

MATHEUS CAVALCANTE FRANCO

**Comparação entre os escores de Glasgow-Blatchford,
Rockall e AIMS65 para hemorragia digestiva alta no
subgrupo de pacientes com câncer**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

**São Paulo
2022**

MATHEUS CAVALCANTE FRANCO

**Comparação entre os escores de Glasgow-Blatchford,
Rockall e AIMS65 para hemorragia digestiva alta no
subgrupo de pacientes com câncer**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Franco, Matheus Cavalcante
Comparação entre os escores de Glasgow-
Blatchford, Rockall e AIMS65 para hemorragia
digestiva alta no subgrupo de pacientes com câncer /
Matheus Cavalcante Franco. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Fauze Maluf Filho.

Descritores: 1.Hemorragia 2.Endoscopia
3.Neoplasias 4.Prognóstico 5.Melena 6.Mortalidade

USP/FM/DBD-152/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e mestre Prof. Dr. Fauze Maluf Filho, pelos valiosos ensinamentos que me foram passados desde o primeiro dia como estagiário de endoscopia no Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (ICESP), por ser inspiração para várias gerações de jovens endoscopistas. Ao mestre e amigo Prof. Dr. Bruno Martins pela ajuda, apoio e orientações ao longo de todo período de treinamento e estudo.

Aos queridos professores e amigos da Cleveland Clinic e McGill University, que foram essenciais para o desenvolvimento e conclusão desse projeto, e aqui destaco: Dr. Sunguk Jang, Dr. Tyler Stevens, Dr. John Vargo, Rocio Lopez, e Dr. Alan Barkun.

Aos amigos e mestres do ICESP e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelos ensinamentos e amizade cultivada, aqui registrados: Dr. Fábio Kawaguti, Dr. Ricardo Sato Uemura, Dra. Adriana Safatle-Ribeiro, Dra. Elisa Baba, Dr. Felipe Retes, Dr. Sérgio Matuguma, Dr. Marcelo Simas, Dr. Marcos Lera, Dr. Gustavo Luz, Dr. Gustavo de Paula, Dr. Luciano Leinz, Dra. Carla Gusmão, Dra. Caterina Pennacchi, Dra. Juliana Rios, Dra. Maria Sylvia Ribeiro, Dr. Victor Barros, Dr. Vitor Medeiros.

Aos meus familiares, em especial ao meu pai José Franco Neto, por ser meu grande apoiador e exemplo de dedicação ao trabalho, à minha irmã Héliida Cavalcante Franco, por seu apoio incondicional, à minha falecida avó Hilda de Mendonça Cavalcante por sua proteção e cuidados, à minha falecida mãe Hilma Carmen de Mendonça Cavalcante, pela educação que me foi dada e inspiração, e à minha noiva Fernanda Margonari Cabral Canedo por ser meu apoio, suporte, e me incentivar em todos os momentos.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| Lista de abreviaturas e siglas | |
| Lista de quadros | |
| Lista de figuras | |
| Lista de tabelas | |
| Lista de gráficos | |
| Resumo | |
| Abstract | |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 OBJETIVOS | 9 |
| 3 MÉTODOS | 11 |
| 3.1 Desenho do estudo | 12 |
| 3.2 Protocolo do estudo..... | 13 |
| 3.3 Coleta de dados | 14 |
| 3.4 Análise estatística..... | 15 |
| 4 RESULTADOS..... | 16 |
| 4.1 Análise comparativa dos escores de pontuação | 19 |
| 4.1.1 Admissão em unidade de terapia intensiva..... | 19 |
| 4.1.2 Hemotransfusão..... | 21 |
| 4.1.3 Terapia hemostática..... | 22 |
| 4.1.4 Ressangramento | 24 |
| 4.1.5 Mortalidade | 25 |
| 4.1.6 Grupo de baixo risco | 29 |
| 4.1.7 Novo escore | 31 |
| 5 DISCUSSÃO | 34 |
| 6 CONCLUSÕES | 42 |
| 7 ANEXO | 44 |
| 8 REFERÊNCIAS..... | 46 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AUC - Área sobre a curva ROC
- DAC - Doença arterial coronariana
- EDA - Endoscopia digestiva alta
- EGB - Escore de Glasgow-Blatchford
- ER - Escore de Rockall
- ESR - Estigmas de sangramento recente
- FC - Frequência cardíaca
- HDA - Hemorragia digestiva alta
- IBP - Inibidores de bomba de próton
- ICC - Insuficiência cardíaca
- ICESP - Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira
- IH - Insuficiência hepática
- IR - Insuficiência renal
- PA - Pressão arterial
- PAS - Pressão arterial sistólica
- RNI - Relação normatizada internacional
- ROC - Curva característica de operação do receptor (*receiver operating characteristics*)
- TGI - Trato gastrointestinal
- UTI - Unidade de terapia intensiva

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|---|
| Quadro 1 - Causas de hemorragia digestiva alta | 3 |
| Quadro 2 - Escore de Rockall | 5 |
| Quadro 3 - Sangramento recorrente e mortalidade de acordo com o ER completo | 5 |
| Quadro 4 - Escore de Glasgow-Blatchford..... | 7 |
| Quadro 5 - Escore AIMS65..... | 8 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Seleção dos casos para inclusão no estudo17
- Figura 2 - Cálculo do novo escore para prever necessidade de
terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA31

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Características da população | 18 |
| Tabela 2 - Predição de necessidade de admissão em UTI por escore | 20 |
| Tabela 3 - Predição de mortalidade por escore | 28 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Etiologia do sangramento em pacientes com câncer e HDA (n = 132)..... | 19 |
| Gráfico 2 - Comparação dos escores para prever admissão em UTI em pacientes com câncer e HDA..... | 20 |
| Gráfico 3 - Comparação dos escores para prever hemotransfusão em pacientes com câncer e HDA..... | 21 |
| Gráfico 4 - Tipos de terapia hemostática utilizada na HDA de acordo com a localização do câncer..... | 22 |
| Gráfico 5 - Comparação dos escores para prever terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA | 23 |
| Gráfico 6 - Comparação dos escores para prever ressangramento em pacientes com câncer e HDA..... | 24 |
| Gráfico 7 - Mortalidade em 30 dias em pacientes com câncer e HDA de acordo com a presença de sangramento na endoscopia inicial | 25 |
| Gráfico 8 - Mortalidade em 30 dias em pacientes com câncer e sangramento ativo ou recente na EDA de acordo com a etiologia do sangramento entre tumoral vs. não-tumoral..... | 26 |
| Gráfico 9 - Comparação dos escores para prever mortalidade intra-hospitalar em pacientes com câncer e HDA..... | 27 |
| Gráfico 10 - Comparação dos escores para identificação do grupo de baixo risco em pacientes com câncer e HDA | 29 |
| Gráfico 11 - Identificação do grupo de baixo / alto risco entre pacientes com câncer e HDA por pontuação nos escores de AIMS65 e GBS | 30 |
| Gráfico 12 - Comparação dos escores para prever a necessidade de terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA | 32 |
| Gráfico 13 - Comparação dos escores para prever a necessidade de terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA | 33 |

RESUMO

Franco MC. *Comparação entre os escores de Glasgow-Blatchford, Rockall e AIMS65 para hemorragia digestiva alta no subgrupo de pacientes com câncer* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: poucos estudos avaliaram o desempenho dos escores prognósticos da hemorragia digestiva alta (HDA) em pacientes com câncer. Desse modo, foram comparados os escores de prognóstico para prever os principais desfechos após a HDA em pacientes com câncer. Adicionalmente, foi desenvolvido um novo escore para prever a necessidade de terapia hemostática nessa população. Métodos: foi realizado estudo de coorte prospectivo, unicêntrico, de pacientes consecutivos com câncer e HDA, internados no ICESP, incluídos ao longo de 1 ano. Os achados clínicos e endoscópicos foram coletados prospectivamente a partir de banco de dados dedicado do setor de endoscopia. Análise de regressão logística foi realizada para avaliar o desempenho de cada escore e para desenvolvimento de novo escore. Resultados: de abril de 2015 a maio de 2016, houve 243 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. O AIMS65 (área sobre a curva ROC - AUC 0,85; 0,80-0,89) foi superior para prever admissão na UTI. O escore de Glasgow-Blatchford (EGB) foi superior para prever hemotransfusão (AUC 0,82; 0,77-0,88) e para identificar o grupo de baixo risco de eventos adversos (AUC 0,92; 0,88-0,95). Todos os escores falharam em prever terapia hemostática e ressangramento. O novo escore desenvolvido nesse estudo (AUC 0,74; 0,67-0,80) foi superior na prever a necessidade de terapia hemostática. O AIMS65 (AUC 0,84; 0,79-0,89) foi superior para prever mortalidade intra-hospitalar. Conclusões: os escores prognósticos puderam ser validados no subgrupo de pacientes com câncer que apresentaram HDA. Um novo escore

foi desenvolvido para prever a necessidade de terapia hemostática. A partir desse resultado, novas pesquisas devem ser realizadas para validação do novo escore.

Descritores: Hemorragia; Endoscopia; Neoplasias; Prognóstico; Melena; Mortalidade.

ABSTRACT

Franco MC. *Comparison of Glasgow-Blatchford, Rockall and AIMS65 scores for upper gastrointestinal bleeding in patients with cancer* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: few studies have measured the accuracy of prognostic scores for upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in the group of cancer patients. Thereby, we compared the prognostic scores for predicting major outcomes in cancer patients with UGIB. Secondarily, we develop a new model for the detection of patients who might require hemostatic care. Methods: a prospective research was performed in a tertiary hospital by enrolling cancer patients admitted with UGIB. Clinical and endoscopic findings were obtained through a prospective database. Multiple logistic regression analysis was run to gauge the power of each score. Results: from April 2015 to May 2016, 243 patients had the inclusion criteria. The AIMS65 (area under the ROC curve - AUC 0.85; 0.80-0.89) best predicted ICU admission. The Glasgow-Blatchford score (GBS) best predicted blood transfusion (AUC 0.82; 0.77-0.88) and the low-risk group (AUC 0.92; 0.88-0.95). All scores failed to predict hemostatic therapy and rebleeding. The new score was superior (AUC 0.74; 0.67-0.80) in predicting hemostatic therapy. The AIMS65 (AUC 0.84; 0.79-0.89) best predicted in-hospital mortality. Conclusions: scores prognostic system could be validated in the group of cancer patients with UGIB. A new score was developed to predict hemostatic therapy. Following this result, future prospective research should be performed as a means of validating the new score.

Descriptors: Hemorrhage, Gastrointestinal; Endoscopy; Neoplasms; Prognosis; Melena; Mortality.

1 INTRODUÇÃO

A hemorragia digestiva alta (HDA) é definida como o sangramento intraluminal proximal ao ligamento de Treitz^{1,2}.

Hematêmese e melena são sinais e/ou sintomas gerais da HDA. Pacientes com HDA clinicamente significativa apresentam melena em cerca de 75% dos casos, e hematêmese em 50%³. Hematêmese é o vômito com sangue com coloração vermelho vivo ou de sangue com aspecto em “borra de café” (sangue de coloração escura). A hematêmese com sangue vermelho vivo sugere que o sangramento em curso seja moderado a grave, enquanto o vômito com aspecto em borra de café sugere sangramento autolimitado⁴.

Melena é o achado de fezes enegrecidas, geralmente pastosas e de odor fétido. Em 90% dos casos, o achado de melena é devido a um sangramento proximal ao ângulo de Treitz, e em 10% devido a uma hemorragia localizada no intestino delgado ou no cólon direito⁴. Estudo demonstrou que 50 mL a 100 mL de sangue, após ingestão oral, já são suficientes para o aparecimento de melena⁵.

O sangramento digestivo com origem abaixo do ligamento de Treitz apresenta-se tipicamente com hematoquezia ou enterorragia. Diversos autores consideram esses termos como sinônimos. Entretanto, neste meio, considera-se hematoquezia como o sangramento proveniente do reto ou

ânus, em que o sangue está em torno das fezes mas não se mistura, ou goteja em pequena quantidade após a evacuação. Enquanto a enterorragia consiste em um sangramento digestivo de maior volume, com sangue vermelho vivo, com ou sem coágulos, e que muitas vezes é a própria evacuação. Esta manifestação pode estar associada à HDA em cerca de 10%, principalmente nos casos de sangramento volumoso com sinais de instabilidade hemodinâmica⁶.

A causa da HDA pode ser estabelecida em aproximadamente 80% dos casos. As etiologias mais frequentes na população geral estão listadas no Quadro 1⁷.

Quadro 1 - Causas de hemorragia digestiva alta

| Diagnóstico ⁷ | % | ICESP ⁸ | % |
|----------------------------|-------|--------------------|------|
| Úlcera péptica | 35-50 | Neoplasia | 23,8 |
| Erosões gastroduodenais | 8-15 | Varizes | 19,7 |
| Esofagite | 5-15 | Úlceras | 16,3 |
| Varizes | 5-10 | | |
| Laceração de Mallory-Weiss | 15 | | |
| Neoplasias Malignas | 1 | | |
| Malformações Vasculares | 5 | | |
| Causas raras | 5 | | |

Entretanto a etiologia da HDA pode variar conforme a região e o local do atendimento. Em publicação recente de casos de HDA em pacientes com câncer, atendidos no Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira (ICESP), observou-se que o sangramento tumoral foi a principal causa de sangramento (23,8%), seguida por varizes (19,7%) e úlceras (16,3%)⁸ (Quadro 1).

A HDA é a emergência mais comum na gastroenterologia, com significativas repercussões clínicas e econômicas. Apresenta incidência de 0,7 a 1,5 casos a cada 1.000 habitantes da população geral, anualmente, nos Estados Unidos da América⁹. É causa de 250.000 a 300.000 hospitalizações por ano, e gasto total estimado em mais de 2,5 bilhões de dólares por ano, pelo sistema de saúde americano^{10,11}.

A mortalidade é de 3,5% a 10% nos casos de HDA não varicosa, e de 15% a 20% em 6 meses na HDA varicosa¹²⁻¹⁵. Estudo realizado no presente meio observou mortalidade em 30 dias de 44,9% em pacientes com câncer que apresentaram episódio de HDA⁸.

Recomenda-se que os pacientes com HDA sejam estratificados em baixo ou alto risco de sangramento recorrente, morte e necessidade de intervenção. Para isso utilizam-se escalas prognósticas que levam em consideração achados clínicos, laboratoriais e endoscópicos. A estratificação dos pacientes com HDA, além de possibilitar a identificação do grupo que necessitará de intervenção intra-hospitalar, pode reduzir a proporção de pacientes que permanecerá sob internação hospitalar¹⁶.

O escore de Rockall (ER) foi derivado de estudo prospectivo com 4.185 pacientes e validado em amostra adicional de 1.625 pacientes, sendo primariamente desenvolvido para avaliação do risco de mortalidade em 30 dias após episódio de HDA¹⁷. Esse sistema de pontuação baseia-se em três achados clínicos e dois endoscópicos, com pontuação de 0 a 11 (Quadro 2)¹⁷.

Quadro 2 - Escore de Rockall

| | 0 | 1 | 2 | 3 | |
|-----------------------------------|--|------------------------|---|--|--|
| Idade | < 60 | 60-79 | ≥ 80 | - | |
| Choque (FC: bpm e PA: mmHg) | FC < 100 PAS ≥ 100 | FC ≥ 100 PAS ≥ 100 | PAS < 100 | - | Escore admissional |
| Comorbidades | Sem comorbidades maiores | - | ICC, DAC, outras comorbidades maiores | IR, IH, neoplasia maligna metastática | |
| Diagnóstico | Lacerações de Mallory Weiss, sem lesões e sem ESR | Outros diagnósticos | Neoplasia de TGI alto | | Critérios adicionais para o Escore completo |
| ESR maiores | Nenhum ou apenas pontos escuros | - | Sangue no TGI alto, coágulo aderido, vaso visível ou sangrante | | |

FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; ICC: insuficiência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; IR: insuficiência renal; IH: insuficiência hepática; ESR: estigmas de sangramento recente; TGI: trato gastrointestinal.

O risco de mortalidade e sangramento recorrente aumenta com o valor do ER (Quadro 3)¹⁸:

Quadro 3 - Sangramento recorrente e mortalidade de acordo com o ER completo

| Escore | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8+ |
|----------------------------|-------|-----|-----|---------------|------|------|------|------|------|
| Sangramento recorrente (%) | 4,9 | 3,4 | 5,3 | 11,2 | 14,1 | 24,1 | 32,9 | 43,8 | 41,8 |
| Mortalidade (%) | 0 | 0 | 0,2 | 2,9 | 5,3 | 10,8 | 17,3 | 27 | 41,1 |
| Risco | Baixo | | | Intermediário | | | Alto | | |

Pacientes com ER completo (pós-endoscópico) ≥ 5 constituem o grupo com alto risco de sangramento recorrente (37%) e mortalidade (22%), e os pacientes com ER completo ≤ 2 são considerados de baixo risco, podendo receber alta hospitalar precoce após a endoscopia digestiva alta (EDA)¹⁷.

O ER admissional (pré-endoscópico) igual a zero ocorre em cerca de 15% dos pacientes com HDA na entrada hospitalar. Esses pacientes podem realizar EDA de forma ambulatorial sem necessidade de internação hospitalar, dado o baixo risco de morte (0,2%) e sangramento recorrente (0,2%)^{17,18}.

O escore de Glasgow-Blatchford (EGB) foi desenvolvido para prever o risco de morte em 30 dias e necessidade de intervenção (hemotransfusão, tratamento endoscópico ou cirúrgico) em pacientes com HDA na sua chegada ao hospital, e por isso não necessita dos achados endoscópicos para o seu cálculo. O EGB foi derivado de estudo prospectivo e multicêntrico (19 hospitais da Escócia), com 1.748 pacientes e validado em amostra adicional de 197 pacientes¹⁹. Sua pontuação varia de 0 a 23, e leva em consideração os valores séricos de ureia e hemoglobina, a pressão arterial sistólica (PAS) e o pulso à admissão, apresentação com síncope (perda transitória da consciência e tônus postural) e/ou melena (observação de melena espontânea ou no toque retal), e presença de doenças associadas como hepatopatia e/ou insuficiência cardíaca (Quadro 4)¹⁹.

Quadro 4 - Escore de Glasgow-Blatchford

| Fatores de Risco | Achados | Pontuação |
|-----------------------------------|----------------------|-----------|
| Ureia (mg/dL) | < 39 | 0 |
| | ≥39 e < 48 | 2 |
| | ≥48 e < 60 | 3 |
| | ≥60 e < 150 | 4 |
| | ≥150 | 6 |
| Hemoglobina (g/dL) | Homem ≥ 13 | 0 |
| | Homem ≥ 12 e < 13 | 1 |
| | Homem ≥ 10 e < 12 | 3 |
| | Mulher ≥ 12 | 0 |
| | Mulher ≥ 10 e < 12 | 1 |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | Homem ou mulher < 10 | 6 |
| | ≥110 | 0 |
| | 100 – 109 | 1 |
| | 90 – 99 | 2 |
| Pulso (bpm) | < 90 | 3 |
| | < 100 | 0 |
| Melena ao exame | ≥ 100 | 1 |
| | Não | 0 |
| Apresentação com síncope | Sim | 1 |
| | Não | 0 |
| Hepatopatia | Sim | 2 |
| | Não | 0 |
| Insuficiência Cardíaca | Sim | 2 |
| | Não | 0 |

Pacientes com EGB ≥ 1 são considerados de risco para intervenção ou morte, sendo que este valor apresentou sensibilidade $> 99\%$ em diferentes estudos¹⁹⁻²².

Por outro lado, pacientes com EGB = 0 são considerados de baixo risco e, por isso, podem receber alta precoce com realização de endoscopia ambulatorial com segurança^{16,21,22}.

Diversos estudos demonstraram maior sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica do EGB em comparação ao ER em relação à seleção de pacientes para alta precoce e necessidade de intervenção^{16,20,22-24}. Não houve diferença em termos de sangramento recorrente ou mortalidade na comparação entre os dois escores.

Recentemente um novo escore foi desenvolvido a partir de estudo retrospectivo com 29.222 pacientes com HDA atendidos em 187 hospitais americanos. Esse escore foi denominado de AIMS65 e leva em conta apenas achados clínicos e resultados de exames laboratoriais (Quadro 5) ²⁵. Publicação de Hyett *et al.*²⁶ demonstrou superioridade do AIMS65, na comparação com EGB, para predição de mortalidade intra-hospitalar.

Quadro 5 - Escore AIMS65

| Fatores de Risco | Pontuação |
|--------------------------------------|-----------|
| Albumina < 3,0 mg/dL | 1 |
| RNI > 1,5 | 1 |
| Alteração no estado mental | 1 |
| Pressão arterial sistólica < 90 mmHg | 1 |
| Idade > 65 anos | 1 |

RNI: relação normatizada internacional.

É vasta a literatura publicada acerca da HDA na população geral. Inclusive com a existência de estudos para a validação do uso dos escores prognósticos da HDA em diferentes subgrupos de pacientes, por exemplo nos pacientes com sangramento por úlcera péptica ou varizes, e nos internados que apresentaram HDA^{27,28}. Entretanto poucos estudos avaliaram a ocorrência da HDA nos pacientes com câncer.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário desta pesquisa foi avaliar e comparar o desempenho dos escores de Glasgow-Blatchford, Rockall e o AIMS65 no grupo de pacientes com câncer e que apresentaram HDA, para prever desfechos clínicos incluindo hemotransfusão, necessidade de internação em UTI, terapia hemostática, ressangramento, mortalidade intra-hospitalar, bem como para identificação do grupo de baixo risco que possa receber alta hospitalar precoce.

O objetivo secundário foi desenvolver um escore pré-endoscópico para identificar pacientes com câncer e HDA que necessitaram de terapia hemostática.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Este foi um estudo de coorte prospectivo, unicêntrico, de pacientes consecutivos com câncer internados no ICESP com HDA ao longo de 1 ano. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (28 de julho de 2014; número: 229/14) (Anexo A) e registrado no banco de dados do Clinical Trials (NCT02508883). Este estudo foi realizado em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975.

Os critérios de inclusão foram o diagnóstico confirmado de neoplasia maligna de qualquer local (dentro ou fora do trato gastrointestinal - TGI) e evidência clínica de sangramento digestivo alto (hematêmese ou melena) nas primeiras 48 horas da apresentação. Pacientes com enterorragia devido a um local comprovado de sangramento no trato gastrointestinal superior também foram incluídos. Os critérios de exclusão foram idade menor que 18 anos, suspeita ou confirmação de gravidez, ausência de evidência de neoplasia maligna após cirurgia curativa ou terapia oncológica, recusa em fornecer dados para o estudo, dados incompletos e perda de seguimento.

3.2 Protocolo do estudo

A necessidade de hemotransfusão foi determinada pela equipe médica responsável, sendo recomendada em geral para pacientes com hemoglobina sérica abaixo de 8g /dL²⁹.

A EDA foi realizada após a ressuscitação hemodinâmica. Os pacientes com suspeita de sangramento não varicoso receberam inibidores da bomba de prótons (IBP) por via intravenosa antes da EDA. Pacientes com cirrose e HDA varicosa receberam antibióticos profiláticos e terlipressina³⁰.

Os seguintes achados à endoscopia confirmaram o quadro de sangramento digestivo ativo ou recente: sangramento ativo em jato ou porejamento, presença de lesão com vaso visível ou coágulo aderido, coágulos ou “borra de café” no estômago.

A hemostasia endoscópica foi realizada da seguinte forma: ligadura para varizes esofágicas, cianoacrilato para varizes gástricas, terapia combinada (injeção de adrenalina, hemoclip e método térmico) para úlceras pépticas³⁰. Pacientes com sangramento tumoral que não foram considerados tratáveis com endoscopia foram encaminhados para radioterapia, embolização arterial ou cirurgia. Quando realizada, a hemostasia endoscópica para sangramento tumoral foi executada com coagulação com plasma de argônio ou hemoclipes, associados ou não à injeção de adrenalina^{8,31}.

Ressangramento foi definido como um novo episódio com evidência clínica de hemorragia após hemostasia inicial bem-sucedida³². Uma segunda tentativa de hemostasia endoscópica pôde ser realizada na presença de ressangramento. Pacientes com falha no controle do sangramento por endoscopia foram encaminhados para embolização arterial ou cirurgia^{8,29,30}.

O grupo de baixo risco foi definido como aquele sem necessidade de hemotransfusão, terapia hemostática (realizada por endoscopia, radioterapia, angiografia ou cirurgia), ressangramento ou mortalidade em 30 dias após o sangramento, podendo receber alta hospitalar precoce.

3.3 Coleta de dados

Foram coletados dados sobre histórico médico, exames laboratoriais e da EDA. Essas informações foram coletadas prospectivamente e incluídas no banco de dados da endoscopia, em um registro dedicado do próprio setor. Os pacientes foram monitorados quanto aos desfechos pertinentes do estudo no terceiro, sétimo e 30º dias após a apresentação inicial, e no dia da alta, se internação de mais de 30 dias. Nos casos de alta precoce (menos de 30 dias), foi realizado contato por telefone se a análise do prontuário não contivesse as informações sobre o desfecho do caso.

3.4 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram expressas em média \pm desvio padrão ou mediana (com intervalos mínimo e máximo [mín-máx] ou percentis {percentil 25, percentil 75}). Variáveis categóricas foram expressas como frequências e proporções. Variáveis contínuas foram analisadas por teste não paramétrico e teste t (t-student), e variáveis categóricas foram analisadas com teste de qui-quadrado ou teste de Fisher, dependendo do número de observações.

A análise da curva característica de operação do receptor (*Receiver Operating Characteristics* - ROC) foi realizada para avaliar os diferentes escores para prever os desfechos de interesse do estudo. São apresentados a área sob a curva ROC (AUC) e o intervalo de confiança de 95% correspondente. O método de DeLong foi usado para comparar a AUC de cada escore³³. O índice de Youden foi utilizado para determinar os pontos de corte de maior acurácia³⁴. Além disso, a análise de regressão logística foi usada para desenvolver um novo sistema de pontuação (escore). Um método automatizado de seleção de variáveis realizado em 1.000 amostras foi usado para escolher o escore final. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada em apoio com o setor de estatística do Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia da Cleveland Clinic, Cleveland, OH, que utilizou o SAS (versão 9.4, The SAS Institute, Cary, NC).

4 RESULTADOS

De abril de 2015 a maio de 2016, 394 pacientes consecutivos foram selecionados para este estudo, enquanto 259 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos. Houve 16 pacientes que foram excluídos devido à falta de dados ou perda de acompanhamento. No total, 243 pacientes foram considerados para a análise final (Figura 1).

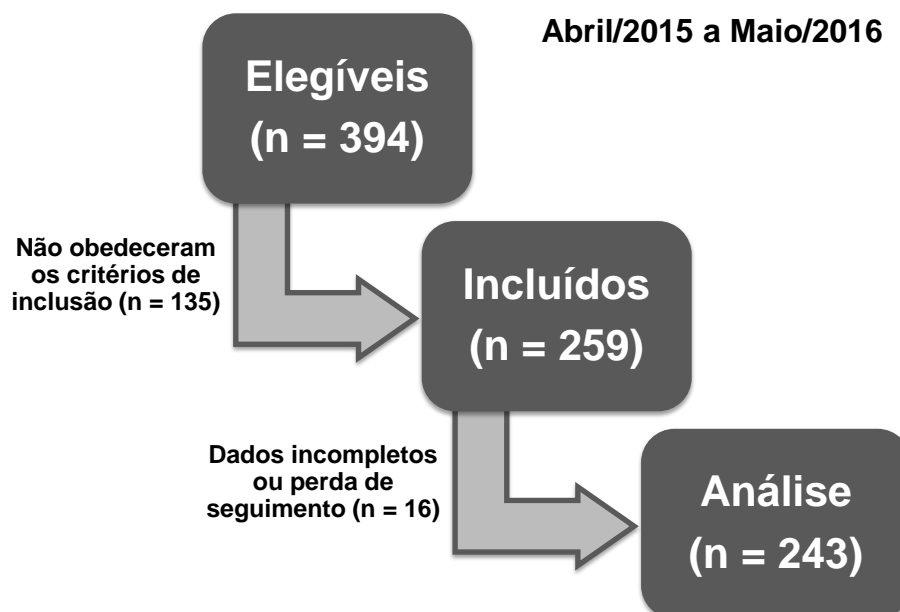


Figura 1 - Seleção dos casos para inclusão no estudo

As características demográficas da população do estudo estão listadas na Tabela 1. Todos os pacientes incluídos foram submetidos a ao menos uma EDA. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 30 dias {22, 30}.

Tabela 1 - Características da população

| Características | Total (n = 243) Estatística |
|------------------------|--------------------------------|
| Idade (anos) | 60,6±13,6 |
| Gênero | |
| Feminino | 71 (29,2) |
| Masculino | 172 (70,8) |
| Origem da internação | |
| Externo | 178 (73,3) |
| Internado | 65 (26,7) |
| Câncer no TGI alto | 106 (43,6) |
| Estadio oncológico | |
| I ou II | 17 (7,0) |
| III | 48 (19,8) |
| IV | 177 (73,1) |
| Apresentação | |
| Hematêmese | 135 (55,61) |
| Melena | 104 (42,8) |
| Doença hepática | 104 (42,8) |
| Hemoglobina (g/dL) | 8,1 ± 2,9 |
| Albumina (g/dL) | 2,8 ± 0,75 |
| RNI | 1,4 ± 0,53 |
| Ressangramento | 24 (9,9) |
| Hemotransusão | 147 (60,5) |
| UTI | 107 (44,0) |
| Terapia hemostática | 104 (42,8) |
| Mortalidade em 30 dias | 66 (27,2) |
| Rockall admissional | 5 [0-7] |
| Rockall total | 7 [0-10] |
| AIMS65 | 2 [0-5] |
| Glasgow-Blatchford | 12 [0-20] |

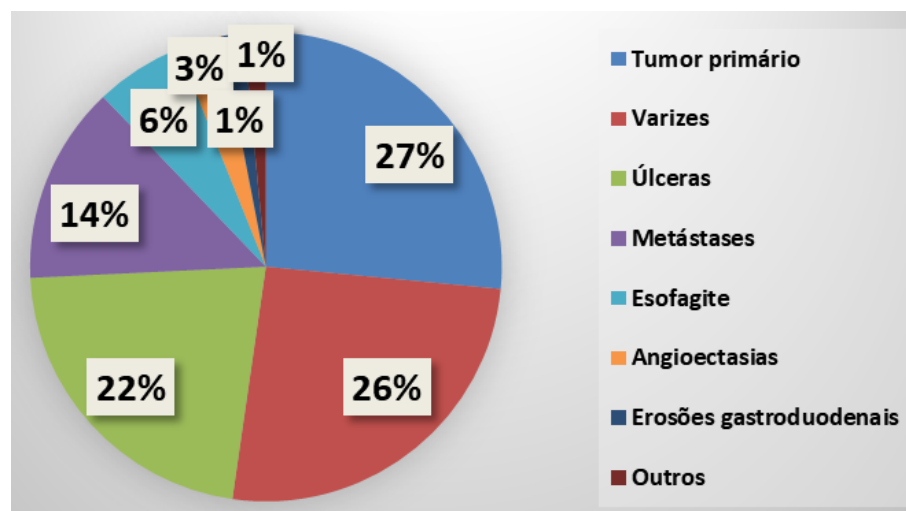
Estatística apresentada como Média ± desvio padrão, Mediana [mín, máx] or N (%).

TGI: trato gastrointestinal; RNI: relação normalizada internacional; UTI: unidade de terapia intensiva.

Sangramento digestivo ativo ou recente foi identificado endoscopicamente em 132 (54,3%) pacientes, e as etiologias mais frequentes foram: câncer primário em 26,5% (35/132), varizes em 25,7% (34/132), úlceras em 22% (29/132), metástases em 13,6% (18/132), esofagite em 6% (8/132), angioectasias em 3% (4/132), erosões gastroduodenais em 1,5% (2/132) e outras em 1,7% (Gráfico 1). No grupo de

pacientes com câncer no TGI superior e sangramento ativo ou recente confirmado à endoscopia, o tumor foi a origem do sangramento em 82,9% (34/41).

Gráfico 1 - Etiologia do sangramento em pacientes com câncer e HDA (n = 132)

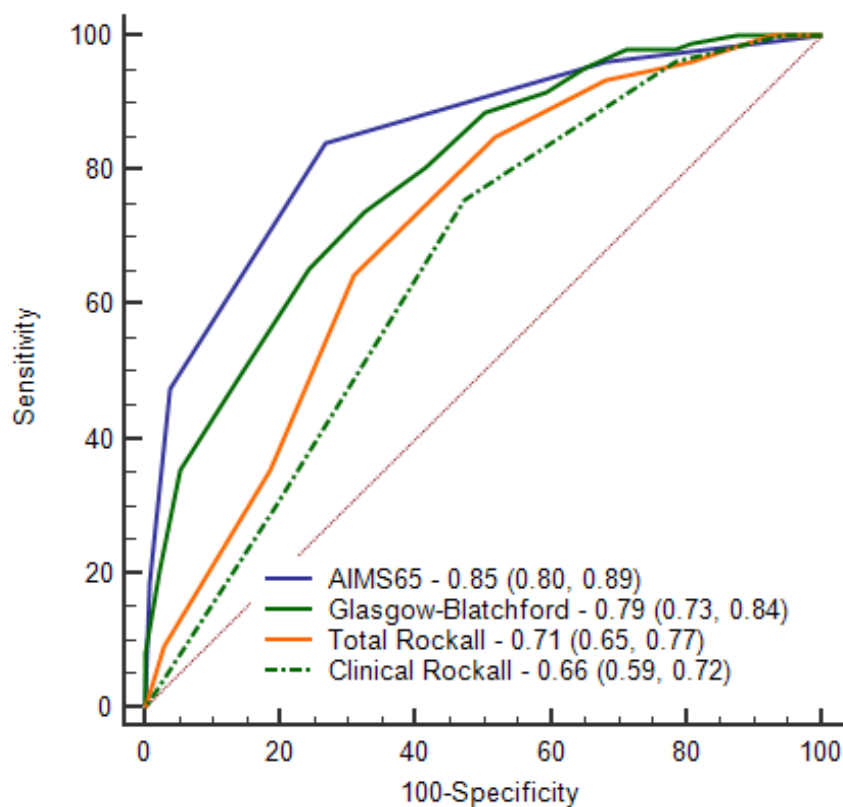


4.1 Análise comparativa dos escores de pontuação

4.1.1 Admissão em unidade de terapia intensiva

Admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) foi indicada em 44% (107/243) dos casos. O escore AIMS65 (AUC 0,85; 0,80-0,89) foi significativamente superior para prever admissão na UTI em comparação com o EGB (AUC 0,79; 0,73-0,84; $p = 0,04$), ER total (AUC 0,71; 0,65-0,777; $p < 0,001$) e ER clínico (AUC 0,66; 0,59-0,72; $p < 0,001$) (Gráfico 2 e Tabela 2). O escore AIMS65 ≥ 2 maximizou a combinação de sensibilidade (84,1%) e especificidade (72,8%) para esse desfecho.

Gráfico 2 - Comparação dos escores para prever admissão em UTI em pacientes com câncer e HDA



A análise do subgrupo dos pacientes com câncer no TGI alto confirmou que o escore de AIMS65 (AUC 0,90; 0,85-0,96) foi significativamente superior para prever necessidade de internação em UTI em comparação com os outros escores: EGB (AUC 0,76; 0,67-0,86; $p = 0,007$), ER total (AUC 0,71; 0,60-0,79; $p < 0,001$) e ER clínico (AUC 0,65; 0,56-0,75; $p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Predição de necessidade de admissão em UTI por escore

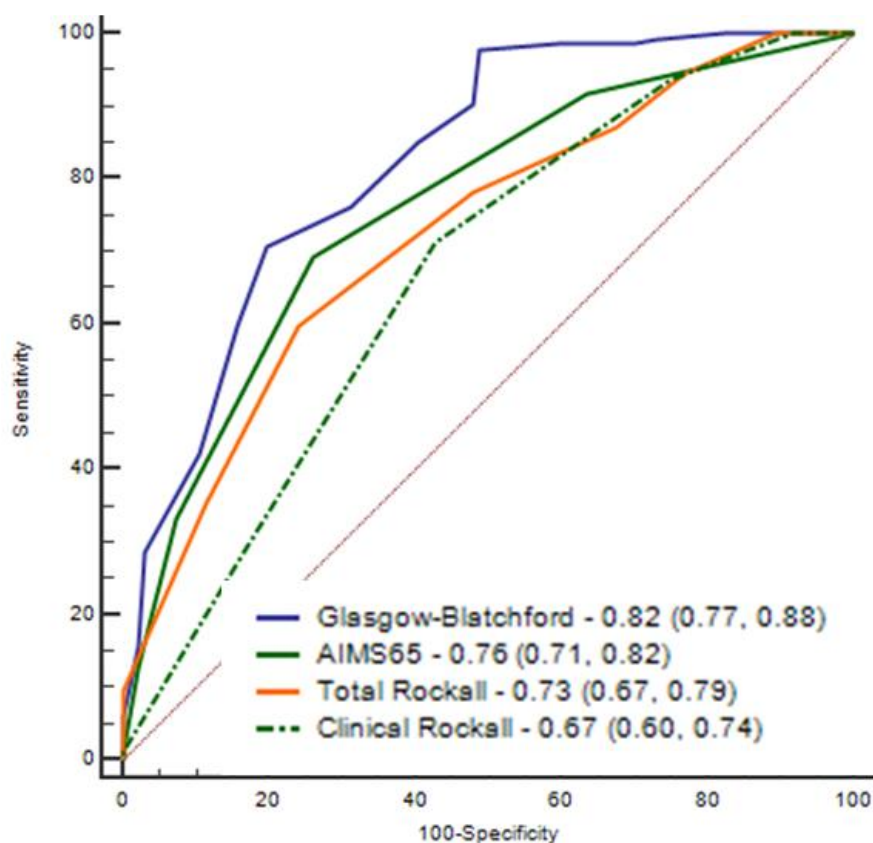
| Desfecho por escore | AUC (IC 95%) | p |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
| UTI - Subgrupo com câncer no TGI alto | | |
| AIMS65 | 0,90 (0,85; 0,96) | Melhor desempenho |
| Glasgow-Blatchford | 0,76 (0,67; 0,86) | 0,04 |
| Rockall Total | 0,69 (0,60; 0,79) | < 0,001 |
| Rockall Clínico | 0,65 (0,56; 0,75) | < 0,001 |

4.1.2 Hemotransfusão

A hemotransfusão foi necessária em 60,5% dos pacientes (147/243). O valor médio de hemoglobina (Hb) pré-transfusional foi de $8,1 \pm 2,9$ g/dL, e a quantidade média de transfusões administradas foi de $2,7 \pm 1,2$ bolsas de sangue.

O EGB foi significativamente superior para prever a necessidade de transfusão de sangue (AUC 0,82; 0,77-0,88) em comparação com o AIMS65 (AUC 0,76; 0,71-0,82; $p = 0,046$), ER total (AUC 0,73; $p = 0,005$) e ER clínico (AUC 0,67; 0,60-0,74; $p < 0,001$) (Gráfico 3). O EGB ≥ 12 otimizou a combinação de sensibilidade (70,7%) e especificidade (80%).

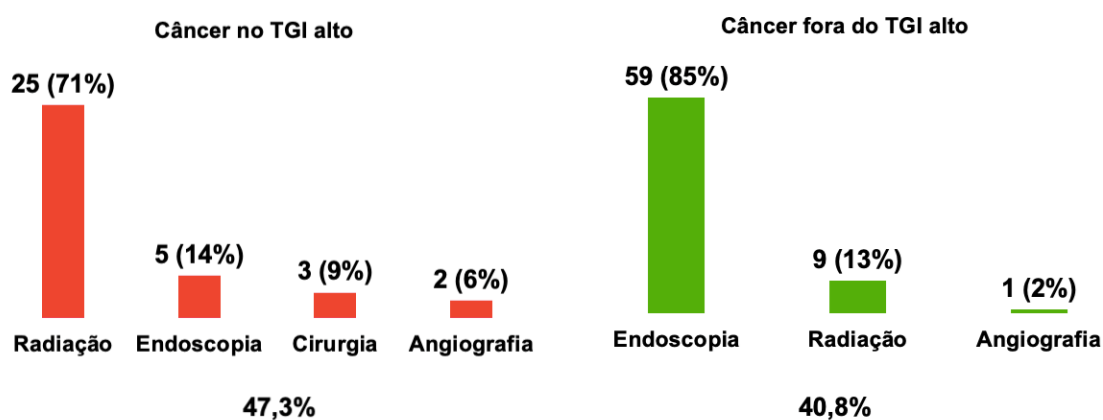
Gráfico 3 - Comparação dos escores para prever hemotransfusão em pacientes com câncer e HDA



4.1.3 Terapia hemostática

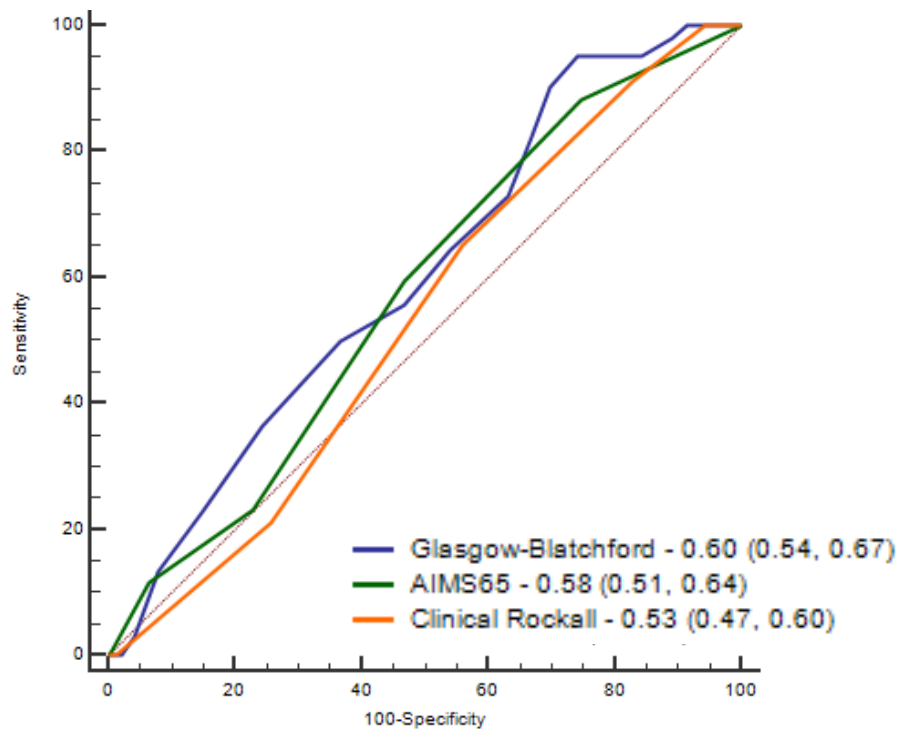
A necessidade de terapia hemostática foi avaliada separadamente entre pacientes com câncer no TGI e fora do TGI. Nos casos de câncer localizado fora do TGI superior, a terapia hemostática foi necessária em 40,8% dos casos, sendo utilizado métodos endoscópicos (85,5%), radiação (13%) e embolização angiográfica (1,5%). Nos pacientes com câncer no TGI superior, a terapia hemostática foi necessária para 47,3% dos casos, sendo utilizado radioterapia (71,4%), métodos endoscópicos (14,3%), cirúrgicos (6%) e angiográficos (5,7%) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Tipos de terapia hemostática utilizada na HDA de acordo com a localização do câncer



Não foi observada superioridade de um escore para prever a necessidade de terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA, pois todos os sistemas de pontuação mostraram poder de discriminação pobre para esse desfecho (Gráfico 5).

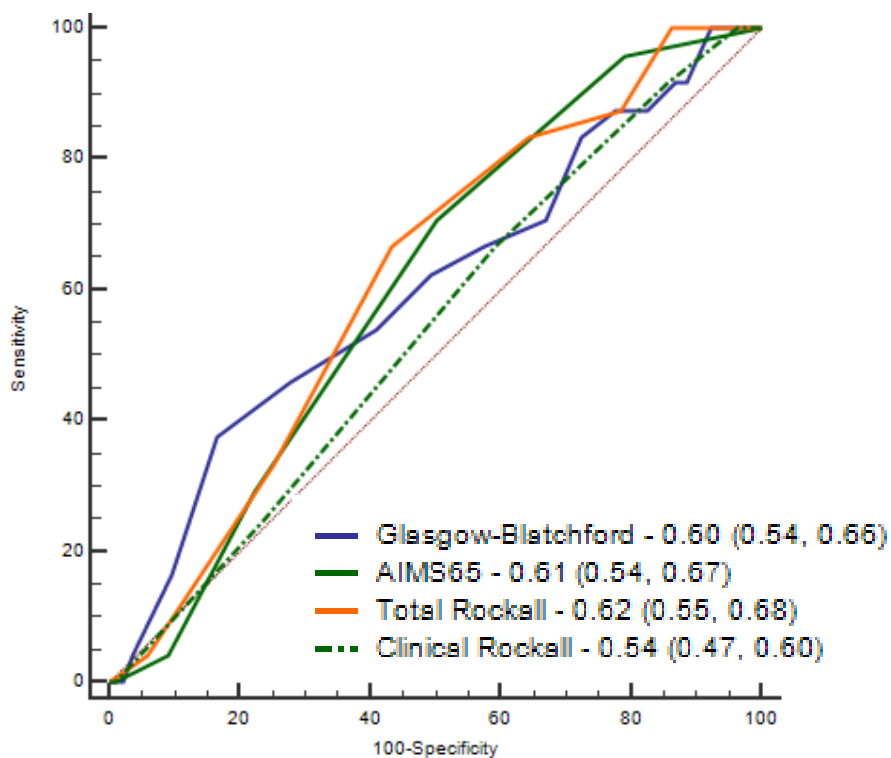
Gráfico 5 - Comparação dos escores para prever terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA



4.1.4 Ressangramento

O ressangramento ocorreu em 9,9% (24/243) dos pacientes, num tempo mediano de 6 dias [1-25]. Não foi observada superioridade de um escore para esse desfecho. Uma vez que o EGB (AUC 0,60; 0,54-0,66), AIMS65 (AUC 0,61; 0,54-0,67), ER total (AUC 0,62; 0,55-0,68) e ER clínico (AUC 0,54; 0,47-0,60) mostraram baixo poder de discriminação para prever ressangramento nessa população de pacientes com câncer e HDA ($p = 0,91$ para GBS vs. AIMS65; $p = 0,85$ para GBS vs. RS total; e $p = 0,32$ para GBS vs. RS clínico) (Gráfico 6).

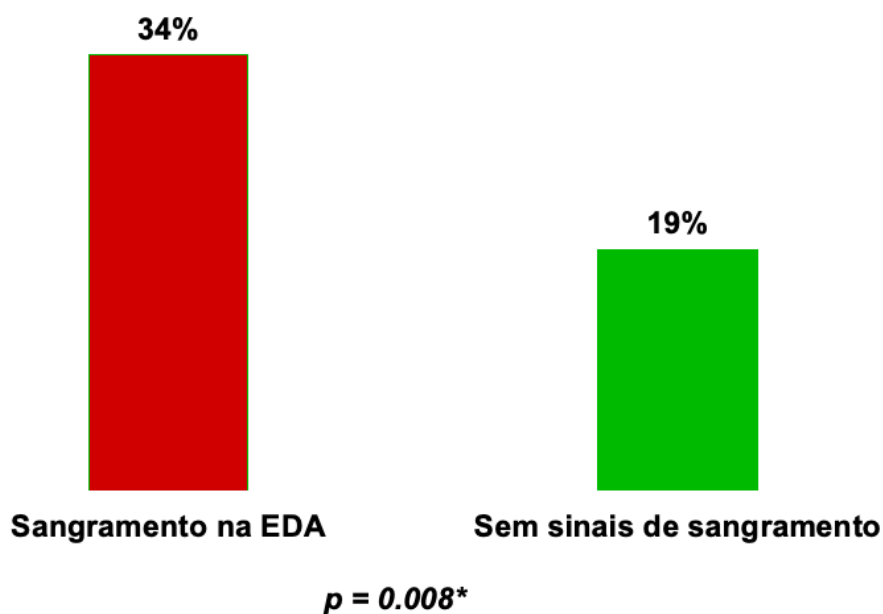
Gráfico 6 - Comparação dos escores para prever ressangramento em pacientes com câncer e HDA



4.1.5 Mortalidade

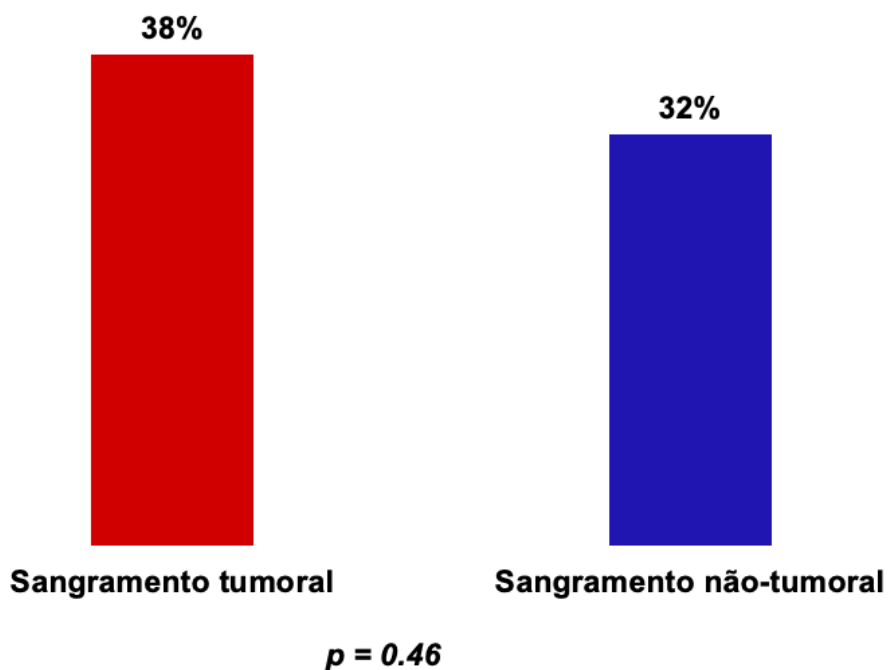
A mortalidade em 30 dias foi de 27,2% (66/243). A mortalidade em 30 dias foi significativamente maior em pacientes que apresentaram sangramento sinais de sangramento ativo ou recente na EDA inicial em comparação com os pacientes sem sinais de sangramento na EDA inicial (34,1% vs. 18,9%; $p = 0,008$) (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Mortalidade em 30 dias em pacientes com câncer e HDA de acordo com a presença de sangramento na endoscopia inicial



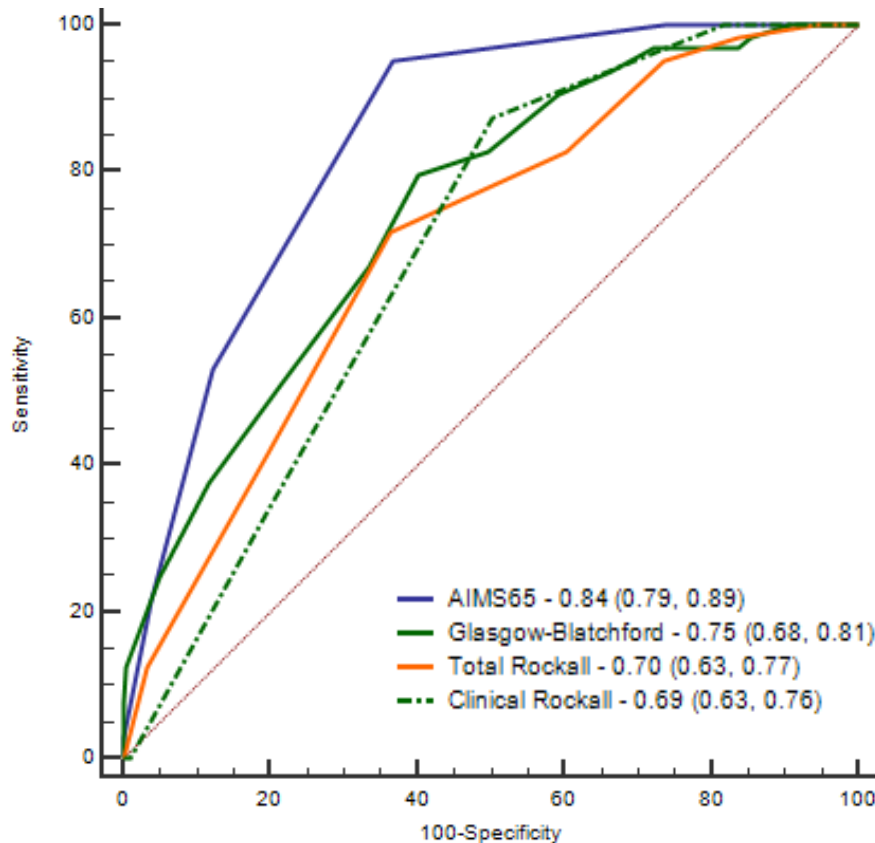
Entre os pacientes com sangramento ativo ou recente na EDA inicial, não houve diferença na mortalidade em 30 dias se a etiologia do sangramento fosse tumoral ou não tumoral (38,1% vs. 31,9%; $p = 0,46$) (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Mortalidade em 30 dias em pacientes com câncer e sangramento ativo ou recente na EDA de acordo com a etiologia do sangramento entre tumoral vs. não-tumoral



O escore AIMS65 foi significativamente superior para prever mortalidade intra-hospitalar (AUC 0,84; 0,79-0,89) em comparação com o EGB (AUC 0,75; 0,68-0,81 $p = 0,004$), ER total (AUC 0,70; 0,63-0,77; $p < 0,001$) e ER clínico (AUC 0,69; 0,63-0,76; $p < 0,001$) (Gráfico 9). O escore AIMS65 ≥ 2 maximizou a soma da sensibilidade (95,3%) e especificidade (63,1%).

Gráfico 9 - Comparação dos escores para prever mortalidade intra-hospitalar em pacientes com câncer e HDA



A análise no subgrupo de pacientes com câncer no TGI alto também revelou que o AIMS65 (AUC 0,86; 0,78-0,92) foi superior para prever mortalidade intra-hospitalar em comparação com os outros escores: EGB (AUC 0,69; 0,60-0,78; $p = 0,003$), ER total (AUC 0,69; 0,59-0,78; $p = 0,005$) e ER clínico (AUC 0,64; 0,54-0,73; $p < 0,001$) (Tabela 3). Da mesma forma, o escore AIMS65 (AUC 0,86; 0,81-0,96) foi superior para prever mortalidade intra-hospitalar relacionada a HDA em comparação com os outros escores: GBS (0,77; 0,68-0,95; $p = 0,049$), ER total (0,76; 0,70 – 0,83; $p = 0,012$) e ER clínico (0,65; 0,58 – 0,73; $p < 0,001$) (Tabela 3).

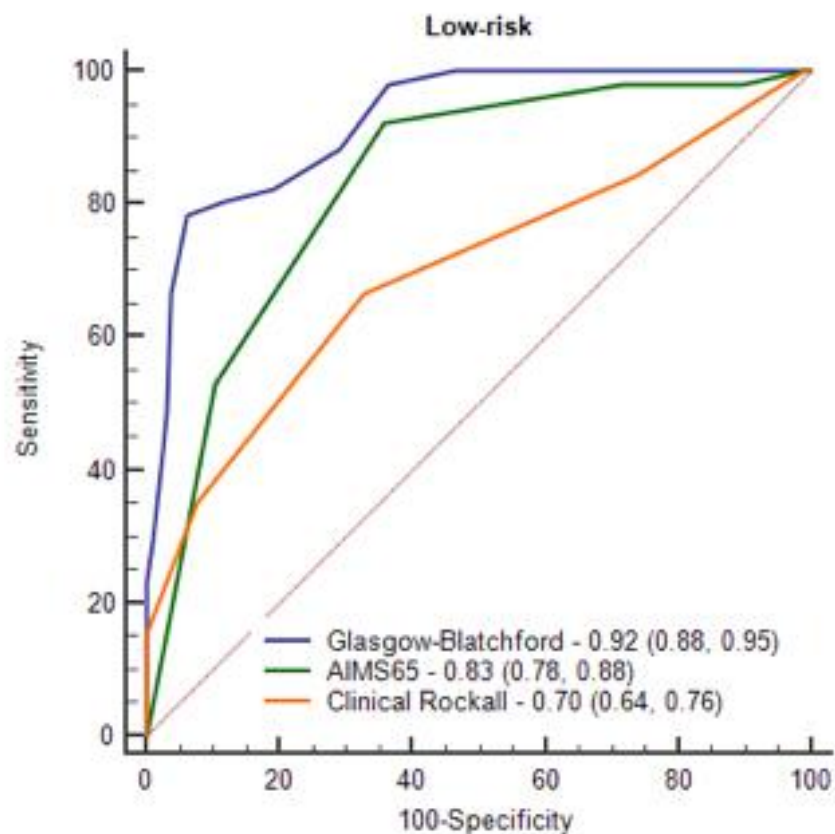
Tabela 3 - Predição de mortalidade por escore

| Desfecho por escore | AUC (IC 95%) | p |
|---|---------------------|-------------------|
| Mortalidade intra-hospitalar - Subgrupo com câncer no TGI alto | | |
| AIMS65 | 0,86 (0.78; 0,92) | Melhor desempenho |
| Glasgow-Blatchford | 0,69 (0.60; 0,78) | 0,003 |
| Total Rockall | 0,69 (0.59; 0,78) | 0,005 |
| Rockall Clínico | 0,64 (0.54; 0,73) | < 0,001 |
| Mortalidade intra-hospitalar relacionada a HDA | | |
| AIMSS65 | 0,86 (0.81; 0,96) | Melhor desempenho |
| Glasgow-Blatchford | 0,77 (0.68; 0,85) | 0,049 |
| Rockall Total | 0,76 (0.70; 0,83) | 0,012 |
| Rockall Clínico | 0,65 (0.58; 0,73) | < 0,001 |

4.1.6 Grupo de baixo risco

A comparação entre os escores revelou que o EGB (AUC 0,92; 0,88-0,95) foi significativamente superior tanto ao AIMS65 (AUC 0,83; 0,78-0,88; $p = 0,001$) quanto ao ER clínico (AUC 0,70; 0,64-0,76; $p < 0,001$) na identificação correta de pacientes de baixo risco (Gráfico 10).

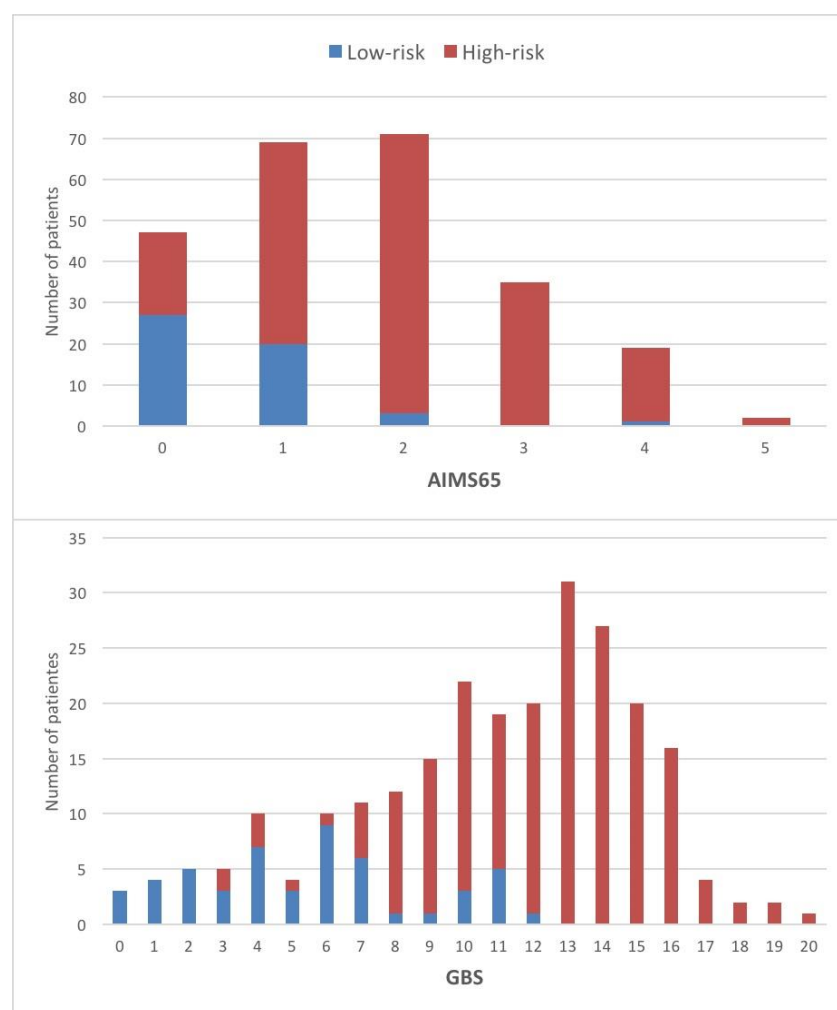
Gráfico 10 - Comparação dos escores para identificação do grupo de baixo risco em pacientes com câncer e HDA



A especificidade e sensibilidade para o EGB foram de 100% e 5,8%, respectivamente, quando 0 foi o valor de corte. A especificidade permaneceu em 100%, enquanto a sensibilidade aumentou para 23,5%, quando $GBS \leq 2$ foi usado como valor de corte para seleção dos pacientes de baixo risco. Houve

um aumento de 1% para 5% no número de pacientes de baixo risco quando o valor de corte mudou de 0 para 2 sem causar alta hospitalar incorreta de pacientes com alto risco de eventos adversos (Gráfico 11). Comparativamente, o AIMS65 de 0 classificou erroneamente 20 pacientes de alto risco que apresentaram eventos adversos importantes após a HDA (ressangramento, hemotransfusão e/ou terapia hemostática) (Gráfico 11), resultando em sensibilidade e especificidade de 89,5% e 53%, respectivamente.

Gráfico 11 - Identificação do grupo de baixo / alto risco entre pacientes com câncer e HDA por pontuação nos escores de AIMS65 e GBS



GBS: Glasgow-Blatchford score.

4.1.7 Novo escore

Todas as variáveis demográficas e clínicas foram consideradas para inclusão no novo escore, que foi desenvolvido por meio de análise de regressão logística para prever a necessidade de terapia hemostática. O novo escore leva em consideração a presença de tumor no TGI alto, história de hematêmese, melena, doença hepática, valores de hemoglobina e relação normatizada internacional (RNI). Na primeira etapa (cálculo de z na Figura 2), \ln é o logaritmo natural da hemoglobina. Esse valor é então convertido no escore final (valor p), com valor que varia de 0 a 100 (Figura 2). Ao relatar, não se deve arredondar os valores presentes na fórmula para não impactar a conversão para a escala de 0 a 100.

$$z = 2.7626 + (0.5817 \text{ if tumor in upper GI tract}) + (0.732 \text{ if history of hematemesis}) \\ + (0.6965 \text{ if melena present}) + (0.4703 \text{ if liver disease}) \\ - (1.2124 \times \ln(\text{Hemoglobin})) - (1.8816 \times (1/\text{INR})^2)$$

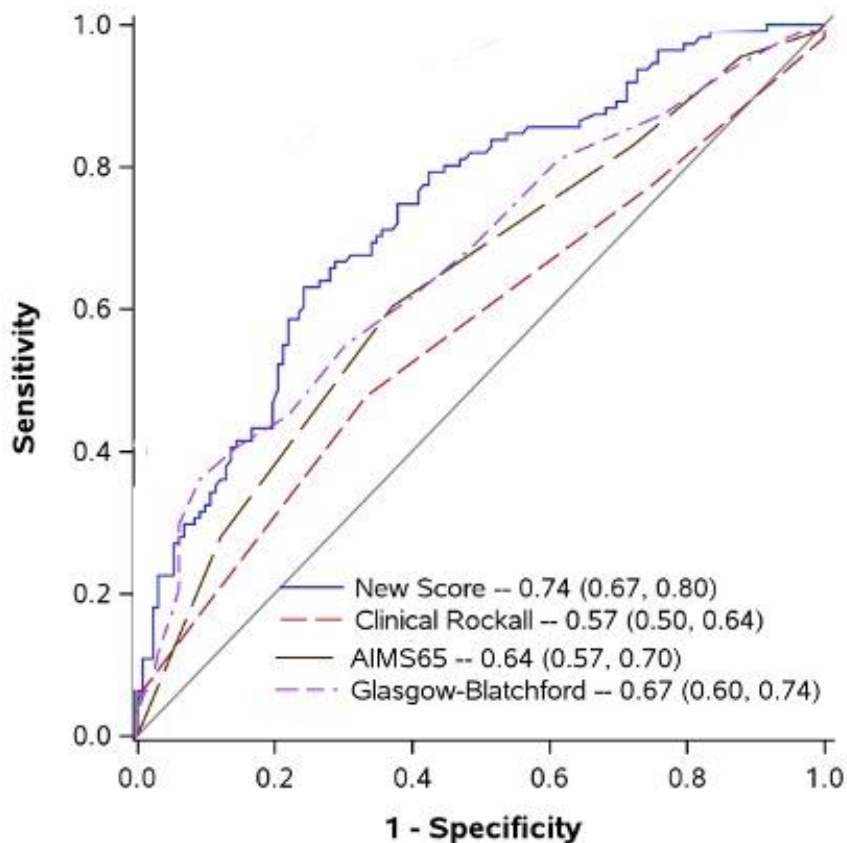
$$p = \left[\frac{e^z}{1+e^z} \right] \times 100$$

\ln é o logaritmo natural da hemoglobina. O valor de z é então convertido em uma pontuação de 0 a 100 através do cálculo de p na fórmula seguinte.

Figura 2 - Cálculo do novo escore para prever necessidade de terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA

A AUC para este novo escore foi de 0,74 (0,67-0,80) para prever a necessidade de terapia hemostática na admissão, e a comparação revelou superioridade significativa em relação ao AIMS65 (AUC 0,64; 0,57-0,70; $p = 0,001$), EGB (AUC 0,67; 0,60-0,74; $p = 0,027$) e ER clínico (AUC 0,57; 0,50-0,64; $p < 0,001$) (Gráfico 12).

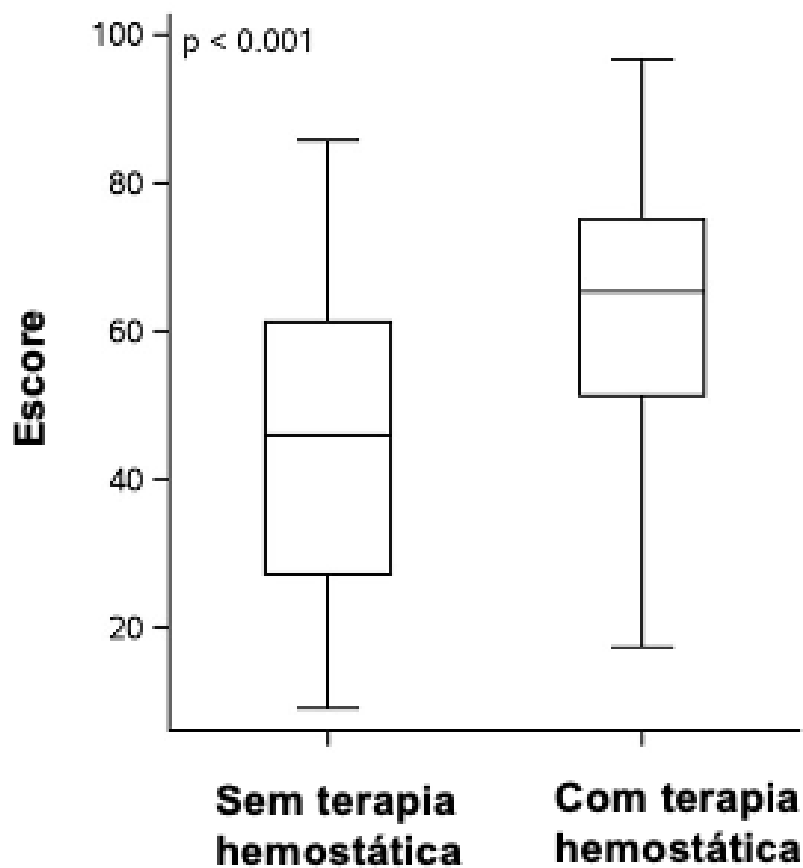
Gráfico 12 - Comparação dos escores para prever a necessidade de terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA



O novo escore foi significativamente superior ao ER admissional ($p < 0,001$), AIMS65 ($p = 0,001$) e ao Glasgow-Blatchford ($p = 0,027$).

O valor de corte desse novo escore de 78,7 ou superior apresentou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 21%, 97%, 90% e 51%, respectivamente, para prever a necessidade de terapia hemostática. Dessa forma, este valor de pontuação pode ser definido para identificar precocemente os casos sob maior risco de terapia hemostática. Além disso, o valor de 23,5 ou inferior apresentou uma sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 97%, 21%, 59% e 85%, respectivamente, para afastar a necessidade de terapia hemostática, e dessa forma, pode ser escolhido como ponto de corte para descartar a necessidade dessa terapia (Gráfico 13).

Gráfico 13 - Comparação dos escores para prever a necessidade de terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA



Box plot dos pacientes com câncer e HDA demonstrou que os pacientes que precisaram de terapia hemostática tiveram valores significativamente ($p < 0,001$) maiores do novo escore em comparação com pacientes sem necessidade de terapia hemostática.

5 DISCUSSÃO

A incidência de câncer está aumentando mundialmente³⁵. Nesse contexto é relevante estudar o desempenho dos escores prognósticos da HDA nos pacientes oncológicos para prever mortalidade e outros desfechos clínicos.

Nesse estudo reportou-se que nos pacientes com câncer que apresentam um episódio agudo de HDA, com sinais de sangramento ativo ou recente na EDA inicial, o câncer primário ou uma metástase no TGI alto é a fonte de sangramento em 40,1% dos pacientes. Na análise dos pacientes com câncer no TGI superior, a probabilidade de sangramento pelo tumor foi ainda maior (83%). Esses achados estão em acordo com publicação anterior realizada com uma amostra diferente de pacientes⁸.

Os pacientes com câncer com HDA apresentam quadro de alta morbimortalidade, dessa forma, uma estratificação de risco apropriada que conduza a um tratamento mais eficaz pode auxiliar no manejo clínico. Os presentes resultados revelaram que não houve um escore único que fosse capaz de se sobressair sobre os demais para prever todos os desfechos pertinentes da HDA.

O melhor desempenho do AIMS65 para prever a admissão em UTI não é surpreendente, dado que muitos dos critérios de admissão na UTI atualmente existentes incorporam as mesmas variáveis do AIMS65, como

idade, estado mental e pressão arterial sistólica. Robertson *et al.*³⁶, em estudo retrospectivo, reportaram acurácia superior do AIMS65 para prever admissão em UTI em comparação com outros escores na população geral com HDA.

A necessidade de hemotransfusão é desfecho clínico importante a ser considerado, dada sua função substituta para correção do grau de isquemia tecidual que ocorre nos quadros de sangramento, além da preocupação da equipe de saúde para alocação eficiente e adequada de recursos do banco de sangue entre os pacientes. Os resultados do presente estudo mostraram que o EGB é significativamente superior ao AIMS65, e ao ER clínico e total, o que parece validar neste grupo particular de pacientes os achados previamente publicados em população geral de pacientes com HDA^{26,36,37}. Como o EGB é o único sistema de pontuação que enfatiza a medida direta da perda de sangue (por meio de medições de hemoglobina e ureia no sangue), também não é surpresa que o GBS tenha apresentado o melhor desempenho para este desfecho.

O sangramento tumoral tem patogênese distinta quando comparado ao sangramento gastrointestinal não maligno. Ocorre devido à isquemia e friabilidade do tecido tumoral e à fragilidade dos vasos aberrantes que se formam no tecido tumoral, o que torna o sangramento mais frequente e de difícil controle^{8,38}. A natureza única do sangramento tumoral frequentemente torna a hemostasia endoscópica insatisfatória. Atualmente, não há consenso sobre o tratamento endoscópico ideal para pacientes com sangramento tumoral. Na experiência do setor deste estudo, não houve diferença nas

taxas de ressangramento ou mortalidade entre os grupos de pacientes com sangramento gastrointestinal maligno que receberam ou não tratamento endoscópico⁸. Na instituição em que foi realizado o presente estudo, a terapia endoscópica é realizada principalmente para casos com sangramento tumoral focal identificado à endoscopia. A hemostasia endoscópica nesses casos selecionados é habitualmente realizada com coagulação com plasma de argônio. Por outro lado, a terapia endoscópica pode não ser eficaz em pacientes com sangramento tumoral difuso. Anteriormente, tentou-se tratar pacientes com sangramento tumoral aplicando coagulação com plasma de argônio em toda a superfície do tumor. Os resultados desse tratamento foram comparados com coorte de pacientes não tratados, e observou-se que o plasma de argônio não reduziu as taxas de ressangramento ou mortalidade³¹. Portanto, os pacientes com sangramento tumoral com tratamento endoscópico ineficaz foram encaminhados durante a internação para radioterapia hemostática, embolização angiográfica ou cirurgia.

O pó hemostático endoscópico (Hemospray[®], Cook Medical, Winston-Salem, NC) foi recentemente introduzido como opção terapêutica para HDA. Chen *et al.*³⁹ testaram esse método pela primeira vez em cinco casos de HDA relacionada ao câncer. Hemostasia imediata foi obtida em todos os pacientes e ressangramento foi observado em apenas um caso. Embora o Hemospray[®] pareça ser uma opção segura e confiável para hemostasia do sangramento tumoral, ele ainda não estava disponível na instituição no período deste estudo.

Embora a necessidade de terapia hemostática seja baseada na suspeita de sangramento contínuo que provavelmente não irá se resolver sem intervenção, é difícil prever com precisão a necessidade da endoscopia, bem como dos recursos para terapia hemostática. Além disso, a interpretação subjetiva dos achados endoscópicos, mesmo com a classificação de Forrest, resulta em heterogeneidade na implementação da hemostasia endoscópica. Em população geral com HDA, estudo prospectivo multicêntrico de Stanley *et al.*⁴⁰ mostraram que o EGB (AUC 0,75) apresentou melhor desempenho para prever a necessidade de terapia endoscópica quando comparado ao AIMS65 (AUC 0,62; $p < 0,001$) e ao ER admissional (AUC 0,61; $p < 0,001$). Entretanto, neste estudo, todos os escores mostraram baixo poder de discriminação para predição pré-endoscópica da necessidade de terapia hemostática. Uma explicação plausível é que o EGB é mais adequado para prever a necessidade de terapia endoscópica de um tipo de sangramento focal/arterial único que é distinto do sangramento do tumor que possui uma mistura de mecanismos de sangramento (invasão vascular pelo tumor, isquemia e sangramento difuso por vasos aberrantes).

Kim *et al.*⁴¹ demonstraram em estudo com 357 casos de câncer gástrico inoperável com sangramento tumoral que o ER total foi melhor do que o EGB e o ER admissional para prever a necessidade de terapia hemostática. Porém, o ER total para prever a necessidade de terapia hemostática é limitado, pois só pode ser calculado no momento da realização da EDA⁴². Com base nesses achados, um escore que pudesse

selecionar na admissão o grupo de pacientes com câncer e HDA com maior probabilidade de necessitar de terapia hemostática pode fornecer melhores resultados clínicos. Consequentemente, foi criado um novo escore para ser usado na admissão, a partir de dados comumente utilizados na avaliação inicial, para selecionar os pacientes com câncer e HDA que estão em risco para necessidade de terapia hemostática. Os presentes resultados demonstram que o novo escore desenvolvido teve um desempenho significativamente melhor do que os outros escores para prever a necessidade de terapia hemostática. Embora a obtenção do valor do escore tenha sido complexa, o seu cálculo contribuiu clinicamente com 23,4% dessa população de pacientes com câncer e HDA (12,3% com escore $\geq 78,7$ somados aos 11,1% com escore $\leq 23,5$).

O baixo desempenho observado no presente estudo de todos os escores de pontuação para prever ressangramento pode apontar para a inadequação relativa dos procedimentos hemostáticos em pacientes com sangramento tumoral. Os resultados na literatura são heterogêneos para a previsão de ressangramento em população geral com HDA. Existem alguns estudos que confirmam o baixo desempenho desses escores de pontuação, mas também há estudos que mostram melhor desempenho do EGB e do ER^{36,37,40,43}.

Em contraste com a mortalidade após um episódio de HDA na população geral que está em torno de 5%-10%, a mortalidade em 30 dias de pacientes com câncer que apresentam HDA confirmada pela EDA foi de 34,1%³⁸. Curiosamente, não houve diferença na mortalidade em 30 dias

entre os casos por sangramento tumoral em comparação dos casos por sangramento não tumoral (38,1% vs. 31,9%; $p = 0,46$). Portanto, um episódio de sangramento pode representar o estágio final do paciente oncológico, independentemente da etiologia do sangramento.

Para prever mortalidade intra-hospitalar, o AIMS65 foi superior aos outros escores de pontuação. O AIMS65 também foi superior para prever mortalidade intra-hospitalar em pacientes com câncer do TGI alto e para prever mortalidade intra-hospitalar relacionada à HDA. Comparativamente, publicações anteriores já relataram a superioridade da AIMS65 para prever mortalidade intra-hospitalar em uma população geral com HDA^{26,36,43}.

O presente estudo, o grupo de baixo risco foi composto por pacientes que não necessitaram de hemotransusão, terapia hemostática, e não apresentaram ressangramento ou mortalidade no seguimento de 30 dias. Dessa forma, os pacientes do grupo de baixo risco podem receber alta hospitalar precoce e serem acompanhados com segurança de forma ambulatorial. Entre os pacientes com câncer e HDA, o EGB foi significativamente superior aos outros escores para identificar na admissão o grupo de baixo risco. Além disso, o EGB com valor de corte ≤ 2 pode aumentar a sensibilidade diagnóstica sem afetar sua alta especificidade. Da mesma forma, Ahn *et al.*⁴⁴ demonstraram que o EGB foi superior para prever a necessidade de intervenções hospitalares em pacientes com câncer com HDA. O desempenho do EGB não foi comprometido pela etiologia do sangramento, e Ahn *et al.*⁴⁴ também reportaram que o ponto de corte ≤ 2 no EGB teve maior acurácia diagnóstica.

Existem diversos pontos fortes no presente estudo. Em primeiro lugar, este é um dos poucos estudos a avaliar o desempenho dos escores de pontuação da HDA em pacientes com câncer. Em segundo lugar, coletou-se prospectivamente informações detalhadas da história clínica, técnicas para hemostasia e desfechos de cada paciente com uma baixa taxa de abandono no acompanhamento (6,2% [16/259 pacientes]). Terceiro, o ICESP é um hospital universitário terciário de 23 andares com mais de 700 leitos e com um grande número de pacientes encaminhados de todo o território do país, o que possibilitou o cadastramento de mais de 200 pacientes com câncer com HDA em um pouco mais de um ano.

No entanto, também existem várias limitações. Primeiro, este é um estudo de centro único, o que limita a capacidade de generalizar para populações semelhantes em outras instituições. Em segundo lugar, foram incluídas uma população heterogênea de pacientes com câncer. No entanto, a análise estratificada em pacientes com câncer primário dentro e fora do TGI não mostrou diferenças significativas nos resultados.

Com o advento de novas terapias oncológicas e cirúrgicas, o prognóstico geral de alguns tipos de câncer melhorou ao longo dos anos. Para alguns pacientes oncológicos, a HDA pode representar o evento final na história natural da doença. Mas para muitos deles, a HDA representa apenas um evento adverso do tratamento ou da doença. Na verdade, na presente coorte, a mortalidade foi em torno de 27%, o que significa que a maioria dos pacientes realmente sobreviveu. Portanto, a HDA representa um evento grave em pacientes com câncer, e cuidados intensivos com terapias dedicadas são necessários para melhorar os resultados.

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, o AIMS65 foi superior para prever admissão em UTI e mortalidade intra-hospitalar em pacientes com câncer com HDA, enquanto o EGB foi superior para prever hemotransfusão e para selecionar o grupo de baixo risco que pode ser tratado com segurança ambulatorialmente. Todos os escores apresentaram baixo desempenho para prever ressangramento e necessidade de terapia hemostática. Dada a falta na literatura de um escore com bons resultados para prever na admissão a necessidade de terapia hemostática em pacientes com câncer e HDA, foi desenvolvido um novo escore que teve um desempenho razoável e foi superior aos outros escores. Mais esforços são necessários em estudos subsequentes para validar este novo escore de pontuação para esta população de pacientes.

7 ANEXO

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **23/07/2014**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **229/14** intitulado: **“COMPARAÇÃO ENTRE OS ESCORES DE GLASGOW-BLACTHFORD, ROCKALL E AIMS65 PARA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NO SUBGRUPO DE PACIENTES COM CÂNCER”** apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira.”

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

Pesquisador (a) Responsável: Fauze Maluf Filho

Pesquisador (a) Executante: Matheus Cavalcante Franco

CEP-FMUSP, 28 de Julho de 2014.



Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

8 REFERÊNCIAS

1. Manning-Dimmitt LL, Dimmitt SG, Wilson GR. Diagnosis of gastrointestinal bleeding in adults. *Am Fam Physician*. 2005;71(7):1339-46.
2. Mitchell SH, Schaefer DC, Dubagunta S. A new view of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician*. 2004;69(4):875-81.
3. Peter DJ, Dougherty JM. Evaluation of the patient with gastrointestinal bleeding: an evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am*. 1999;17(1):239-61.
4. Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *Med Clin North Am*. 2008;92(3):491-509.
5. Daniel WJ, Egan S. The quantity of blood required to produce a tarry stool. *JAMA*. 1939;113:2232.
6. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology*. 1988;95(6):1569-74.

7. Committee. BS of GE. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut*. 2002 Oct;51(Suppl 4):iv1-6.
8. Maluf-Filho F, Martins BC, de Lima MS, Leonardo DV, Retes FA, Kawaguti FS, Sato CF, Hondo FY, Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr. Etiology, endoscopic management and mortality of upper gastrointestinal bleeding in patients with cancer. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(1):60-7.
9. National Center for Health Statistics. Vital and Health statistics. Detailed diagnosis and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1991.
10. Pfau PR, Cooper GS, Carlson MD, Chak A, Sivak MV Jr, Gonet JA, Boyd KK, Wong RC. Success and shortcomings of a clinical care pathway in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(3):425-31.
11. Esrailian E, Gralnek IM. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34(4):589-605.
12. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(2):206-10.
13. Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1459-66.

14. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362(9):823-32.
15. Abraldes JG, Bosch J. The treatment of acute variceal bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41 Suppl 3(December):S312-7.
16. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, Mowat C, Gaya DR, Thompson E, Warshaw U, Groome M, Cahill A, Benson G, Blatchford O, Murray W. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet*. 2009;373(9657):42-7.
17. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38(3):316-21.
18. Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, Rauws EA, Bartelsman JF, Meulen JH, Tytgat GN. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 1999;44(3):331-5.
19. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 2000;356(9238):1318-21.
20. Chandra S, Hess EP, Agarwal D, Nestler DM, Montori VM, Song LM, Wells GA, Stiell IG. External validation of the Glasgow-Blatchford Bleeding Score and the Rockall Score in the US setting. *Am J Emerg Med*. 2012;30(5):673-9.

21. Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(9):1404-8.
22. Pang SH, Ching JYL, Lau JYW, Sung JJY, Graham DY, Chan FKL. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(7):1134-40.
23. Stanley AJ, Dalton HR, Blatchford O, Ashley D, Mowat C, Cahill A, Gaya DR, Thompson E, Warshow U, Hare N, Groome M, Benson G, Murray W. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):470-5.
24. Laursen SB, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. The Glasgow Blatchford score is the most accurate assessment of patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1130-1135.e1.
25. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011 Dec;74(6):1215-24.

26. Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, Kumar NL, Brozovic S, Claggett BL, Travis AC, Saltzman JR. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(4):551-7.
27. Bryant RV, Kuo P, Williamson K, Yam C, Schoeman MN, Holloway RH, Nguyen NQ. Performance of the Glasgow-Blatchford score in predicting clinical outcomes and intervention in hospitalized patients with upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013 Oct;78(4):576-83.
28. Sanders DS, Carter MJ, Goodchap RJ, Cross SS, Gleeson DC, Lobo AJ. Prospective validation of the Rockall risk scoring system for upper GI hemorrhage in subgroups of patients with varices and peptic ulcers. *Am J Gastroenterol.* 2002 Mar;97(3):630-5.
29. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, Leontiadis GI, Abraham NS, Calvet X, Chan FKL, Douketis J, Enns R, Gralnek IM, Jairath V, Jensen D, Lau J, Lip GYH, Loffroy R, Maluf-Filho F, Meltzer AC, Reddy N, Saltzman JR, Marshall JK, Bardou M. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med.* 2019;171(11):805-22.
30. Franco MC, Nakao FS, Rodrigues R, Maluf-Filho F, de Paulo GA, Libera ED. Proposal of a clinical care pathway for the management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(4):283-92.

31. Martins BC, Wodak S, Gusmon CC, Safatle-Ribeiro AV, Kawaguti FS, Baba ER, Pennacchi CM, Lima MS, Ribeiro U Jr, Maluf-Filho F. Argon plasma coagulation for the endoscopic treatment of gastrointestinal tumor bleeding: A retrospective comparison with a non-treated historical cohort. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(1):49-54.
32. Laine L, Spiegel B, Rostom A, Moayyedi P, Kuipers EJ, Bardou M, Sung J, Barkun AN. Methodology for randomized trials of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: recommendations from an international consensus conference. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):540-50.
33. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-5.
34. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950;3(1):32–5.
35. Wedding U. Report on the 14th conference of the international society of geriatric oncology. *Future Oncol.* 2015;11(6):893-5.
36. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, Chung W, Worland T, Terbah R, Wei J, Lontos S, Angus P, Vaughan R. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(6):1151-60.

37. Martínez-Cara JG, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, de Hierro ML, de Teresa J, Redondo-Cerezo E. Comparison of AIMS65, Glasgow-Blatchford score, and Rockall score in a European series of patients with upper gastrointestinal bleeding: performance when predicting in-hospital and delayed mortality. *United Eur Gastroenterol J*. 2016;4(3):371-9.
38. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(2):209-24.
39. Chen Y-I, Barkun AN, Soulellis C, Mayrand S, Ghali P. Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience (with video). *Gastrointest Endosc*. 2012;75(6):1278-81.
40. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB; International Gastrointestinal Bleeding Consortium. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ*. 2017;356:i6432.
41. Kim Y-I, Choi IJ, Lee JY, Kim CG, Kim HK, Park YL. Comparison of the performance of risk scoring systems for tumor bleeding in patients with inoperable gastric cancer. *Endoscopy*. 2020;52(05):359-67.
42. Maluf-Filho F. Predicting clinical outcomes in patients with bleeding from gastric cancer: novel tools are needed to nail it! *Endoscopy* 2020;52:332-3.

43. Abougergi MS, Charpentier JP, Bethea E, Rupawala A, Kheder J, Nompleggi D, Liang P, Travis AC, Saltzman JR. A Prospective, multicenter study of the AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting upper gastrointestinal hemorrhage outcomes. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(6):464-9.
44. Ahn S, Lim KS, Lee YS, Lee JL. Blatchford score is a useful tool for predicting the need for intervention in cancer patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(8):1288-94.