

# Mortalidade na rotura de varizes esofágicas em doentes com cirrose – factores de prognóstico



**UBI**  
Covilhã  
Portugal

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Medicina pela Faculdade de  
Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

Maria da Luz Diogo da Fonseca

Maio de 2010

# Mortalidade na rotura de varizes esofágicas em doentes com cirrose – factores de prognóstico



**UBI**  
Covilhã  
Portugal



Dissertação por Maria da Luz Diogo da Fonseca apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à conclusão do Mestrado Integrado em Medicina pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, realizada sob orientação científica da Dra. Célia Maria Duarte Lemos Vicente, Assistente Hospitalar de Gastrenterologia no Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE e Assistente Convidada na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

*É muito melhor arriscar coisas grandiosas,  
alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se a derrota,  
do que formar fila com os pobres de espírito  
que nem gozam muito nem sofrem muito,  
porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota.*

Theodore Roosevelt

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar à minha orientadora, Dra. Célia Vicente, por ter sempre acreditado em mim e pedido que eu excedesse as minhas próprias expectativas; pelas suas críticas, sugestões e palavras de motivação.

Ao Diogo Silva, ajuda imprescindível para a execução e compreensão do tratamento estatístico dos dados; pela sua paciência e disponibilidade incansáveis e pela alegria que sentia de cada vez que, com a sua ajuda, via mais um obstáculo a ser ultrapassado.

À Dra. Rosa Ballesteros, a quem pedi ajuda numa fase já avançada deste trabalho, mas prontamente se disponibilizou a ajudar-me a tentar tornar o trabalho mais rigoroso e claro na comunicação dos dados.

A todos os funcionários do Arquivo Clínico do CHCB sem excepção, pela boa disposição e prontidão com que sempre atenderam aos meus pedidos, bem como à Dra. Rosa Saraiva, responsável pela Biblioteca do CHCB, sem a qual não teria conseguido acesso integral a vários artigos imprescindíveis da minha bibliografia.

E com especial carinho, à minha família e aos meus amigos que, como sempre, me deram todo o apoio e toda a força para avançar, tornando mais leves os momentos de maior cansaço.

## ÍNDICE

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| Agradecimentos.....                 | iv  |
| Índice.....                         | v   |
| Índice de Ilustrações.....          | vi  |
| Índice de Tabelas.....              | vi  |
| Lista de abreviaturas e siglas..... | vii |
| Resumo.....                         | 1   |
| Abstract.....                       | 3   |
| Introdução.....                     | 5   |
| Materiais e Métodos.....            | 8   |
| Resultados.....                     | 11  |
| Discussão.....                      | 16  |
| Bibliografia.....                   | 33  |
| Anexos.....                         | 40  |

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Histograma representativo da distribuição das idades .....  | 11 |
| Figura 2 - Gráficos circulares representando a proporção entre faixas etárias, géneros, etiologias da cirrose, graus das varizes esofágicas e doentes vivos ou falecidos até ao fim das seis semanas.....          | 13 |
| Figura 3 - Gráficos circulares representando a proporção entre classes de Child-Pugh-Turcotte, graus de encefalopatia, graus de ascite, categorias de bilirrubina, categorias de albumina e categorias de INR..... | 13 |

## ÍNDICE DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Análise descritiva da população estudada.....   | 12 |
| Tabela 2 - Relação entre as variáveis dependentes e a mortalidade até às seis semanas após o episódio..... | 15 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CHCB – Centro Hospitalar Cova da Beira, E. P. E.

CPT – Child-Pugh-Turcotte

DHA – Doença hepática alcoólica

DHC – Doença hepática crónica

GPP – Gradiente de pressão portal

HDA – Hemorragia digestiva alta

INR – Índice internacional normalizado

MELD – Model for End-Stage Disease

OR – Odds Ratio

RVE – Rotura de varizes esofágicas

TIPS – Shunt transjugular intrahepático porto-sistémico

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

## **RESUMO**

### *INTRODUÇÃO*

A hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas é uma situação de emergência médica que, apesar dos avanços nas opções e protocolos de tratamento e resultados efectivos na redução da mortalidade de mais de 40% para 15 a 20% nas últimas três décadas, continua com uma taxa de mortalidade associada significativa. Existem em Portugal alguns trabalhos relativamente à doença hepática crónica, doença hepática alcoólica e alcoolismo essenciais para a compreensão das necessidades no nosso país para lidar com a situação. Com este estudo pretendeu-se acrescentar dados à bibliografia nacional e especificar características numa população na qual a prevalência de doença hepática crónica é particularmente elevada, na Beira Interior. Além disso, múltiplas variáveis têm sido relacionadas com maior ou menor taxa de mortalidade após o episódio de rotura de varizes esofágicas em doentes com cirrose hepática. Na execução deste estudo de caso-controlo foi colocada e estudada a hipótese de que a idade, o género, a escala de Child-Pugh-Turcotte, cada uma das cinco variáveis nela incluída de forma individual, a etiologia da cirrose e o tamanho das varizes esofágicas teriam influência na mortalidade até às seis semanas após o episódio de rotura de varizes esofágicas.

### *MATERIAIS E MÉTODOS*

Foram analisados os registos clínicos de noventa e oito pacientes com doença hepática crónica atendidos no Centro Hospitalar Cova da Beira, desde Janeiro de 2004 a Dezembro de 2008, por hemorragia digestiva alta devido a rotura de varizes esofágicas. Além de uma análise descritiva dos dados procurou-se estabelecer uma

relação entre cada variável e a mortalidade até às seis semanas, considerada estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ .

### *RESULTADOS*

A taxa de mortalidade nos cinco anos estudados foi de 18,4%. Cerca de metade dos doentes tinham entre 50 e 70 anos e quer o género masculino quer a etiologia alcoólica da cirrose corresponderam a uma proporção de mais de 90% de todos os doentes. A escala de Child-Pugh-Turcotte, a ascite, a encefalopatia, a albumina e o índice internacional normalizado demonstraram capacidade preditiva de prognóstico.

### *CONCLUSÃO*

A etiologia alcoólica da cirrose toma proporções importantes em Portugal e este estudo confirmou mais uma vez este achado; urgem medidas de combate ao consumo excessivo de álcool. Relativamente aos factores de prognóstico após o episódio de rotura de varizes esofágicas, este estudo reforça a importância do grau da insuficiência hepática como condicionante para a capacidade de cada doente em resistir e adaptar-se à agressão adicional ao organismo causada pela hemorragia.

### *PALAVRAS-CHAVE*

Cirrose, hemorragia digestiva alta, rotura de varizes esofágicas, factores de prognóstico, escala de Child-Pugh-Turcotte

## **ABSTRACT**

### *INTRODUCTION*

Upper digestive bleeding caused by rupture of esophageal varices is a medical emergency that, despite advances in treatment options and protocols and effective results in reducing mortality from over 40% to 15-20% in the last three decades, is still associated with a high mortality rate. In Portugal there are some studies regarding chronic liver disease, alcoholic liver disease and alcoholism which are essential in understanding the needs of our country to deal with the situation. This study was designed with an intention to add data to the national bibliography and specify characteristics within the population of Beira Interior, where the prevalence of chronic liver disease is particularly high. Moreover, many variables have been associated with a higher or lower mortality rate following an episode of rupture of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. When implementing this case-control study, it was hypothesized that age, gender, class on Child-Pugh-Turcotte score, each of the five variables included in it individually, etiology of cirrhosis and the size of esophageal varices have an impact on mortality up to six weeks after the episode of rupture of esophageal varices.

### *MATERIALS AND METHODS*

Medical records of ninety-eight patients with chronic liver disease treated at Centro Hospitalar Cova da Beira from January 2004 to December 2008 for upper digestive bleeding due to rupture of esophageal varices were analyzed. Besides descriptive analysis of the data, a relationship between each variable and mortality up to six weeks was sought and considered as statistically significant when  $p < 0.05$ .

## *RESULTS*

The analysis of the data included in the study shows a mortality rate of 18.4%. Approximately half of the patients were between 50 and 70 years old and both male gender and alcoholic etiology for cirrhosis accounted each for a proportion of over 90% of all patients. Child-Turcotte-Pugh score, ascites, encephalopathy, albumin and international normalized index evidenced the ability to predict prognosis.

## *CONCLUSION*

Alcoholic etiology for cirrhosis takes significant proportions in Portugal and this study confirmed this finding once again; there is a huge need for measures to combat excessive consumption of alcohol. Regarding prognostic factors following rupture of esophageal varices, this study reinforced the importance of the degree of liver failure as a condition to the ability of each patient to resist and adapt to the additional injury to the body caused by bleeding.

## *KEYWORDS*

Cirrhosis, digestive bleeding, rupture of esophageal varices, prognostic factors, Child-Pugh-Turcotte score

## INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é caracterizada por fenómenos de destruição e regeneração das células parenquimatosas associados a uma fibrose difusa, resultando na desorganização crónica da arquitectura lobar e vascular do fígado e na formação de nódulos parenquimatosos de diferentes dimensões. (1-4) Os mecanismos etiopatológicos podem estar relacionados com causas infecciosas (hepatites víricas, sífilis), tóxicas (álcool e outras drogas de abuso, fármacos, toxinas), doenças imunológicas e infiltrativas, doença biliar, obstrução do fluxo venoso (doença veno-oclusiva, insuficiência cardíaca direita), entre outras, podendo inclusivamente não ser possível apurar a causa. (1-5) No fígado normal a resistência ao fluxo sanguíneo na veia porta, responsável pela circulação entero-hepática, é mínima, pelo que a pressão neste sistema permanece baixa (4 a 8 mmHG) apesar de amplas variações diárias no fluxo. (2) Na cirrose hepática ocorre um aumento da resistência sinusoidal e pós-sinusoidal à circulação portal, quer por obstrução mecânica devido aos fenómenos fisiopatológicos já descritos, quer por factores funcionais que induzem o aumento do tónus vascular, à semelhança do que sucede na hipertensão arterial. (1-3) Quando se instala uma situação de hipertensão portal (gradiente de pressão portal – GPP – igual ou superior a 10 mmHg), colaterais porto-sistémicas, que desviam o sangue portal para a circulação sistémica, começam a surgir, com o conseqüente aparecimento das complicações da hipertensão portal, inclusive o desenvolvimento de varizes esofágicas. (1-3,6,7) A partir de um GPP superior a 12 mmHg, aumenta a probabilidade de rotura e sangramento dessas mesmas varizes. (3,7,8) A hemorragia digestiva alta (HDA) por rotura de varizes esofágicas (RVE) é uma situação de emergência médica que, apesar

dos avanços nas opções e protocolos de tratamento e resultados efectivos na redução da mortalidade de mais de 40% em 1981 para 15 a 20% na última década, contabilizada até às 6 semanas após o episódio, (9-12) continua com uma taxa de mortalidade associada significativa. É também uma das quatro apresentações clínicas, juntamente com a presença de ascite, encefalopatia hepática (as três consequência do fenómeno de hipertensão portal) e icterícia (resultante da perda progressiva de hepatócitos e da sua função metabólica), que são utilizadas para considerar a evolução da cirrose de compensada para descompensada, como parte da história natural desta doença. (6) Isto é um marco importante uma vez que a cirrose hepática compensada tem um tempo de sobrevida médio de mais de doze anos, sendo a mesma medida temporal de aproximadamente dois anos a partir do momento em que ocorre a descompensação. (6) Morrem cerca de duas mil pessoas por ano por causas relacionadas com a DHC em Portugal, mais do que por acidentes de viação. (4,47) É a nona causa de morte no nosso país, mas a quarta de morte precoce (antes dos 70 anos), (47) mais frequente na região centro do que nas restantes regiões do país. (5) A HDA por RVE é uma das principais causas de morte na cirrose complicada e, como tal, digna de um estudo aprofundado se queremos compreender este fenómeno.

Múltiplas variáveis têm sido associadas à maior ou menor taxa de mortalidade após o episódio de HDA por RVE em doentes com doença hepática crónica (DHC) e alguns modelos prognósticos têm surgido deste exercício científico. (3,10,11,14-46) Um dos mais antigos, a escala de Child-Pugh-Turcotte (CPT), foi inicialmente construído para calcular o prognóstico da cirrose hepática. (10,11,14,20,22,24,32,39) Apesar de ter sido ultrapassado para este efeito por alguns outros modelos, nomeadamente o Model

for End-Stage Liver Disease (MELD), continua a evidenciar uma forte capacidade prognóstica em relação à HDA por varizes esofágicas. (10,11,14,20,22,24,32,39) Baseando-se em cinco variáveis (ascite, encefalopatia, bilirrubinémia, albuminémia e função trombótica avaliada pelo tempo de protrombina ou pelo índice internacional normalizado – INR) é também prático e simples de usar no dia-a-dia clínico, o que o torna preferido aos outros que demonstram nos ensaios capacidade prognóstica semelhante, sem diferenças estatísticas significativas. (10,11,14,20,22,24,32,39)

Reunindo os conhecimentos obtidos pela leitura crítica de trabalhos relacionados com o tema (10,11,14-46) e o cuidado de utilizar variáveis que fosse possível, com alguma garantia, obter dos registos clínicos, nasceram dois objectivos principais que orientaram todo este trabalho. Por um lado, o de conhecer as características dos doentes com DHC que são atendidos por RVE no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Por outro, o de compreender se a idade, o género, a escala de CPT, cada uma das cinco variáveis nela incluída de forma individual, a etiologia alcoólica da cirrose e o tamanho das varizes esofágicas teriam influência na mortalidade até às seis semanas após o episódio de RVE nesses mesmos doentes, período durante o qual se considera que qualquer intercorrência está directamente relacionada com o episódio em causa.

(11)

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Neste estudo de caso-controlo foram analisados os registos clínicos de noventa e oito pacientes com DHC atendidos no CHCB, desde Janeiro de 2004 a Dezembro de 2008, por HDA devido a RVE. O pretendido foi avaliar todos os doentes observados no CHCB por esta patologia no referido espaço de tempo. Para tal, foi utilizado o programa informático WebGDH, que acede aos registos do Sistema de Apoio ao Médico (SAM) e do Sistema de Informação para a gestão de Doentes (SONHO) do CHCB, para pesquisar o código da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, versão 9 (ICD-9) correspondente a sangramento de varizes esofágicas (código 456.20) e foram analisados cada um dos episódios de urgência ou internamento identificados. Para tal, foram consultados os processos em papel e posteriormente os registos do SAM, onde os dados analíticos e de imagem estavam disponíveis nos episódios a partir de 2006, inclusive, de forma a obter-se de cada paciente todos os dados pretendidos que estivessem de alguma forma disponíveis.

De cada episódio analisado recolheu-se a idade do paciente, o género e, sempre que presente no processo, o grau de ascite, o grau de encefalopatia, a albuminémia, a bilirrubinémia, o INR, a etiologia da cirrose hepática e o tamanho das varizes esofágicas. Foram sempre recolhidos os dados com data e hora mais próximas do episódio de RVE, até às vinte e quatro horas após o episódio, assim como todos os óbitos ocorridos durante as primeiras seis semanas (quarenta e dois dias) desde o episódio de HDA.

A idade foi registada em anos e separada em quatro categorias para a análise

descritiva (menores de 50 anos, dos 50 aos 59, dos 60 aos 69 e doentes com 70 anos ou mais) e em duas para o teste de hipóteses: menores de 65 anos e idades iguais ou superiores a 65 anos. O grau de ascite foi registado de acordo com o descrito no exame objectivo ou nos exames de imagem (ecografia abdominal e tomografia axial computadorizada) e classificado em ausente, ligeira ou moderada/severa. O grau de encefalopatia foi registado de acordo com o descrito na nota de urgência, nota de entrada ou diário clínico do paciente e categorizado com base na classificação de West Haven (48) em ausente, grau um a dois e grau três a quatro, de acordo com o anexo 2. A albuminémia foi registada em g/dL e a bilirrubinémia em mg/dL. Para efeito de tratamento dos dados, a albuminémia foi categorizada em superior a 3,5 g/dL, entre 2,8 e 3,5 g/dL e inferior a 2,8 g/dL; a bilirrubinémia foi categorizada em menor que 2 mg/dL, entre 2 e 3 mg/dL e superior a 3 mg/dL. O INR, que por representar uma razão entre dois tempos não tem unidades de medida, foi categorizado em inferior a 1,7, entre 1,7 e 2,2 e superior a 2,2. A classe na escala de CPT foi posteriormente obtida através da soma dos pontos atribuídos a cada variável segundo o anexo 1. A etiologia da cirrose foi dividida em alcoólica e não alcoólica. O tamanho das varizes foi classificado de acordo com as suas características na observação endoscópica e segundo a escala utilizada sistematicamente nos relatórios de EDA no CHCB, em que as varizes de grau I são pequenas e estreitas, as de grau II são ingurgitadas e tortuosas, ocupando menos de metade do lúmen, e as de grau III são largas e espiraladas e ocupam mais de metade do lúmen.

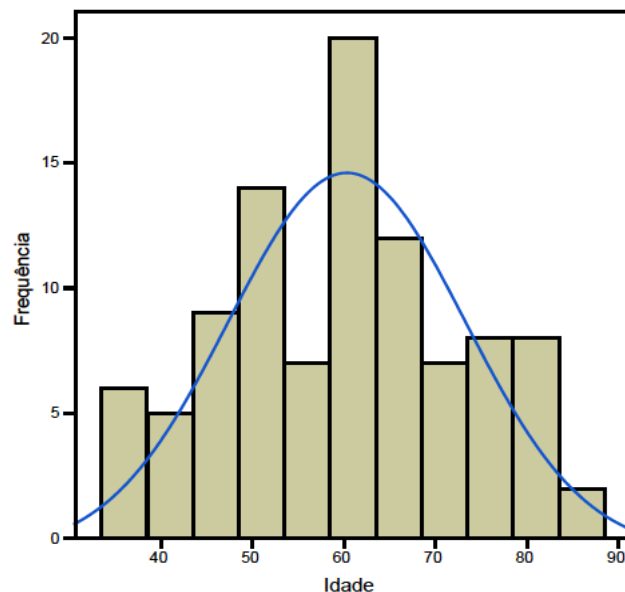
### *MÉTODOS ESTATÍSTICOS*

A análise estatística e tratamento dos dados foi efectuada utilizando como

suporte informático o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 17.0 para Microsoft Windows e o Microsoft Office Excel 12.0. Além de uma análise descritiva dos dados, foram utilizados o teste do Qui-quadrado de Pearson e o teste exacto de Fisher para avaliar a relação entre as variáveis independentes idade, género, escala de CPT, grau de ascite, grau de encefalopatia, albuminémia, bilirrubinémia, INR, grau das varizes e etiologia da cirrose e a variável dependente mortalidade até às seis semanas após o episódio. As associações foram consideradas como estatisticamente significativas para valores de p inferiores a 0,05. Na análise da distribuição da idade foi ainda utilizado o teste de assunção de normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

## RESULTADOS

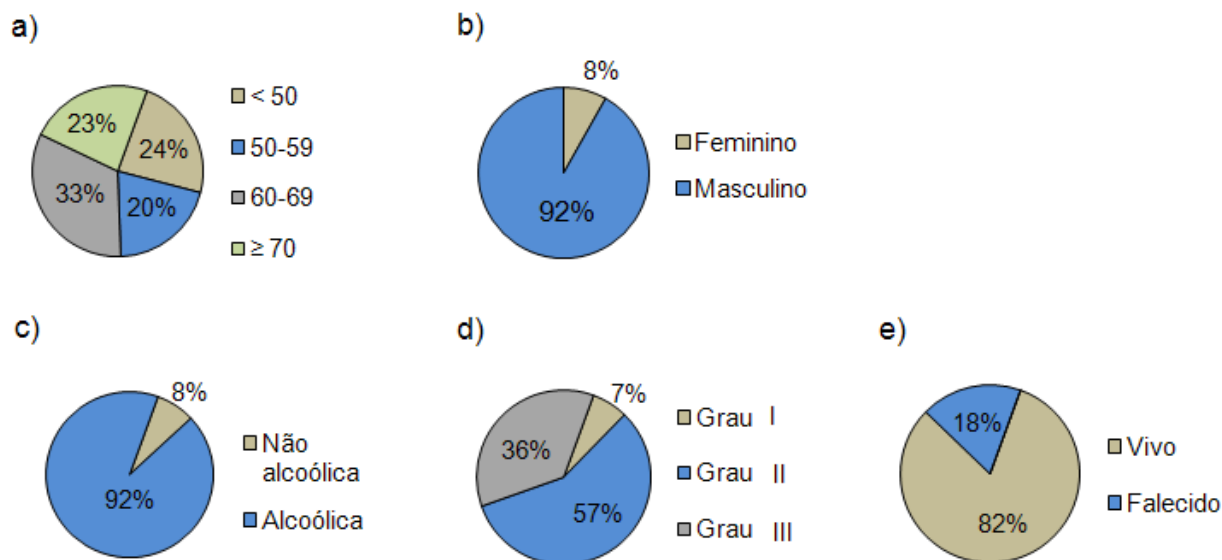
Dos noventa e oito episódios estudados, apenas setenta e quatro continham toda a informação pretendida. Cerca de metade dos doentes tinham entre 50 e 70 anos, quase todos eram do género masculino e a etiologia alcoólica foi identificada como a grande responsável pela patologia hepática. A grande maioria dos doentes tinha sinais de compromisso hepático importante, tendo 89% dos pacientes obtido uma pontuação igual ou superior a sete na classificação de CPT, correspondente às classes B e C. Algum grau de ascite estava presente em 73% dos pacientes, mas apenas em 25% foi reportada a existência de alterações da consciência e estado mental. 67% dos pacientes apresentavam pelo menos um dado analítico alterado. Estes dados e outros relevantes para caracterização da amostra podem ser constatados pela análise da Tabela 1 e Figuras 1 a 3.



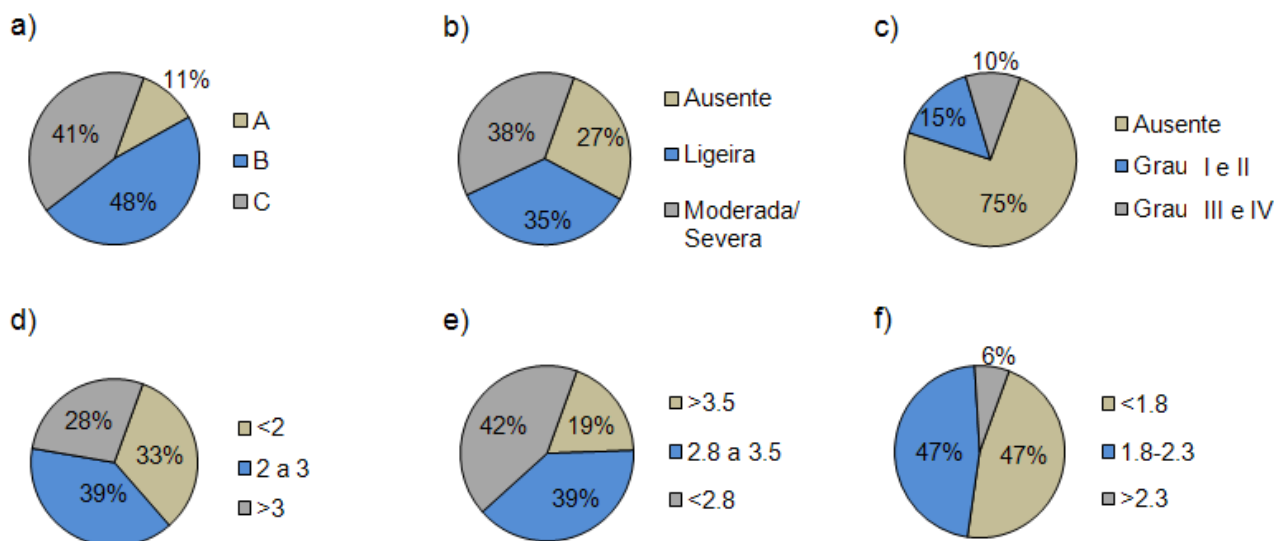
**Figura 1** – Histograma representativo da distribuição da frequência das idades dos pacientes (média=60.32, desvio padrão=12.95, mediana=61, valor mínimo=36 e valor máximo=86 anos). O teste de assunção de normalidade de Kolmogorov-Smirnov indica que a distribuição da idade segue uma distribuição normal ( $P=0.200$ ).

|                               |                  | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------|------------------|----------|----------|
| <b>Idade</b><br>(anos)        | < 50             | 23       | 23.5%    |
|                               | 50-59            | 20       | 20.4%    |
|                               | 60-69            | 32       | 32.7%    |
|                               | ≥ 70             | 23       | 23.5%    |
|                               | Total            | 98       |          |
| <b>Género</b>                 | Feminino         | 8        | 8.2%     |
|                               | Masculino        | 90       | 91.8%    |
|                               | Total            | 98       |          |
| <b>Etiologia</b>              | Não alcoólica    | 7        | 7.6%     |
|                               | Alcoólica        | 85       | 92.4%    |
|                               | Total            | 92       |          |
| <b>Varizes</b>                | Grau I           | 6        | 6.7%     |
|                               | Grau II          | 51       | 57.3%    |
|                               | Grau III         | 32       | 36.0%    |
|                               | Total            | 89       |          |
| <b>Ascite</b>                 | Ausente          | 24       | 27.3%    |
|                               | Ligeira          | 31       | 35.2%    |
|                               | Moderada/ Severa | 33       | 37.5%    |
|                               | Total            | 88       |          |
| <b>Encefalopatia</b>          | Ausente          | 73       | 75.0%    |
|                               | Grau I e II      | 15       | 15.3%    |
|                               | Grau III e IV    | 10       | 10.2%    |
|                               | Total            | 98       |          |
| <b>Bilirrubina</b><br>(mg/dL) | <2               | 32       | 33.0%    |
|                               | 2 a 3            | 38       | 39.2%    |
|                               | >3               | 27       | 27.8%    |
|                               | Total            | 97       |          |
| <b>Albumina</b><br>(g/dL)     | >3.5             | 17       | 18.9%    |
|                               | 2.8 a 3.5        | 35       | 38.9%    |
|                               | <2.8             | 38       | 42.2%    |
|                               | Total            | 90       |          |
| <b>INR</b>                    | <1.8             | 43       | 46.7%    |
|                               | 1.8-2.3          | 43       | 46.7%    |
|                               | >2.3             | 6        | 6.0%     |
|                               | Total            | 92       |          |
| <b>Escala de CPT</b>          | A                | 10       | 11.4%    |
|                               | B                | 42       | 47.7%    |
|                               | C                | 36       | 40.9%    |
|                               | Total            | 88       |          |
| <b>Seguimento</b>             | Vivo             | 80       | 81.6%    |
|                               | Falecido         | 18       | 18.4%    |
|                               | Total            | 98       |          |

**Tabela 1** – Análise descritiva da população estudada. n: número de casos observados. As unidades das variáveis numéricas são indicadas entre parêntesis na primeira coluna.



**Figura 2** – Gráficos circulares representando a proporção entre (a) faixas etárias, (b) géneros, (c) etiologias da DHC, (d) graus das varizes esofágicas e (e) doentes vivos e falecidos até ao fim das seis semanas.



**Figura 3** – Gráficos circulares representando a proporção entre (a) classificações segundo a classe de CPT, (b) graus de ascite, (c) graus de encefalopatia, (d) categorias de bilirrubina em mg/dL, (e) categorias de albumina em g/dL e (f) categorias de INR.

Após esta análise descritiva, foi feito o levantamento da proporção de óbitos por categoria para cada uma destas variáveis. Para testar se as diferenças na mortalidade entre categorias eram significativas foram utilizados o teste exacto de Fisher para as variáveis género e etiologia da DHC e o teste do Qui-quadrado de Pearson para as variáveis idade, grau das varizes, ascite, encefalopatia, bilirrubina, albumina, INR e escala de CPT. Não foi possível concluir acerca da existência de uma associação entre qualquer dos factores não incluídos na classificação de CPT (idade, género, etiologia e grau das varizes) e a mortalidade até às 6 semanas, sendo que quer esta classificação quer os sinais e dados analíticos nela incluídos, com excepção da bilirrubina, demonstraram esta associação. (Tabela 2)

|                               |                             | <b>Seguimento 6 semanas</b> |                 | <b>Valor de p</b> |         |         |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|---------|---------|
|                               |                             | <i>Vivo</i>                 | <i>Falecido</i> |                   |         |         |
| <b>Idade</b><br>(anos)        | < 65                        | n                           | 50              | 12                | 0.740   |         |
|                               |                             | %                           | 80.60%          | 19.40%            |         |         |
|                               | ≥ 65                        | n                           | 30              | 6                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 83.30%          | 16.70%            |         |         |
| <b>Género</b>                 | <i>Masculino</i>            | n                           | 72              | 18                | 0.340   |         |
|                               |                             | %                           | 80.0%           | 20.0%             |         |         |
|                               | <i>Feminino</i>             | n                           | 8               | 0                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 100.0%          | 0.0%              |         |         |
| <b>Etiologia</b>              | <i>Não alcoólica</i>        | n                           | 6               | 1                 | 0.590   |         |
|                               |                             | %                           | 85.7%           | 14.3%             |         |         |
|                               | <i>Alcoólica</i>            | n                           | 68              | 17                |         |         |
|                               |                             | %                           | 80.0%           | 20.0%             |         |         |
| <b>Varizes</b>                | <i>Grau I</i>               | n                           | 5               | 1                 | 0.430   |         |
|                               |                             | %                           | 83.3%           | 16.7%             |         |         |
|                               | <i>Grau II</i>              | n                           | 44              | 7                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 86.3%           | 13.7%             |         |         |
|                               | <i>Grau III</i>             | n                           | 24              | 8                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 75.0%           | 25.0%             |         |         |
| <b>Ascite</b>                 | <i>Ausente</i>              | n                           | 23              | 1                 |         | < 0,001 |
|                               |                             | %                           | 95.8%           | 4.2%              |         |         |
|                               | <i>Ligeira</i>              | n                           | 28              | 3                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 90.3%           | 9.7%              |         |         |
|                               | <i>Moderada/<br/>Severa</i> | n                           | 19              | 14                |         |         |
|                               |                             | %                           | 57.6%           | 42.4%             |         |         |
| <b>Encefalopatia</b>          | <i>Ausente</i>              | n                           | 65              | 8                 | < 0,001 |         |
|                               |                             | %                           | 89.0%           | 11.0%             |         |         |
|                               | <i>Grau I e II</i>          | n                           | 14              | 1                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 93.3%           | 6.7%              |         |         |
|                               | <i>Grau III e IV</i>        | n                           | 1               | 9                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 10.0%           | 90.0%             |         |         |
| <b>Bilirrubina</b><br>(mg/dL) | < 2                         | n                           | 26              | 6                 |         | 0.430   |
|                               |                             | %                           | 81.3%           | 18.8%             |         |         |
|                               | 2 a 3                       | n                           | 33              | 5                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 86.8%           | 13.2%             |         |         |
|                               | > 3                         | n                           | 20              | 7                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 74.1%           | 25.9%             |         |         |
| <b>Albumina</b><br>(g/dL)     | > 3.5                       | n                           | 15              | 2                 | 0.020   |         |
|                               |                             | %                           | 88.2%           | 11.8%             |         |         |
|                               | 2.8 a 3.5                   | n                           | 32              | 3                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 91.4%           | 8.6%              |         |         |
|                               | < 2.8                       | n                           | 25              | 13                |         |         |
|                               |                             | %                           | 65.8%           | 34.2%             |         |         |
| <b>INR</b>                    | < 1.8                       | n                           | 39              | 4                 |         | < 0,001 |
|                               |                             | %                           | 90.7%           | 9.3%              |         |         |
|                               | 1.8 a 2.3                   | n                           | 36              | 7                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 83.7%           | 16.3%             |         |         |
|                               | > 2.3                       | n                           | 1               | 5                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 16.7%           | 83.3%             |         |         |
| <b>Escala de CPT</b>          | <i>A</i>                    | n                           | 10              | 0                 | < 0,001 |         |
|                               |                             | %                           | 100.0%          | 0.0%              |         |         |
|                               | <i>B</i>                    | n                           | 38              | 4                 |         |         |
|                               |                             | %                           | 90.5%           | 9.5%              |         |         |
|                               | <i>C</i>                    | n                           | 22              | 14                |         |         |
|                               |                             | %                           | 61.1%           | 38.9%             |         |         |

**Tabela 2** – Relação entre as variáveis independentes e a mortalidade nas primeiras 6 semanas após o episódio. n: número de casos observados. As unidades das variáveis numéricas são indicadas entre parêntesis na primeira coluna. Os valores de p estatisticamente significativos encontram-se a negrito.

## DISCUSSÃO

O grau de insuficiência hepática condiciona a capacidade do doente de resistir e adaptar-se à agressão adicional ao organismo causada pela HDA. Embora a datação e as causas directas dos óbitos não tenham sido analisadas neste trabalho, o que tem sido observado noutros estudos é que até 40% das mortes relacionadas com a RVE ocorrem nos primeiros cinco dias. De um modo geral, durante essa primeira fase 60% das mortes ocorre por incapacidade de controlar a hemorragia ou por nova hemorragia e as outras 40% por insuficiência hepática ou síndrome hepato-renal. Desde o sexto ao quadragésimo segundo dia há uma reversão destes números. (11) Desta forma, mais de metade dos óbitos ocorrem por motivos relacionados com a função hepática e assim se compreende o porquê de variáveis relacionadas com a severidade da doença hepática serem preditoras do prognóstico nesses doentes. A compreensão destes factos levou a concentrar os objectivos deste trabalho em avaliar as características relacionadas com a severidade da doença hepática, para além das dimensões das varizes esofágicas, da etiologia da doença hepática e das características intrínsecas ao indivíduo, independentes da patologia, com a mortalidade secundária à RVE.

Nem todas as variáveis somam um total de noventa e oito observações correspondente ao número total de episódios estudados devido à inexistência desses dados em alguns processos. Embora este facto se possa relacionar a um viés de selecção com erros nas interpretações relacionadas com as variáveis em causa, mesmo nas variáveis ascite e escala de CPT, nas quais este viés de ausência de respostas é maior, o número de dados inexistentes corresponde a menos de 10% do número total de doentes, sendo também minorada a possibilidade de erro pelo facto

dessa ausência de dados ter ocorrido de forma aleatória.

A taxa de mortalidade de 18,4% ocorrida ao longo dos cinco anos estudados encontra-se dentro dos valores esperados de acordo com o que tem sido reportado na última década. (9-12) Foi possível atingir estes valores, que apesar de altos correspondem a cerca de metade do que era a taxa de mortalidade por RVE há menos de três décadas, (9-12) graças à evolução conseguida quer a nível do tratamento na situação aguda, quer em termos de prevenção pré-primária (relativa à formação e crescimento de varizes esofágicas), primária (na evicção do primeiro episódio hemorrágico) e secundária (para prevenir recidivas), com as necessárias actualizações a nível das recomendações pelas principais entidades internacionais. (6,10,12,51) Em doentes sem varizes, não há actualmente nenhum tratamento considerado eficaz que evite ou atrase o seu aparecimento. Por isso, todos os cirróticos devem ser rastreados para a presença de varizes ao diagnóstico, pois apenas se elas forem detectadas se deve medicar para desacelerar o seu crescimento. Para a detecção das varizes a EDA é o único método eficaz, não existindo nenhum indicador analítico nem nenhuma outra técnica, nem mesmo a medição do GPP, que indique uma provável presença de varizes com precisão suficiente. Do ponto de vista da prevenção pré-primária e primária, parecem beneficiar do tratamento com beta-bloqueantes não selectivos todos os pacientes com varizes, mas o consenso apenas foi atingido para as de grau II e III, embora fortes indícios sejam também considerados para os doentes com varizes grau I, particularmente se tiverem patologia hepática avançada (CPT classe C) ou “red wale signs” na EDA. A laqueação endoscópica das varizes é mais eficaz do que os beta-bloqueantes em diminuir a probabilidade de um primeiro episódio hemorrágico nas

varizes grau II e III, mas não parece resultar num tempo de sobrevida maior. No que diz respeito ao tratamento da hemorragia aguda, a manutenção ou recuperação da estabilidade hemodinâmica é, naturalmente, uma prioridade, e pode ser alcançada com a administração de expansores do plasma para repor o volume e de concentrados de eritrócitos de forma a que a hemoglobínemia não seja inferior a 8 g/dL. É actualmente recomendado que todos os doentes façam antibioterapia profilática, independentemente de terem ou não ascite, já que a sobreposição de um quadro infeccioso, seja uma peritonite bacteriana espontânea ou outro, contribui para uma maior taxa de mortalidade relacionada com a RVE. (15,25,28,39,40,46) Nos doentes que desenvolvem encefalopatia são usados agentes osmóticos como a lactulose e o lactitol. Os fármacos vasoactivos devem ser administrados precocemente em todos os doentes, mesmo antes da EDA se já se suspeitar de RVE, e mantidos durante dois a cinco dias, não parecendo haver diferenças na eficácia entre a vasopressina, somatostatina, terlipressina e ocreotido – utilizado no CHCB durante o período estudado –, pelo que a escolha depende essencialmente da disponibilidade e custo de cada um. A EDA deve ser realizada assim que possível desde que o doente esteja hemodinamicamente estável, preferencialmente nas primeiras 12h, e as opções terapêuticas recaem essencialmente sobre a escleroterapia e a laqueação endoscópica de varizes, na qual estas são aspiradas para o interior duma câmara de sucção e um elástico é aplicado, criando isquémia e necrose das varizes, reduzindo-as ou mesmo erradicando-as quando possível. Esta última técnica tem-se demonstrado mais eficaz, (20,41) conseguindo maior controlo da hemorragia, menor taxa de recidiva e menos eventos adversos, sendo por isso considerada mais indicada desde que as condições endoscópicas o permitam. Apenas quando hemorragia é massiva, sem condições

imediatas para qualquer das anteriores medidas endoscópicas, deve ser aplicado um balão de tamponamento – sonda de Sengstaken-Blakemore – idealmente não mais de 24h e o doente mantido numa unidade de cuidados intensivos (UCI) até à terapêutica endoscópica definitiva. Quando o controlo da hemorragia não é conseguido com estas medidas, o shunt transjugular intrahepático porto-sistémico (TIPS) pode resolver a situação. Ultrapassado o episódio, a prevenção secundária deve começar tão cedo quanto possível a partir do 6º dia após a RVE. Para manter o doente sem recidivas é necessário recorrer à laqueação endoscópica electiva das varizes restantes e procurar manter o GPP abaixo de 12 mmHg ou pelo menos fazê-lo descer em 20% do valor inicial através do uso de beta-bloqueantes não selectivos. Quando os tratamentos farmacológico e endoscópico não são eficazes, o TIPS é uma boa alternativa em doentes com classe CPT A e B e em qualquer doente para o qual a cirurgia esteja contra-indicada ou que esteja a aguardar transplante, que deve ser considerado nos doentes com classe CPT B e C. Sendo o grau de insuficiência hepática factor de prognóstico quer para o desenvolvimento de varizes esofágicas e sua rotura, (7) quer para a taxa de mortalidade quando tal sucede, é natural que este seja um critério major na decisão relativa à única cura possível da cirrose hepática, o transplante.

No respeitante à idade, Simão et al, (5) em 1998, afirmaram que a maioria das mortes por DHC em Portugal ocorre antes dos 70 anos. Este facto foi constatado na amostra estudada para a causa específica de morte de RVE, com 78% dos óbitos ocorridos antes dos 70 anos, o que corresponde ao esperado já que a RVE é uma das principais causas de morte na cirrose hepática. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre as taxas de mortalidade para cada faixa etária. Assim tem

acontecido na maioria dos estudos em que se procurou relacionar a idade com o prognóstico da HDA por RVE (15,16,23,25,28,29,35,39,41,42), sendo que apenas Lecleire et al (31) em 2005 e Sempere et al (43) em 2009 reportaram uma taxa de mortalidade aumentada nos pacientes com mais de 65 e 60 anos, respectivamente, referindo o primeiro um odds ratio (OR) de 1,83 (1,07 a 3,13 com um intervalo de confiança de 95%) para o falecimento nesse sub-grupo de doentes. Embora a idade possa estar relacionada com uma menor capacidade de resposta do organismo à agressão causada pela RVE, é a insuficiência hepática que mais vai limitar essa capacidade de resposta, compreendendo-se assim o não estabelecimento de uma relação entre esta variável e a mortalidade por RVE na maioria dos estudos.

Com mais de 90% da amostra do género masculino, estes valores ultrapassam largamente o encontrado na bibliografia, onde o género predominante nas amostras também é o masculino, mas situado entre os 65 e os 80%. (7,15,16,23,25,29,39) Dados sobre a DHC em Portugal (5) afirmam que mais de 70% dos casos ocorre em homens. Ainda assim, esta proporção de doentes do género masculino é mais alta do que seria à partida de esperar e seria de interesse averiguar se tal facto está relacionado com características singulares da população com DHC da Cova da Beira, já que não é de esperar, segundo os conhecimentos fisiopatológicos sobre a evolução desta doença, que a taxa de descompensação da cirrose hepática seja maior nos homens do que nas mulheres. (1-3) Não é de descartar que um possível viés de amostragem esteja por detrás deste achado. Também para esta variável não foi encontrada uma associação com a mortalidade até às 6 semanas após o episódio de RVE; esses resultados correspondem ao espectável de acordo com a bibliografia analisada

(15,23,25,28,29,39,41-43), com a única excepção para o trabalho de Gatta et al, (20) no qual foi relatado um OR de 0,386 ( $p=0,043$ ) para a mortalidade por HDA nos doentes com cirrose hepática do género masculino relativamente ao feminino. O reduzido número de observações no género feminino, acrescido de não haver à partida bases fisiopatológicas para que esta variável influencie o prognóstico dos episódios de RVE, fazia esperar este resultado. Ainda assim, por se encontrar na bibliografia indicadores da possibilidade dessa associação se verificar, ainda que apontado em apenas um dos trabalhos analisados, levou a que não se desprezasse a procura desta associação.

A etiologia da DHC quase exclusivamente alcoólica neste estudo vem de encontro aos dados existentes relativos aos hábitos etílicos em Portugal e ao conhecimento de que a doença hepática alcoólica (DHA) é um problema de saúde pública no nosso país, mas não deixa de ser preocupantemente alta. (3-5,49,50) Somos um país tradicional e culturalmente ligado à produção e consumo de álcool (49), droga de abuso mais frequente no nosso país (3,4), substância psicotrópica preferida pelos jovens (50) e reportada como causa directa de mais de sete mil mortos em 1995 (49). Encontramo-nos entre os primeiros três países na capitação de consumo de álcool puro a nível mundial; (49,50) em 2002 cada português ingeriu em média 9,8 litros de álcool puro, apesar da tendência parecer estar a evoluir para a redução do consumo, que foi em média de 11,3 litros em 1997 e de 10,8 litros em 2000. (3,4) 60% dos portugueses ingerem bebidas alcoólicas regularmente, gastando cerca de 150€/ano em bebidas alcoólicas, valor que ascende aos 1500€ no caso de alcoolismo crónico. (4) Neste último sub-grupo registam-se cinco vezes mais internamentos anuais do que na população em geral, (49) o que, segundo uma análise retrospectiva efectuada num

serviço de medicina interna nacional ao longo de doze anos, significa que em 7,8% dos internamentos os diagnósticos principais e/ou secundários são relacionados com o álcool. (3,4) Calcula-se que 10% dos cidadãos nacionais apresentem problemas ligados ao álcool (4), com cerca de um milhão de bebedores excessivos e setecentos mil alcoólicos crónicos. (49) Perante este cenário e o conhecimento da associação inequívoca entre álcool e DHC, torna-se fácil perceber o porquê do álcool ser responsável por cerca de 90% do total de cirroses no nosso país. (4) Urgem medidas político-sociais para combater os padrões culturais que rodeiam o consumo excessivo de álcool no nosso país, desde a prevenção primária através de campanhas informativas que ensinem a distinguir um consumo moderado e saudável desta substância de um consumo abusivo, à prevenção secundária com estratégias interventivas entre os consumidores excessivos. (4,49,50) No que diz respeito ao prognóstico dos doentes cirróticos face à complicação em estudo, este trabalho falhou em demonstrar uma associação entre uma etiologia alcoólica da cirrose e a mortalidade até às 6 semanas após o episódio de HDA. Assim tem acontecido na maioria dos trabalhos em que se tem procurado essa associação (23,25,39,42,43) e nos restantes há dados contraditórios relativamente à etiologia alcoólica significar um melhor (13,15) ou pior (16,17) prognóstico relativamente à não alcoólica. A limitação pelo número reduzido de observações numa das categorias verifica-se, como para a variável género, também para esta variável na categoria de etiologia não alcoólica da cirrose. Não foi perdido de vista que este facto dificultaria à partida a obtenção de diferenças estatisticamente significativas, além de que esta categoria considerada engloba uma variedade de etiologias com características fisiopatológicas e evoluções diferentes; ainda que com consciência destas limitações considerou-se importante levar a cabo a

pesquisa da associação entre a etiologia da DHC e a taxa de mortalidade até às 6 semanas, por ser um dos dados controversos da bibliografia e na esperança de acrescentar algum contributo ao estudo deste fenómeno. Seria interessante estudar, de entre as DHA, se há diferenças no prognóstico após um episódio de RVE entre os doentes que mantêm hábitos etílicos e os que cessaram o consumo. Esta informação é, no entanto, frequentemente difícil de obter através dos processos clínicos, sendo por isso mais adequado procurar esta associação em trabalhos de análise prospectiva. D'Amico et al (23) debruçaram-se já sobre esta possibilidade, mas não conseguiram alcançar significância estatística para esta associação.

No que diz respeito às características das varizes, mais de 90% eram largas e tortuosas (grau 2 e 3), compreensível uma vez que são estas que, sujeitas a uma maior pressão por parte do próprio fluxo venoso e com maior exposição às agressões mecânicas e químicas do esófago, mais facilmente sofrem rotura e sangram, como foi já constatado por Nevens et al. (7) Não foi possível demonstrar uma associação entre o tamanho das varizes e a mortalidade pelo episódio de RVE, bem como a análise bibliográfica acerca dessa associação, baseada em trabalhos robustos e com limitações semelhantes entre si, é inconclusiva, com alguns estudos nos quais foi possível constatar essa associação (15,23) e outros em que tal não foi possível. (29,35) Por um lado podemos compreender que o tamanho das varizes esofágicas se relacione com o prognóstico da HDA por poder influenciar o volume de sangue perdido e pela dificuldade no controlo endoscópico de forma tão eficaz para varizes grandes como pequenas. No entanto, os tratamentos actualmente amplamente utilizados nesta situação, com agentes vasoactivos que diminuem o volume de sangue perdido quando

administrados precocemente e diminuem a probabilidade de recidiva hemorrágica, a pronta actuação na reposição de volume intravascular e concentrados de eritrócitos e a laqueação endoscópica de varizes, que pelo seu sistema de sucção consegue reduzir e mesmo erradicar as varizes de maior tamanho com a mesma eficácia com a qual a escleroterapia controla as mais pequenas, (51) podem explicar o porquê dessa relação não se verificar. No entanto, os estudos observados que estudaram esta relação (15,23,29,35) são da última década, posteriores à introdução destas formas de actuação. De entre os artigos estudados mais antigos analisando os factores de prognóstico da RVE não foi encontrada em nenhum esta mesma análise, não se podendo, por isso, confirmar que a evolução nos tratamentos utilizados tenha tido impacto na relação desta variável com a mortalidade por RVE.

A escala de CPT está amplamente aceite e validada como modelo prognóstico para a RVE na DHC. (10,13-16,19,22,23,25,28,40,41,43-46) Apesar de algumas limitações, tem vantagem sobre modelos mais complexos, como o MELD (anexo 3) porque pode ser facilmente calculada com parâmetros clínicos e analíticos já habitualmente utilizados na avaliação dos doentes cirróticos e fáceis de obter. (14,22) As suas principais desvantagens consistem na categorização das variáveis e da própria escala, o que reduz a informação prognóstica, pelo conteúdo de parâmetros subjectivos (os graus de ascite e encefalopatia), no facto de ser atribuída a mesma importância a todas as variáveis, que se sabe predizerem com sensibilidades e especificidades diferentes o prognóstico dos doentes e pela não inclusão de várias variáveis que se têm vindo a associar sistemática e consistentemente à mortalidade por RVE. (13-17,19-23,25,26,28-31,33-36,38-46) Um estudo por Le Moine et al (33) que compara a escala

de Rockall, que é uma escala preditiva do prognóstico na HDA em geral mas também aplicada com eficácia para a causa específica de RVE, a de CPT e o MELD sugere que a diferença estatística entre os três é mínima relativamente à mortalidade nas primeiras seis semanas. O mesmo tem acontecido com outros modelos que têm surgido e outros estudos relacionando o MELD com a escala de CPT (14-16,22,43). Alguma vantagem do MELD, como foi relatada por Primignani et al (40), pode ocorrer pela inclusão dos valores de creatinina no modelo, que muitos estudos têm apontado como sendo uma variável com alto valor prognóstico nesta situação. (15,20,21,28,30,38-40,45) D'Amico et al (23) construíram dois modelos com base em variáveis disponíveis imediatamente durante o episódio e uma relacionada com o seguimento durante as primeiras seis semanas – o número de unidades de eritrócitos transfundidas –, para prever o risco de morte no mesmo espaço temporal, tendo ambos demonstrado uma melhor capacidade para o fazer do que a escala de CPT, com uma diferença estatisticamente significativa. Eram no entanto modelos de cálculo complexo e uma das conclusões importantes a tirar do estudo foi que, efectivamente, as variáveis relacionadas com a disfunção hepática são as mais relevantes para prever o prognóstico nesta situação, mais do que as relacionadas com a severidade da hemorragia e a eficácia da escala de CPT na predição do prognóstico após RVE foi por isso assinalada. Deve ser salvaguardado o facto de que no sub-grupo de doentes cirróticos com complicações de qualquer tipo, HDA inclusive, admitidos em UCI's, as escalas gerais para doentes críticos como a Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) e a Escala de Coma de Glasgow têm demonstrado ser melhor preditoras do prognóstico do que as escalas utilizadas para avaliar doentes com cirrose e HDA noutros contextos. (20,52) Pela consistência com que a escala de CPT tem sido identificada como preditora da

mortalidade por RVE, sem outras mais capazes de o fazer segundo o apontado pela maioria dos estudos, e pela sua grande aceitação na prática clínica, esta escala foi escolhida para avaliação neste trabalho. Mais uma vez, relacionou-se com uma forte capacidade preditora do prognóstico em doentes com RVE.

No que diz respeito a cada uma das variáveis da escala de CPT, estas têm também sido sistematicamente identificadas como indicadoras do prognóstico na RVE. (15-17,19-21,23,25,26,28-31,33,35,38-42) Neste estudo a bilirrubina foi a única destas cinco variáveis que não foi possível relacionar com a taxa de mortalidade às seis semanas nos doentes que sofreram RVE secundárias a uma cirrose hepática. Campo et al (19) obtiveram o mesmo padrão de associação em relação a estas mesmas variáveis. A ascite, encefalopatia e valores reduzidos de albumina no plasma relacionam-se com o GPP; quando estes sinais estão presentes podem ser indicadores de um GPP excessivamente elevado que leva não só aos episódios de RVE mas também a uma hemorragia mais difícil de controlar e com mais recidivas. O INR, por espelhar o estado da hemostase, relaciona-se também com essas mesmas intercorrências. Apesar de parecer existir uma forte relação entre o grau de encefalopatia e a mortalidade, não deve deixar de ser referido o possível viés de informação proveniente da subjectividade a que a classificação desta variável está sujeita, tendo ainda em alguns casos sido categorizada não pela menção directa no processo do grau de encefalopatia, mas pelos sinais neurológicos referidos nas notas de urgência ou internamento. O mesmo tipo de viés pode ter ocorrido relativamente à variável ascite, nomeadamente nos processos em que esta se encontrava descrita não por exames de imagem, mas através do exame objectivo, sujeito a maior subjectividade de acordo com o observador e características

do doente. Todas estas variáveis, assim como a bilirrubina, sinalizam também o estado da disfunção hepática importante para a capacidade de resposta à agressão ao organismo; é difícil de compreender, por este motivo, que não tenha sido possível estabelecer relação entre este a variável bilirrubina e a taxa de mortalidade por RVE.

Muitas outras variáveis têm sido relacionadas com o prognóstico na RVE, nomeadamente variáveis relacionadas com a severidade da hemorragia como o sangramento activo no momento da EDA (16,17,19,23,25,34,35,45,46), sinais de instabilidade hemodinâmica (13,15,20,23,44) e o volume de concentrado de eritrócitos transfundido para a correcção da hemoglobina (16,20,23,29,33) embora o nível de hemoglobina em si não pareça estar relacionado. (15,23,28) Também a ocorrência de novo episódio durante as primeiras vinte e quatro horas (19,28) e até ao final das seis semanas (15,17,23,38) tem sido associado. O mesmo tem acontecido relativamente à existência de indicadores de falência renal, seja a alteração dos níveis da creatinina (15,20,21,28,30,38-40,45) ou a alteração dos valores da ureia no plasma (17,20,23), à existência de carcinoma hepatocelular (15,20,23,26,31,38,42,43) e à sobreposição de um quadro infeccioso ao episódio de HDA. (15,25,28,39,40,46) Primignani et al, (40) apresentaram há menos de três anos um trabalho que estabelece ainda uma relação entre os valores dos d-dímeros no plasma e a mortalidade na RVE. Também a existência de comorbidades, (20,31,41) medicação com corticosteroides, (20,31) o valor de GPP superior a 20 mmHg (13,36) e o tempo decorrido até o doente chegar ao local de assistência (17,20,42) parecem influenciar a taxa de mortalidade nestes doentes. Não está reunido consenso relativamente à importância das transaminases para este efeito (15,16,23,25,39), nem das hiperglicémias que em várias outras situações agudas

se relacionam com a mortalidade a curto prazo. (35,45) No trabalho publicado por Abraldes et al em 2008 (13) foi apresentado um modelo alternativo baseado na escala de CPT, na pressão arterial sistólica e na etiologia da cirrose para predizer o risco de incapacidade para controlar a hemorragia, de nova hemorragia ou de morte até ao final dos primeiros cinco dias, com grande capacidade prognóstica. Um ano depois, num outro estudo por Augustin et al, (15) os autores criaram um fluxograma simples no qual utilizam a classificação de CPT, a existência ou não de infecção bacteriana e os valores de creatinina para calcular o prognóstico pós RVE. Este género de trabalhos que utilizam algoritmos simples e adicionam variáveis de obtenção prática e económica que introduzem melhorias significativas à escala de CPT poder-se-ão tornar numa alternativa razoável para a utilização na prática clínica.

Em jeito de conclusão relativamente ao estudo em causa, alguns dados obtidos sobressaem. Relativamente à caracterização da amostra, a maioria dos dados foram de encontro ao esperado após a análise da bibliografia. A taxa de mortalidade de 18,4% encontra-se dentro do intervalo de valores referidos na última década; (9-12) tendo conhecimento à partida da correspondência entre as práticas terapêuticas e preventivas utilizadas no CHCB e as recomendações aplicadas internacionalmente tal facto não constituiu surpresa. A causa específica de RVE para a mortalidade na DHC resultou num maior número de mortos nas mesmas faixas etárias nas quais ocorrem a maior parte dos óbitos por DHC de um modo geral segundo a bibliografia nacional, abaixo dos 70 anos de idade. (5) A proporção de doentes nos quais a doença hepática tinha uma etiologia alcoólica – 90% – corresponde à proporção de DHA em Portugal entre os doentes com DHC. (3-5,49,50) Uma das maiores surpresas ocorreu na análise das

proporções entre géneros, pois apesar de já se esperar que o predominante fosse o masculino, não era esperado que a diferença fosse tão grande; um viés de amostragem não é de descartar para explicar esta observação, que pode também ter ocorrido como resultado de características singulares da população com DHC na Cova da Beira não descritas até ao momento. O facto de mais de 90% dos casos corresponderem a varizes grau 2 e 3 é compreensível pela maior exposição destas varizes à pressão do próprio fluxo venoso e às agressões mecânicas e químicas e a relação entre o tamanho das varizes e a probabilidade de um episódio de RVE foi também já descrita. (7) Em mais de 70% dos pacientes pelo menos um dos sinais de disfunção hepática estava presente e cerca de 90% apresentavam, de acordo com a classificação de CPT, compromisso funcional importante correspondente às classes B e C; à medida que a patologia hepática avança, a fibrose difusa cursa com perda de hepatócitos e com aumento do GPP, havendo por isso uma ligação estreita entre o compromisso hepático funcional – espelhado nos níveis de bilirrubina e na função hemostática representada pelo INR – e as complicações da hipertensão portal – a ascite, a encefalopatia, a diminuição dos valores de albumina e a própria RVE. No que diz respeito ao estabelecimento de factores de prognóstico para os episódios de RVE este estudo reforça vários dados encontrados na bibliografia, mas falhou em encontrar associação entre algumas das variáveis e a mortalidade até ao fim das primeiras seis semanas, a maioria das quais não reúne também consenso relativamente a essa associação nos estudos efectuados noutros trabalhos. A idade, o género, a etiologia da doença hepática e o grau das varizes falharam em demonstrar uma associação estatisticamente significativa com a taxa de mortalidade. Todos os indicadores do grau de insuficiência hepática excepto a bilirrubina se mostraram bons factores de prognóstico para a

mortalidade até às 6 semanas após o episódio de RVE.

Além de várias conclusões importantes, fica a noção de que ainda muito pode ser estudado à volta desta problemática. Fazem falta estudos complementares para contribuir com uma comparação entre a escala de CPT e o MELD, ainda muito equilibrados na bibliografia em relação à capacidade prognóstica na RVE, considerando ainda a adição a esse estudo comparativo de alguns dos recentes modelos prognósticos sugeridos por alguns autores, que requerem ainda verificação da eficácia noutras populações. Fica a curiosidade em caracterizar a população com DHC da Cova da Beira, embora seja um trabalho de difícil execução devido à necessidade real e sentida em esconder a doença por parte de indivíduos e grupos de indivíduos, nomeadamente do género feminino. Ficou ainda o interesse em procurar se, entre os doentes com DHA, é possível encontrar diferenças entre os que cessaram e os que mantêm os hábitos alcoólicos; por um lado, o consumo de álcool próximo ao episódio diminui a capacidade de resposta vasomotora do organismo com uma hemorragia espectável de maior fluxo e duração; por outro, apesar de ser possível a regressão do grau de lesão hepática após a cessação do consumo de álcool, apenas após um longo período de tempo se pode esperar que tal aconteça e a dificuldade na reacção vasomotora pode não ser suficientemente importante, face aos avanços no tratamento da fase aguda, para ter impacto estatisticamente significativo na mortalidade. Seria interessante contribuir para que ocorram os avanços necessários no que diz respeito à profilaxia pré-primária das varizes esofágicas, nomeadamente encontrando alternativas à monitorização por EDA em todos os doentes com cirrose, medida pouco económica e com fraca adesão por parte dos doentes, por exemplo, através da definição de um valor

de GPP abaixo do qual essa monitorização não seja necessária ou outro a partir do qual a probabilidade do desenvolvimento de varizes seja suficientemente elevada para que o início da terapêutica com beta-bloqueantes traga mais benefícios que a continuação da monitorização. Além destas sugestões e embora não seja novidade, é mais uma vez reforçada a necessidade de medidas de combate ao consumo excessivo de álcool; além das campanhas existentes a nível nacional, seria importante e benéfico para todas as partes implementar medidas adaptadas à realidade do Interior, envolvendo o CHCB em parceria com os núcleos de estudantes da Universidade da Beira Interior das áreas de saúde e ciências sociais em acções de sensibilização e promoção de consultas de cessação alcoólica.

Existem em Portugal alguns trabalhos relativamente à DHC, DHA e alcoolismo, essenciais para a compreensão das necessidades no nosso país para lidar com a situação. (3-5,49,50) Este estudo permite acrescentar dados à bibliografia nacional e especificar características de uma população na qual os hábitos alcoólicos estão enraizados e intimamente ligados a variadas situações culturais e sociais e onde a prevalência de DHC é particularmente elevada. Procurou-se também com este trabalho dar um contributo ao estudo da influência de vários dados a que se tem acesso no dia a dia em que se lida com episódios de RVE na taxa de mortalidade devido a esta mesma situação. É um estudo que tem em conta a necessidade da reprodução em ciência, pois estudando variáveis que têm já vindo a ser estudadas, dá mais um contributo na compreensão das relações entre as variáveis e procura as suas validações numa população portuguesa, na Beira Interior. O conhecimento desses factores de prognóstico é essencial para permitir a substituição de critérios subjectivos e individuais

por critérios objectivos e cientificamente comprovados para decisões major relativas à terapêutica e seguimento dos doentes. (53) Estas decisões recaem sobre o tempo de internamento do doente, a necessidade de seguimento do doente no internamento ou em ambulatório, de uma monitorização intensiva ou não e, no limite, quais os doentes necessitando de um transplante. É construindo assim o conhecimento que se podem tomar decisões informadas que influenciam vidas. Quem contribui com a partilha do que está ao seu alcance faz a primeira parte, cabe a todos a responsabilidade de acompanhar a informação com um olhar crítico para fazer o seu melhor na prática de uma medicina baseada na evidência.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17<sup>th</sup> ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008. 1969-80.
2. Freitas D. Doenças do aparelho digestivo. 2<sup>a</sup> ed. Barcarena (Portugal), AstraZeneca Farmacêuticos Lda; 2002. 509-23,537-73.
3. Gonçalves LIB. Alcoolismo e cirrose hepática: dissertação para obtenção do grau de Mestre pela Universidade da Beira Interior. [Online]. 2009 Jul 10. Disponível em: THESIS: repositório on-line de teses da FCS. Covilhã (Portugal). [citado 2010 Maio 10]
4. Matos LC. Doença hepática alcoólica (DHA). Med Interna 2006;13(3):207-16.
5. Simão A, Porto A. A importância da doença hepática crónica em Portugal. Rev Gastroenterol Cir 1998;15(75):1-12.
6. Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding – unresolved issues. Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver Single-Topic Conference; 2007 Jun 4-6; Atlanta, Georgia. Hepatology; 2008 May;47(5):1764-72.
7. Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. Hepatology 1998 Jan;27(1):15-9.
8. Presa J, Próspero F. Hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas. Med Interna 2002;9(3):146-54.

9. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40(3):652-9.
10. Franchis R. Evolving consensus of portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension; 2005 April 28-29; Baveno, Italy. *J Hepatol* 2005 Jul;43(1):167-76.
11. Martínez AA. Supervivencia de pacientes con cirrosis tras la primera hemorragia aguda por varices esofágicas. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101(4):231-5.
12. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001;49:682-5.
13. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, García-Pagán JC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008 Feb;48(2):229-36.
14. Atkinson RJ, Hurlstone DP. Usefulness of prognostic indices in upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22(2):233-42.
15. Augustin S, Muntaner L, Altamirano J, González A, Saperas E, Dot J, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(12):1347-54.
16. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut* 2008;57:814-20.
17. Ben-Ari Z, Cardin F, McCormick AP, Wannamethee G, Burroughs AK. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal haemorrhage. *J Hepatol*

- 1999 Sep;31(3):443-50.
18. Burroughs AK, Triantos CK. Predicting failure to control bleeding and mortality in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2008 Feb;48(2):185-8.
  19. Campo R, Brullet E, Montserrat A, Calvet X, Dalmau B, Gil M, et al. Prognostic factors of early mortality on the 1st episode of hemorrhage caused by esophageal varices. *Rev Esp Enferm Dig* 1996 Jun;88(6):395-9.
  20. Chiu PWY, Ng EKW. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin N Am* 2009 Jun;38(2):215-30.
  21. Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis: survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(8):999-1006.
  22. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores – where are we and where should we go?. *J Hepatol* 2004;41:344-50.
  23. D'Amico G, Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis: post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
  24. Fevery J, Nevens F. Oesophageal varices: assessment of the risk of bleeding and mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:842-8.
  25. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27(5):1207-12.
  26. Hori S, Takaki A, Okada H, Fujiwara A, Takenaka R, Makidono C, et al. Endoscopic therapy for bleeding esophageal varices improves the outcome of Child C cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 Nov;21(11):1704-9.
  27. Huo TI, Lin HC, Wu JC, Hou MC, Lee FY, Lee PC, et al. Limitation of the model

- for end -stage disease for outcome prediction in patients with cirrhosis-related complications. *Clin Transplant* 2005;20(2):188-94.
28. Ismail F, Mumtaz K, Shah HA, Hamid S, Abbas Z, Abid S, et al. Factors predicting in-hospital mortality in patients with cirrhosis hospitalized with gastro-esophageal variceal hemorrhage. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:240-3.
29. Krige JEJ, Kotze UK, Distiller G, Shaw JM, Bornman PC. Predictive factors for rebleeding and death in alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a multivariate analysis. *World J Surg* 2009;33:2127-35.
30. Lata J, Husovd L, Jurankova J, Senkyrik M, Dite P, Dastich M, et al. Factors participating in the development and mortality of variceal bleeding in portal hypertension - : possible effects of the kidney damage and malnutrition. *Hepatogastroenterology* 2006;53(69):420-5.
31. Lecleire S, Di Fiore F, Merle V, Hervé S, Duhamel C, Rudelli A et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4):321-7.
32. Lee JY, Lee JH, Kim SJ, Choi DR, Kim KH, Kim HY. Comparison of predictive factors related to the mortality and rebleeding caused by variceal bleeding: Child-Pugh score, MELD score, and Rockall score. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2002 Dec;8(4):458-64.
33. Le Moine O, Adler M, Bourgeois N, Delhaye M, Devière J, Gelin M, et al. Factors related to early mortality in cirrhotic patients bleeding from varices and treated by urgent sclerotherapy. *Gut* 1992 Oct;33(10):1381-5.
34. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Tsai WL, Chan HH, Cheng LC et al. The

- characteristics and the prognosis for patients presenting with actively bleeding esophageal varices at endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004 Nov;60(5):714-20.
35. Majid S, Azam Z, Shah A, Salih M, Hamid S, Abid S, et al. Factors determining the clinical outcome of acute variceal bleed in cirrhotic patients. *Indian J Gastroenterol* 2009;28(3):93-5.
36. Moitinho E, Escorsel A, Bandi JC, Salmerón JM, García-Pagán JC, Rodés J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999 Sep;117(3):626-31.
37. Nahon S, Pariente A, Pauwels A, Boruchowicz A. Influence of weekend versus weekday admissions on the prognosis of upper gastrointestinal bleeding caused by portal hypertension: post hoc analysis of a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2010 Mar;44(3):228-9.
38. Olmo JA, Peña A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000 Jan;32(1):19-24.
39. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005;11(20):3099-104.
40. Primignani M, Dell'Era A, Bucciarelli P, Bottasso B, Bajetta MT, Franchis R, et al. High-d-dimer plasma levels predict poor outcome in esophageal variceal bleeding. *Dig Liver Dis* 2007 Nov;40(11):874-81.
41. Prindiville T, Miller M, Trudeau W. Prognostic indicators in acute variceal hemorrhage after treatment by sclerotherapy. *Am J Gastroenterol* 1987

- Jul;82(7):655-9.
42. Sakaki M, Twao T, Oho K, Toynaga A, Tanikawa K. Prognostic factors in cirrhotic patients receiving long-term sclerotherapy for the first bleeding from oesophageal varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 Jan;10(1):21-6.
43. Sempere L, Palazón JM, Sánchez-Payá J, Pascual S, de Madaria E, Poveda MJ, et al. Assessing the short- and long-term prognosis of patients with cirrhosis and acute variceal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig* 2009 Apr;101(4):236-48.
44. Thomopoulos K, Theocharis G, Mimidis K, Lampropoulou-Karatza C, Alexandirdis E, Nikolopoulou V. Improved survival of patients presenting with acute variceal bleeding: prognostic indicators of short- and long-term mortality. *Dig Liver Dis* 2006 Dec;38(12):899-904.
45. Weickert U, Teichmann J, Eickhoff A, Hartmann D, Riemann JF. In-hospital mortality of acute hemorrhage of oesophageal/fundus varices: an analysis of blood glucose level and other risk factors in 99 consecutive patients. *Dtsch Med Wochenschr* 2007 Feb 16;132(7):311-4.
46. Zhao C, Chen SB, Zhou JP, Xiao W, Fan HG, Wu XW, et al. Prognosis of hepatic cirrhosis patients with esophageal or gastric variceal hemorrhage: multivariate analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1(3):416-9.
47. Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado. Doença hepática crónica (cirrose hepática). [Online]. 2008 Maio. Disponível em: Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado: Público. [citado 2010 Maio 16].
48. Wolf DC. Encephalopathy, hepatic (gastroenterology). [Online]. 2010 Mar 25 [cited 2010 May 14]; Available from: URL:<http://emedicine.medscape.com/article/186101-overview>

49. Direcção do Centro Regional de Alcoologia de Coimbra. Alcoolismo (editorial). Bol Centro Reg Alcool Coimbra 1997;1(1):1.
50. Morais C. Consumo de álcool e suas repercussões na saúde pública. Bol Centro Reg Alcool Porto 1999;8;5-12.
51. Smith MM. Variceal hemorrhage from esophageal varices associated with alcoholic liver disease. Am J Nurs 2010 Feb;110(2):32-9.
52. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Shaw S, Hui C, Burroughs AK. Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:453-64.
53. Hussain H, Lapin S, Cappell MS. Clinical scoring systems for determining the prognosis of gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 2000 Jun 1;29(2):445-64.

## **ANEXOS**

Em anexo encontra-se a escala de Child-Pugh-Turcotte, alvo de análise neste trabalho, bem como o Model for End Stage Disease, referido com alguma frequência nesta dissertação e comparado frequentemente com a escala de Child-Pugh-Turcotte na bibliografia para diversos efeitos, nomeadamente para a predição prognóstica na RVE. Foi também anexada a classificação de West Haven para a encefalopatia, segundo a qual esta variável está categorizada ao longo deste trabalho.

|   |    |
|---|----|
| Anexo 1 – Escala de Child-Pugh-Turcotte.....                    | 41 |
| Anexo 2 – Classificação de West Haven para a encefalopatia..... | 42 |
| Anexo 3 – Model for End Stage Liver Disease.....                | 43 |

## ANEXO 1 – ESCALA DE CHILD-PUGH-TURCOTTE

| Variáveis          | Pontos atribuídos |             |                  |
|--------------------|-------------------|-------------|------------------|
|                    | 1                 | 2           | 3                |
| Ascite             | Ausente           | Ligeira     | Moderada/ Severa |
| Bilirrubina, mg/dL | < 2               | 2 a 3       | >3               |
| Albumina, g/dL     | >3.5              | 2.8-3.5     | <2.8             |
| INR                | <1.8              | 1.8-2.3     | >2.3             |
| Encefalopatia      | Ausente           | Grau I e II | Grau III e IV    |

5 a 6 pontos – classe A

7 a 9 pontos – classe B

10 a 15 pontos – classe C

## *ANEXO 2 – CLASSIFICAÇÃO DE WEST HAVEN PARA A ENCEFALOPATIA*

Grau 0 - Encefalopatia hepática mínima (anteriormente conhecida como encefalopatia hepática subclínica). Sem alterações detectáveis da personalidade ou comportamento. Podem existir alterações mínimas da memória, concentração, a função intelectual e coordenação. Asterixis está ausente.

Grau I – Ligeira diminuição do grau de consciência. Capacidade para manter a atenção por curtos períodos de tempo. Dificuldade em realizar contas simples de adição ou subtração por lentidão na execução de tarefas mentais. Hipersónia, insónia ou inversão do padrão de sono. Euforia, depressão ou irritabilidade. Confusão. Pode ser detectado asterixis.

Grau II - Letargia ou apatia. Comportamento inadequado. Fala arrastada. Asterixis óbvios. Dificuldade grosseira em realizar tarefas mentais. Alterações óbvias da personalidade. Desorientação intermitente, principalmente temporal.

Grau III - Sonolência, mas pode ser acordado com estímulos. Incapacidade para realizar tarefas mentais. Desorientação temporo-espacial, confusão marcada, amnésia. Ocasionais acessos de raiva, fala presente mas incompreensível.

Grau IV - Coma.

### *ANEXO 3 – MODEL FOR END STAGE DISEASE*

MELD = 3.78[Ln serum bilirubin (mg/dL)] + 11.2[Ln INR] + 9.57[Ln serum creatinine (mg/dL)] + 6.43

[http://en.wikipedia.org/wiki/Model\\_for\\_End-Stage\\_Liver\\_Disease\\_-\\_cite\\_note-UNOS-4](http://en.wikipedia.org/wiki/Model_for_End-Stage_Liver_Disease_-_cite_note-UNOS-4)

[http://en.wikipedia.org/wiki/Model\\_for\\_End-Stage\\_Liver\\_Disease\\_-\\_cite\\_note-UNOS-4](http://en.wikipedia.org/wiki/Model_for_End-Stage_Liver_Disease_-_cite_note-UNOS-4)Se

o paciente tiver sido submetido a diálise por duas ou mais vezes nos últimos sete dias, então o valor da creatinina sérica utilizado deve ser de 4 mg/dL.

A qualquer valor inferior a 1 é atribuído o valor 1 (por exemplo, se a bilirrubina é de 0,8 mg/dL um valor de 1 mg/dL é usado) para prevenir a ocorrência de resultados abaixo de 0 (o logaritmo natural de 1 é 0, e qualquer valor abaixo de 1 produziria um resultado negativo).