial Sistólica (PAS) foram  $11,7 \pm 3,2$  mmHg no grupo com LAMGD e  $11,5 \pm 2,4$  mmHg no grupo com UPGD. Os níveis da Pressão Arterial Diastólica foram  $6,9 \pm 1,9$  mmHg na LAMGD e  $7,1 \pm 1,4$  mmHg na UPGD. A porcentagem de pacientes com frequência cardíaca maior ou igual a 100 bpm foi de 35% no grupo com LAMGD e 35,8% no grupo com UPGD (tabela 1).

A maior parte dos pacientes não necessitou de transfusão sanguínea (52,6% dos pacientes com LAMGD e 54,0% dos pacientes com UPGD). O número médio de bolsas transfundidas foi  $1,30 \pm 1,84$  bolsas na LAMGD e  $1,14 \pm 1,47$  bolsas sanguíneas na UPGD, variando de zero a nove bolsas na LAMGD e zero a oito bolsas na UPGD. Também 26,3% e 29,8% dos pacientes com LAMGD e UPGD respectivamente, necessitaram de uma a duas bolsas de sangue. E 15,7% dos doentes com LAMGD e 13,1% dos pacientes com UPGD necessitaram de três a quatro bolsas de sangue; 5,2% dos pacientes com LAMGD e 3,0% dos pacientes com UPGD necessitaram de cinco ou mais bolsas de sangue (figura 9).



**Figura 9.** Distribuição dos pacientes com HDA por LAMGD e UPGD de acordo com a necessidade de transfusão sanguínea.

### 1.5 HDA durante internação hospitalar por outra doença

Em nossa casuística, 40/255 pacientes (15,6%) desenvolveram HDA enquanto internados para tratamento de outras doenças. Destes, 16 pacientes desenvolveram LAMGD e 24 pacientes desenvolveram UPGD.

Na análise dos pacientes com HDA por LAMGD ( $n = 57$ ), observou-se que 28% dos doentes estavam internados quando apresentaram a hemorragia, enquanto no grupo com HDA por UPGD ( $n = 198$ ) observou-se que 12,2% dos pacientes eram pacientes previamente internados. Houve diferença estatisticamente significativa entre essas porcentagens entre os grupos ( $p = 0,003$ ).

Na análise deste grupo que apresentou a HDA enquanto internados, 21 pacientes pertenciam ao sexo masculino, a idade média foi 66,3 anos, maior do que a idade média observada na casuística total e oito pacientes morreram, quatro destes estavam internados na UTI.

## 1.6 Tratamento Clínico

A maioria dos pacientes (66%) recebeu omeprazol infusão contínua para tratamento da HDA na dose de 8mg/hora. Observou-se que 24% dos pacientes receberam omeprazol 40 mg via endovenosa a cada 12 horas e 10% dos pacientes foram tratados com omeprazol via oral.

## 1.7 Tratamento Cirúrgico

Cinco pacientes (2,6%) com HDA por UPGD necessitaram de tratamento cirúrgico para controle da hemorragia. Nenhum paciente com LAMGD foi submetido à cirurgia. Dos pacientes com lesão ulcerada, quatro eram portadores de úlcera péptica duodenal, sendo uma úlcera Forrest Ib (sangramento ativo em babação), uma úlcera Forrest IIa (presença de vaso visível) e duas úlceras Forrest IIB (coágulo aderido); e um paciente portador de úlcera péptica gástrica Forrest Ia (sangramento ativo em jato).

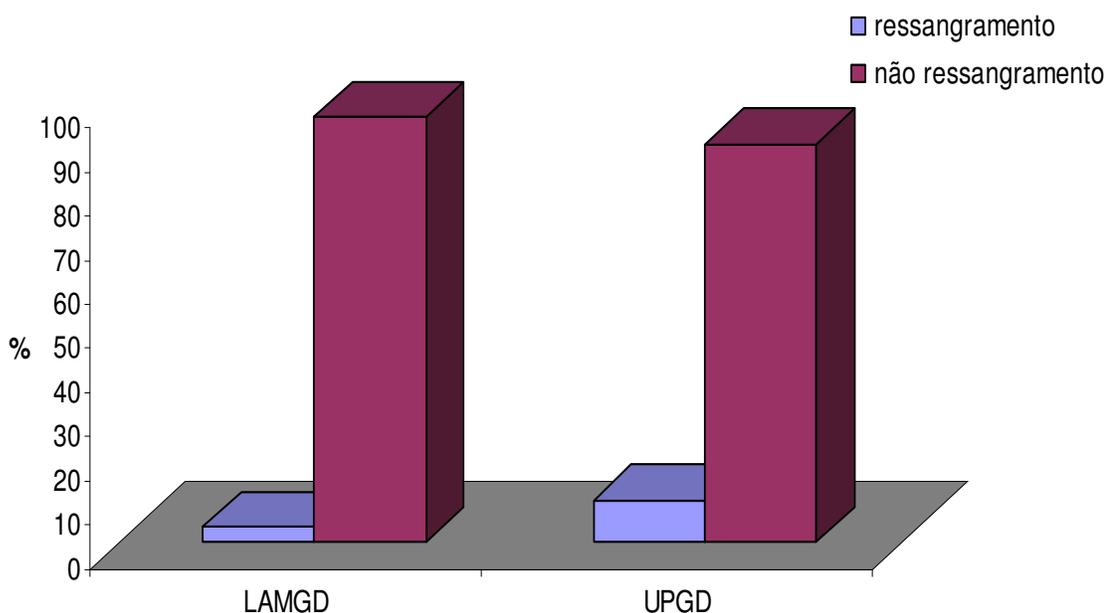
## 1.8 Recidiva Hemorrágica

Recidiva hemorrágica foi observada em 2/57 (3,5%) pacientes com LAMGD e 19/198 (9,6%) dos pacientes com UPGD. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a porcentagem de pacientes com recidiva hemorrágica entre os grupos com LAMGD e UPGD ( $p = 0,14$ ). No total, foram 19 pacientes do sexo masculino e a média de idade foi  $62 \pm 18,3$  anos, maior do que a observada na casuística geral. A média do número de bolsas transfundidas foi 2,2 vezes maior do que a observada na análise global. Cinco pacientes necessitaram de tratamento cirúrgico para controle do episódio hemorrágico sendo que um paciente morreu. Além deste, outros cinco doentes morreram em decorrência da hemorragia.

As características dos pacientes com recidiva hemorrágica no grupo com HDA por UPGD são mostradas na tabela 3. Observa-se que a idade média foi maior em comparação ao grupo total, assim como a frequência do uso de AINES.

Também se observa uma maior porcentagem de doentes admitidos com hipovolemia, maior número de bolsas sanguíneas transfundidas e maiores índices de óbito em comparação com o grupo total.

O grupo com HDA por LAMGD foi composto por dois pacientes, ambos do sexo masculino, com idades de 40 anos e 72 anos, sem sinais de hipovolemia à admissão hospitalar, com baixos níveis de hematócrito (18,2% e 27,1%) e hemoglobina (5,9g/dl e 9,0g/dl) à admissão. Ambos necessitaram de transfusão sanguínea que variou de 2 a 9 bolsas de sangue. Nenhum paciente deste grupo estava internado quando apresentou a hemorragia. Um paciente morreu.



**Figura 10.** Distribuição dos pacientes com LAMGD e UPGD de acordo com os índices de recidiva hemorrágica.

**Tabela 3.** Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com HDA por UPGD que apresentaram recidiva hemorrágica em relação ao grupo total com UPGD.

Variáveis	recidiva hemorrágica (n=19)	grupo total (n=198)
idade média (anos) DP	62,7 ± 15,0	58,5 ± 17,3
sexo masculino, n (%)	17 (89,4)	143 (72)
medicações, n° (%)		
• AINES	12 (63,1)	97 (48,9)
• corticosteroides	0	5 (2,5)
• anticoagulantes	0	5 (2,5)
comorbidades, n° (%)		
• nenhuma	6 (31,6)	87 (43,9)
• cardíacas	1 (5,2)	25 (12,6)
• HAS, DM controladas	12 (63,2)	75 (37,8)
• IRA, neoplasia	0	11 (5,5)
PAS média mmHg (DP)	11,2 ± 3,0	11,5 ± 2,4
PAD média mmHg (DP)	6,8 ± 1,6	7,1 ± 1,4
FC média bpm (DP)	97,2 ± 14,4	92,0 ± 14,6
taquicardia (FC ≥ 100 bpm), n° (%)	12 (63,2)	71 (35,8)
hipovolemia na admissão, n° (%)	6 (31,5)	21 (10,6)
hematócrito % (DP)	27,7 ± 8,7	27,7 ± 7,9
hemoglobina g/dl (DP)	9,1 ± 2,7	9,2 ± 2,5
média n° bolsas transfundidas	1,9 ± 1,9	1,14 ± 1,47
internados outras causas, n° (%)	2 (10,5)	24 (12,2)
internação em UTI, n° (%)	1 (5,2)	7 (3,53)
cirurgia, n° (%)	5 (26,3)	5 (2,5)
óbito, n° (%)	5 (26,3)	12 (6,0)

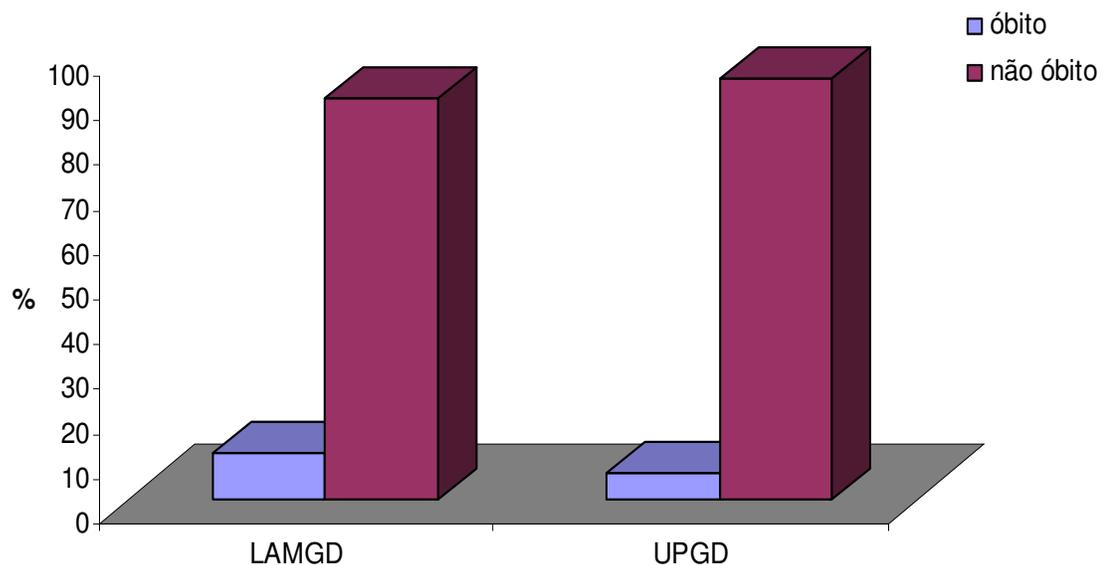
AINES = anti-inflamatórios não esteroides, DP = desvio padrão, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = *Diabetes Mellitus*, IRA = insuficiência renal aguda, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca, UTI = Unidade de Terapia Intensiva

## 1.9 Óbito

10,5% dos pacientes com LAMGD e 6,0% dos pacientes com UPGD morreram em decorrência do episódio hemorrágico. Realizou-se teste de proporções para comparação entre os índices de óbito entre os grupos LAMGD e

UPGD e não houve diferença estatística ( $p = 0,24$ ). No total, foram 18 óbitos (7%) decorrentes do evento hemorrágico, seis pacientes com LAMGD e 12 pacientes com UPGD. Na análise global, treze pacientes eram do sexo masculino e a média de idade do grupo foi de 66,7 anos, variando de 37 a 98 anos. A média do hematócrito foi 25,1%, variando de 17,8% a 31,3%. A média da hemoglobina foi 7,8 g/dl, variando de 5,6 a 11 g/dl. Foram transfundidas, em média, 2,3 bolsas de sangue, variando de 0 a 9 bolsas.

Do total de 18 óbitos, seis pacientes haviam apresentado recidiva hemorrágica. No grupo com UPGD, a taxa de mortalidade dos pacientes que ressangraram foi de 26,3% em comparação com 3,9% dos pacientes que não apresentaram recidiva hemorrágica. No grupo com LAMGD, observou-se 50% de mortalidade entre os pacientes que haviam ressangrado comparado a 9% entre aqueles que não ressangraram (tabela 4).



**Figura 11.** Distribuição dos pacientes com LAMGD e UPGD de acordo com a evolução para óbito.

**Tabela 4.** Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com HDA por LAMGD ou UPGD que evoluíram para óbito em relação aos grupos.

Variáveis	LAMGD óbito (n = 6)	LAMGD grupo total (n=57)	UPGD óbito (n = 12)	UPGD grupo total (n=198)
idade média (anos) DP	56,3 ± 15,9	60,4 ± 18,7	72 ± 18,5	58,5 ± 17,3
sexo masculino, n (%)	5 (83)	37 (64)	8 (66,6)	143 (72)
medicações, n° (%)				
• AINES	2 (33,0)	26 (45,6)	5 (41,6)	97 (48,9)
• corticosteroides	0	1 (1,7)	1 (8,3)	5 (2,5)
• anticoagulantes	1 (16,6)	5 (8,7)	0	5 (2,5)
comorbidades, n° (%)				
• nenhuma	1 (16,6)	24 (42,1)	3 (25)	87 (43,9)
• cardíacas	2 (33,0)	6 (10,5)	1 (8,3)	25 (12,6)
• HAS, DM controladas	2 (33,3)	24 (42,1)	7 (58,3)	75 (37,8)
• IRA, neoplasia	1 (16,6)	3 (5,2)	1 (8,3)	11 (5,5)
PAS média mmHg (DP)	11,5 ± 1,51	11,7 ± 3,2	11,0 ± 3,3	11,5 ± 2,4
PAD média mmHg (DP)	6,8 ± 1,1	6,9 ± 1,9	6,5 ± 1,5	7,1 ± 1,4
FC média bpm (DP)	90,3 ± 20,8	91,8 ± 17,2	95,2 ± 8,3	92,0 ± 14,6
taquicardia (FC ≥ 100 bpm) n°(%)	3 (50)	20 (35,0)	6 (50)	71 (35,8)
hipovolemia na admissão, n°(%)	0	7 (12,2)	2 (16,6)	21 (10,6)
hematócrito % (DP)	26,7 ± 3,2	28,1 ± 8,2	24,3 ± 4,5	27,7 ± 7,9
hemoglobina g/dl (DP)	8,8 ± 1,2	9,4 ± 2,9	7,9 ± 1,6	9,2 ± 2,5
média n° bolsas transfundidas	2,5 ± 2,7	1,30 ± 1,84	2,1 ± 1,6	1,14 ± 1,47
internados outras causas, n° (%)	3 (50)	16 (28,0)	5 (41,6)	24 (12,2)
internação em UTI, n° (%)	2 (33,3)	7 (12,28)	2 (16,6)	7 (3,53)
cirurgia, n° (%)	0	0	1 (8,3)	5 (2,5)
recidiva hemorrágica, n° (%)	1 (16,6)	2 (3,5)	5 (41,6)	19 (9,6)

AINES = anti-inflamatórios não esteroides, DP = desvio padrão, HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = *Diabetes Mellitus*, IRA = insuficiência renal aguda, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca, UTI = Unidade de Terapia Intensiva

## 2. TESTES DE ASSOCIAÇÃO

### 2.1 Recidiva Hemorrágica

Não foi observada associação estatisticamente significativa quando analisamos o gênero dos pacientes que apresentaram recidiva hemorrágica na LAMGD ( $p = 0,53$ ) ou na UPGD ( $p = 0,10$ ).

**Tabela 5.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o gênero dos pacientes com Hemorragia Digestiva Alta por LAMGD ou UPGD.

<i>gênero</i>	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
masculino	2/37 (5,41%)	0,53	17/143 (11,89%)	0,10
feminino	0/20 (0,00%)		2/55 (3,64%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Não se observou nenhuma preferência para qualquer faixa etária analisando-se a distribuição dos pacientes que apresentaram recidiva hemorrágica com relação à idade categorizada, tanto para LAMGD ( $p = 1,00$ ) quanto para UPGD ( $p = 0,47$ ).

**Tabela 6.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a idade categorizada em anos nos grupos com HDA por LAMGD ou UPGD.

<i>idade categorizada</i> (anos)	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
< 60	1/25 (4,00%)	1,00	8/94 (8,51%)	0,47
60 – 79	1/22 (4,55%)		8/87 (9,20%)	
≥ 80	0/10 (0,00%)		3/17 (17,65%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Para avaliar a possível interação entre duas variáveis e o índice de recidiva hemorrágica nos pacientes com HDA por LAMGD ou UPGD, os pacientes

foram categorizados em quatro grupos de acordo com a idade e o uso ou não de AINES. Assim, obtiveram-se quatro grupos: pacientes com idade menor que 60 anos com ou sem uso de AINES e pacientes com idade maior ou igual a 60 anos com ou sem uso de AINES. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os índices de recidiva hemorrágica nas diferentes categorias na LAMGD ( $p = 1,00$ ) ou UPGD ( $p = 0,60$ ).

**Tabela 7.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a idade categorizada associada ao uso de AINES na HDA por LAMGD ou UPGD.

<i>idade categorizada (anos) e AINES (- ou +)</i>	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
< 60a AINES -	1/20 (5,00%)	1,00	4/64 (6,25%)	0,60
≥ 60a AINES -	0/11 (0,00%)		3/37 (8,11%)	
< 60a AINES +	0/5 (0,00%)		4/30 (13,33%)	
≥ 60a AINES +	1/21 (4,76%)		8/67 (11,94%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

A mesma categorização descrita anteriormente foi realizada com o ponto de corte passando a idade de 80 anos. Assim, foram obtidos quatro grupos: pacientes com idade menor que 80 anos com ou sem uso de AINES e pacientes com idade maior ou igual a 80 anos com ou sem uso de AINES. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os índices de recidiva hemorrágica nas diferentes categorias na LAMGD ( $p = 1,00$ ) ou UPGD ( $p = 0,33$ ).

Verificou-se uma frequência maior de recidiva hemorrágica nos doentes com idade igual ou superior a 80 anos que faziam uso de AINES e sangraram por UPGD, porém, esta observação não foi estatisticamente significativa.

**Tabela 8.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a idade categorizada associada ao uso de AINES na HDA por LAMGD ou UPGD.

idade categorizada (anos) e AINES (- ou+)	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
< 80a AINES -	1/27 (3,70%)	1,00	7/99 (7,07%)	0,33
≥ 80a AINES -	0/4 (0,00%)		0/2 (0,00%)	
< 80a AINES +	1/20 (5,00%)		9/82 (10,98%)	
≥ 80a AINES +	0/6 (0,00%)		3/15 (20,00%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Analisando-se a possível associação entre o uso de AINES e a recidiva hemorrágica nos grupos com HDA por LAMGD e UPGD, não houve diferença estatisticamente significativa entre os índices de recidiva hemorrágica entre os usuários e os não usuários de AINES nos dois grupos.

**Tabela 9.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o uso de AINES nos grupos com HDA por LAMGD ou UPGD.

AINES	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	1/26 (3,85%)	1,00	12/97 (12,37%)	0,19
não	1/31 (3,23%)		7/101 (6,93%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

LAMGD: Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

UPGD: Qui-Quadrado,  $\alpha = 5\%$

Com relação à presença de comorbidades, observaram-se no grupo com LAMGD maiores índices de recidiva hemorrágica nos pacientes portadores de Insuficiência Renal Aguda (IRA) ou Neoplasia, porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,11$ ). No grupo com HDA por UPGD, não houve diferença estatística entre a presença de comorbidades e os índices de recidiva hemorrágica ( $p = 0,14$ ).

**Tabela 10.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a presença de comorbidades nos grupos com HDA por LAMGD ou UPGD.

comorbidades	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
nenhuma	0/24 (0,00%)		6/87 (6,90%)	
doenças cardíacas	0/6 (0,00%)	0,11	1/25 (4,00%)	0,14
HAS e/ou DM controladas	1/24 (4,17%)		12/75 (16,00%)	
IRA, neoplasias*	1/3 (33,33%)		0/11 (0,00%)	
Total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = *Diabetes Mellitus*, IRA = insuficiência renal aguda

\* linfoma não Hodgkin, linfoma de reto, adenocarcinoma endométrio, adenocarcinoma de mama

Não houve diferença estatística na análise dos índices de recidiva hemorrágica com os níveis de hematócrito categorizados em menores ou iguais a 30% ou maiores que 30% nas primeiras 24 horas da admissão.

**Tabela 11.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e os níveis de hematócrito ( $Ht \leq 30\%$ ) nas primeiras 24 horas da admissão e a causa da HDA.

$Ht \leq 30\%$	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	2/37 (5,41%)	0,53	10/127 (7,87%)	0,30
não	0/20 (0,00%)		8/64 (12,50%)	
total	2/57 (3,51%)		18/191 (9,42%)	

LAMGD: Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

UPGD: Qui-Quadrado,  $\alpha = 5\%$

Não foi observada significância estatística entre a recidiva hemorrágica e os níveis de hemoglobina menores ou iguais a 8g/dl nas primeiras 24 horas da admissão nos grupos com HDA por LAMGD ( $p = 1,00$ ) ou UPGD ( $p = 0,85$ ).

**Tabela 12.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e os níveis de Hemoglobina (Hb) menores ou iguais a 8g/dl e a causa da HDA.

<i>Hb ≤ 8 g/dl</i>	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	1/19 (5,26%)	1,00	6/60 (10,00%)	0,85
não	1/38 (2,63%)		12/131 (9,16%)	
total	2/57 (3,51%)		18/191 (9,42%)	

LAMGD: Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

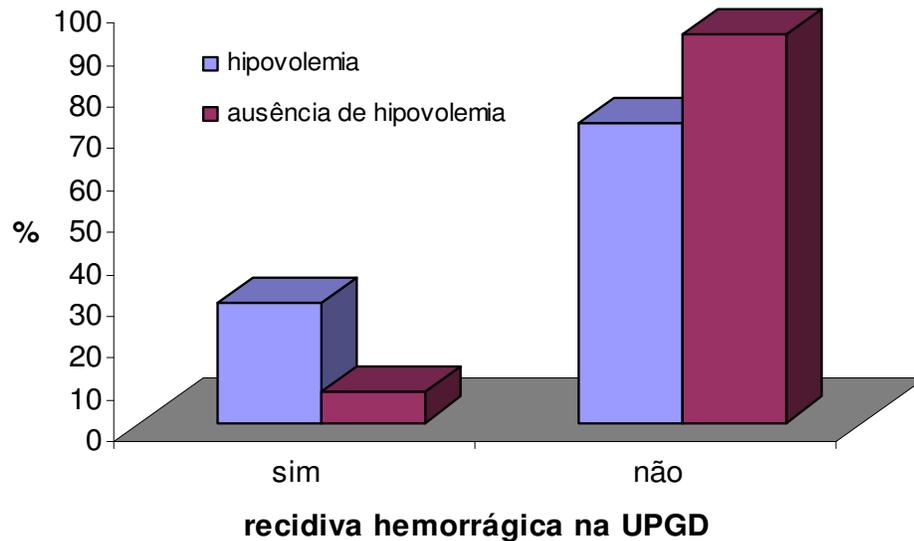
UPGD: Qui-Quadrado,  $\alpha = 5\%$

Analisando-se a presença de hipovolemia na admissão e os índices de recidiva hemorrágica, foi observado que os pacientes com hipovolemia apresentaram maiores índices de recidiva hemorrágica no grupo que sangrou por UPGD ( $p = 0,007$ ), o mesmo não sendo observado no grupo que sangrou por LAMGD ( $p = 1,00$ ).

**Tabela 13.** Análise de associação entre a recidiva hemorrágica e a presença de hipovolemia na admissão na HDA por LAMGD ou UPGD.

<i>hipovolemia</i>	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	0/7 (0,00%)	1,00	6/21 (28,57%)	0,007
não	2/50 (4,00%)		13/177 (7,34%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

LAMGD: Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$



**Figura 12.** Distribuição dos pacientes com HDA por UPGD de acordo com presença de hipovolemia à admissão e índices de recidiva hemorrágica.

Analisando-se os pacientes que apresentaram recidiva hemorrágica em sua evolução e a necessidade de transfusão sanguínea para estabilização hemodinâmica ou correção dos níveis de hematócrito e/ou hemoglobina, observou-se que os pacientes que necessitaram de mais de cinco bolsas de sangue na LAMGD apresentaram maiores índices de recidiva hemorrágica, porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,06$ ). Não houve associação entre a necessidade de transfusão sanguínea e a presença de recidiva hemorrágica no grupo com HDA por UPGD ( $p = 0,11$ ).

**Tabela 14.** Análise de associação entre a recidiva hemorrágica e a necessidade de transfusão sanguínea categorizada em número de bolsas e a causa da HDA.

<i>n<sup>o</sup> bolsas sanguíneas</i>	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
0	0/30 (0,00%)	0,06	6/107 (5,61%)	0,11
1 - 2	1/15 (6,67%)		8/59 (13,56%)	
3 - 4	0/9 (0,00%)		4/26 (15,38%)	
5 ou mais	1/3 (33,33%)		1/6 (16,67%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Foram observados 19 pacientes que apresentaram recidiva hemorrágica entre os 198 doentes com HDA por doença ulcerosa. Destes 19 doentes, 13 necessitaram de hemostasia endoscópica da lesão ulcerada para controle da hemorragia ou como prevenção de novo evento hemorrágico. Os pacientes que necessitaram de hemostasia endoscópica apresentaram maiores índices de recidiva hemorrágica ( $p = 0,001$ ).

**Tabela 15.** Análise de associação entre a recidiva hemorrágica e a necessidade de hemostasia endoscópica da lesão ulcerada.

hemostasia endoscópica	recidiva hemorrágica	
	UPGD n/total (%)	p-valor
sim	13/69 (18,84%)	0,001
não	6/129 (4,65%)	
total	19/198 (9,60%)	

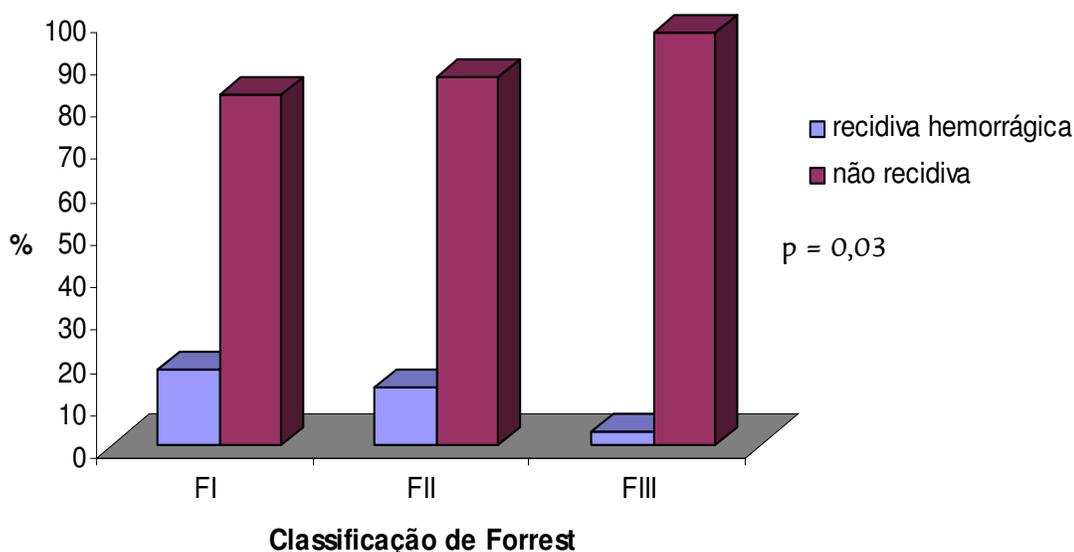
Qui-Quadrado,  $\alpha = 5\%$

Com relação à distribuição das lesões conforme a Classificação de Forrest, observaram-se maiores índices de recidiva hemorrágica entre os doentes Forrest I (17,65%), comparados aos doentes Forrest II (13,83%) e Forrest III (3,45%). Esta diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $p = 0,03$ ).

**Tabela 16.** Análise de associação entre a recidiva hemorrágica e a classificação de Forrest nos pacientes com HDA por UPGD.

Forrest	recidiva hemorrágica	
	UPGD	p-valor
FI	3/17 (17,65%)	0,03
FII	13/94 (13,83%)	
FIII	3/87 (3,45%)	
total	19/198 (9,60%)	

Qui-Quadrado,  $\alpha = 5\%$



**Figura 13.** Distribuição dos pacientes com HDA por UPGD de acordo com a classificação de Forrest e os índices de recidiva hemorrágica.

Os pacientes que apresentaram recidiva hemorrágica necessitaram de um tempo maior de internação. Essa associação foi estatisticamente significativa nos pacientes com HDA por UPGD ( $p < 0,0001$ ). No pacientes com HDA por LAMGD, os índices de recidiva hemorrágica foram maiores nos doentes com tempo de internação prolongado, porém, essa associação não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,46$ ).

**Tabela 17.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o tempo de internação categorizado em dias na HDA por LAMGD ou UPGD.

tempo de internação (dias)	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
1 – 5	1/42 (2,38%)		7/156 (4,49%)	
6 – 10	1/9 (11,11%)	0,46	5/29 (17,24%)	< 0,0001
≥ 11	0/6 (0,00%)		7/13 (53,85%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Não houve associação entre os índices de recidiva hemorrágica e o fato de os pacientes terem desenvolvido HDA enquanto hospitalizados para tratamento de outra doença, tanto no grupo com LAMGD quanto no grupo com UPGD (tabela 18).

**Tabela 18.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o desenvolvimento de HDA durante internação hospitalar por outra doença.

internação hospitalar	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	0/16 (0,00%)	1,00	2/24 (8,33%)	1,00
não	2/41 (4,88%)		17/174 (9,77%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Não houve associação significativa entre o desenvolvimento de HDA durante internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e os índices de recidiva hemorrágica nos grupos estudados (tabela 19).

**Tabela 19.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e o desenvolvimento de HDA por LAMGD ou UPGD durante internação hospitalar em UTI.

internação UTI	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	0/7 (0,00%)	1,00	1/7 (14,29%)	0,51
não	2/50 (4,00%)		18/191 (9,42%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Nenhum paciente com HDA por LAMGD foi submetido ao tratamento cirúrgico. Nos pacientes com HDA por UPGD, a cirurgia foi indicada para os pacientes com sangramento persistente ou recorrente refratários à terapia endoscópica. Portanto, todos aqueles submetidos ao tratamento cirúrgico haviam apresentado recidiva hemorrágica previamente ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 20.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a necessidade de tratamento cirúrgico na HDA por LAMGD ou UPGD.

cirurgia	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	0/0 (0,00%)	1,00	5/5 (100%)	< 0,0001
não	2/57 (3,51%)		14/193 (7,25%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Houve associação entre a pontuação de acordo com o Escore de Rockall e os índices de recidiva hemorrágica no grupo com HDA por UPGD ( $p = 0,0009$ ). Observaram-se maiores índices de recidiva hemorrágica nos pacientes mais graves pelo Escore de Rockall. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a pontuação pelo Escore de Rockall e a recidiva hemorrágica no grupo com HDA por LAMGD ( $p = 0,50$ ).

**Tabela 21.** Análise da associação entre a recidiva hemorrágica e a pontuação de acordo com o Escore de Rockall categorizado na HDA por LAMGD ou UPGD.

<i>Escore de Rockall</i> (pontos)	recidiva hemorrágica			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
0, 1 e 2	0/20 (0,00%)	0,50	1/68 (1,47%)	0,0009
3 e 4	2/24 (8,33%)		6/78 (7,69%)	
5, 6 e 7	0/13 (0,00%)		10/44 (22,73%)	
≥ 8	0/0 (0,00%)		2/8 (25,00%)	
total	2/57 (3,51%)		19/198 (9,60%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

## 2.2 Óbito

Na análise da associação entre os índices de óbito e o gênero dos pacientes, não se observaram diferenças estatisticamente significantes nos grupos estudados (tabela 22).

**Tabela 22.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e o gênero dos pacientes na HDA por LAMGD ou UPGD.

<i>gênero</i>	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
masculino	5/37 (13,51%)	0,41	8/143 (5,59%)	0,74
feminino	1/20 (5,00%)		4/55 (7,27%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Na análise da associação entre a evolução para óbito e a idade dos pacientes categorizada em idade menor que 60 anos, de 60 a 79 anos e 80 anos ou mais, observou-se uma diferença estatisticamente significativa no grupo com HDA por UPGD ( $p = 0,01$ ). Neste grupo, 23,53% dos pacientes com 80 anos ou mais morreram em decorrência da HDA, contra taxas de óbito de 5,75% no grupo com idade de 60 a 79 anos e 3,19% nos pacientes com menos de 60 anos de

idade. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na LAMGD ( $p = 0,72$ ).

**Tabela 23.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a idade categorizada em anos na HDA por LAMGD ou UPGD.

idade categorizada (anos)	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
< 60	3/25 (12,00%)		3/94 (3,19%)	
60 – 79	3/22 (13,64%)	0,72	5/87 (5,75%)	0,01
≥ 80	0/10 (0,00%)		4/17 (23,53%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Para avaliar a possível interação entre as duas variáveis e o óbito nos pacientes com HDA por LAMGD ou UPGD, os pacientes foram categorizados em quatro grupos de acordo com a idade e o uso ou não de AINES. Assim, foram obtidos quatro grupos: pacientes com idade menor que 60 anos com ou sem uso de AINES e pacientes com idade maior ou igual a 60 anos com ou sem uso de AINES. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os índices de óbito nas diferentes categorias na LAMGD ( $p = 0,92$ ) ou UPGD ( $p = 0,29$ ).

**Tabela 24.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a idade categorizada associada ao uso ou não uso de AINES nos pacientes na HDA por LAMGD ou UPGD.

idade categorizada (anos) e AINES (- ou +)	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
< 60a AINES -	3/20 (15,00%)		3/64 (4,69%)	
≥ 60a AINES -	1/11 (9,09%)	0,92	4/37 (10,81%)	0,29
< 60a AINES +	0/5 (0,00%)		0/30 (0,00%)	
≥ 60a AINES +	2/21 (9,52%)		5/67 (7,46%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

A mesma categorização descrita anteriormente foi realizada com o ponto de corte passando para a idade de 80 anos. Assim, foram obtidos quatro grupos: pacientes com idade menor que 80 anos com ou sem uso de AINES e pacientes com idade maior ou igual a 80 anos com ou sem uso de AINES. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os índices de recidiva hemorrágica e os grupos categorizados na LAMGD ( $p = 1,00$ ). Nos pacientes com UPGD, houve associação estatisticamente significativa entre os grupos categorizados e o óbito ( $p = 0,01$ ). Observaram-se maiores taxas de óbito nos pacientes com idade maior ou igual a 80 anos, independente do uso de AINES.

**Tabela 25.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a idade categorizada associada ao uso de AINES na LAMGD ou UPGD.

idade categorizada (anos) e AINES (- ou+)	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
< 80a AINES -	4/27 (14,81%)	1,00	6/99 (6,06%)	0,01
≥ 80a AINES -	0/4 (0,00%)		1/2 (50,00%)	
< 80a AINES +	2/20 (10,00%)		2/82 (2,44%)	
≥ 80a AINES +	0/6 (0,00%)		3/15 (20,00%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre o uso ou não uso de AINES previamente ao evento hemorrágico e a evolução para o óbito nos grupos estudados (tabela 26).

**Tabela 26.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e o uso de AINES na HDA por LAMGD ou UPGD.

AINES	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	2/26 (7,69%)	0,67	5/97 (5,15%)	0,60
não	4/31 (12,90%)		7/101 (6,93%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

LAMGD: Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

UPGD: Qui-Quadrado,  $\alpha = 5\%$

Houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de comorbidades e a evolução para o óbito entre os pacientes que apresentaram HDA por LAMGD ( $p = 0,008$ ), o mesmo não sendo observado para o grupo com HDA por UPGD ( $p = 0,33$ ). As maiores taxas de óbito foram observadas no grupo de pacientes portadores de doenças mais graves como a IRA e as neoplasias de qualquer sítio.

**Tabela 27.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a presença de comorbidades na HDA por LAMGD ou UPGD.

comorbidades	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
nenhuma	3/24 (12,50%)		3/87 (3,45%)	
doenças cardíacas	1/6 (16,67%)	0,008	1/25 (4,00%)	0,33
HAS e/ou DM controladas	0/24 (0,00%)		7/75 (9,33%)	
IRA, neoplasias*	2/3 (66,67%)		1/11 (9,09%)	
Total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

HAS = hipertensão arterial sistêmica, DM = *Diabetes Mellitus*, IRA = insuficiência renal aguda

\* linfoma não Hodgkin, linfoma de reto, adenocarcinoma endométrio, adenocarcinoma de mama

Não houve associação estatisticamente significativa entre a apresentação de hipovolemia na admissão hospitalar e a evolução para o óbito nos grupos estudados.

**Tabela 28.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a presença de hipovolemia na admissão na HDA por LAMGD ou UPGD.

Choque hipovolêmico	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	0/7 (0,00%)		2/21 (9,52%)	
não	6/50 (12,00%)	1,00	10/177 (5,65%)	0,37
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre a presença de níveis de hematócrito menores ou iguais a 30% nas primeiras 24 horas e a evolução para o óbito nos grupos estudados.

**Tabela 29.** Análise da associação entre a evolução para o óbito a presença de hematócrito ( $Ht$ )  $\leq$  30% nas primeiras 24 horas da admissão na HDA por LAMGD ou UPGD.

<i>Ht</i> $\leq$ 30%	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	5/37 (13,51%)	0,41	9/127 (7,09%)	0,34
não	1/20 (5,00%)		2/64 (3,13%)	
total	6/57 (10,53%)		11/191 (5,76%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Houve associação estatisticamente significativa entre a presença de níveis de hemoglobina menores ou iguais a 8g/dl nas primeiras 24 horas da admissão e a evolução para o óbito no grupo da UPGD ( $p = 0,03$ ), o mesmo não sendo observado na LAMGD ( $p = 1,00$ ).

**Tabela 30.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a presença de níveis de hemoglobina (Hb) menores ou iguais a 8g/dl nas primeiras 24 horas da admissão e a causa da HDA.

<i>Hb</i> $\leq$ 8 g/dl	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	2/19 (10,53%)	1,00	7/60 (11,67%)	0,03
não	4/38 (10,53%)		4/131 (3,05%)	
total	6/57 (10,53%)		11/191 (5,76%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Analisando-se a evolução para óbito e sua associação com o número de bolsas transfundidas, observou-se que tanto no grupo com HDA por UPGD ( $p = 0,01$ ) como no grupo com HDA por LAMGD ( $p = 0,04$ ), as taxas de mortalidade

foram maiores nos pacientes que necessitaram de grande volume de transfusão sanguínea.

**Tabela 31.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a necessidade de transfusão sanguínea categorizada em número de bolsas na HDA por LAMGD ou UPGD.

<i>nº de bolsas sanguíneas</i>	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
0	3/30 (10,0%)	0,04	2/107 (1,87%)	0,01
1 - 2	1/15 (6,67%)		5/59 (8,47%)	
3 - 4	0/9 (0,00%)		4/26 (15,38%)	
5 ou mais	2/3 (66,67%)		1/6 (16,67%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Analisando-se a associação entre a evolução para o óbito e a necessidade de hemostasia endoscópica nos pacientes com UPGD, não houve diferença estatisticamente significativa entre essas variáveis.

**Tabela 32.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a necessidade de hemostasia endoscópica da lesão ulcerada na HDA por UPGD.

<i>hemostasia endoscópica</i>	óbito	
	UPGD	p-valor
sim	4/69 (5,79%)	1,00
não	8/129 (6,20%)	
total	12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Analisando-se a evolução para o óbito e a Classificação de Forrest das lesões ulceradas no grupo que sofreu HDA por UPGD, não houve associação entre as lesões Forrest I, II ou III e os índices de mortalidade.

**Tabela 33.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a classificação de Forrest das lesões ulceradas.

Forrest	óbito	
	UPGD	p-valor
FI	1/17 (5,88%)	0,74
FII	7/94 (7,45%)	
FIII	4/87 (4,60%)	
Total	12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Analisando-se a associação entre a evolução para o óbito e o tempo de internação do paciente categorizado em dias, houve diferença estatisticamente significativa entre essas variáveis em ambos os grupos, LAMGD ( $p = 0,004$ ) e UPGD ( $p = 0,01$ ). Observam-se maiores taxas de óbito entre os pacientes que permaneceram internados por maior período de tempo.

**Tabela 34.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e o tempo de internação categorizado em número de dias na HDA por LAMGD ou UPGD.

tempo de internação (dias)	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
1 a 5	1/42 (2,38%)	0,004	6/156 (3,85%)	0,01
6 a 10	3/9 (33,33%)		3/29 (10,34%)	
$\geq 11$	2/6 (33,33%)		3/13 (23,08%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Analisando-se a associação entre a evolução para o óbito e o desenvolvimento de HDA durante internação hospitalar por outra doença, observa-se que os pacientes com UPGD que desenvolveram HDA durante internação hospitalar apresentaram maiores índices de óbito comparado ao grupo que não estava internado quando apresentou a hemorragia ( $p = 0,007$ ), o mesmo não sendo observado no grupo com LAMGD ( $p = 0,33$ ).

**Tabela 35.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e o desenvolvimento de HDA por LAMGD ou UPGD durante internação hospitalar por outra doença.

<i>internação hospitalar</i>	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	3/16 (18,75%)	0,33	5/24 (20,83%)	0,007
não	3/41 (7,32%)		7/174 (4,02%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Não houve associação significativa entre o desenvolvimento de HDA durante internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e o óbito nos pacientes com LAMGD ( $p = 0,15$ ), ao contrário do grupo com UPGD ( $p = 0,05$ ).

**Tabela 36.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e o desenvolvimento da HDA por LAMGD ou UPGD durante internação hospitalar em UTI.

<i>internação UTI</i>	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	2/7 (28,57%)	0,15	2/7 (28,57%)	0,05
não	4/50 (8,00%)		10/191 (5,24%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a evolução para o óbito e a necessidade de tratamento cirúrgico para controle da hemorragia nos grupos com HDA por LAMGD ou UPGD.

**Tabela 37.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a necessidade de tratamento cirúrgico na HDA por LAMGD ou UPGD.

<i>cirurgia</i>	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	0/0 (0,00%)	1,00	1/5 (20,00%)	0,27
não	6/57 (10,53%)		11/193 (5,70%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

ns = não significativa

Houve associação estatisticamente significativa entre a presença de recidiva hemorrágica e a evolução para o óbito no grupo com HDA por UPGD ( $p = 0,002$ ). No grupo com HDA por LAMGD, não houve diferença estatística ( $p=0,20$ ), apesar da maior frequência de óbito nos doentes que haviam apresentado recidiva hemorrágica.

**Tabela 38.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a presença de recidiva hemorrágica na HDA por LAMGD ou UPGD.

<i>recidiva hemorrágica</i>	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
sim	1/2 (50,00%)	0,20	5/19 (26,32%)	0,002
não	5/55 (9,00%)		7/179 (3,91%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

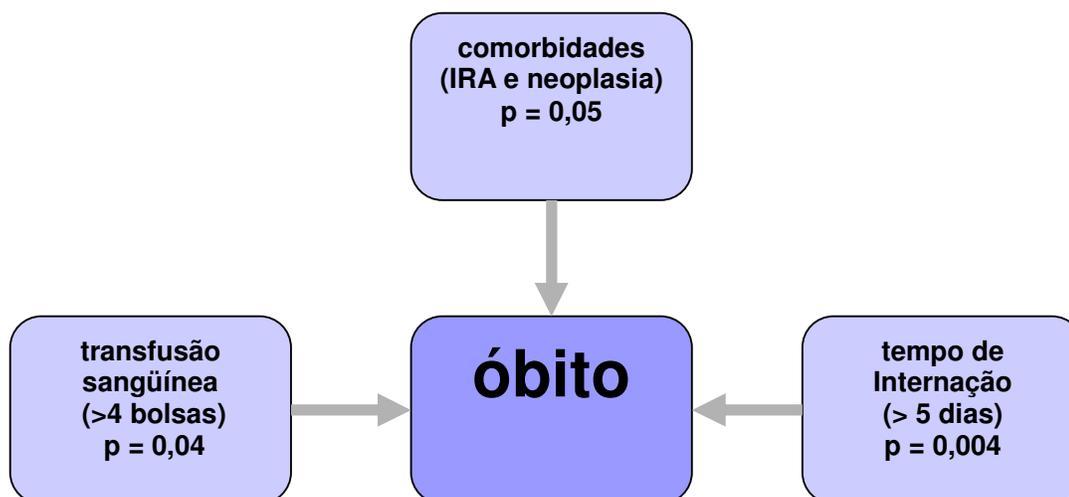
Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$

Analisando-se a pontuação dos pacientes de acordo com o Escore de Rockall e o óbito, nota-se uma associação estatisticamente significativa no grupo com HDA por UPGD ( $p = 0,02$ ), com índice de mortalidade chegando a 15,9% no grupo de pacientes com 5, 6 ou 7 pontos no Escore de Rockall.

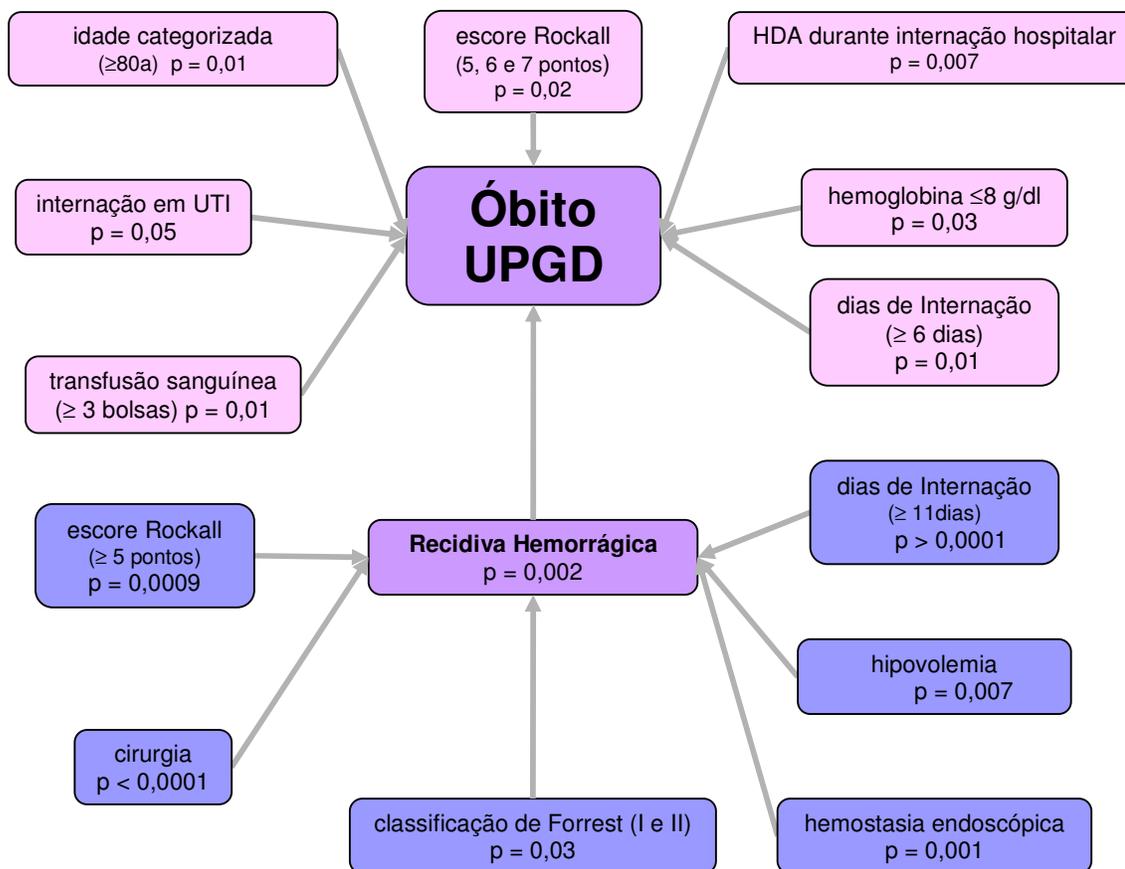
**Tabela 39.** Análise da associação entre a evolução para o óbito e a pontuação de acordo com o Escore de Rockall na HDA por LAMGD ou UPGD.

Escore de Rockall (pontos)	óbito			
	LAMGD	p-valor	UPGD	p-valor
0, 1 e 2	2/20 (10,00%)	1,00	1/68 (1,47%)	0,02
3 e 4	3/24 (12,50%)		4/78 (5,13%)	
5, 6 e 7	1/13 (7,69%)		7/44 (15,91%)	
≥ 8	0/0 (0,00%)		0/8 (0,00%)	
total	6/57 (10,53%)		12/198 (6,06%)	

Teste Exato de Fisher,  $\alpha = 5\%$



**Figura 14.** Variáveis associadas ao óbito na LAMGD.



**Figura 15.** Variáveis associadas à recidiva hemorrágica e óbito na HDA por UPGD.

### 3. ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Realizou-se análise de Regressão Logística Múltipla para o estudo das variáveis que poderiam influenciar a Recidiva Hemorrágica e o Óbito nos grupos com HDA por LAMGD ou UPGD. As variáveis resposta foram os índices de recidiva hemorrágica e o óbito. As variáveis independentes testadas foram as variáveis clínicas e endoscópicas descritas a seguir: gênero (masculino e feminino), idade (anos), uso de AINES (sim ou não), presença de comorbidades (nenhuma, HAS ou DM controlados, doenças cardíacas, insuficiência renal aguda ou neoplasias), necessidade de hemostasia endoscópica (sim ou não), necessidade de transfusão sanguínea em número de bolsas de sangue, HDA durante internação hospitalar por outra doença (sim ou não), HDA durante internação hospitalar em UTI (sim

ou não), tempo de internação categorizado em dias (1 a 5 dias, 6 a 10 dias, 11 dias ou mais).

Para a variável resposta óbito, além das variáveis descritas acima foi incluída a variável recidiva hemorrágica (sim ou não).

O modelo foi definido pelo método Stepwise. Para o ajuste do modelo final, todas as variáveis foram testadas no modelo, incluídas e retiradas manualmente para avaliação de sua associação com a variável resposta de interesse e ajuste do modelo. A maioria das variáveis não demonstrou associação com as variáveis respostas e os modelos finais foram definidos com as variáveis independentes: necessidade de transfusão sanguínea, necessidade de hemostasia endoscópica e tempo de internação para a variável resposta recidiva hemorrágica e as variáveis independentes: idade, presença de recidiva hemorrágica e tempo de internação para a variável resposta óbito.

### **3.1 Recidiva Hemorrágica**

Os resultados da análise de regressão logística múltipla para a variável resposta recidiva hemorrágica estão representados nas tabelas 40 e 41.

A necessidade de transfusão sanguínea é um preditor de recidiva hemorrágica no grupo com HDA por LAMGD. Quanto maior o volume das transfusões sanguíneas requeridas, maiores os índices de recidiva hemorrágica. Estima-se que, para cada unidade de bolsa sanguínea transfundida a chance de recidiva hemorrágica aumenta em 2,03 vezes (IC 95%: 1,07-3,83,  $p=0,02$ ).

No grupo com HDA por UPGD, o modelo final determinado pelo método Stepwise incluiu a necessidade de hemostasia endoscópica e o tempo global de internação do paciente. Observa-se que o fato de o paciente necessitar de hemostasia da lesão ulcerada no momento da endoscopia digestiva aumenta em 4,8 vezes a chance de recidiva hemorrágica. Os pacientes que permaneceram internados por período maior que 10 dias apresentaram chance 28,5 vezes maior de recidiva hemorrágica comparados aos pacientes que permaneceram internados por período inferior a 5 dias.

As outras variáveis não se mostraram significativas na análise de regressão logística múltipla.

**Tabela 40.** Análise de Regressão Logística para Recidiva Hemorrágica na HDA por LAMGD.

variável		LAMGD			
		estimativa parâmetro	OR	IC 95%	p-valor
transusão sanguínea	número de bolsas	0,7071	2,03	1,07 – 3,83	0,02

**Tabela 41.** Análise de Regressão Logística Múltipla para Recidiva Hemorrágica na HDA por UPGD.

variável		UPGD			
		estimativa parâmetro	OR	IC 95%	p-valor
hemostasia	não	-0,7865			
	sim	1,0	4,8	1,49 – 15,62	0,0084
tempo internação (dias)	< 5 d				
	5 a 10 d	- 1,5403	8,0	1,47 – 43,4	0,52
	> 10 d	- 0,2697	28,5	5,49 – 142,8	0,0002

### 3.2 Óbito

Os resultados da análise de regressão logística para a variável resposta Óbito estão representados nas tabelas 42 e 43.

No grupo com LAMGD, o único fator associado ao óbito foi tempo de internação maior que 10 dias (OR: 20,40; IC 95%: 1,50 - 250; p=0,009).

**Tabela 42.** Análise de Regressão Logística Múltipla para Óbito na HDA por LAMGD.

variável		UPGD			
		estimativa parâmetro	OR	IC 95%	p-valor
tempo internação (dias)	< 5 d				
	> 10 d	- 2,0135	20,40	1,50 – 250	0,009

No grupo com HDA por UPGD, a idade e a presença de recidiva hemorrágica aumentam a chance de os pacientes evoluírem para óbito. Estima-se que a cada acréscimo de um ano na idade, ajustado para o modelo, a chance de óbito aumenta em 1,06 vezes (IC 95%: 1,015 - 1,11;  $p = 0,009$ ). O paciente que apresenta recidiva hemorrágica da lesão ulcerada apresenta 8,77 mais chance de óbito comparado aos pacientes que não apresentam recidiva hemorrágica (IC 95%: 2,29 - 33,33;  $p = 0,001$ ).

**Tabela 43.** Análise de Regressão Logística Múltipla para Óbito na HDA por UPGD.

variável		UPGD			
		estimativa parâmetro	OR	IC 95%	p-valor
idade	anos	0,061	1,06	1,01 – 1,11	0,009
	recidiva hemorrágica				
	não	- 1,0865			
	sim	1,0	8,77	2,29 – 33,33	0,001

### 3.3 Modelo de Predição de Mortalidade

A análise de regressão logística identificou que as variáveis independentes para o óbito decorrente do episódio hemorrágico no grupo com HDA por UPGD foram a idade do paciente em anos e a presença de recidiva hemorrágica da lesão ulcerada. A partir destes dados foi definida uma equação de probabilidade de óbito para os pacientes com HDA por UPGD de acordo com a idade e a presença ou ausência de recidiva hemorrágica, válido para os pacientes de presente estudo.

Equação da probabilidade de óbito decorrente do episódio hemorrágico para os pacientes com HDA por UPGD.

$$\text{probabilidade de óbito decorrente do episódio hemorrágico} = \frac{\text{EXP}(-6,12+0,06*\text{idade em anos} -1,08*\text{recidiva hemorrágica})}{(1+\text{EXP}(-6,12+0,06*\text{idade em anos} -1,08*\text{recidiva hemorrágica}))}$$

recidiva hemorrágica: 0 - ausente    1 - presente

EXP = exponencial

A tabela 44 exemplifica a probabilidade de óbito em relação à idade (anos) e a presença ou ausência de recidiva hemorrágica.

**Tabela 44.** Probabilidade de óbito na HDA por UPGD de acordo com a idade e recidiva hemorrágica.

Idade (anos)	recidiva hemorrágica	probabilidade de óbito (%)
30	não	0,4%
40	não	0,8%
50	não	1,4%
60	não	2,6%
70	não	4,7%
80	não	8,3%
90	não	14,1%
30	sim	1,3%
40	sim	2,3%
50	sim	4,2%
60	sim	7,4%
70	sim	12,7%
80	sim	21,0%
90	sim	32,7%

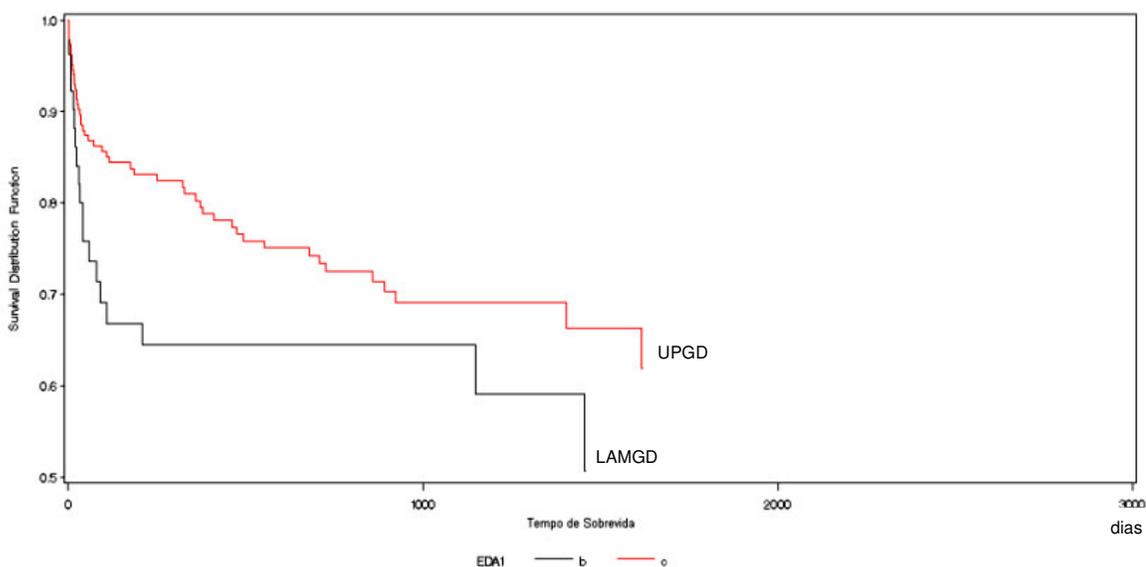
## 4. ANÁLISE DE SOBREVIDA

A análise da curva de sobrevida foi realizada através do teste de Log Rank, na qual o evento índice foi o episódio hemorrágico e o “end-point” foi considerado o último contato com o paciente (última consulta ou última visita ao hospital), ou o óbito ocorrido no próprio Hospital das Clínicas ou em outras cidades. A pesquisa do evento óbito em outras localidades foi realizada através do banco de dados do Setor de Vigilância Epidemiológica da DIR XI - Botucatu com revisão até o mês de dezembro de 2006.

Foi realizada análise de regressão de Cox para a identificação das variáveis que contribuíram independentemente para o óbito.

### 4.1 Teste De Log Rank

Através da análise das curvas de sobrevida - Teste de Log Rank, observa-se que não há diferença estatística entre a probabilidade de sobrevida nos grupos com HDA por LAMGD ou UPGD ( $p = 0,09$ ). Apesar da ausência de significância estatística, houve menores índices de sobrevida no grupo com HDA por LAMGD, chegando a 50% em 5 anos, contra 61% no grupo com UPGD (figura 16).



**Figura 16.** Curva de Sobrevida para UPGD e LAMGD.

A média de dias de sobrevivência no grupo com HDA por LAMGD foi de 939,33 dias ( $\pm 100$  dias) contra 1199,89 dias ( $\pm 51,64$  dias) no grupo com HDA por UPGD.

Observa-se que 26% dos pacientes com LAMGD morrem nos primeiros 60 dias do evento hemorrágico, demonstrando uma doença com alta mortalidade no estágio inicial.

#### **4.2 Análise de Regressão de Cox**

Realizou-se análise de Regressão de Cox para estudo dos preditores para o óbito nos pacientes com HDA por LAMGD ou UPGD. O modelo final tanto para LAMGD como para UPGD foi definido com as variáveis: idade (anos), transfusão sanguínea (número de bolsas), presença de recidiva hemorrágica (sim x não) e HDA durante internação hospitalar em UTI para tratamento de outra doença (sim x não).

No grupo com LAMGD, a única variável que se apresentou significativa foi a necessidade de transfusão sanguínea. Observa-se que, para cada transfusão de uma unidade de sangue, o risco de óbito aumenta em 1,37 vezes. Quanto maior o volume das transfusões sanguíneas requeridas, maiores os riscos de evolução para o óbito.

No grupo com HDA por UPGD, observa-se que a cada aumento de um ano na idade o risco de óbito aumenta em 1,02 vezes. Se o paciente apresenta recidiva hemorrágica, o risco de óbito aumenta em 2,96 vezes. Se o paciente desenvolveu o episódio hemorrágico durante uma internação em UTI para tratamento de outra doença, o risco de óbito aumenta em 3,19 vezes (tabela 45).

**Tabela 45.** Análise de Regressão de Cox para HDA por LAMGD e UPGD.

Variável	Razão de Risco	IC 95%	p-valor
<b>LAMGD</b>			
• transfusão sanguínea em número de bolsas	1,37	1,078 – 1,741	0,009
<b>UPGD</b>			
• idade (anos)	1,02	1,005 – 1,044	0,014
• ressangramento (sim x não)	2,96	1,47 – 5,95	0,002
• internação em UTI (sim x não)	3,19	1,12 – 9,08	0,028

Regressão de Cox

# **DISCUSSÃO**

A Hemorragia Digestiva Alta constitui-se na emergência médica mais comum na Gastroenterologia. Apesar dos avanços terapêuticos e do advento da terapia endoscópica, não se observou uma melhora significativa das taxas de mortalidade relacionadas ao evento hemorrágico na última década. Esforços consideráveis têm sido realizados para a identificação precoce dos fatores de risco de mortalidade, possibilitando à equipe médica a identificação dos grupos de alto risco e, com isso, uma intervenção mais agressiva e precoce na tentativa de impedir um desfecho catastrófico.

Diferentes fatores clínicos e endoscópicos associados ao aumento do risco de ressangramento e mortalidade são descritos na literatura, porém, a maioria dos estudos não faz distinção entre os preditores de acordo com a etiologia da HDA (Patrício et al, 1999; Gomes et al, 2000; Barkun et al, 2003; Marmo et al, 2005; Marmo et al, 2007; Romagnolo et al, 2007; Marmo et al, 2008). Em alguns estudos, até se observa a inclusão de pacientes com HDA de etiologia varicosa, o que prejudica a aplicação dos resultados na prática clínica devido às diferenças fisiopatológicas entre estas duas entidades (Malluta et al, 2001; Balbinotti et al, 2003; Nahon et al, 2007; Henrion et al, 2008; Nahon et al, 2008).

A distinção entre os preditores de óbito de acordo com a etiologia da HDA apresenta importância fundamental na aplicação clínica na tentativa de se diminuir as taxas de mortalidade. Portanto, para um melhor esclarecimento deste ponto, o presente trabalho teve como objetivo identificar os preditores de recidiva hemorrágica ou óbito nos grupos com HDA por Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal ou Úlcera Péptica através de um estudo retrospectivo dos pacientes com HDA submetidos à Endoscopia Digestiva Alta no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, como também a análise de sobrevida de ambos os grupos.

Realizou-se um levantamento de 255 pacientes com HDA. Foram observados 57 casos de Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal (22%) e 198 casos de Úlcera Péptica Gastroduodenal (78%), sendo 106 casos de úlcera péptica gástrica e 92 casos de úlcera péptica duodenal.

Os grupos com HDA por LAMGD ou UPGD foram homogêneos com relação às características clínicas, bioquímicas e índices de recidiva hemorrágica e óbito decorrente do episódio hemorrágico. Os grupos diferiram quanto à proporção de pacientes que desenvolveram o evento hemorrágico durante internação hospitalar por outra doença. No grupo com HDA por LAMGD, a porcentagem de pacientes hospitalizados foi superior quando comparado ao grupo com UPGD, dados compatíveis com a própria fisiopatologia da doença.

Diferentemente do relatado na literatura, na presente investigação observou-se um maior número de casos de HDA por úlcera péptica gástrica em relação à HDA por úlcera péptica duodenal. Um estudo epidemiológico conduzido por Van Leerdam (2008) apontou para uma maior participação da úlcera duodenal nos casos de HDA não varicosa em detrimento da úlcera gástrica em todos os trabalhos revisados. A incidência da úlcera duodenal foi até 60% mais frequente que a gástrica. Estudos nacionais são poucos, porém, três estudos relatam maior frequência de HDA por úlcera gástrica em relação à duodenal, concordando com os resultados de nossa casuística (Fagundes et al, 2000; Souza et al, 2000; Malluta et al, 2001). Os dados disponíveis ainda são escassos e inconclusivos no Brasil, não permitindo qualquer conclusão à respeito da maior prevalência da úlcera péptica gástrica ou duodenal nos pacientes com HDA não varicosa em nosso meio.

Com relação à idade da população estudada, observou-se uma alta porcentagem de pacientes com idade superior a 60 anos, correspondendo a 56% no grupo com LAMGD e 52,4% no grupo com UPGD. Esses dados condizem com o aumento da idade populacional já relatado em alguns levantamentos epidemiológicos. Uma breve análise de nove trabalhos nacionais que datam de 1986 a 2002, relata uma média de idade inferior ao encontrado no presente estudo, variando de 52 anos a 57,8 anos; entretanto, alguns destes incluíram pacientes com HDA varicosa, que geralmente acomete uma parcela mais jovem da população e os dados referem-se a um período mais antigo (Patrício et al, 1999; Gomes et al, 2000; Fagundes et al, 2000; Segal et al, 2000; Souza et al, 2000; Malluta et al, 2001; Parreira et al, 2002; Zaltman et al, 2002; Balbinotti et al, 2003). Um estudo europeu conduzido por Henrion e cols (2008) comparou os

dados de todos os pacientes com HDA com o objetivo de detectar diferenças clínicas nos últimos 20 anos e verificou um aumento significativo da idade média dos doentes, que passou de 61 anos na década de 80 para 67 anos nos anos 2000.

No presente estudo, observou-se um predomínio do sexo masculino, sendo os homens responsáveis por 64% dos casos no grupo com HDA por LAMGD e 72% no grupo com UPGD, índices compatíveis com os relatos da literatura (Longstreth, 1995; Rockall et al, 1995; Vreeburg et al, 1997; Patrício et al, 1999; Segal et al, 2000; Malluta et al, 2001; Al-Akeely, 2004; Marmo et al, 2005; Gisbert et al, 2006; Henrion et al, 2008;). A maior prevalência da hemorragia no sexo masculino reflete a maior incidência da doença ulcerosa nos homens, fato que talvez possa ser explicado pela maior exposição dos homens a fatores considerados ulcerogênicos como o tabagismo e o álcool.

Devido à idade avançada dos pacientes atendidos no serviço, poderíamos encontrar uma frequência alta de pacientes com comorbidades. Confirmando essa suspeita, observou-se que mais da metade dos doentes apresentava alguma comorbidade, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica e o *Diabetes Mellitus*. Estudos prévios também relatam uma alta porcentagem de pacientes com comorbidades, chegando ao redor de 50% dos casos (Zaltman et al, 2002; Marmo et al, 2007; Marmo et al, 2008). Outro fator que poderia contribuir para o alto índice de comorbidades seria a maior complexidade dos casos atendidos no hospital das clínicas, um hospital universitário de referência para toda a região.

Outro fato que chamou a atenção no presente estudo foi a elevada porcentagem de usuários de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), correspondendo a 45,6% dos doentes no grupo com HDA por LAMGD e 48,9% no grupo com UPGD. Essa média foi maior em comparação com três estudos nacionais nos quais a porcentagem de usuários de AINES variou de 14,2% a 23% (Gomes et al, 2000; Segal et al, 2000; Parreira et al, 2002; Zaltman et al, 2002; Balbinotti et al, 2003). Esta diferença talvez possa ser explicada pelo aumento do número de usuários de AINES observado nos últimos anos e até mesmo pelo aumento das prescrições de AAS com fins profiláticos para prevenção de eventos

trombóticos que se tornou uma rotina para a população de risco para eventos cardiovasculares. Contrário às nossas suposições, um estudo europeu conduzido por Henrion e cols (2008) não observou um aumento significativo do uso dos AINES nos últimos 20 anos. Os autores compararam os dados clínicos e epidemiológicos de 200 pacientes com HDA tratados no período de 1984 a 1987 com 200 pacientes tratados entre os anos de 2004 a 2006 no mesmo hospital e observaram que a porcentagem de uso de AINES e AAS foi igual em ambos os períodos (AINES 23% e AAS 29,5% no primeiro período contra AINES 24% e AAS 27% no segundo período), com diferenças em sua finalidade, sendo prescrito para fins terapêuticos nos anos 80 e para fins profiláticos nos anos mais recentes. Além da alta frequência de uso de AINES observada no estudo, Henrion e cols (2008) chamam a atenção para o aumento substancial da porcentagem de usuários de AINES com o avançar da idade. Outros autores também observaram uma diferença significativa entre o uso de AINES e a idade dos pacientes, sendo o uso até três vezes mais frequente na população mais idosa (Choudari et al, 1995; Nahon et al, 2007). Avaliando os resultados do presente estudo, observa-se uma alta porcentagem de usuários de AINES (77,7%) entre os pacientes com 80 anos ou mais na casuística total. Na avaliação específica do grupo com HDA por UPGD, o uso de AINES foi até 2,7 vezes maior nos pacientes com mais de 79 anos em comparação aos pacientes com idade inferior a 60 anos.

Com relação à estabilidade hemodinâmica, observou-se uma pequena proporção de pacientes com hipovolemia no primeiro atendimento. Os dados são coincidentes com dois levantamentos nacionais, os quais relatam porcentagens de pacientes com hipovolemia de 5,3% e 13,5% (Gomes et al, 2000; Parreira et al, 2002). Diferentemente destes resultados, um estudo conduzido por Choudari e cols (1995) que avaliou pacientes com úlcera hemorrágica observou uma alta frequência de hipovolemia, que chegou a 69% dos pacientes atendidos na faixa etária de 61 a 74 anos.

Apesar da alta taxa de pacientes com baixos níveis de hemoglobina à admissão (Hb < 8 g/dl), correspondendo a 33% no grupo com LAMGD e 31,4% no grupo com UPGD, a maior parte dos pacientes não necessitou de transfusão sanguínea. Somente 5,2% dos pacientes com LAMGD e 3,0% dos pacientes com

UPGD necessitaram de cinco bolsas ou mais de sangue. A média do número de bolsas transfundidas foi de 1,3 na LAMGD e 1,1 na UPGD, dados inferiores aos encontrados por Zaltman e cols (2002) em um estudo realizado com pacientes com úlcera péptica hemorrágica.

A EDA foi realizada nas primeiras 24 horas da admissão na maioria dos casos. Em alguns pacientes a EDA foi realizada em caráter emergencial. Quase 50% dos pacientes haviam sido submetidos à EDA nas primeiras 12 horas da admissão, uma porcentagem baixa quando comparada ao recomendado na literatura, porém, razoavelmente aceito para a realidade local, por se tratar de um hospital público com vasta área de abrangência. O consenso de 2003 (Barkun et al, 2003) recomenda a endoscopia precoce dentro das primeiras 24 horas da admissão; neste intervalo de tempo, 73% dos nossos pacientes haviam sido submetidos à EDA. Na coorte de RUGBE (Barkun et al, 2001), a primeira endoscopia foi realizada dentro de 24 horas em 76% dos doentes, assim como os 78% encontrados por Vreeburg (1997) em Amsterdam, taxas similares aos nossos resultados.

Em nossos pacientes, a endoscopia foi utilizada como um instrumento terapêutico bastante eficaz. Dos pacientes com lesão ulcerada, 69 (34,8%) necessitaram de hemostasia endoscópica para controle da hemorragia ou prevenção de novo evento hemorrágico. A hemostasia definitiva foi obtida em 81% dos pacientes com úlcera péptica, compatível com outros centros (Gomes et al, 2000; Segal et al, 2000; Souza et al, 2000; Parreira et al, 2002; Zaltman et al, 2002). A terapia endoscópica de escolha no nosso serviço foi a injeção de substância esclerosante, a qual promove uma hemostasia primária em mais de 95% dos pacientes (Chung et al, 1988).

A cirurgia de urgência foi indicada nos eventos hemorrágicos não controlados com a terapia endoscópica. As taxas de tratamento cirúrgico na HDA variam na literatura entre 1% a 13,8% (Patrício et al, 1999; Gomes et al, 2000; Segal et al, 2000; Parreira et al, 2002; Gisbert et al, 2006; Nahon et al, 2008). No presente estudo, um total de cinco pacientes foi submetido à cirurgia no grupo com UPGD (2,6%) e nenhum paciente com LAMGD foi submetido à cirurgia. Os

baixos índices de indicação cirúrgica são concordantes com a alta eficácia da terapia endoscópica, já discutida previamente.

Apesar da elevada média de idade da presente amostra e da presença de doenças associadas em mais de 50% dos casos, a recidiva hemorrágica foi observada em apenas 3,5% dos pacientes com LAMGD e 9,5% dos pacientes com UPGD. Esses resultados são inferiores quando comparados aos relatados na literatura (Patrício et al, 1999; Segal et al, 2000; Djuranovic et al, 2007; Toki et al, 2008). A precocidade do exame endoscópico e a possibilidade da realização da hemostasia endoscópica possivelmente contribuíram para os baixos índices de ressangramento observados na presente casuística.

As variáveis associadas ao ressangramento no grupo com HDA por UPGD foram a presença de hipovolemia na admissão ( $p = 0,007$ ), a classificação de Forrest I e II ( $p = 0,03$ ) e a necessidade de hemostasia endoscópica da lesão sangrante ( $p = 0,001$ ). Esses fatores são indicadores de lesões mais graves e com maior probabilidade de complicações como a recidiva hemorrágica, como já relatada em estudos prévios (Al-Akeely et al, 2004; Gisbert et al, 2006; Djuranovic et al, 2007).

No grupo com LAMGD, não foram identificadas variáveis associadas ao ressangramento. Não há estudos na literatura sobre os fatores associados à recidiva hemorrágica especificamente nos pacientes com HDA por LAMGD.

Estudos com pacientes com HDA não varicosa em geral identificaram outros fatores associados à recidiva hemorrágica além dos discutidos anteriormente, como hemoglobina menor que 6g/dl, presença de hematêmese e tamanho e localização da lesão ulcerada (Segal et al, 2000; Gugliemi et al, 2002).

A HDA durante internação hospitalar por outra doença não foi associada com maiores índices de recidiva hemorrágica. Também se observou que a hemorragia durante internação hospitalar em UTI não foi associada ao ressangramento nos nossos pacientes. Em concordância com nossos resultados, Klebl e cols (2005) comparam o curso da HDA entre os pacientes que foram admitidos por causa da hemorragia e os pacientes que desenvolveram HDA enquanto internados para tratamento de outra doença e observaram que o índice

de ressangramento foi igual entre os grupos, apesar da maior prevalência de comorbidades entre os pacientes internados.

Com relação ao tratamento endoscópico no presente estudo, houve associação entre a necessidade de hemostasia endoscópica e o ressangramento nos pacientes com UPGD ( $p = 0,001$ ), o que pode ser explicado pelo fato de a hemostasia ter sido realizada justamente nas lesões mais graves com alto risco de recidiva hemorrágica. Apesar deste achado, os pacientes que necessitaram da hemostasia não apresentaram maiores taxas de mortalidade ( $p = 1,0$ ). Bardou e cols (2003) analisaram 56 ensaios clínicos controlados com 6265 pacientes Forrest Ia ou Ib e observaram que a terapia endoscópica foi associada com queda estatisticamente significativa das taxas de ressangramento (-15,4%), cirurgia e mortalidade (-5,6%), quando comparada com o tratamento com drogas ou placebo, mostrando a importância da endoscopia precoce e da realização da terapia endoscópica nestes doentes.

A mortalidade foi significativamente maior nos pacientes com UPGD que ressangraram, como já apontado em estudos anteriores, enfatizando mais uma vez a recidiva hemorrágica como o principal preditor de mortalidade nestes doentes (Barkun et al, 2001; Marmo et al, 2005; Djuranovic et al, 2007; Marmo et al, 2007; Marmo et al, 2008; Chiu et al, 2009). Frente aos nossos resultados, além da recidiva hemorrágica, as outras variáveis associadas ao óbito no grupo com UPGD foram a presença de hemoglobina  $\leq 8\text{g/dl}$ , transfusão sanguínea de grande volume, idade acima de 79 anos, HDA durante internação hospitalar e tempo de internação superior a 11 dias.

No grupo com HDA por LAMGD, as variáveis associadas ao óbito foram a necessidade de transfusão sanguínea, presença de comorbidades e o tempo prolongado de internação. A hemorragia digestiva é considerada um fator agravante na evolução dos doentes hospitalizados e geralmente acomete os indivíduos mais idosos e com múltiplas comorbidades. Apesar da gravidade do evento hemorrágico nos pacientes internados para tratamento de outra doença, não houve uma associação entre o fato de o paciente encontrar-se internado, o desenvolvimento da LAMGD e a mortalidade. Diferentemente do nosso relato, Klebl e cols (2005) estudaram 362 pacientes com HDA de qualquer etiologia e

encontraram maiores taxas de mortalidade nos pacientes que apresentaram HDA enquanto internados em comparação com os outros pacientes e associam a maior mortalidade à maior prevalência de comorbidades. Porém os autores não fazem distinção entre as várias causas de HDA neste estudo.

Apesar das diferenças encontradas entre as variáveis associadas ao óbito nos dois grupos, não houve diferença significativa entre as taxas de mortalidade nos grupos estudados, e os índices de óbito em ambos foram compatíveis com outros estudos (Djuranovic et al, 2007; Marmo et al, 2007; Henrion et al, 2008; Toki et al, 2008; Chiu et al, 2009).

A outra etapa do estudo foi a identificação, através da regressão logística múltipla, das variáveis independentes para a recidiva hemorrágica e o óbito nos grupos estudados.

No grupo com HDA por LAMGD, a variável independente para a recidiva hemorrágica foi a necessidade de grande volume de transfusão sanguínea e para óbito o tempo de internação prolongado. Estima-se que, para cada unidade de bolsa sanguínea transfundida a chance de recidiva hemorrágica aumenta em 2,03 vezes (OR: 2,03; IC 95%: 1,07 - 3,83), e a necessidade de internação por período superior a 10 dias aumenta a chance de óbito em 20 vezes (OR: 20,4; IC 95%: 1,50 - 250). Estes fatores refletem a gravidade do episódio hemorrágico agudo e a gravidade dos próprios pacientes que necessitaram de um período maior de internação para a compensação clínica. A recidiva hemorrágica não foi um fator de risco para o óbito, assim como a idade do paciente ou a internação em UTI.

Nos pacientes com HDA por UPGD, as variáveis independentes para a recidiva hemorrágica foram a necessidade de hemostasia endoscópica da lesão ulcerada (OR: 4,8; IC 95%: 1,49 - 15,62) e o tempo de internação prolongado (OR 28,5; IC 95%: 5,49 - 142,8), o que nos leva a concluir que os pacientes que ressangraram permaneceram internados por mais tempo, ou os pacientes mais graves com múltiplas comorbidades que necessitaram de maior tempo para estabilização do quadro apresentaram mais chance de recidiva hemorrágica em comparação aos pacientes que permaneceram internados por período menor que 5 dias.

De acordo com alguns estudos a idade é um preditor de ressangramento, porém, não observamos uma associação entre recidiva hemorrágica e a idade em nossos pacientes, fato que também já foi relatado por outros autores (Hsu et al, 1994; Lin et al, 1998; Guglielmi et al, 2002). Choudari e cols (1995) estudaram a evolução da úlcera hemorrágica dividindo os pacientes de acordo com a idade em três grupos: menores que 60 anos, de 61 a 74 anos e maiores que 74 anos e não observaram diferença significativa entre os índices de recidiva hemorrágica. Ao contrário, Barkun e cols (2003) realizaram uma análise multivariada de estudos dos últimos dez anos com mais de 9000 pacientes e relatam no consenso de HDA que a chance de o paciente apresentar sangramento persistente ou recorrente aumenta conforme a idade. Assim pacientes com idade superior a 65 anos ou superior a 70 anos apresentam chances de ressangramento 1,3 vezes e 2,3 vezes maior, respectivamente, quando comparados com pacientes mais jovens.

Os AINES e a idade são dois fatores associados ao desenvolvimento de complicações da úlcera péptica gastroduodenal (Barkun et al, 2003). Uma das complicações mais temidas é a hemorragia digestiva de difícil controle que pode levar o paciente ao óbito. Apesar da elevada taxa de usuários de AINES, o uso dos mesmos não se concretizou como preditor de lesões com maiores índices de complicações como o ressangramento ou óbito no presente estudo.

Em alguns estudos a classificação de Forrest I e II foi associada ao risco de ressangramento, como no estudo de Guglielmi e cols (2002), que observou prospectivamente 738 pacientes com úlcera hemorrágica e constatou que as lesões ulceradas Forrest Ia e Ib e Forrest IIa e IIb apresentaram um risco 10 vezes maior de recidiva hemorrágica em comparação aos pacientes com lesão ulcerada de base limpa ou Forrest III. Gisbert e cols (2006) realizaram um estudo retrospectivo de 341 pacientes com HDA por UPGD ou LAMGD e verificaram que a classificação Forrest I foi um preditor de evolução não favorável (OR 5,9; IC 95%: 2,1 - 17). De acordo com os resultados do nosso estudo a Classificação de Forrest não se firmou como preditor de recidiva hemorrágica nos pacientes com HDA por UPGD, apesar da significância estatística nos testes de associação. A terapia endoscópica com injeção de substância esclerosante foi indicada nas lesões

Forrest I e II, e apresentou altos índices de efetividade, fato esse que pode ter neutralizado a influência da classificação de Forrest nos índices de ressangramento.

No grupo com HDA por UPGD, os preditores de óbito foram a idade em anos e a presença de recidiva hemorrágica. Estima-se que a cada acréscimo de um ano na idade, ajustado para o modelo, a chance de óbito aumenta em 1,06 vezes e o paciente que ressangra apresenta chance de óbito 8,7 vezes maior que o paciente que não apresenta ressangramento. A idade também foi relatada como preditor de óbito no consenso americano de HDA (Barkun et al, 2003), além de outros fatores como o choque hipovolêmico ou baixos níveis de PA (OR: 1,18 - 6,4), presença de comorbidades (OR: 1,19 - 12,1), HDA durante internação hospitalar (OR: 1,29 - 6,76) e níveis de creatinina > 150  $\mu\text{mol/l}$  (OR: 2,6 - 83,5). A recidiva hemorrágica também foi associada com o óbito no estudo de Marmo e cols (2008) e outros estudos da literatura (Djuranovic et al, 2007; Chiu et al, 2009).

Gisbert e cols (2006) realizaram um estudo com pacientes com HDA por UPGD ou LAMGD com o objetivo de avaliar as características clínicas e endoscópicas dos pacientes e identificar os fatores associados com pior evolução como necessidade de terapia cirúrgica, ressangramento ou óbito. Encontraram como fatores associados com pior prognóstico a PAS  $\leq$  100 mmHg (OR: 36; IC 95%: 7,7 - 169;  $p < 0,001$ ), FC  $\geq$  100 bpm (OR: 6,3; IC 95%: 2,0 - 20;  $p < 0,01$ ) e classificação de Forrest (OR: 5,9; IC 95%: 2,1 - 17;  $p < 0,001$ ). Afirmam que as características clínicas indicativas de boa evolução seriam: idade menor que 57 anos, ausência de hematêmese vermelha, PAS  $\geq$  100 mmHg, ausência de transfusão sanguínea, níveis normais de hemoglobina e coagulação, ausência de sangue no estômago e classificação de Forrest IIc ou III. Concluem que um grande número de pacientes permaneceu internado sem necessidade e chamam a atenção para o fato de que há vantagens na redução do número de pacientes internados ou na diminuição do número de dias de internação, como também na identificação dos pacientes que não necessitam permanecer internados visando a redução de custos diretos hospitalares, redução de custos indiretos como a volta

precoce ao trabalho, risco de complicações nas internações prolongadas e melhora na qualidade de vida.

Na análise da curva de sobrevida dos pacientes com HDA por LAMGD ou UPGD, não se observou diferença estatística entre a probabilidade de sobrevida entre os grupos, entretanto, os pacientes com HDA por UPGD apresentaram uma probabilidade de sobrevida ligeiramente superior quando comparados aos pacientes com LAMGD. Esse fato pode ser devido à idade mais avançada nos pacientes com LAMGD, além da maior proporção de pacientes que desenvolveram a hemorragia enquanto internados para outro tratamento. Outro dado interessante observado no grupo com HDA por LAMGD foi a queda mais acentuada da curva de sobrevida nos primeiros 60 dias do evento hemorrágico, demonstrando uma doença com maior mortalidade no estágio inicial.

A análise de regressão de Cox identificou os mesmos preditores para o óbito nos grupos com LAMGD ou UPGD. Somente para o grupo com HDA por UPGD foi incluído o fato de o paciente estar internado na UTI quando surpreendido pelo evento hemorrágico, o que aumenta o risco de óbito em 3,19 vezes. Como já comentado anteriormente, a hemorragia digestiva é um fator agravante na doença de base do doente; considerando que este já se encontra em estado grave, comprovado pela necessidade de internação em UTI, já era esperado que houvesse um risco aumentado de óbito nesta população.

A hemorragia digestiva alta continua sendo uma das principais causas de atendimento hospitalar emergencial. Felizmente na maioria dos casos a hemorragia é autolimitada e de pequena gravidade, porém, é necessário estar atento para o reconhecimento precoce das situações mais graves que exigem uma terapêutica mais vigorosa para superar o episódio agudo assim como a adoção de medidas com a finalidade de evitar a recidiva hemorrágica.

Por outro lado, a identificação dos pacientes de baixo risco de ressangramento e óbito oferece à equipe de saúde a possibilidade da alta hospitalar precoce com maior segurança, o que reduz os gastos hospitalares além de promover o retorno do paciente ao convívio social e ao ambiente de trabalho antecipadamente, melhorando inclusive sua qualidade de vida. Em resumo, no presente estudo, identificamos variáveis clínicas e endoscópicas associadas ao

prognóstico do surto hemorrágico agudo. São dados facilmente obtidos e aplicáveis na prática clínica e apresentam uma elevada acurácia na identificação dos pacientes com pior prognóstico. Essa estratégia diagnostica facilmente os pacientes com maior risco de ressangramento e óbito que merecem um acompanhamento mais cuidadoso no curso da internação. Além disso, os preditores de recidiva hemorrágica e óbito diferem entre a causa da HDA, se LAMGD ou UPGD.

## **CONCLUSÕES**

Estudando os preditores de recidiva hemorrágica ou óbito na Hemorragia Digestiva Alta por Úlcera Péptica ou Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal, o presente trabalho conclui que:

- os preditores de recidiva hemorrágica ou óbito são diferentes para os pacientes com HDA por Úlcera Péptica ou Lesão Aguda da Mucosa Gastroduodenal
- a idade, a recidiva hemorrágica e o desenvolvimento do episódio hemorrágico durante internação hospitalar em UTI são preditores para o óbito na HDA por UPGD
- a necessidade de grande volume de transfusão sanguínea é um preditor para o óbito na HDA por LAMGD
- não houve diferença na probabilidade de sobrevida entre os grupos estudados

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Aalykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:705-22.

Al-Akeely MH, Alam MK, Al-Salamah SM, Abdu MA, Al-Teimi IN, Mohammed AA. Initial factors predicting rebleeding and death in bleeding peptic ulcer disease. *Saudi Med J.* 2004;25:642-7.

American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic position statement on the safe use of oral nonprescription analgesics. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56:1126-31.

Balbinotti RA, Balbinotti SS, Braga DC, Boniatti MM. Análise das endoscopias em pacientes com hemorragia digestiva alta no hospital geral de Caxias do Sul. *Gastroenterol Endoscop Dig.* 2003;22:85-8.

Bardou M, Youssef M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rhame E, Barkun AN, et al. Newer endoscopic therapies decrease both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses. *Gastroenterology.* 2003;123:A239.

Barkun AN, Chiba N, Enns R, Marshall J, Armstrong D, Sabbah S, et al. Use of a national endoscopic database to determine the adoption of emerging pharmacological and endoscopic database technologies in the everyday care of patients with upper GI bleeding: the RUGBE initiative. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:S 261 (Abstract).

Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: clinical guidelines. *Ann Int Med.* 2003;139:843-57.

Bessa X, Callaghan EO, Balleste B, Nieto M, Seoane A, Panades A, et al. Applicability of the Rockall score in patients undergoing endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2006;38:12-7.

British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: Guidelines. *Gut*. 2002;51 Suppl 4:iv1-6.

Camellini L, Merighi A, Pagnini C, Azzolini F, Guazzetti S, Scarcelli A, et al. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2004;36:271-7.

Chiu PW, NG EKW, Cheung FKY, Chan FKL, Leung WK, Wu JCY, et al. Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:311-6.

Choudari CP, Elton RA, Palmer KR. Age-related mortality in patients treated endoscopically for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc*. 1995;41:557-60.

Chow LW, Gertsch P, Poon RT, Branicki FJ. Risk factors for rebleeding and death ulcer in the very elderly. *Br J Surg*. 1998;85:121-4.

Chung SCS, Leung JWC, Steele RJC. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers; a randomized trial. *Br Med J*. 1988;296:1631-3.

Church NI, Dallal HJ, Masson J, Mowat NAG, Johnston DA, Radin E, et al. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:606-12.

Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, et al. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:175.

Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: Meta-analysis. *Br Med J*. 2000;321:1183-7.

Djuranovic S, Spuran M, Mijalkovic N, Stanisavljevic D, Ugljesic M, Popovic D, et al. Acute upper gastrointestinal nonvariceal bleeding - how to determine low risk patients for rebleeding and mortality after endoscopic sclerotherapy? *Acta Chir Iugosl*. 2007;54:107-14.

Domschke K, Lederer PE, Lux G. The value of emergency endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: review and analysis of 2014 cases. *Endoscopy*. 1983;15:126-31.

Fagundes RB, Schultz A, Garcez VN, Santos R, Minuzzi RS. Hemorragia digestiva alta não-varicosa: avaliação de riscos através de um sistema de escores. *J Bras Med*. 2000;79:32-8.

Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974;2:394-7.

Foster DN, Miloszewski K, Losowsky MS. Stigmata of recent haemorrhage in diagnosis and prognosis of upper gastrointestinal bleeding. *Br Med J*. 1978;1:1173-7.

Gilbert DA. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 1990;36 Suppl 5:S8-S13.

Gisbert JP, Legido J, Castel I, Trapero M, Cantero J, Mate J, et al. Risk assessment and outpatient management in bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:129-34.

Gomes GF, Pisani JC, Macedo ED, Carneiro JH, Salvalaggio PRO, Kiatkoski D, Borges AM. Hemorragia digestiva alta não varicosa: estudo retrospectivo dos fatores prognósticos. *Gastroenterol Endoscop Dig*. 2000;19:147-50.

Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80:800-9.

Griffith WH, Neumann DA, Welsh JD. The visible vessel as an indicator of uncontrolled or recurrent gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 1979;300:1411-3.

Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M, Kind R, Lombardo F, Rodella L, et al. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy*. 2002;34:778-86.

Hasselgren G, Carisson J, Lind T, Schaffalitzky de Muckadell O, Lundell L. Risk factors for rebleeding and fatal outcome in elderly patients with acute peptic ulcer bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:667-72.

Hay JA, Maldonado L, Weingasten SR, Ellrodt AG. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital study length of stay in upper gastrointestinal hemorrhage. *JAMA*. 1997;278:151-66.

Henrion J, Schapira M, Ghilain JM, Maisin JM, De Maeght S, Deltenre P, et al. Upper gastrointestinal bleeding: What has changed during the last 20 years? *Gastroentérol Clin Biol*. 2008;32:839-47.

Hsu PI, Lin XZ, Chan SH, Lin CY, Chang TT, Shin JS, et al. Bleeding peptic ulcer-risk factors for rebleeding and sequential changes in endoscopic findings. *Gut*. 1994;35:746-9.

Jiraneck GC, Kozarek RA. A cost-effective approach to the patient with peptic ulcer bleeding. *Surg Clin North Am*. 1996;76:83-103.

Klebl FH, Bregenzer N, Schofer L, Tamme W, Langgartner J, Scholmerich J, et al. Comparison of inpatient and outpatient upper gastrointestinal haemorrhage. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20:368-75.

Kurata JH, Corboy ED. Current peptic ulcer time trends. An epidemiological profile. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:259-68.

Kurata JH, Abbey DE. The effect of chronic aspirin use on duodenal and gastric ulcer hospitalizations. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:260-6.

Laine L, Weinstein WM. Subepithelial hemorrhages and erosions of human stomach. *Dig Dis Sci*. 1988;33:490.

Lanza FL. A guideline for the treatment of and prevention of NSAID - induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2037-46.

Lee EW, Labeye JM. Differential diagnosis of gastrointestinal bleeding. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2005;7:112-22.

Lev R, Molot MD, McNamara J, Stremple JF. Stress ulcers following war wounds in Vietnam. A morphologic and histochemical study. *Lab Invest*. 1971;25:491-502.

Lin HJ, Tseng GY, Lo WC, Lee FY, Perng CL, Chang FY, et al. Predictive factors for rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding after multipolar electrocoagulation. *J Clin Gastroenterol*. 1998;26:113-6.

Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization of acute upper gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:206-10.

Luna LL, Vargas C, Luna RA, Junqueira DPR. Endoscopia digestiva na hemorragia digestiva alta não-varicosa. In: Magalhães AF, Cordeiro FT, Quilici FA, Machado G, Amarante HMBS, Prolla JC, Leitão OR, Alves PRA, Sakai P editors. *Endoscopia Digestiva*. 3<sup>rd</sup> ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000. p.228-58.

Malluta EF, Correa EBD, Galvão Filho O, Hallal ALC, Borini O. Fatores preditivos de óbito em hemorragia digestiva alta no Hospital Universitário - Universidade Federal de Santa Catarina. *Gastroenterol Endoscop Dig*. 2001;20:7-10.

Marco JL, Boscá B. Ingresos hospitalarios por hemorragia digestive alta asociada a especialidades farmacéuticas publicitarias. *Pharm Care Esp*. 2003;5:112-3.

Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Amuso M, Pastorelli A, et al. Risk score and predictive models of mortality from non variceal acute upper gastrointestinal haemorrhage in Italy: a national survey. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:AB 171.

Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Rotondano G, Bianco MA, et al. Factor associated with mortality from non variceal upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in Italy: A nationwide prospective study. *Gastrointest Endos*. 2007;65:AB 358.

Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Pera A, Bianco MA, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1639-47.

Muther GM, Muther EA, Factor P. Gastrointestinal complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2001;119:1222-41.

Nahon S, Nouel O, Cassan P, Paupard T, Combes R, Kerjean A, et al. The prognosis of upper gastrointestinal bleeding in very elderly patients is the same as that of younger ones: results of a French prospective multicenter study of the ANGH Group. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:AB 121.

Nahon S, Nouel O, Hagege H, Cassan P, Pariente A, Combes R, et al. The Groupe des hémorragies digestives hautes de L'association nationale des Hepatogastroenterologues des Hopitaux Generaux. Favorable prognosis of upper gastrointestinal bleeding in 1041 older patients: results of a prospective multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:886-92.

Parreira JG, Pfiffer TEF, Solda S, Malheiros C, Rasslan S. Fatores preditivos do tratamento operatório na úlcera péptica hemorrágica. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48:297-302.

Patricio CE, Sobreira RS, Marco EK, Figueiredo AH, Loturro CM, Bossi FS. Hemorragia digestiva alta não varicosa: estudo retrospectivo. *Ann Paul Med Cir*. 1999;126:75-80.

Peterson WL, Barnett CC, Smith HJ, Allen MH, Corbett DB. Routine early endoscopy in upper-gastrointestinal-tract bleeding. *N Engl J Med*. 1981; 304: 925.

Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Br Med J*. 1995;311:222-6.

(a) Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC for the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 1996;347:1138-40.

(b) Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut*. 1996;38:316.

Rockey DC. Gastrointestinal Bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger e Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders; 2002. p.1487-515.

Romagnolo J, Barkun AN, Enns R, Armstrong D, Gregor J for the Registry for Upper GI Bleeding and Endoscopy Investigator Group. Simple clinical predictors may obviate urgent endoscopy in selected patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2007;167:265-70.

Saeed Z, Winchester CB, Michalitz M, *et al* . A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of non variceal upper gastrointestinal hemorrhage with a comparison of heat probe and ethanol injection. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:1842-9.

Sakai P. Hemorragia digestiva alta não varicosa: avaliação endoscópica. *Fato Hospitalar*. 2005;13:33-6.

Schiller KFR, Cotton PB. Acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Clin Gastroenterol*. 1978;7:595-604.

Segal F, Prolla JC, Maguilnik I, Wolff FH. Clinical and endoscopic aspects in the evolution of patients with bleeding peptic ulcer - a cohort study. *Arq Gastroenterol*. 2000;37:162-7.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, *et al*. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs

for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1247-55.

Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. II Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc*. 1981;27:80-93.

Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med*. 1998;105:315-385.

Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties - has anything changed? *Hepato-Gastroenterol*. 1998;45:2228-33.

Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ, Langman MJS. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin - analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut*. 1995;37:509-11.

Solomon DH, Gurwitz JH. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: is advanced age a risk factor. *Am J Med*. 1997;102:208-15.

Souza HSP, Sanchez EG, Abramovith P, Beltrão APP, Guimarães Neto AP, Fonseca R. Endoscopia da hemorragia digestiva alta: estudo retrospectivo em uma enfermaria de clínica médica. *J Bras Med*. 2000;78:14-24.

Toki M, Yamaguchi Y, Nakamura K, Aoki K, Takahashi S. Predictive risk factors for rebleeding and thirty-day mortality after endoscopic hemostasis in elderly bleeding peptic ulcer patients. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:AB 240.

Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:209-24.

Vreeburg EM, Snel P, Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis and clinical outcome. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:236-43.

Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EAJ, Bartelsman JFWM, Meulen JHP, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 1999;44:331-5.

Zaltman C, Souza HSP, Castro MEC, Sobral MFS, Dias PCP, Lemos-Junior V. Upper gastrointestinal bleeding in a brazilian hospital: a retrospective study of endoscopic records. *Arq Gastroenterol*. 2002;39:74-80.

**ANEXOS**

## 1. ANEXO 1

Classificação de Forrest (Forrest et al, 1974).

aspecto da base da úlcera	classificação de Forrest	prevalência	índice de recidiva hemorrágica
sangramento ativo em jato	Ia	8 – 15%	55% - 90%
sangramento ativo em “babação”	Ib	10 – 20%	20% - 30%
vaso visível	IIa	26 – 55%	40% - 50%
coágulo aderido	IIb	10 – 18%	25% - 30%
coágulo plano ou fundo hematínico	IIc	12%	10%
fundo limpo	III	36%	5%

## 2. ANEXO 2

Escore de Rockall.

variável	escore 0	escore 1	escore 2	escore 3
idade (anos)	< 60	60 - 79	> 80	
choque	FC <100 bpm e PAS >100 mmHg	FC >100 bpm e PAS >100 mmHg	PAS <100 mmHg	
doenças associadas	nenhuma		insuf cardíaca, insuf. coronariana ou outras doenças graves	IRA, IH, doença maligna disseminada
Diagnóstico endoscópico	Mallory–Weiss, sem lesões, sem estigmas	todos outros diagnósticos endoscópicos	neoplasia maligna do trato gastrointestinal superior	
Estigmas hemorrágicos endoscópicos	nenhum ou fundo hematínico		presença de sangue, coágulo aderido ou vaso visível ou sangramento ativo	

FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; IRA = insuficiência renal aguda; IH = insuficiência hepática aguda

Fonte: Rockall et al, 1996

### 3. ANEXO 3

#### Ficha Padrão para Hemorragia Digestiva Alta

data:

nome:

RG:

sexo:

idade:

procedência:

hematêmese:

melena:

hematoquezia:

início (dias):

hepatopatia:

dor epig:

medicações:

álcool:

dose/dia:

doenças associadas:

PA:

FC:

Ht:

Hb:

U:

Cr:

soro:

sangue:

diagnóstico EDA:

Forrest:

tempo EDA:

hemostasia:

solução:

tratamento medicamentoso:

dias de internação:

pesquisa Hp:

tratamento Hp:

recidiva de sangramento:

necessidade de cirurgia:

dias de internação:

óbito:

causa do óbito:

dia do óbito:

#### 4. ANEXO 4

### Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de  
abril de 1997

Botucatu, 02 de abril de 2.007

OF. 71/2007-CEP

*Ilustríssimo Senhor  
Prof. Dr. Giovani Faria Silva  
Departamento de Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina de Botucatu*

*Prezado Dr. Giovani,*

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa “Fatores preditivos de recidiva hemorrágica e óbito na hemorragia disgestiva alta por úlcera péptica e lesão aguda da mucosa gastroduodenal”, a ser conduzido por Lígia Yukie Sasaki, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 02 de abril de 2.007.*

*Situação do Projeto: APROVADO.*

*OBS: Ao final da execução deste projeto, deverá ser apresentado ao CEP “Relatório Final de Atividades”.*

*Atenciosamente,*

*Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP.*

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)