

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Camilla dos Santos Pinheiro

**DESEMPENHO DO GRUPO DE PROTEÍNAS 1 DE ALTA
MOBILIDADE (HMG1) E DA INTERLEUCINA 6 COMO PREDITORES
DE DESFECHOS RESULTANTES DO SANGRAMENTO VARICOSO
EM PACIENTES COM HEPATOPATIA CRÔNICA AVANÇADA
DESCOMPENSADA**

Belo Horizonte

2019

Camilla dos Santos Pinheiro

**DESEMPENHO DO GRUPO DE PROTEÍNAS 1 DE ALTA
MOBILIDADE (HMG1) E DA INTERLEUCINA 6 COMO PREDITORES
DE DESFECHOS RESULTANTES DO SANGRAMENTO VARICOSO
EM PACIENTES COM HEPATOPATIA CRÔNICA AVANÇADA
DESCOMPENSADA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela
Coorientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Melo de Andrade

Belo Horizonte

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Prof.^a Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof.^a Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora

Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof.^a Eli Lola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof.^a Valéria Maria Augusto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Prof.^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Prof.^a Suely Meireles Rezende

Colegiado

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Prof.^a Luciana Costa Faria

Prof.^a Luciana Diniz Silva

Prof. Paulo Caramelli

Prof.^a Suely Meireles Rezende

Prof.^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Representantes discentes

Fernanda Aziz Barbosa (Discente Titular)

Mariana Benevides Paiva Machado (Discente Suplente)

*Dedico este trabalho aos meus pais, irmãos
e meu marido por todo apoio, carinho e
dedicação em todas as fases da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser meu sustento e força em todos os dias de minha vida.

Ao Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela por todo auxílio, apoio, pelos ensinamentos e disponibilidade na realização deste trabalho. Excepcional médico e orientador. Não tenho palavras para expressar minha admiração e o meu agradecimento.

Ao coorientador, Prof. Dr. Marcus Vinicius Melo de Andrade, pela disponibilidade, orientação e apoio nas dosagens dos biomarcadores.

Às alunas de Doutorado e Mestrado, Camila e Tamires do Laboratório Lineu Freire Maia da Faculdade de Medicina da UFMG pelo auxílio imprescindível na realização dos testes laboratoriais.

Às minhas queridas companheiras de trabalho da plataforma hospitalar, Priscila e Juliana, por ajudarem na separação e armazenamento das amostras de soro e plasma dos pacientes.

Aos pacientes e seus familiares que consentiram em participar da pesquisa.

Aos meus pais e irmãos que sempre apoiaram minha formação acadêmica

Ao meu marido Rick por todo seu carinho e dedicação.

À todas as pessoas que colaboraram direta ou indiretamente para realização deste trabalho que involuntariamente possa ter esquecido de mencionar.

À Universidade Federal de Minas Gerais por propiciar esta grande oportunidade de ganho de conhecimento.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Introdução: O sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas é considerado complicação grave resultante da hipertensão portal e potencialmente fatal nos pacientes com doença hepática crônica avançada descompensada. Nestes pacientes, a expressão aumentada de citocinas acentua a disfunção circulatória por meio da inflamação sistêmica. Entre os mediadores inflamatórios deste processo, destacam-se o grupo de proteínas 1 de alta mobilidade (HMG1) e a interleucina-6 (IL-6). Entretanto, o papel desses biomarcadores como preditores de morbimortalidade nestes pacientes ainda não é conhecido. **Objetivos:** Avaliar o desempenho da HMG1 e Interleucina 6 como preditores de desfechos resultantes do sangramento por varizes esofagogástricas em pacientes com doença hepática crônica avançada descompensada. **Métodos:** foram incluídos 50 pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, que apresentaram diagnóstico de doença hepática crônica avançada descompensada e hemorragia digestiva resultante da ruptura de varizes gastroesofágicas. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados para investigar os preditores de injúria renal aguda, infecção e mortalidade. **Resultados:** a média de idade foi de $52,8 \pm 10,8$ anos, sendo 33 (66%) do sexo masculino. Dentre as causas de doença hepática crônica avançada descompensada, o etilismo foi o mais comum, 18 (36%) casos, seguido pela hepatite crônica pelo vírus C, 11 pacientes (22%). Vinte e um (42%) pacientes foram classificados como Child-Pugh C, 21 (42%) Child-Pugh B e 8 (16%) Child-Pugh A. A média do MELD foi de $16,46 \pm 5,98$ e MELD-Na de $18,02 \pm 7,35$. A média do nível sérico do HMG1 foi de $2872,36 \text{ pg/mL} \pm 2491,94$ e a mediana do nível sérico de IL-6 foi de $47,26 \text{ pg/mL}$ (0-1102,4). A IRA esteve presente em 14 (28%) pacientes, as complicações infecciosas foram diagnosticadas em 13 (26%) pacientes e 7 (14%) pacientes evoluíram para o óbito. Na análise multivariada, as variáveis que estiveram associadas aos desfechos IRA e infecção foram MELD e HMG1. Na injúria renal aguda, o nível sérico de HMG1 que apresentou melhor desempenho na curva ROC foi $3317,9 \text{ pg/mL}$. A área sob a curva foi de 0,799 e as taxas de sensibilidade e especificidade foram de 76,9% e 72,2%. A infecção relacionou-se ao risco de óbito. Os valores séricos dos pontos de corte que predizeram melhor infecção foram $3317,9 \text{ pg/mL}$ e $72,9 \text{ pg/mL}$ para HMG1 e IL-6, respectivamente. A área sob a curva foi de 0,848 para a HMG1 e de 0,859 para a IL-6 e as taxas de sensibilidade e especificidade foram de 92,3% e 77,8% para nível sérico de HMG1 e de 90,9% e 78,4% para nível sérico de IL-6. Para o desfecho mortalidade, os pontos de corte com melhor acurácia foram 2668 pg/mL e $84,5 \text{ pg/mL}$ para a HMG1 e IL-6, respectivamente. A área sob a curva foi de 0,794 para a HMG1 e de 0,848 para a IL-6 e as taxas de sensibilidade e especificidade foram de 85,7% e 57,1%, para nível sérico de HMG1 e de 85,7% e 80,5% para nível sérico de IL-6. **Conclusão:** por meio deste estudo, foi possível identificar variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas aos desfechos injúria renal aguda, infecção e mortalidade na fase aguda do sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas em pacientes com doença. Os níveis séricos de HMG1 foram mais elevados nos pacientes que desenvolveram injúria renal aguda, infecção e evoluíram para o óbito quando comparados com pacientes que não apresentaram estes desfechos. Em relação aos níveis séricos de IL-6, não houve diferença entre os grupos de pacientes que apresentaram ou não injúria renal aguda e os valores foram mais elevados para os desfechos infecção e óbito. Tais dados servirão para comparações e possíveis validações futuras.

Palavras-Chave: hemorragia digestiva alta; doença hepática crônica avançada descompensada; HMG1; IL-6; biomarcadores; curva ROC.

ABSTRACT

Introduction: Bleeding resulting from rupture of esophagogastric varices is considered a serious complication resulting from portal hypertension and potentially fatal in patients with advanced chronic liver disease. In these patients, increased cytokine expression accentuates circulatory dysfunction through systemic inflammation. Among the inflammatory mediators of this process are the high mobility proteins 1 (HMG1) and interleukin-6 (IL-6). However, the role of these biomarkers as predictors of morbidity and mortality in these patients is not yet known. **Objectives:** To evaluate the performance of HMG1 and Interleukin 6 as predictors of outcomes resulting from esophagogastric variceal bleeding in patients with advanced decompensated chronic liver disease. **Methods:** Fifty patients of both sexes, aged over 18 years, hospitalized at the Clinical Hospital of the Federal University of Minas Gerais, Brazil, who had been diagnosed with decompensated advanced chronic liver disease and gastrointestinal bleeding due to the rupture of gastroesophageal varices, were included. Clinical and laboratory data were collected to investigate the predictors of acute renal injury, infection, and mortality. **Results:** mean age was 52.8 ± 10.8 years, of which 33 (66%) were male. Among the causes of chronic liver disease, alcoholism was the most common, 18 (36%) cases, followed by chronic hepatitis C virus, 11 patients (22%). Twenty-one (42%) patients were classified as Child-Pugh C, 21 (42%) Child-Pugh B and 8 (16%) Child-Pugh A. The mean MELD was 16.46 ± 5.98 and MELD-Na of 18.02 ± 7.35 . The mean serum HMG1 level was $2872.36 \text{ pg / mL} \pm 2491.94$ and the median serum IL-6 level was 47.26 pg / mL (0-1102.4). The acute renal injury was present in 14 (28%) patients; the infectious complications were diagnosed in 13 (26%) patients and 7 (14%) patients evolved to death. In the multivariate analysis, the variables that were associated with the acute renal injury and infection outcomes were MELD and HMG1. In acute renal injury, the serum HMG1 level that presented the best ROC curve yield was 3317.9 pg / mL . The area under the curve was 0.799 and the sensitivity and specificity rates were 76.9% and 72.2%. The infection was related to the risk of death. Serum values of the cutoff points that predicted the best infection were 3317.9 pg / mL and 72.9 pg / mL for HMG1 and IL-6, respectively. The area under the curve was 0.848 for HMG1 and 0.859 for IL-6 and the sensitivity and specificity rates were 92.3% and 77.8% for serum HMG1 and 90.9% and 78.4% for serum IL-6 level. For endpoint mortality, the cutoff points with best accuracy were 2668 pg / mL and 84.5 pg / mL for HMG1 and IL-6, respectively. The area under the curve was 0.794 for HMG1 and 0.848 for IL-6, and the sensitivity and specificity rates were 85.7% and 57.1% for serum HMG1 and 85.7% and 80.5% for serum IL-6 level. **Conclusion:** Through this study, it was possible to identify clinical and laboratory variables related to the outcomes acute kidney injury, infection and mortality in the acute phase of bleeding resulting from rupture of esophagogastric varices in patients with disease. Serum HMG1 levels were higher in patients who developed acute kidney injury, infection, and died as compared to patients who did not have these outcomes. Regarding serum IL-6 levels, there was no difference between the groups of patients with or without acute kidney injury and the values were higher for the infection and death outcomes. Such data will serve for comparisons and possible future validations.

Keywords: high digestive bleeding; advanced chronic liver disease; HMG1; IL-6; biomarkers; ROC curve.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - O intestino e a cirrose hepática.....	18
Figura 2 - Universo amostral, exclusões, perdas e número final de participantes.....	24
Figura 3 - Curva ROC dos níveis sérios de HMG1 para o desfecho injúria renal aguda	39
Figura 4 e 5 - Curva ROC dos níveis sérios de HMG1 e IL-6 para o desfecho infecção	40
Figura 6 e 7 - Curva ROC dos níveis sérios de HMG1 e IL-6 para o desfecho óbito...	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição da frequência da etiologia da cirrose hepática em pacientes com sangramento por ruptura de varizes esofagogástricas (n= 50).....	32
Tabela 2 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes cirróticos com hemorragia digestiva alta.....	33
Tabela 3 - Classificação das varizes quanto ao sitio de ruptura.....	34
Tabela 4 - Níveis séricos de HMG1 e IL-6 em pacientes cirróticos com HDA em relação aos desfechos clínicos injúria renal aguda, infecção e óbito.....	35
Tabela 5 - Análise univariada da relação entre os eventos (IRA, infecção e óbito) e as variáveis clínicas e laboratoriais de pacientes cirróticos com HDA.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACLF: Insuficiência hepática crônica agudizada

AUROC: área sob a curva ROC

DAMPs: Padrões moleculares associados a danos

GOV1: Varizes gastroesofágicas que se caracterizam por serem uma continuação de varizes esofágicas e se estenderem por 2 a 5 cm abaixo da transição gastroesofágica pela pequena curvatura do estômago

GOV2: Varizes gastroesofágicas que se estendem para o fundo gástrico

HMG1: Grupo de Proteínas 1 de Alta Mobilidade

HP: Hipertensão portal

ICA: *International Club of Ascites*

IL- 1: Interleucina-1

IL- 6: Interleucina-6

IRA: Injúria Renal Aguda

MELD: *Model for End Stage Liver Disease*

MELD-Na: *Model for End Stage Liver Disease Sodium*

PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos

PBE: Peritonite bacteriana espontânea

PRR: Receptor de Reconhecimento de Padrões

PCR: Proteína C reativa

RNI: Relação Normalizada Internacional

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TLR-4: *Receptor Toll-like 4*

TNF- α : Fator de necrose tumoral

VHB: Vírus da hepatite B

SUMÁRIO

1. TÍTULO.....	14
2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	14
2.1 Introdução.....	14
2.2 Revisão de literatura.....	15
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20
4. OBJETIVOS.....	22
4.1 Objetivo Geral	22
4.2 Objetivos Específicos.....	22
5. PACIENTES E MÉTODOS.....	22
5.1 Desenho do Estudo.....	22
5.2 Definição de doença hepática crônica avançada descompensada.....	24
5.3 Definição de injúria renal aguda.....	25
5.4 Definição de infecções.....	25
5.5 Dosagens da HMG1 e IL-6.....	25
5.6 Análise estatística.....	25
6. ARTIGO.....	27
APÊNDICES.....	48
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	48
Apêndice B – Aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFMG.....	50

1. TÍTULO

Desempenho do Grupo de Proteínas 1 de Alta Mobilidade (HMG1) e da Interleucina 6 como preditores de desfechos resultantes do sangramento varicoso em pacientes com hepatopatia crônica avançada descompensada

2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

2.1 Introdução

A hipertensão portal (HP) é uma síndrome clínica definida por gradiente de pressão venosa portal superior a 5mmHg e tem a cirrose hepática como sua causa mais comum no mundo ocidental. As complicações mais graves, tais como ascite, encefalopatia hepática e sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas surgem quando a medida do gradiente de pressão venosa hepática atinge valores maiores que 10mmHg^(1,2). O sangramento resultante da ruptura de varizes, é considerado complicação grave e potencialmente fatal. Sua mortalidade varia entre 10 e 20% em seis semanas. Quando indicada, a profilaxia, seja primária ou secundária, pode reduzir o risco de sangramento⁽²⁾.

As opções de tratamento da hemorragia digestiva resultante da ruptura de varizes gastroesofágicas incluem medicamentos tais como somatostatina, terlipressina e octreotide, abordagem endoscópica e realização de “shunts” portossistêmicos, que podem ser cirúrgicos ou por via transjugular intra-hepática⁽³⁾.

Sabidamente, pacientes com cirrose hepática apresentam aumento da permeabilidade intestinal secundária ao próprio aumento da pressão porta, mas também resulta da ação de citocinas que atuam afrouxando as junções firmes das células epiteliais intestinais⁽⁴⁾. Este contexto favorece a translocação bacteriana e gera resposta imunológica do organismo, por meio da produção de mediadores inflamatórios que atuam promovendo alterações fisiopatológicas presentes na doença hepática⁽⁵⁾. Entre os vários mediadores inflamatórios que estão presentes na reação inflamatória destacam-se o Grupo de Proteínas 1 Alta Mobilidade HMG1 e a Interleucina-6 (IL-6) ^(6,7). A nível circulatório, tais moléculas atuam acentuando a vasodilatação sistêmica, incluindo o território irrigado pela artéria mesentérica superior (território esplâncnico), o que gera hiperfluxo nesta artéria, um dos produtos do

binômio que resulta no aumento da hipertensão portal^(6,7). Tal propriedade favorece estudos sobre estas moléculas em quadros inflamatórios e infecciosos. Mais recentemente estudos tem sido realizados também na insuficiência hepática crônica agudizada (ACLF) e no sangramento resultante da ruptura de varizes gastroesofágicas, não raramente, causa de ACLF^(8,9).

O ACLF pode ocorrer em qualquer fase da cirrose em um contexto que envolve inflamação sistêmica, por meio de mecanismos complexos, incluindo resposta imune exacerbada e estresse oxidativo sistêmico devido a patógenos ou até mesmo a padrões moleculares associados a danos celulares (DAMPs). Estas moléculas podem ser liberadas pelas células durante a lesão hepática. A proteína HMG1 caracteriza-se como uma DAMP⁽⁸⁾.

Em 2018, *Vilela et al* avaliaram o papel potencial da HMG1 e da IL-6 como preditores de injúria renal aguda, infecção e mortalidade em pacientes cirróticos com hemorragia varicosa. Os níveis séricos de HMG1 e de IL-6 foram maiores nos pacientes com os três desfechos estudados, quando comparados à população cirrótica que não apresentou tais complicações⁽⁹⁾. Tal estudo serviu como piloto para o trabalho atual e envolveu 32 pacientes. Nele, não foram obtidos os pontos de corte dos biomarcadores. Portanto, o potencial benefício da utilização destas moléculas como biomarcadores em pacientes cirróticos precisa ser melhor estudado.

2.2 Revisão de literatura

A hipertensão portal presente em pacientes cirróticos, torna-se clinicamente significativa a medida que a doença evolui e se constitui em anormalidade hemodinâmica que se relaciona a uma de suas complicações mais graves: o sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas⁽²⁾.

Desde 1986, são realizados encontros entre especialistas para se discutir a melhor abordagem propedêutica e terapêutica das varizes esofagogástricas e da gastropatia hipertensiva. O mais recente foi no ano de 2015, em Baveno, Itália. Estes encontros tiveram como objetivos definir eventos e condutas sobretudo acerca da profilaxia e manejo da ruptura de varizes esofagogástricas. Tais consensos também tinham como meta gerar dados baseados em evidências para propor realização de ensaios clínicos e condutas acerca do manejo dos pacientes. Contudo, várias questões continuam em aberto⁽²⁾.

Aproximadamente 50% dos pacientes com cirrose hepática apresentam-se com varizes esofagogástricas no momento do diagnóstico e o maior grau de disfunção hepática relaciona-se a taxas maiores de prevalência de varizes⁽¹⁰⁾. Nos pacientes com classe funcional Child-Pugh A, as varizes são encontradas em 30 a 40% dos pacientes, enquanto que na classe funcional Child-Pugh C estão presentes em 70 a 80% dos casos. De modo geral, o risco de sangramento no primeiro ano é de 20% e a mortalidade varia entre 10 e 20% até seis semanas após o primeiro episódio. Cerca de 50% apresentarão novo sangramento em um ano⁽¹¹⁾.

Segundo recomendação da Associação Americana para Estudo do Fígado, a endoscopia digestiva alta deve ser realizada em todos os pacientes no momento do diagnóstico da cirrose e a cada 2 a 3 anos nos pacientes com doença hepática crônica avançada compensada sem varizes esofagogástricas. Se estes pacientes apresentam varizes de pequeno calibre, devem repetir a cada 1 a 2 anos⁽¹²⁾.

Mais recentemente, a elastografia hepática surgiu como método alternativo, não invasivo, para o diagnóstico ou exclusão de hipertensão portal clinicamente significativa, definida por um gradiente de pressão venosa hepática maior que 10mmHg⁽¹³⁾. Valores de rigidez hepática inferiores a 20kPa associados a contagem de plaquetas maior que 150.000/mm³ justificam a não realização da endoscopia para triagem de varizes esofagogástricas. Estes pacientes podem ser acompanhados anualmente por meio da realização da elastografia transitória e contagem de plaquetas sem a realização de endoscopia⁽¹²⁾.

A injúria renal aguda (IRA) se torna mais comum na fase aguda do sangramento, definida como período de tempo de até 5 dias após sua exteriorização por meio de melena, hematêmese ou enterorragia, e corrobora sobremaneira para desfechos negativos. A ressuscitação volêmica adequada, além do controle do sangramento são medidas que devem ser adotadas para reduzir seu impacto no prognóstico desses pacientes⁽¹⁴⁾. Pode ocorrer em até 50% dos pacientes cirróticos hospitalizados e está associada a taxas de mortalidade que variam entre 28 e 47% em três meses, dependendo, particularmente da gravidade e do tipo de injúria, complicações associadas e grau de insuficiência hepática^(14,15). Na doença hepática crônica avançada descompensada, precipitada, entre outros fatores, pela hemorragia digestiva alta, a injúria renal aguda aumenta o risco de morte em aproximadamente 20%⁽¹⁶⁾.

A IRA ocorre em resposta a hipertensão portal e à vasodilatação arterial esplâncnica, ocasionando redução no volume plasmático efetivo. Mais recentemente, tem sido reconhecido o comprometimento da função cardíaca nestes pacientes, a medida que a cirrose hepática evolui. Neste contexto, há ativação compensatória dos sistemas neuro-hormonais e desequilíbrio intra-renal entre os sistemas vasoconstritores e vasodilatadores causando aumento da resistência vascular renal. O aumento de fluxo na circulação esplâncnica também promove aumento da permeabilidade intestinal e secundariamente translocação bacteriana. O aumento da secreção de endotoxinas e de citocinas pró-inflamatórias resultante deste processo amplifica ainda mais a disfunção circulatória nestes pacientes⁽¹⁷⁾.

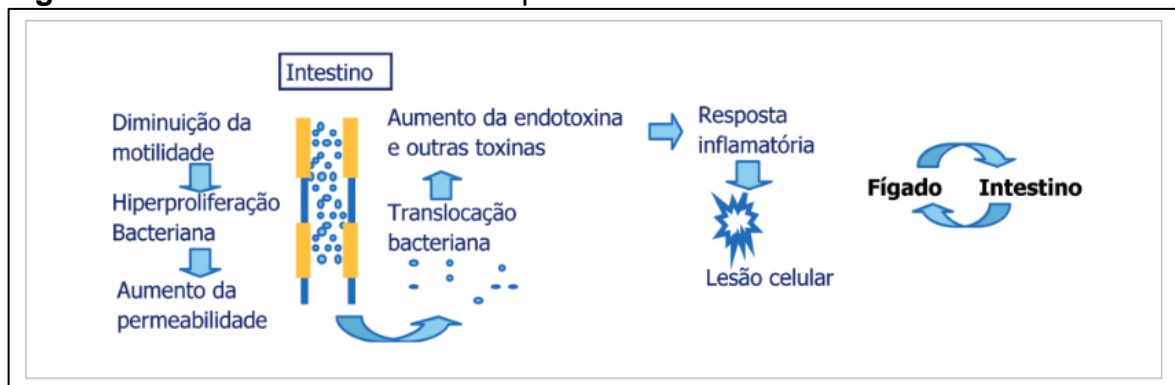
Uma vez ocorrido o sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas, outras complicações também passam a fazer parte deste cenário. Entre elas, as infecções bacterianas tais como a peritonite bacteriana espontânea. Estas infecções estão presentes em 35% a 66% destes pacientes e aumentam risco para novas hemorragias. Medidas preventivas tais como utilização de antibióticos profiláticos em doses terapêuticas aumentam a taxa de sobrevivência. Portanto, a administração de antibióticos em pacientes com sangramento de varizes tornou-se essencial e deve ser realizada no momento da admissão hospitalar⁽¹⁸⁾.

Ainda que tenha ocorrido avanços no conhecimento e no manejo terapêutico da fase aguda do sangramento, existe uma necessidade crescente da utilização de marcadores ou biomarcadores que possam prever ocorrência de complicações e mortalidade após sangramento resultante da ruptura das varizes esofagogástricas. Existem poucos registros de estudos que avaliaram o perfil de citocinas/biomarcadores em pacientes cirróticos, sobretudo na fase aguda do sangramento resultante da ruptura das varizes esofagogástricas.

A cirrose hepática é considerada doença inflamatória, pois apresenta uma expressão citocínica maior e, sob o ponto de vista hemodinâmico, cronicamente, comporta-se como a sepse. Isto é, há vasodilatação arterial periférica que contribui muito para seu estado hiperdinâmico. Postula-se que na vigência do sangramento, essas alterações hemodinâmicas tendem a piorar⁽⁴⁾. A permeabilidade intestinal nestes pacientes está aumentada e a ocorrência de translocação bacteriana ou mesmo de endotoxinas também aumenta. Este processo ativa macrófagos hepáticos, desencadeando a liberação de citocinas inflamatórias, tais como o fator de necrose

tumoral alfa (TNF- α) e a produção de radicais livres, óxido nítrico entre outros, que induzem lesão tecidual, inflamação e fibrose do fígado. O TNF- α , por sua vez, atua diretamente nas junções firmes presentes entre as células epiteliais intestinais contribuindo para seu afrouxamento e, por conseguinte, maior permeabilidade intestinal. A diminuição da motilidade gastrointestinal e o supercrescimento bacteriano que também podem estar presentes nestes pacientes também se relacionam a este processo, como demonstrado esquematicamente na figura 1⁽⁴⁾. Portanto, além da própria hipertensão portal presente de modo inerente nestes pacientes, existem outros mecanismos envolvidos no aumento da permeabilidade intestinal.

Figura 1 – O intestino e a cirrose hepática



Fonte: Mão de Ferro, M. Salazar, M. Machado, F. Ramalho, H.C, (2011).

Outros mediadores também são liberados neste processo, inclusive proteínas que acentuam a vasodilatação sistêmica tais como o HMG1 e IL-6^(6, 7).

A HMG1 é um membro da família de proteínas de ligação ao DNA não histônica altamente conservada. Identificada em 1973 como parte de um grupo de proteínas associadas a cromatina com alto conteúdo ácido e básico de aminoácidos, recebeu esse nome por apresentar mobilidade rápida na eletroforese em gel de poliacrilamida⁽¹⁹⁾. Inicialmente, pensou-se que a HMG1 era apenas uma proteína arquitetônica devido à sua capacidade de ligação ao DNA, mas evidências mais recentes sugerem que é uma proteína essencial na patogênese da lesão hepática aguda e doença hepática crônica quando é passivamente liberada ou secretada ativamente após lesão celular⁽²⁰⁾. Trata-se, portanto, de um padrão molecular associado a danos (DAMP), ou seja, uma proteína nuclear pró-inflamatória secretada ativamente por células do sistema imune inato e liberada por fenômenos de apoptose⁽²⁰⁾. Ao interagir com o receptor toll-like 4 (TLR-4) em uma de suas várias

vias de sinalização, a HMG1 induz a ativação do fator nuclear kappa B, produzindo respostas imunoestimuladoras por meio da transcrição de genes pró-inflamatórios, incluindo o fator de necrose tumoral, a IL-1 e, também, a IL-6⁽⁷⁾.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que participa da resposta imune inata e adaptativa. É sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também secundariamente à estimulação de outras citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Atua, portanto, como importante marcador inflamatório. Está envolvida em uma série de atividades imunológicas, em especial a síntese de substâncias de fase aguda pelo fígado e na regulação metabólica da própria proteína C reativa (PCR). Apresenta grande expressão durante a reação inflamatória, produzindo efeitos indesejáveis em vários órgãos. Normalmente é expressa em níveis baixos, exceto durante infecção, trauma ou outros fatores estressantes⁽²¹⁾.

No estudo de *Vilela et al* foi avaliado a associação dos biomarcadores HMG1 e IL-6 com injúria renal aguda, infecção e mortalidade em 32 pacientes cirróticos com hemorragia varicosa, com a finalidade de verificar a utilidade destes mediadores como potenciais preditores de complicações e mortalidade durante a fase aguda do sangramento. Em sua conclusão, foi observado que níveis séricos de HMG1 e IL-6 estavam mais elevados em pacientes com injúria renal aguda, infecção e nos pacientes que evoluíram para o óbito⁽⁹⁾. Este estudo serviu como piloto para o trabalho atual e envolveu 32 pacientes. Nele, não foram obtidos os pontos de corte dos biomarcadores. Neste contexto, existe necessidade crescente de estudar marcadores que possam prever ocorrência de complicações e mortalidade após sangramento resultante da ruptura das varizes esofagogástricas, assim como direcionar a instituição precoce de medidas terapêuticas que possam melhorar o prognóstico destes pacientes. Poucos estudos avaliaram o perfil de citocinas/biomarcadores na fase aguda do sangramento resultante da ruptura das varizes esofagogástricas. Avaliar o desempenho da HMG1 e interleucina 6 como preditores de desfechos resultantes do sangramento varicoso em pacientes com hepatopatia crônica avançada descompensada é objetivo do nosso estudo.

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1715-28.
2. de Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
3. Bajaj JS, Sanyal AJ. Treatment of active variceal hemorrhage. 2011;19(2):1-16.
4. Mão de Ferro S, Salazar MS, Mariana M, Ramalho F, Pinto HC. Permeabilidade Intestinal em Doentes com Cirrose Hepática : Correlação com Endotoxemia e Níveis Circulantes de TNF α , IL - 1 e IL - 6. *Jornal Português de Gastroenterologia*. 2011;18:66-72.
5. Santos A. Permeabilidade Intestinal em Doentes com Cirrose Hepática: Alguns Fatos, Muitas Dúvidas. *Jornal Português de Gastroenterologia*. 2011;18:146-7.
6. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385-96.
7. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(1):197-209.
8. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P, Study E-CCC. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S131-43.
9. Vilela EG, Pinheiro CDS, Saturnino SF, Gomes CGO, Nascimento VCD, Andrade MVM. Evaluation of the behavior of levels of HMGB1 and IL-6 as predictors of infection, acute kidney injury and mortality in cirrhotic patients with variceal bleeding. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(4):338-42.
10. Prophylaxis of first hemorrhage from esophageal varices by sclerotherapy, propranolol or both in cirrhotic patients: a randomized multicenter trial. The PROVA Study Group. *Hepatology*. 1991;14(6):1016-24.
11. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43(1):167-76.
12. Destaques do Monotemático de Cirrose. *Monotemático de Cirrose*; Rio de Janeiro, Brasil.2015:1-23.
13. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology*. 2016;64(6):2173-84.

14. Huelin P, Solà E, Elia C, Solé C, Risso A, Moreira R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis. A prospective study. *Hepatology*. 2019;70(1):319-333.
15. MacDonald AJ, Nadim MK, Durand F, Karvellas CJ. Acute kidney injury in cirrhosis: implications for liver transplantation. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(2):171-8.
16. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(6):2064-77.
17. Snowdon VK, Lachlan NJ, Hoy AM, Hadoke PW, Semple SI, Patel D, et al. Serelaxin as a potential treatment for renal dysfunction in cirrhosis: Preclinical evaluation and results of a randomized phase 2 trial. *PLoS Med*. 2017;14(2):e1002248.
18. Kim YD. Management of acute variceal bleeding. *Clin Endosc*. 2014;47(4):308-14.
19. Martinotti S, Patrone M, Ranzato E. Emerging roles for HMGB1 protein in immunity, inflammation, and cancer. *Immunotargets Ther*. 2015;4:101-9.
20. Gaskell H, Ge X, Nieto N. High-Mobility Group Box-1 and Liver Disease. *Hepatol Commun*. 2018;2(9):1005-20.
21. Gomes MAM, Macêdo Neto NC, Bispo IGA. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro*. 2009;22:398-403.
22. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62(4):968-74.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Avaliar o desempenho da HMG1 e interleucina 6 como preditores de desfechos resultantes do sangramento varicoso em pacientes com doença hepatopatia crônica avançada descompensada.

4.2. Objetivos Específicos

- 1) Avaliar o desempenho dos níveis séricos de HMG1 e IL-6 como biomarcadores dos desfechos injúria renal aguda, infecção e mortalidade;
- 2) Identificar variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas aos desfechos injúria renal aguda, infecção e mortalidade;
- 3) Determinar os valores de sensibilidade, especificidade e pontos de corte dos níveis séricos de HMG1 e IL-6 que se associam aos desfechos injúria renal aguda, infecção e mortalidade.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo e observacional que incluiu pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, admitidos no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com diagnóstico de doença hepática crônica avançada descompensada e hemorragia digestiva resultante da ruptura de varizes gastroesofágicas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, CAAE 52609516.9.000.5149, e os pacientes que aceitaram participar do estudo ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

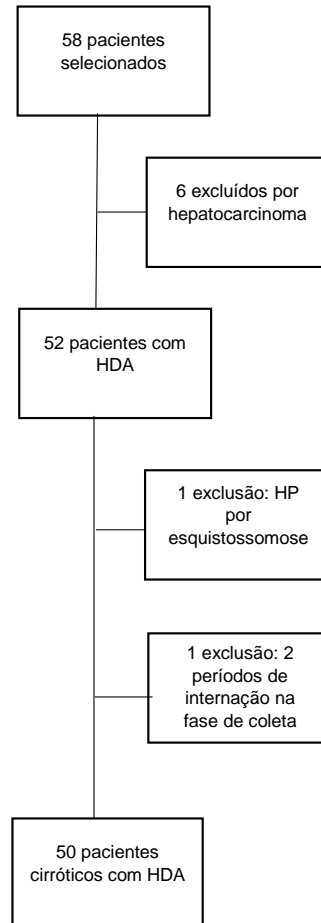
Foram selecionados inicialmente 58 pacientes entre junho de 2014 e outubro de 2018. Durante o período de internação, foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais para investigar os preditores de IRA, infecção e mortalidade.

As variáveis demográficas incluíram idade e sexo e as variáveis clínicas foram etiologia da cirrose, classe funcional de Child-Pugh, ascite, encefalopatia hepática, varizes esofageanas e gástricas e período de hospitalização. As variáveis laboratoriais examinadas foram: nível de hemoglobina na admissão e após 48 horas, diferença entre a hemoglobina de admissão e a mais baixa, contagem de plaquetas na admissão e após 48 horas, níveis séricos de HMG1 e IL-6 (coleta de sangue realizada no momento da admissão hospitalar), creatinina sérica, albumina sérica, bilirrubina total sérica, sódio sérico, RNI (Relação Normalizada Internacional), tempo de tromboplastina parcial ativada acima do valor de referência em segundos, fibrinogênio, MELD (*Model for end liver disease*) e MELD-Na. A necessidade de derivados sanguíneos durante o período de internação também foi registrada, assim como os desfechos estudados (IRA, infecção e óbito).

Foram excluídos 8 pacientes. Seis por apresentarem diagnóstico de hepatocarcinoma, um por apresentar diagnóstico de hipertensão portal secundária a esquistossomose e um caso por se tratar de uma mesma paciente que foi internada duas vezes durante a fase de coleta de amostras. Os dados desta paciente são relativos a primeira internação. O universo amostral, exclusões, perdas e número final de participantes estão representados de modo esquemático na figura 2.

A revisão bibliográfica foi baseada na literatura especializada, sendo consultados artigos científicos selecionados através da busca do banco de dados PubMed e Scielo.

Figura 2 - Universo amostral, exclusões, perdas e número final de participantes



5.2 Definição de doença hepática crônica avançada descompensada

O diagnóstico de doença hepática crônica avançada descompensada baseou-se na combinação de achados clínicos, laboratoriais, endoscópicos e de imagem compatíveis.

5.3 Definição de injúria renal aguda

Para a definição de injúria renal aguda (IRA), foram adotados os critérios propostos pelo *International Club of Ascites* (ICA): elevação dos níveis de creatinina sérica em pelo menos 0,3mg/dL, em 48h, ou elevação de pelo menos 50% do seu

valor basal. A creatinina basal foi definida como o valor mais recente e estável, anteriormente à admissão hospitalar, em um intervalo máximo de três meses⁽²²⁾.

5.4 Definição de infecções

A peritonite bacteriana espontânea foi definida pela presença de pelo menos 250 leucócitos polimorfonucleares por mm³ na análise do líquido ascítico ou crescimento bacteriano de alíquota de líquido ascítico semeado em balão de hemocultura, na ausência de outra fonte de infecção da cavidade peritoneal. A bacteremia espontânea foi definida pela presença de hemoculturas positivas na ausência de fonte de infecção. Pneumonia e infecção do trato urinário foram definidas segundo critérios diagnósticos já bem determinados na prática clínica.

5.5 Dosagens da HMG1 e IL-6

As coletas de sangue periférico para as dosagens da HMG1 e da IL-6 foram realizadas uma vez confirmado o diagnóstico de doença hepática crônica avançada descompensada com sangramento resultante da ruptura de varizes gastroesofágicas. Os dois biomarcadores foram dosados pelo método de ELISA (HMG1 ELISA ST51011, IBL *International GmbH*, Alemanha, e *Human IL-6 Duoset ELISA*, R&D *Systems*, Estados Unidos). Os valores de referência para HMG1 são: < 1400 pg/mL (normal) e > 1400 pg/mL (elevado). Para IL-6 o valor de referência é < 3,4 pg/mL. Os exames foram realizados em duplicata e utilizou-se a média dos dois resultados. As amostras de soro foram armazenadas em freezer a -20°C.

5.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para *Windows* versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* para a seleção da apresentação dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma numérica e de percentuais. A comparação entre as variáveis foi realizada utilizando o teste t de *Student* ou *Mann-Whitney* (de acordo com a distribuição dos dados) e qui-quadrado (ou teste exato de *Fisher*, quando necessário); feito também o teste de correlação de Spearman quando apropriado. Foi realizada a análise univariada para determinar os fatores associados com injúria renal aguda, infecção e óbito. As

variáveis com $p < 0,2$ obtidas por meio da análise univariada foram incluídas nas análises de regressão multivariada do tipo linear. O ajuste do modelo de regressão multivariada foi verificado pelo teste de *Deviance* ($p > 0,05$). O nível de significância foi fixado em 5%. Para determinação dos pontos de corte dos níveis séricos de HMG1 e IL-6 foi realizada a curva ROC e, em seguida definidas as taxas de sensibilidade e especificidade.

6 ARTIGO

DESEMPENHO DO GRUPO DE PROTEÍNAS 1 DE ALTA MOBILIDADE (HMG1) E DA INTERLEUCINA 6 COMO PREDITORES DE DESFECHOS RESULTANTES DO SANGRAMENTO VARICOSO EM PACIENTES COM HEPATOPATIA CRÔNICA AVANÇADA DESCOMPENSADA

Camilla dos Santos Pinheiro¹; Eduardo Garcia Vilela^{1, 2}; Marcos Vinicius Melo de Andrade^{1, 2};

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

² Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Correspondência para:

Camilla dos Santos Pinheiro

Rua Úrsula Paulino, 1321, apto 1601, Torre 3, Estrela do Oriente, Belo Horizonte - MG. CEP 30580353

Telefone: (31)997482561

E-mail: camilla.pinheiro@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: O sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas é considerado complicação grave resultante da hipertensão portal e potencialmente fatal nos pacientes com doença hepática crônica avançada descompensada. Nestes pacientes, a expressão aumentada de citocinas acentua a disfunção circulatória por meio da inflamação sistêmica. Entre os mediadores inflamatórios deste processo, destacam-se o grupo de proteínas 1 de alta mobilidade (HMG1) e a interleucina-6 (IL-6). Entretanto, o papel desses biomarcadores como preditores de morbimortalidade nestes pacientes ainda não é conhecido. **Objetivos:** Avaliar o desempenho da HMG1 e interleucina 6 como preditores de desfechos resultantes do sangramento por varizes esofagogástricas em pacientes com doença hepática crônica avançada descompensada. **Métodos:** foram incluídos 50 pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, que apresentaram diagnóstico de doença hepática crônica avançada descompensada e hemorragia digestiva resultante da ruptura de varizes gastroesofágicas. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados para investigar os preditores de injúria renal aguda, infecção e mortalidade. **Resultados:** a média de idade foi de 52,8±10,8 anos, sendo 33 (66%) do sexo masculino. Dentre as causas de doença hepática crônica avançada descompensada, o etilismo foi o mais

comum, 18 (36%) casos, seguido pela hepatite crônica pelo vírus C, 11 pacientes (22%). Vinte e um (42%) pacientes foram classificados como Child-Pugh C, 21 (42%) Child-Pugh B e 8 (16%) Child-Pugh A. A média do MELD foi de $16,46 \pm 5,98$ e MELD-Na de $18,02 \pm 7,35$. A média do nível sérico do HMG1 foi de $2872,36 \text{ pg/mL} \pm 2491,94$ e a mediana do nível sérico de IL-6 foi de $47,26 \text{ pg/mL}$ (0-1102,4). A IRA esteve presente em 14 (28%) pacientes, as complicações infecciosas foram diagnosticadas em 13 (26%) pacientes e 7 (14%) pacientes evoluíram para o óbito. Na análise multivariada, as variáveis que estiveram associadas aos desfechos IRA e infecção foram MELD e HMG1. Na injúria renal aguda, o nível sérico de HMG1 que apresentou melhor desempenho na curva ROC foi $3317,9 \text{ pg/mL}$. A área sob a curva foi de 0,799 e as taxas de sensibilidade e especificidade foram de 76,9% e 72,2%. A infecção relacionou-se ao risco de óbito. Os valores séricos dos pontos de corte que predizeram melhor infecção foram $3317,9 \text{ pg/mL}$ e $72,9 \text{ pg/mL}$ para HMG1 e IL-6, respectivamente. A área sob a curva foi de 0,848 para a HMG1 e de 0,859 para a IL-6 e as taxas de sensibilidade e especificidade foram de 92,3% e 77,8% para nível sérico de HMG1 e de 90,9% e 78,4% para nível sérico de IL-6. Para o desfecho mortalidade, os pontos de corte com melhor acurácia foram 2668 pg/mL e $84,5 \text{ pg/mL}$ para a HMG1 e IL-6, respectivamente. A área sob a curva foi de 0,794 para a HMG1 e de 0,848 para a IL-6 e as taxas de sensibilidade e especificidade foram de 85,7% e 57,1%, para nível sérico de HMG1 e de 85,7% e 80,5% para nível sérico de IL-6. **Conclusão:** por meio deste estudo, foi possível identificar variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas aos desfechos injúria renal aguda, infecção e mortalidade na fase aguda do sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas em pacientes com doença. Os níveis séricos de HMG1 foram mais elevados nos pacientes que desenvolveram injúria renal aguda, infecção e evoluíram para o óbito quando comparados com pacientes que não apresentaram estes desfechos. Em relação aos níveis séricos de IL-6, não houve diferença entre os grupos de pacientes que apresentaram ou não injúria renal aguda e os valores foram mais elevados para os desfechos infecção e óbito. Tais dados servirão para comparações e possíveis validações futuras.

Palavras-Chave: hemorragia digestiva alta; doença hepática crônica avançada descompensada; HMG1; IL-6; biomarcadores; curva ROC.

INTRODUÇÃO

A hipertensão portal (HP) é uma síndrome clínica definida por pressão venosa portal superior a 5mmHg e tem a cirrose hepática como sua causa mais comum no mundo ocidental. As complicações mais graves, tais como ascite, encefalopatia hepática e sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas surgem quando a medida do gradiente de pressão venosa hepática atinge valores maiores que 10mmHg^(1,2). O sangramento resultante da ruptura de varizes, é considerado complicação grave e potencialmente fatal. Sua mortalidade varia entre 10 e 20% em seis semanas. Quando indicada, a profilaxia, seja primária ou secundária, pode reduzir o risco de sangramento⁽²⁾.

As opções de tratamento da hemorragia digestiva resultante da ruptura de varizes gastroesofágicas incluem medicamentos tais como somatostatina, terlipressina e octreotide, abordagem endoscópica e realização de “shunts” portossistêmicos, que podem ser cirúrgicos ou por via transjugular intra-hepática⁽³⁾.

Sabidamente, pacientes com cirrose hepática apresentam aumento da permeabilidade intestinal secundária ao próprio aumento da pressão porta, mas também resulta da ação de citocinas que atuam afrouxando as junções firmes⁽⁴⁾. Este contexto favorece a translocação bacteriana e gera resposta imunológica do organismo, por meio da produção de mediadores inflamatórios que atuam promovendo alterações fisiopatológicas presentes na doença hepática⁽⁵⁾. Entre os vários mediadores inflamatórios que estão presentes na reação inflamatória destacam-se o Grupo de Proteínas 1 Alta Mobilidade (HMG1) e a Interleucina-6 (IL-6)^(6,7). A nível circulatório, tais moléculas atuam acentuando a vasodilatação sistêmica, incluindo o território irrigado pela artéria mesentérica superior (território esplâncnico), o que gera hiperfluxo nesta artéria, um dos produtos do binômio que resulta no aumento da hipertensão portal^(6,7). Tal propriedade favorece estudos sobre estas moléculas em quadros inflamatórios e infecciosos. Mais recentemente estudos tem sido realizados também na insuficiência hepática crônica agudizada (ACLF) e no sangramento resultante da ruptura de varizes gastroesofágicas, não raramente, causa de ACLF^(8,9).

O ACLF pode ocorrer em qualquer fase da cirrose em um contexto que envolve inflamação sistêmica, por meio de mecanismos complexos, incluindo resposta imune exacerbada e estresse oxidativo sistêmico devido a patógenos ou até mesmo a

padrões moleculares associados a danos celulares (DAMPs). Estas moléculas podem ser liberadas pelas células durante a lesão hepática. A proteína HMG1 caracteriza-se como uma DAMP⁽⁸⁾.

Em 2018, *Vilela et al* avaliaram o papel potencial da HMG1 e da IL-6 como preditores de injúria renal aguda, infecção e mortalidade em pacientes cirróticos com hemorragia varicosa. Os níveis séricos de HMG1 e de IL-6 foram maiores nos pacientes com os três desfechos estudados, quando comparados à população cirrótica que não apresentou tais complicações⁽⁹⁾. Contudo, o potencial benefício da utilização destas moléculas como biomarcadores em pacientes cirróticos precisa ser melhor estudado.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo e observacional que incluiu pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, admitidos no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com diagnóstico de doença hepática crônica avançada descompensada e hemorragia digestiva resultante da ruptura de varizes gastroesofágicas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, CAAE 52609516.9.000.5149, e os pacientes que aceitaram participar do estudo ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

Foram selecionados inicialmente 58 pacientes entre junho de 2014 e outubro de 2018. Durante o período de internação, foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais para investigar os preditores de IRA, infecção e mortalidade. As variáveis demográficas incluíram idade e sexo e as variáveis clínicas foram: etiologia da cirrose, classe funcional de Child-Pugh, ascite, encefalopatia hepática, varizes esofageanas e gástricas e período de hospitalização. As variáveis laboratoriais examinadas foram: nível de hemoglobina na admissão e após 48 horas, diferença entre a hemoglobina de admissão e a mais baixa, contagem de plaquetas na admissão e após 48 horas, níveis séricos de HMG1 e IL-6 (coleta de sangue realizada no momento da admissão hospitalar), creatinina sérica, albumina sérica, bilirrubina total sérica, sódio sérico, RNI (Relação Normalizada Internacional), tempo de tromboplastina parcial ativada acima do valor de referência em segundos, fibrinogênio, MELD (*Model for end liver disease*) e MELD-Na. A necessidade de derivados

sanguíneos durante o período de internação também foi registrada, assim como os desfechos estudados (IRA, infecção e óbito).

Foram excluídos 8 pacientes. Seis por apresentarem diagnóstico de hepatocarcinoma, um por apresentar diagnóstico de hipertensão portal secundária à esquistossomose e um caso por se tratar de uma mesma paciente que foi internada duas vezes durante a fase de coleta de amostras. Os dados desta paciente são relativos a primeira internação.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para *Windows* versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov* para a seleção da apresentação dos dados. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma numérica e de percentuais. A comparação entre as variáveis foi realizada utilizando o teste t de *Student* ou *Mann-Whitney* (de acordo com a distribuição dos dados) e qui-quadrado (ou teste exato de *Fisher*, quando necessário); feito também o teste de correlação de Spearman quando apropriado. Foi realizada a análise univariada para determinar os fatores associados com injúria renal aguda, infecção e óbito. As variáveis com $p < 0,2$ obtidas por meio da análise univariada foram incluídas nas análises de regressão multivariada do tipo linear. O ajuste do modelo de regressão multivariada foi verificado pelo teste de *Deviance* ($p > 0,05$). O nível de significância foi fixado em 5%. Para determinação dos pontos de corte dos níveis séricos de HMG1 e IL-6 foi realizada a curva ROC e, em seguida definidas as taxas de sensibilidade e especificidade.

RESULTADOS

A média de idade foi de $52,8 \pm 10,8$ anos, sendo 33 (66%) do sexo masculino. Entre as causas de doença hepática crônica avançada descompensada, o etilismo foi o mais comum, responsável por 18 (36%) casos, seguida pela infecção pelo vírus C da hepatite, presente em 11 pacientes (22%) e hepatite autoimune em 5 (10%) (tabela 1).

Tabela 1: Distribuição da frequência da etiologia da cirrose hepática em pacientes com sangramento por ruptura de varizes esofagógicas (n= 50)

Etiologia	Frequência (n)	Porcentagem
Álcool	18	36
Hepatite C	11	22
Hepatite autoimune	5	10
Hepatite B	4	8
Álcool+Hepatite C	4	8
Colangite esclerosante primária	2	4
Colangite biliar primária	2	4
Esteatohepatite não alcoólica	2	4
Álcool+Hepatite B	1	2
Criptogênica	1	2

Em relação a classe funcional, 21 (42%) pacientes foram classificados como Child-Pugh C, 21 (42%) Child-Pugh B e 8 (16%) Child-Pugh A. A média do MELD foi $16,46 \pm 5,98$ e MELD-Na $18,02 \pm 7,35$. A mediana do período de internação foi de 8 dias (2 - 30) e 18 (36%) pacientes receberam concentrado de hemácias. A média do nível sérico de fibrinogênio foi $185,18 \pm 55,09$ mg/dL, dosado em 34 pacientes (valor de referência 180 a 400mg/dL). A média do nível sérico do HMG1 foi de $2872,36$ pg/mL $\pm 2491,94$ e a mediana do nível sérico de IL-6 foi de $47,26$ pg/mL (0 - 1102,4). Um paciente foi excluído das dosagens de HMG1 por se comportar como outlier. Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais estão dispostos na tabela 2.

Tabela 2: Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes cirróticos com hemorragia digestiva alta

Variáveis	Média/Mediana	Desvio padrão/amplitude
Idade	52,78	10,78
Child-Pugh	8,94	2,61
MELD	16,46	5,98
MELD-Na	18,02	7,35
HMG1 (pg/mL)	2872,36	2491,94
IL-6 (pg/mL)	47,26	(0,00 - 1102,40)
Creatinina (mg/dL)	1,00	0,32
Albumina (g/dL)	2,80	0,47
Sódio (mEq/L)	135,80	5,00
Nível de hemoglobina na admissão (g/dL)	10,32	2,16
Nível de hemoglobina após 48 horas (g/dL)	7,70	(5,00 - 13,90)
Diferença de hemoglobina	1,85	(0,10 - 7,10)
Contagem de plaquetas na admissão (/μL)	74240	30320
Contagem de plaquetas após 48 horas (/μL)	64180	30719
Fibrinogênio (mg/dL)	185,18	55,09
Bilirrubina total (mg/dL)	2,13	(0,30 - 19,50)
RNI	1,57	(1,05 - 3,20)
PTT acima do valor de referência (segundos)	11,94	9,51
Tempo de internação (dias)	8,00	(2,00 - 30,00)

HMG1 (pg/mL) n=49

Fibrinogênio (mg/dL) n=34

A injúria renal aguda esteve presente em 14 (28%) pacientes. As complicações infecciosas foram diagnosticadas em 13 (26%) pacientes, sendo que 5 (10%) pacientes tiveram diagnóstico de pneumonia, 5 (10%) peritonite bacteriana espontânea, 2 (4%) infecção do trato urinário e, em 1 paciente a infecção foi de foco

indefinido. Sete (14%) pacientes evoluíram para o óbito. Ascite e encefalopatia foram constatadas em 44 (88%) e 11 (22%) pacientes, respectivamente.

Em relação à principal repercussão da hipertensão porta neste estudo, as varizes esofageanas estavam presentes em todos os pacientes (n=50) e foram caracterizadas como varizes de pequeno calibre em 8 (16%) pacientes, de médio calibre em 26 (52%) e de grande calibre 16 (32%). Sua distribuição correlacionou-se com o estadiamento da doença baseado na classificação de Child-Pugh (r de Spearman de 0.756). Já as varizes gástricas, estavam presentes em 9 pacientes, sendo que em 7 (77,8%) pacientes foram caracterizadas como varizes gástricas GOV tipo 1, em 2 (22,2%) como varizes gástricas GOV tipo 2. O sangramento foi atribuído à ruptura de varizes esofágicas em 44 pacientes e em 6 pacientes às varizes gástricas GOV 1. A distribuição das varizes segundo o sítio de sangramento está descrita na tabela 3. A ligadura elástica foi a opção terapêutica em todos os pacientes.

Tabela 3: Classificação das varizes quanto ao sítio de ruptura

	Tipo de varizes		
	Esofageanas (Pequeno calibre)	Esofageanas (Médio e grosso calibre)	Gástricas (GOV1)
n (%)	2 (4%)	42 (84%)	6 (12%)

A transfusão de concentrado de hemácias foi necessária em 18 pacientes (36%), 8 pacientes receberam transfusão de plaquetas e 1 paciente recebeu transfusão de plasma fresco. Este mesmo paciente recebeu transfusão de crioprecipitado.

No sentido de avaliar o desempenho dos biomarcadores, foi realizada comparação dos níveis séricos de HMG1 e IL-6 entre os pacientes com e sem os desfechos estudados. No desfecho injúria renal aguda os valores da média de HMG1 apresentaram valores maiores quando comparados aos que não apresentaram injúria renal aguda (4787,99pg/mL versus 2140,94pg/mL, $p=0,001$). O mesmo não aconteceu para IL-6 ($p=0,19$). No desfecho infecção, os valores da média de HMG1 e de mediana de IL6 apresentaram-se mais elevados quando comparados aos

pacientes que não apresentaram infecção (4919,30pg/mL versus 2093,55 pg/mL, $p=0,0001$; 120,85pg/mL versus 26.00pg/mL, $p=0,0001$; respectivamente). Para o desfecho óbito, os valores da média de HMG1 e mediana de IL6 apresentaram valores maiores quando comparados aos pacientes que não foram a óbito (5166,74pg/mL versus 2255,97pg/mL, $p=0,007$; 110,20pg/mL versus 31,90pg/mL, $p=0,003$; respectivamente). Os resultados estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Níveis séricos de HMG1 e IL-6 em pacientes cirróticos com HDA em relação aos desfechos clínicos injúria renal aguda, infecção e óbito

Eventos	HMG1 (n=49)	p	IL6 (n=50)	p
IRA				
• Sim (n=14)	4789,99 ($\pm 2237,23$)	0,001	51 (0,0-742,9)	0,19
• Não (n=36)	2140,97 ($\pm 2237,43$)		27 (0,0-1102)	
Infecção				
• Sim (n=13)	4919,30 ($\pm 471,41$)	0,0001	120,85 (49,5-1102,4)	0,0001
• Não (n=37)	2093,55 ($\pm 389,31$)		26 (0-269,2)	
Óbito				
• Sim (n=7)	5166,74 ($\pm 2605,97$)	0,007	110,20 (73,2-1102,4)	0,003
• Não (n=43)	2255,97 ($\pm 2302,50$)		31,90 (0-742,90)	

Os resultados das outras análises univariadas que envolviam outras variáveis e que poderiam relacionar-se aos desfechos clínicos estão representados na tabela 5. Para injúria renal aguda, a classificação de Child-Pugh, presença de infecção, os níveis séricos de albumina, fibrinogênio e HMG1 e ainda MELD e MELD-Na relacionaram a este evento. Em relação ao desfecho infecção, a maior disfunção hepática representada pela classificação de Child-Pugh, a injúria renal aguda, a diferença de hemoglobina e os níveis séricos de sódio, albumina, fibrinogênio, bilirrubina, HMG1, IL-6 e ainda o RNI, MELD, MELD-Na estiveram relacionados a esta condição clínica. Quando foi estudado o desfecho óbito, os pacientes com valor maior da classe funcional de Child-Pugh, tiveram maior chance de evoluir para o óbito. A presença de infecção, a encefalopatia hepática, diferença de hemoglobina e os níveis séricos de albumina, fibrinogênio, bilirrubina, HMG1, IL-6 e ainda MELD e MELD-Na também se associaram com a mortalidade nestes pacientes.

Tabela 5: Análise univariada da relação entre os eventos (IRA, infecção e óbito) e as variáveis clínicas e laboratoriais de pacientes cirróticos com HDA

Variável	IRA		p	Infecção		p	Óbito		p
	Sim (n=13)	Não (n=37)		Sim (n=13)	Não (n=37)		Sim (n=7)	Não (n=43)	
Demográficas									
Idade	52,36 (± 12,85)	52,94 (± 10,96)	0,865	52,00 (± 12,14)	53,05 (± 10,43)	0,765	47,57 (± 11,10)	53,63 (±10,62)	0,17
Homem	10 (30,30%)	23 (69,70%)	0,746	7 (53,84%)	26 (70,27%)	0,322	5 (15,2%)	28 (84,8%)	1
Mulher	4 (23,53%)	13 (76,47%)		6 (46,16%)	11 (29,73%)		2 (11,77%)	15 (88,23%)	
Clínicas									
Varizes esofageanas									
Pequenas				3 (23,08%)	5 (13,51%)				
Médias				7 (53,84%)	19 (51,35%)				
Grandes				3 (23,08%)	13 (35,14%)	0,562			
Varizes gástricas									
GOV1				5 (38,47%)	5 (13,51%)				
GOV2				1 (7,69%)	6 (16,22%)				
IGV1				0	1 (2,70%)	0,321			
Child-Pugh	9,71 (± 2,20)	8,64 (± 2,73)	0,194	10,15 (± 2,23)	8,51 (± 2,63)	0,051	11,29 (± 1,60)	8,56 (± 2,56)	0,009

Child-Pugh (por categoria)									
A	1 (12,5%)	7 (87,5%)		1 (7,69%)	7 (18,92%)		0	8 (100%)	
B	5 (23,81%)	16 (76,19%)		2 (15,39%)	19 (51,35%)		1 (4,77%)	20 (95,23%)	
C	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,375	10 (76,92%)	11 (29,73%)	0,015	6 (18,58%)	15 (71,42%)	0,06
Infecção	7 (53,85%)	6 (46,15%)	0,029				6 (46,16%)	7 (53,84%)	0,001
Injúria renal aguda				7 (53,85%)	7 (18,92%)	0,029			
Ascite	11 (25%)	33 (75%)	0,331	13 (100%)	0 (0%)	0,477	7 (15,91%)	37 (84,09%)	0,54
Encefalopatia hepática	3 (27,27%)	8 (72,73%)	1	4 (30,77%)	7 (18,92%)	0,445	3 (27,27%)	8 (72,73%)	0,17
Laboratoriais									
Nível de hemoglobina na admissão (g/dL)	10,14 (± 2,36)	10,40 (± 2,11)	0,699	10,62 (± 1,85)	10,22 (± 2,28)	0,573	10,17 (± 2,20)	10,35 (± 2,18)	0,839
Nível de hemoglobina após 48 horas (g/dL)	7,50 (5,00 – 13,90)	8,55 (5,20 – 13,50)	0,31	7,65 (5,00– 12,90)	8,70 (5,20 – 13,90)	0,748	7,20 (5,00– 12,90)	8,10 (5,20– 13,90)	0,203
Diferença de hemoglobina	2,20 (0,1– 7,10)	1,75 (0,1 – 5,10)	0,455	2,20 (0,30 – 7,10)	1,70 (0,1 – 5,1)	0,019	3,50 (0,70– 7,10)	1,80 (0,10– 5,10)	0,052
Sódio (mEq/L)	135,69 (± 6,41)	135,96 (± 4,40)	0,722	133,76 (± 6,58)	136,52 (± 4,16)	0,086	134,56 (± 7,76)	136 (± 4,48)	0,482
Albumina (g/dL)	2,59 (± 0,52)	2,88 (± 0,43)	0,044	2,51 (± 0,36)	2,91 (± 0,46)	0,007	2,48 (± 0,33)	2,85 (± 0,47)	0,053
Fibrinogênio (mg/dL)	147,38 (± 47,10)	196,81 (± 52,80)	0,024	148,60 (± 34,67)	200,42 (± 55,32)	0,01	131,60 (± 35,57)	194,41 (± 52,87)	0,016
Bilirrubina total (mg/dL)	4,08 (± 4,80)	2,36 (± 1,79)	0,211	3,30 (1,50 – 19,50)	1,80 (0,30 – 7,50)	0,02	5,80 (2,20– 19,50)	1,90 (0,30– 7,50)	0,002
PTT acima (segundos)				13,77 (± 8,02)	11,29 (± 9,99)	0,425			
RNI				2,30 (1,05 – 3,20)	1,46 (1,11 – 3,20)	0,008			

MELD	20,57 ($\pm 6,98$)	14,86 ($\pm 4,75$)	0,011	21,00 ($\pm 7,08$)	14,86 ($\pm 4,68$)	0,001	24,14 ($\pm 5,08$)	15,21 ($\pm 5,16$)	0,0001
MELD-Na	21,57 ($\pm 7,89$)	16,64 ($\pm 6,75$)	0,032	23,08 ($\pm 7,45$)	16,24 ($\pm 6,53$)	0,003	25,57 ($\pm 5,25$)	16,79 ($\pm 6,93$)	0,002

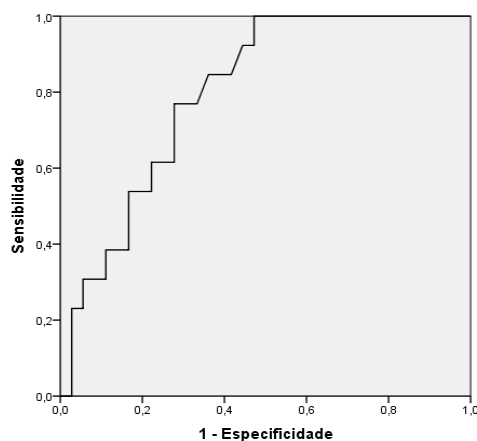
Acerca da análise multivariada, foram incluídas inicialmente variáveis que apresentaram valor de p menor que 0,2 obtidas por meio das análises univariadas. Em relação ao desfecho injúria renal aguda, das variáveis que foram incluídas, apenas MELD e HMG1 permaneceram no modelo final. Para cada aumento de 1 unidade MELD, houve aumento de 18% de chance para apresentar injúria renal aguda ($p=0,022$; OD 1,180, IC 1,024 a 1,359). Para HMG1, o aumento de 100pg/mL aumentou a incidência de injúria renal aguda em 1% ($p=0,012$; OD 1,0, IC 1,0 a 1,1).

Para análise do desfecho infecção após tratamento estatístico, as variáveis que se mantiveram associadas à infecção foram MELD e HMG1. Para cada aumento de 1 unidade na variável MELD, houve aumento de 21% de chance de infecção ($p=0,014$; OD 1,211, IC 1,039 a 1,412). Para HMG1, por sua vez, foi evidenciado que, para cada aumento em 100pg/mL, a taxa de infecção aumentou em 10% ($p=0,008$; OD 1,1 IC 1,0 a 1,1).

Na análise multivariada para o desfecho mortalidade, após tratamento estatístico, apenas a variável infecção manteve-se associada à mortalidade. A presença de infecção aumentou a mortalidade em 42 vezes ($p=0,009$; OD 42,57, IC 2,59 a 702,64).

Uma vez realizadas as curvas ROC no sentido de determinar a acurácia dos biomarcadores, o valor sérico do ponto de corte de HMG1 que apresentou melhor desempenho na curva ROC para o desfecho injúria renal aguda foi 3317,9 pg/mL e relacionou a valores de sensibilidade e especificidade de 76,9% e 72,2%. A área sob a curva foi de 0,799.

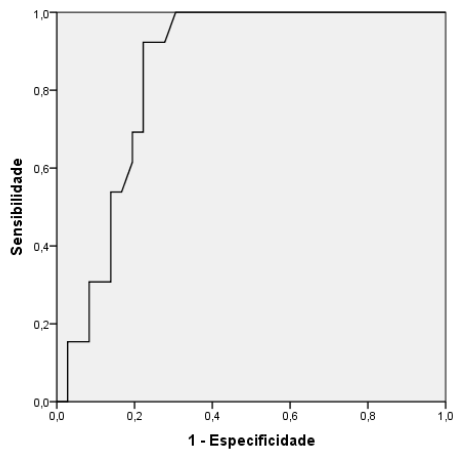
Figura 3: Curva ROC dos níveis sérios de HMG1 para o desfecho injúria renal aguda



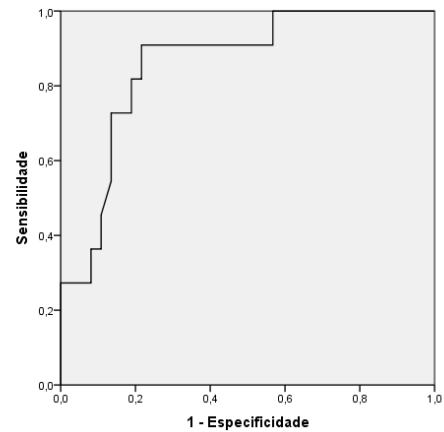
HMG1 e injúria renal aguda

Em relação ao desfecho infecção, os valores séricos dos pontos de corte que melhor predizeram infecção foram 3317,9pg/mL para HMG1 e 72,9pg/mL para IL-6. Tais valores associaram-se a taxas de sensibilidade e especificidade de 92,3% e 77,8% para nível sérico de HMG1 e de 90,9% e 78,4%, respectivamente para nível sérico de IL-6. A área sob a curva foi de 0,848 para a HMG1 e de 0,859 para a IL-6.

Figura 4 e 5: Curva ROC dos níveis séricos de HMG1 e IL-6 para o desfecho infecção



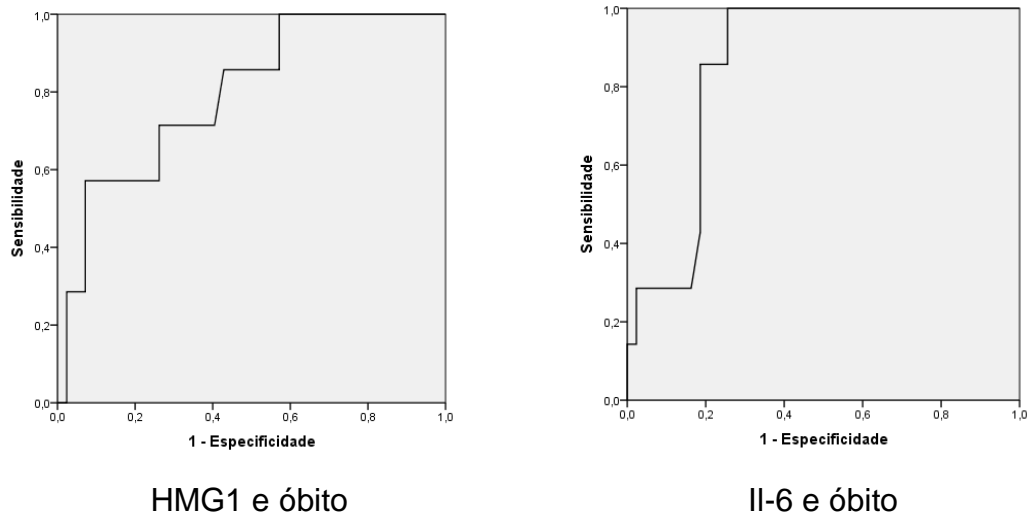
HMG1 e infecção



IL-6 e infecção

Para o desfecho mortalidade os pontos de corte dos valores séricos dos biomarcadores que apresentaram melhor acurácia foram 2668pg/mL e 84,5pg/mL para a HMG1 e IL-6, respectivamente. Tais valores associaram-se a taxas de sensibilidade e especificidade de 85,7% e 57,1%, para nível sérico de HMG1 e de 85,7% e 80,5%, respectivamente para nível sérico de IL-6. A área sob a curva foi de 0,794 para a HMG1 e de 0,848 para a IL-6.

Figura 6 e 7: Curva ROC dos níveis sérios de HMG1 e IL-6 para o desfecho óbito



DISCUSSÃO

Na população estudada, a média de idade foi de $52,8 \pm 10,8$ anos e 66% dos pacientes eram do sexo masculino. A principal causa de cirrose foi o etilismo, seguido pela infecção pelo vírus C da hepatite, o que possivelmente reflete resultados de estudos de prevalência sobre etiologia da cirrose inclusive da América Latina que apontam o álcool como causa mais comum de cirrose, seguida pela hepatite C⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

A maioria dos pacientes foram classificados, no momento da admissão hospitalar, como pertencentes às classes funcionais Child-Pugh B e C, o que revela maior grau de disfunção hepática na população estudada. Em relação ao MELD, a média foi de $16,46 \pm 5,98$, o que se associa a mortalidade de 6% em 3 meses, segundo estudo original publicado por *Kamath et al*, mas não aplicável na fase aguda do sangramento secundário a ruptura de varizes esofagogástricas, pelo menos no que tange o estudo original⁽¹⁵⁾. O mesmo acontece para o MELD-Na, a despeito de ter melhorado desempenho como preditor de mortalidade tanto em 3 como 6 meses. Tais preditores de mortalidade ainda não foram validados para avaliar mortalidade mais a curto prazo⁽¹⁶⁾.

Injúria renal aguda esteve presente em 28% dos pacientes e encefalopatia hepática em 22%. A despeito do uso de antibióticos profiláticos, as taxas de infecção foram: peritonite bacteriana espontânea (PBE) em 10% e pneumonia em 10%.

Com relação ao tipo de varizes esofageanas, sua classificação apresentou correlação alta com o estadiamento da doença (r de Spearman de 0.756), isto é, quanto maior pontuação de Child-Pugh, maior calibre das varizes esofageanas. A

maioria dos pacientes apresentaram varizes esofageanas de médio e grosso calibre e foram responsáveis por 95,5% dos sangramentos oriundos do esôfago e 84% do total. 12% da casuística apresentou sangramento resultante da ruptura de varizes gástricas GOV1. A ligadura elástica foi a opção terapêutica em todos os pacientes, pois a varizes gástricas responsáveis pelo sangramento eram do tipo GOV1. Sabidamente, existe uma correlação entre ruptura de varizes esofágicas e o calibre das mesmas. De tal modo, é esperado que ocorra ruptura com maior frequência em pacientes com varizes que apresentam médio e grosso calibre como aconteceu nesta casuística. Apenas dois sangramentos originaram-se da ruptura de varizes esofageanas de pequeno calibre. Estes dois pacientes foram classificados como pertencentes às classes funcionais Child-Pugh B e C. No estudo de *Romcea et al*, no qual foram incluídos 273 pacientes cirróticos com sangramento varicoso, 255 (93,4%) ocorreram por ruptura de varizes esofágicas e 18 (6,6%) de varizes gástricas⁽¹⁷⁾. Em dois pacientes (0,73%), o sangramento decorreu por ruptura de varizes esofágicas de fino calibre, em 131 pacientes (47,98%) por ruptura de varizes de médio calibre e em 122 pacientes (44,7%), secundário à ruptura de varizes de grosso calibre⁽¹⁷⁾.

No estudo de *Vilela et al* em 2018, que serviu como piloto para o trabalho atual, níveis séricos de HMG1 foram mais elevados nos pacientes cirróticos que apresentaram sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas e que desenvolveram injúria renal aguda, infecção e também nos pacientes que evoluíram para óbito em comparação com os pacientes que não apresentaram esses desfechos. A correlação entre os níveis séricos de HMG1 foi moderada para os desfechos injúria renal aguda e óbito e alta para infecção. Em relação aos níveis séricos de IL-6 a correlação foi baixa para o desfecho injúria renal aguda e moderada para a infecção e mortalidade⁽⁹⁾.

No trabalho atual, foi constatado que os níveis séricos de HMG1 estavam mais elevados nos pacientes que desenvolveram injúria renal aguda, infecção e também naqueles pacientes que evoluíram para o óbito quando comparados com pacientes que não apresentaram estes desfechos. Em relação aos níveis séricos de IL-6, não houve diferença entre os grupos de pacientes que apresentaram ou não injúria renal aguda e os valores foram mais elevados para os desfechos infecção e óbito. Para injúria renal aguda foi elaborada a curva ROC apenas para os níveis séricos de HMG1, pois os níveis séricos de IL-6 não se correlacionaram com a evolução para este

desfecho. O valor da área sob a curva foi de 0,799, o que se relacionou a sensibilidade de 76,9% e a especificidade de 72,2%. Na análise de desempenho para o desfecho infecção, os dois biomarcadores mostraram desempenho bastante satisfatório. Os valores da área sob a curva tanto dos níveis séricos de HMG1 quanto dos níveis séricos da IL-6 foram maiores que 0,8, gerando taxas de sensibilidade acima de 90% e taxas de especificidade próximas de 80%. Em relação ao desfecho óbito, o desempenho dos níveis séricos de IL-6 foi superior ao desempenho dos níveis séricos de HMG1. O valor da área sob a curva para IL-6 foi superior a 0,8 (0,848), enquanto que os valores para HMG1 foram próximos de 0,8 (0,794).

É provável que um fator que justifique melhor desempenho da IL-6 no desfecho óbito, esteja relacionado ao fato do choque séptico ter sido a principal causa de óbitos na maioria destes pacientes. Citocinas pró-inflamatórias tais como IL-6 são secretadas de forma bastante aumentada diante de lesões ou infecções graves que se manifestam sistemicamente com instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos mais importantes. Nestas situações, estão intimamente relacionadas ao choque, falência múltipla de órgãos e óbito⁽¹⁸⁾.

O HMG1, por sua vez, originalmente identificado como uma proteína nuclear, quando é liberado passivamente ou secretado ativamente após lesão ou estimulação celular, comporta-se como um DAMP, funcionando como um sinalizador de necrose para o sistema imunológico por meio de seus receptores de superfície celular. O HMG1 atua, portanto, como citocina pró-inflamatória que contribui para múltiplas lesões, incluindo as do fígado e, possivelmente outros órgãos, como os rins⁽¹⁹⁾. Ao ligar os receptores da superfície celular às células imunes, o HMG1 ativa as vias de sinalização intracelular que regulam a função das células imunes, incluindo a quimiotaxia e a produção de citocinas⁽¹⁹⁾.

O MELD é um preditor acurado de mortalidade em três meses em pacientes em lista de espera para transplante hepático⁽²⁰⁾. Em nosso estudo o MELD mais alto relacionou-se a desfechos mais precoces também. O papel do MELD como marcador prognóstico em desfechos mais agudos precisa ser melhor avaliado e validado. No estudo Canonic, o MELD mais alto esteve relacionado a mortalidade em 28 dias, obtendo desempenho razoável (AUROC de 0,7)⁽⁸⁾.

Para o desfecho óbito, a ocorrência de infecção aumentou em 42 vezes a mortalidade nestes pacientes. De acordo com dados da literatura sabe-se que as

infecções bacterianas são causas comuns de morbidade em cirróticos e são responsáveis por cerca de 30-50% dos óbitos nestes pacientes⁽²¹⁾. Vários fatores relacionam a ocorrência de infecções em cirróticos. A principal causa está relacionada a alterações na microbiota entérica e a quebra da barreira intestinal secundária à hipertensão portal. Outro fator presente nos pacientes cirróticos é a disfunção do sistema reticulo-endotelial. Soma-se a isto, maior predisposição a sepse e ao choque séptico devido a resposta pró-inflamatória citocínica exacerbada e as alterações hemodinâmicas pré-existentes secundárias a menor resistência vascular sistêmica observada nestes pacientes⁽²²⁾.

Assim, por meio destes resultados, pode-se concluir que os níveis séricos de HMG1 foram preditores da ocorrência de injúria renal aguda, mas com desempenho um pouco inferior quando comparado ao desempenho apresentado para o desfecho infecção. Em relação ao desfecho infecção, os níveis séricos de HMG1 e de IL-6 comportaram-se como bons preditores. Para o desfecho mortalidade, os desempenhos dos níveis séricos de IL-6 foram superiores ao desempenho dos níveis séricos de HMG1 e a infecção aumentou a taxa de mortalidade em 42%. Já o MELD, necessita ser melhor estudado nestas circunstâncias. Entretanto, o nosso trabalho possui limitações como: heterogeneidade da amostra, falta de grupo controle para estabelecer parâmetros de normalidade e seu caráter observacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1715-28.
2. de Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
3. Bajaj JS, Sanyal AJ. Treatment of active variceal hemorrhage. 2011;19(2):1-16.
4. Mão de Ferro S, Salazar MS, Mariana M, Ramalho F, Pinto HC. Permeabilidade Intestinal em Doentes com Cirrose Hepática : Correlação com Endotoxemia e Níveis Circulantes de TNF α , IL - 1 e IL - 6. *Jornal Português de Gastroenterologia*. 2011;18:66-72.
5. Santos A. Permeabilidade Intestinal em Doentes com Cirrose Hepática: Alguns Fatos, Muitas Dúvidas. *Jornal Português de Gastroenterologia*. 2011;18:146-7.
6. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385-96.
7. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(1):197-209.
8. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P, Study E-CCC. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S131-43.
9. Vilela EG, Pinheiro CDS, Saturnino SF, Gomes CGO, Nascimento VCD, Andrade MVM. Evaluation of the behavior of levels of HMGB1 and IL-6 as predictors of infection, acute kidney injury and mortality in cirrhotic patients with variceal bleeding. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(4):338-42.
10. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014;12:145.
11. de Oliveira LCM, Lima PS, Martins BR. Frequência das Causas de Hemorragia Digestiva Alta em Pacientes com Cirrose Hepática Atendidos em um Hospital Universitário. São Paulo, SP.: *Revista GED – Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*; 2012; 31(1):19-24.
12. Figueiredo Faf, Coelho Hsm, Soares Jas. Peritonite bacteriana espontânea na cirrose hepática: prevalência, fatores preditivos e prognóstico. Rio de Janeiro: *Revista da Associação Médica Brasileira*; 1999;45(2):128-36.
13. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for

hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol.* 2014;60(2):275-81.

14. Kanwal F. Decreasing mortality in patients hospitalized with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2015;148(5):897-900.

15. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70.

16. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018-26.

17. Romcea A, Tanțău M, Seicean A, Pascu O. Variceal bleeding in cirrhotic patients: risk factors, evolution, treatment. *Clujul Med.* 2013;86(2):107-10.

18. CM do, RK S, AM I, LR G, R S. Citocinas e dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia;* 2011. p. 260-5.

19. Gaskell H, Ge X, Nieto N. High-Mobility Group Box-1 and Liver Disease. *Hepatol Commun.* 2018;2(9):1005-20.

20. Moraes ACO, Oliveira PC, Fonseca-Neto OCLD. The impact of the MELD score on liver transplant allocation and results: an integrative review. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(1):65-8.

21. Fischer J. Níveis circulantes de interleucinas 6, 10 e 17 como Marcadores prognósticos na cirrose hepática. 2016;1-139.

22. Ascione T, Di Flumeri G, Boccia G, De Caro F. Infections in patients affected by liver cirrhosis: an update. *Infez Med.* 2017;25(2):91-7.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio deste estudo, foi possível identificar variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas aos desfechos injúria renal aguda, infecção e mortalidade na fase aguda do sangramento resultante da ruptura de varizes esofagogástricas em pacientes com doença hepática crônica avançada descompensada. Após tratamento estatístico, as variáveis que se mantiveram associadas à injúria renal aguda e infecção foram MELD e HMG1. Em relação ao desfecho mortalidade, apenas a variável infecção manteve-se no modelo final.

Nossos resultados mostraram que os níveis séricos de HMG1 foram mais elevados nos pacientes que desenvolveram injúria renal aguda, infecção e evoluíram para o óbito quando comparados com pacientes que não apresentaram estes desfechos. Em relação aos níveis séricos de IL-6, não houve diferença entre os grupos de pacientes que apresentaram ou não injúria renal aguda e os valores foram mais elevados para os desfechos infecção e óbito. Valores dos níveis séricos de HMG1 preditores de IRA, infecção e mortalidade foram obtidos, assim como níveis séricos de IL-6 para infecção e mortalidade. Tais dados servirão para comparações e possíveis validações futuras.

APÊNDICES

Apêndice A- Termo De Consentimento Livre E Esclarecido

Você, _____, paciente do Hospital das Clínicas da UFMG é convidado a participar de um projeto de pesquisa e tem o direito de saber sobre sua participação.

O projeto tem como objetivo avaliar aspectos clínicos e evolutivos, assim como estudar o papel da HMG1 (Grupo de Proteínas 1 de Alta Mobilidade) e IL-6 (Interleucina-6) como biomarcadores nos desfechos resultantes do sangramento secundário a ruptura de varizes esofagogástricas em pacientes com doença hepática crônica avançada descompensada.

Nesta condição clínica, existem várias reações inflamatórias que podem acentuar o processo da doença e determinar pior evolução. A medida destes marcadores inflamatórios permitirá melhor entendimento sobre a doença.

Sua participação neste estudo é voluntária e gratuita. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado. Ela constituirá em permitir que as informações sobre sua doença contidas no seu prontuário sejam utilizadas na pesquisa.

O benefício esperado é o melhor tratamento dessa complicação associada à cirrose. Não há riscos adicionais relacionados ao estudo.

Os médicos responsáveis pela pesquisa poderão ser contatados através de dos telefones 34099403 e 34099512. O telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais é 34094592.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu _____
_____, li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.

Eu _____
_____, registro
número _____ do Hospital das Clínicas da UFMG depois de esclarecido sobre
a pesquisa, aceito a participar do estudo, concordando com o uso, na pesquisa, das
informações clínicas e laboratoriais da minha doença e dos resultados obtidos com o
tratamento.

____/____/____
Data

Assinatura do voluntário

Eduardo Garcia Vilela (orientador)

Camilla dos Santos Pinheiro (mestranda)

Apêndice B- Aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 52609516.9.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Eduardo Garcia Vilela
Departamento de Produtos Farmacêuticos
Faculdade de Farmácia- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 09 de março de 2016, o projeto de pesquisa intitulado **"Abordagem da hemorragia digestiva alta secundária à ruptura de varizes esofagogástricas em pacientes cirróticos"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

A handwritten signature in blue ink, reading "Telma Campos Medeiros Lorentz".

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

Pinheiro, Camilla dos Santos.
P654d Desempenho do grupo de proteínas 1 de alta mobilidade (HMG1) e da Interleucina 6 como preditores e desfechos resultantes do Sangramento Varicoso em pacientes com Hepatopatia Crônica Avançada Descompensada [manuscrito]. / Camilla dos Santos Pinheiro. - - Belo Horizonte: 2019.
50f.: il.
Orientador (a): Eduardo Garcia Vilela.
Coorientador (a): Marcus Vinicius Melo de Andrade.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hemorragia Gastrointestinal. 2. Proteína HMGB1. 3. Interleucina-6. 4. Biomarcadores. 5. Curva ROC. 6. Dissertação Acadêmica. I. Vilela, Eduardo Garcia. II. Andrade, Marcus Vinicius Melo de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 710

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



FOLHA DE APROVAÇÃO

ASPECTOS CLÍNICOS, EVOLUTIVOS E AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO DO GRUPO DE PROTEÍNAS 1 DE ALTA MOBILIDADE E INTERLEUCINA-6 COMO BIOMARCADORES NA FASE AGUDA DO SANGRAMENTO RESULTANTE DA RUPTURA DE VARIZES ESOFAGOGÁSTRICAS EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA AVANÇADA DESCOMPENSADA

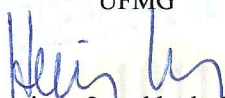
CAMILLA DOS SANTOS PINHEIRO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 06 de agosto de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Eduardo Garcia Vilela - Orientador
UFMG


Prof. Marcus Vinicius de Melo Andrade - Coorientador
UFMG


Prof. Henrique Oswaldo da Gama Torres
UFMG


Profa. Rosangela Teixeira
UFMG

Belo Horizonte, 06 de agosto de 2019.