



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO LUIS FERNANDES LUCAS

***Colocação de TIPS na Modalidade Pre-emptive no Contexto de
Doença Hepática Crónica Descompensada por Hemorragia Varicosa***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR PEDRO NARRA FIGUEIREDO

DOUTOR DAVID NOIVA LEIRAS RODRIGUES PERDIGOTO

ABRIL/2023

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

***Colocação de TIPS na Modalidade Pre-emptive no Contexto de Doença
Hepática Crónica Descompensada por Hemorragia Varicosa***

JOÃO LUIS FERNANDES LUCAS¹

DOUTOR DAVID NOIVA LEIRAS RODRIGUES PERDIGOTO^{1,2}

DOUTORA ANDREA EMÍLIA PEREIRA DA SILVA²

PROFESSOR DOUTOR PEDRO MANUEL NARRA FIGUEIREDO^{1,2}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal.

e-mail: joaolf03@outlook.com

Coimbra, Portugal

ABRIL/2023

Índice

Lista de Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Materiais e Métodos	8
Participantes	8
Variáveis	9
Recolha de dados	10
Dimensão do estudo	10
Vieses	10
Análise Estatística	11
Resultados	12
Discussão	15
Sumário dos resultados	15
Limitações	16
Conclusão	18
Agradecimentos	19
Referências Bibliográficas	20
Anexos	22

Lista de Abreviaturas

CHC - Carcinoma Hepatocelular

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

EDA - Endoscopia digestiva alta

EH - Encefalopatia Hepática

GPVH - Gradiente de pressão venosa hepática

HCV - Vírus da Hepatite C

HTA - Hipertensão Arterial

HTP - Hipertensão Portal

HV - Hemorragia Varicosa

LEVE - Laqueação Elástica de Varizes Esofágicas

MELD - *Model for End-stage Liver Disease*

NAFLD - *Non-alcoholic fatty liver disease*, Fígado Gordo não Alcoólico (em português)

p-TIPS - *Pre-emptive TIPS*

STROBE - *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

TIPS - *Shunt* Porto-sistémico Intra-hepático por via Transjugular

Resumo

Introdução: As varizes gastroesofágicas são consequência frequente de hipertensão portal, com prognóstico reservado. Doentes com elevado risco de recorrência hemorrágica precoce podem beneficiar da colocação de TIPS preventivo nas primeiras 72 horas após hemorragia varicosa. O objetivo primário, deste trabalho, foi avaliar a sobrevivência aos 30 dias, nos doentes submetidos a TIPS preventivo, relativamente a doentes que o colocaram posteriormente ou que não o fizeram. Objetivos secundários foram a percentagem de recidiva precoce, tempo de internamento, reinternamento por hemorragia, reinternamento precoce, desenvolvimento de encefalopatia hepática pós-TIPS e outras complicações.

Materiais e Métodos: Neste estudo observacional prospetivo acompanhámos doentes com hemorragia varicosa admitidos no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra entre agosto 2022 e março 2023. Após a inclusão dos participantes, emparelhámos os mesmos com uma população retrospectiva equivalente, mas que colocou TIPS posteriormente. Por fim, selecionámos retrospectivamente uma população, entre 2016 e julho de 2022 de doentes com características semelhantes que não colocaram TIPS e comparámos os desfechos obtidos. Recorremos ao teste exato de *Fisher*, teste-t de *Student* e teste de *Mann-Whitney* para a realização da análise estatística.

Resultados: Analisámos dados de 11 doentes submetidos a “*pre-emptive*” TIPS. Sobrevivência aos 30 dias foi inferior no grupo de estudo, sem significância estatística. Observámos maior percentagem de recidiva precoce no grupo de controlo A, com significância estatística (62,5%, $p=0,005$). Não observámos novos internamentos por hemorragia no grupo de estudo. Nos grupos de controlo, 45 a 50% dos doentes necessitaram de novo internamento, sendo motivados mais vezes por episódios de hemorragia varicosa. Doentes não submetidos a TIPS realizaram em média, mais sessões de laqueação de varizes esofágicas após a laqueação inicial. Reportámos um menor número de dias de internamento ($p=0,29$, grupo de controlo A; $p=0,94$, grupo de controlo B) e incidência de encefalopatia hepática pós-TIPS ($p=0,17$), relativamente aos grupos de controlo.

Discussão/Conclusão: Os resultados obtidos neste estudo estão em concordância com aqueles reportados em literatura equivalente. A implementação de TIPS preventivo deve ser considerada como tratamento de primeira linha nos doentes selecionados e parece não ter influência no desenvolvimento de encefalopatia hepática pós-TIPS. Novos estudos longitudinais com *follow-up* alargado ou ensaios clínicos permitiriam obter resultados mais representativos de validação desta postura.

Palavras-chave: Varizes gastroesofágicas; hemorragia varicosa; *shunt* porto-sistémico intra-hepático transjugular; Doença hepática crónica; Cirrose.

Abstract

Introduction: Gastroesophageal varices are a common portal hypertension complication and are associated with a poor prognosis. High risk patients for early rebleeding can benefit from pre-emptive TIPS placement in the first 72 hours after a hemorrhagic event. This study's primary endpoint is to evaluate 30 – day survival in this group of patients, comparing them to patients who did not place TIPS, or placed it after the appropriate timeframe. Secondary objectives included early recurrence, new admission rates, admission time, post-TIPS hepatic encephalopathy and other complications.

Methods: In this prospective observational study patients presenting with variceal bleeding between August 2022 and March 2023 were followed. After including all participants, we matched them with a similar retrospective sample, that placed TIPS after the desired timeframe. Finally, we selected, retrospectively, a set of patients from 2016 and July 2022, that did not place TIPS and compared the obtained outcomes. We used Student's t-test, Fisher's exact test and Mann-Whitney tests for the statistical analysis.

Results: Short term outcomes of 11 patients subject to preemptive TIPS placement were analyzed. Thirty-day survival was inferior in the study group, with no statistical differences found. Early recurrence rate was higher in the control group A, with statistical significance (62.5%, $p=0.005$). There were no new admissions by variceal hemorrhage in the study group. Patients in the control groups needed to be readmitted more times for variceal bleeding episodes. Those that did not place TIPS needed more endoscopic variceal band ligation sessions after the initial one. Admission time (group A, $p=0.29$; group B, $p=0.94$) and post-TIPS hepatic encephalopathy were lower in the study group ($p=0.17$), compared to the controls.

Discussion/Conclusion: The results achieved in this study are aligned with previous publications on the topic. Preemptive TIPS placement should be considered as the first-line treatment for this group of patients. Early TIPS placement had no clear influence on post-TIPS hepatic encephalopathy. New prospective studies with longer follow-up or clinical trials could be helpful to obtain more representative data to validate this approach.

Keywords: Gastroesophageal varices; variceal hemorrhage; transjugular intrahepatic portosystemic *shunt*; Chronic liver disease; Liver Cirrhosis.

Introdução

A hipertensão portal (HTP), definida como gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) ≥ 6 mmHg, resulta do aumento da resistência ao fluxo sanguíneo no sistema porta e surge mais frequentemente no contexto de doença hepática crônica. (1) Quando GPVH ≥ 10 mmHg, dizemos estar perante HTP clinicamente significativa, limiar a partir do qual surgem varizes e outros fatores de descompensação de doença, tais como hemorragia varicosa (HV), encefalopatia hepática (EH) e ascite. (2)

As varizes esofágicas são uma consequência frequente da HTP, surgindo em cerca de 40-95% dos doentes cirróticos. Destes, 15-20% complicam com HV num prazo de, aproximadamente, 3 anos após o diagnóstico. (3) Apesar dos avanços na abordagem da hemorragia e das suas complicações, o prognóstico associado a esta complicação permanece reservado. (2)

O *transjugular intra-hepatic portosystemic shunt* (TIPS, em português, *shunt* porto-sistémico intra-hepático por via transjugular) é um procedimento minimamente invasivo que consiste na criação de um *shunt* de baixa resistência, com implantação de um *stent* entre a veia hepática e a porção intra-hepática da veia porta, permitindo assim a redução da pressão portal. (4)

Segundo as *guidelines* de *Baveno VII*, que regem a abordagem do doente com HTP, está indicada a colocação de TIPS em modo profilático (“*pre-emptive*”) nas primeiras 72 horas, em doentes com varizes gastroesofágicas que apresentem *score* de *Child-Pugh B* (B8 e B9) associado a hemorragia ativa durante o procedimento endoscópico, *Child-Pugh C* (C10-13) ou com GPVH > 20 mmHg na altura da hemorragia. (5) Embora a abordagem de primeira linha na prevenção secundária da HV seja a administração de bloqueadores-beta associada à laqueação elástica de varizes esofágicas (LEVE), a recorrência hemorrágica é frequente, especialmente nas primeiras 6 semanas após a hemorragia inicial. A recorrência de hemorragia precoce acarreta maior risco de morte, relativamente a hemorragia tardia (após as 6 semanas). Adicionalmente, doentes com GPVH ≥ 20 mmHg têm risco aumentado de recidiva hemorrágica precoce e insucesso terapêutico após tratamento endoscópico. Deste modo, doentes com elevado risco de hemorragia precoce recidivante podem beneficiar da colocação de “*pre-emptive*” TIPS (p-TIPS), nas primeiras 72 horas após HV. (6, 7)

Contudo, ainda que eficaz na redução da pressão portal, este procedimento não é livre de efeitos colaterais. Através do *bypass* da circulação hepática ocorre maior risco de EH e descompensação cardíaca. Outra precaução é o risco hemorrágico do doente.

A utilidade da colocação precoce de TIPS mantém-se, pelas razões descritas, um tema de debate. (2) Deste modo, é necessária uma estratificação de risco adequada, com a finalidade de perceber quais os doentes que mais beneficiarão deste tipo de procedimento, qual o período temporal ideal para a sua realização e se os benefícios, da sua colocação, são superiores ao risco. (7)

Com o presente estudo observacional pretende-se realizar uma avaliação prospetiva dos doentes que colocaram p-TIPS, comparando-os com uma coorte retrospectiva, entre 2016 e 2021, de doentes em situação semelhante, no qual o TIPS não foi colocado, ou foi colocado após a janela temporal desejada.

Este trabalho tem como objetivo primário avaliar diferenças na sobrevivência a curto prazo (30 dias), nos doentes submetidos a p-TIPS, relativamente a doentes que não o fizeram. Do mesmo modo, pretende-se aferir a diferença entre os grupos definidos relativamente a vários parâmetros secundários: percentagem de recidiva precoce (<6 semanas), tempo de internamento, reinternamento por hemorragia, reinternamento precoce (<6 semanas), desenvolvimento de EH pós-TIPS e outras complicações.

Materiais e Métodos

O presente estudo foi estruturado de acordo com as *guidelines* de *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) *recommendations*. (8) (Anexo I).

Trata-se de um estudo observacional, prospetivo, sem intervenção terapêutica realizado no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). A única intervenção implementada diz respeito à colocação de p-TIPS, que está de acordo com as mais adequadas práticas médicas, cumprindo o estado da arte nesta matéria, o consenso de *Baveno VII*. A consulta da informação clínica dos participantes foi realizada assegurando a confidencialidade e anonimização dos dados.

Participantes

Grupo de Estudo

Critérios de Inclusão:

- *Score Child-Pugh B* (B8 e B9) com hemorragia ativa durante o procedimento endoscópico;
- *Score Child-Pugh C* (C10-13), independentemente da existência de hemorragia ativa no procedimento endoscópico;
- GPVH >20mmHg.

Critérios de Exclusão:

- *Score* de *Child-Pugh* fora do intervalo pretendido (inferior a 8 e superior a 13);
- Ausência de HV, na endoscopia digestiva alta (EDA), em caso de *Child-Pugh B*;
- Contraindicações absolutas à colocação de TIPS – trombose completa da veia porta, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar (>45mmHg), insuficiência tricúspide severa, obstrução biliar não descomprimida, infeção sistémica ou sépsis ativa e EH grau >2 (classificação de acordo com os critérios de *West Haven*. (9,10)

Grupo de controlo A

Amostra de doentes com características sobreponíveis com o grupo de estudo, incluindo idade, *score Child-Pugh* e presença de comorbilidades – diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial (HTA), dislipidemia e obesidade. Doentes selecionados numa coorte, no CHUC, de janeiro de 2016 e julho de 2022. Este grupo colocou TIPS, no entanto, após o período estipulado (primeiros 7 dias após episódio hemorrágico).

Grupo de controlo B

Amostra de doentes com características semelhantes aos anteriores, excetuando a colocação do TIPS, que não foi realizada. Doentes selecionados retrospectivamente, numa coorte, no CHUC, de 2016 a julho de 2022.

Seguimento

Após admissão, segundo os critérios do estudo, os doentes foram acompanhados durante um período mínimo de 6 semanas, de modo a avaliar os dados finais propostos.

Variáveis

Neste trabalho, foram descritos os seguintes resultados: sobrevivência aos 30 dias (após evento hemorrágico), recidiva precoce, reinternamento precoce, tempo de internamento, reinternamento por hemorragia, presença (ou não) de outras complicações relacionadas com HTP e ainda o desenvolvimento de EH pós-TIPS. Adicionalmente, recorreu-se à análise de dados relativos aos seguintes parâmetros: *Score Child-Pugh*, *Model for End-stage Liver Disease* (MELD), presença de consumo alcoólico mantido, sódio plasmático (mg/dL), albumina sérica (em g/dL), bilirrubina total sérica (em mg/dL), provas de coagulação (percentagem de protrombinemia expressa no formato de *International Normalized Ratio*, INR), provas de função renal (creatinina sérica, em mg/dL).

Os desfechos avaliados e a respetiva definição estão listados na Tabela 1.

Variáveis de confundimento consideradas incluem: presença de carcinoma hepatocelular (CHC), com diagnóstico prévio ou não, trombose parcial da veia porta, antecedentes pessoais de doença cardíaca (sem critérios para contra-indicação de TIPS).

Tabela 1: Variáveis avaliadas, com respetiva definição atribuída.

Variável	Definição
Recidiva Precoce	Reaparecimento de hemorragia digestiva alta varicosa evidente nas 6 semanas posteriores ao episódio hemorrágico inicial.
Reinternamento Precoce	Necessidade de novo internamento (por HV ou não) 6 semanas posteriores ao episódio hemorrágico inicial.
Reinternamento por Hemorragia	Qualquer reinternamento por hemorragia digestiva varicosa em qualquer período.
Etilismo Mantido	Consumo alcoólico que persiste até à data do episódio da intercorrência hemorrágica ou num período recente (até um mês antes).
Etilismo Marcado	Consumo de, pelo menos, 210g álcool/semana ou 140g álcool/semana, no sexo masculino e feminino, respetivamente. (11)
Outras Complicações	Presença de outras complicações associadas à HTP - gastropatia hipertensiva, cardiomiopatia dilatada alcoólica, complicações pulmonares (por exemplo, hidrotórax de causa hepática) e síndrome hepatorenal. (9)

Recolha de dados

O acompanhamento de doentes e inclusão de dados foi iniciado em agosto de 2022 até março 2023, após aprovação pelo Conselho de Administração e pela Comissão de Ética para a Saúde do CHUC (n.º427/CES, a 03/11/2022). O recrutamento foi realizado por médicos assistentes, em meio hospitalar, perante todos os doentes que cumprissem os critérios de inclusão e que tenham sido admitidos no internamento no Serviço de Gastrenterologia do CHUC, unidade de cuidados intensivos (UCI) ou unidades de cuidados intermédios médicos (UCIM), dentro do período estipulado. Todos os integrantes do grupo de estudo preencheram consentimento informado livre e esclarecido após lhes ter sido explicado as vantagens do procedimento de acordo com o binómio risco/benefício.

Após o período de colheita, realizou-se um emparelhamento proporcional dos doentes elegíveis para p-TIPS com uma população de controlo (grupo de controlo A), semelhante em dimensão e características, mas com realização do procedimento em período temporal diferente (TIPS fora do intervalo pretendido).

Finalmente, procedeu-se à comparação da informação obtida com uma coorte retrospectiva de doentes selecionada (grupo de controlo B), que não colocou TIPS, de modo a permitir a interpretação de resultados alcançados.

A informação clínica foi recolhida recorrendo aos processos clínicos dos mesmos, nas bases de dados disponíveis. Foi obtida dispensa da obtenção do consentimento informado para os doentes selecionados para os grupos de controlo.

Dimensão do estudo

A seleção do grupo de estudo procedeu-se através da verificação de casos selecionados de hemorragia digestiva varicosa reportados desde setembro de 2022, no CHUC. Destes, foram excluídos aqueles que não apresentaram *score* de *Child-Pugh* no intervalo pretendido e aqueles que tinham *Child B* (8 e 9), mas sem evidência de hemorragia ativa durante a EDA.

Vieses

Com vista a aumentar a força do nosso estudo, foi feito um emparelhamento proporcional dos participantes com uma coorte retrospectiva de doentes com características e dimensão sobreponível.

Nos casos em que a totalidade dos parâmetros analíticos necessários para o cálculo dos *scores* MELD e *Child-Pugh* não estavam disponíveis na avaliação clínica inicial, foram utilizados os valores mais aproximados temporalmente.

No nosso hospital, a implementação do TIPS no tempo apropriado previsto (primeiras 72 horas após o episódio de descompensação com hemorragia) nem sempre foi conseguida. Por isso, o tempo limite para colocação de TIPS foi alargado, tendo sido aceite uma janela temporal de 7 dias após a intercorrência.

Não se procedeu à avaliação analítica após as 6 semanas, uma vez que os desfechos avaliados não requeriam essa informação.

Análise Estatística

Toda a análise estatística foi feita recorrendo ao *software IBM SPSS Statistics* versão 26.0.1.0, (IBM Corp., Armonk, N.Y., EUA). O nível de significância α definido foi de 0,05. Para a análise descritiva, as variáveis categóricas foram representadas através da sua frequência absoluta (n) e relativa (%) e as variáveis contínuas através da média e desvio-padrão (DP). Numa primeira fase foi realizada análise de normalidade. Foi aplicado o teste exato de *Fisher* para as variáveis categóricas. Variáveis contínuas com distribuição normal foram avaliadas com recurso ao teste-t de *Student* e o teste de *Mann-Whitney* para aquelas que não tinham distribuição normal.

Resultados

Foram seleccionados 28 casos de hemorragia digestiva varicosa, pelos critérios de elegibilidade. Excluíram-se 12 utentes, por não apresentarem *score Child-Pugh* no intervalo pretendido e 3 por não apresentarem hemorragia ativa durante o procedimento endoscópico, apesar de terem *score Child-Pugh B* (8 ou 9). Dos 13 utentes que reuniram condições para colocação de p-TIPS, excluiu-se 1 por recusa da intervenção e outro pelo facto da colocação de TIPS ter sido considerado associado a futilidade terapêutica (doente debilitada e com múltiplas comorbilidades). (Figura 1)

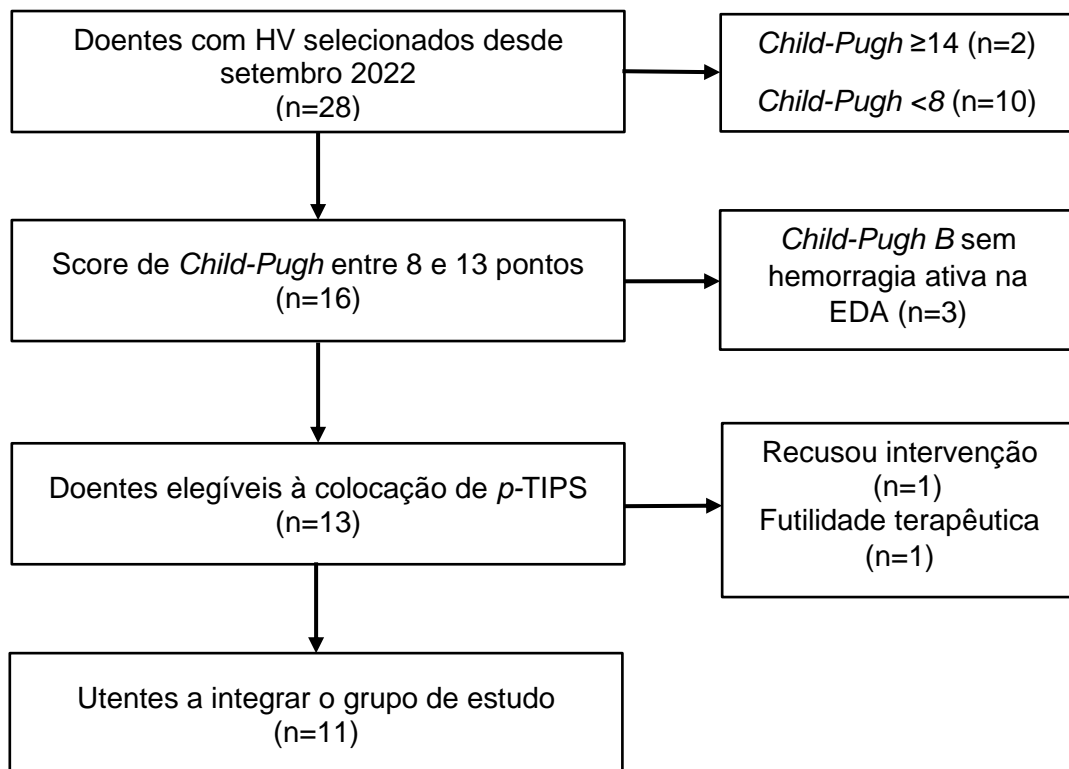


Figura 1: Processo de seleção de utentes a integrar o estudo.

A maioria dos doentes observados eram do sexo masculino, representando 81,8% (n=9) dos doentes do grupo de estudo, 62,5% (n=5) dos doentes que colocaram TIPS posteriormente e 88,9% (n=8) no grupo que não colocou. A média da idade de colocação do TIPS foi 55,18±9,41 anos no grupo de estudo, 64,25±9,88 anos no grupo com colocação fora do intervalo e 60,44±8,39 anos nos que não puseram TIPS. Quanto ao *score de Child-Pugh*, a população submetida a p-TIPS tinha, em média, um *score* superior 9,64±1,36 no grupo de estudo, comparativamente a 8,75±1,48, e 9,44±1,59, nos grupos de controlo A e B, respetivamente.

Relativamente à causa da cirrose nos doentes observados, 5 (45,4%) apresentaram etiologia alcoólica, 3 (27,3%) com causa alcoólica em associação com infeção pelo vírus da hepatite C

(HCV) e 1 (9,1%) doente com fígado gordo não alcoólico (NAFLD). Dois doentes manifestaram cirrose hepática com outra etiologia. Por outro lado, em ambos os grupos de controlo, todos os doentes apresentaram cirrose de causa alcoólica. Aproximadamente 50% dos doentes que colocaram TIPS mantiveram consumo alcoólico recente ($p=0,39$). Em contrapartida, os doentes que não foram submetidos a TIPS mantiveram consumo alcoólico em 87,5% dos casos.

O único parâmetro em que se identificou diferença estatisticamente significativa entre grupos foi a presença de EH na apresentação dos doentes que puseram p-TIPS, relativamente ao grupo que colocou TIPS mais tarde ($p=0,015$).

Apesar das diferenças objetivadas, verificámos homogeneidade nas amostras observadas, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre a população que realizou p-TIPS e as restantes ($p > 0,05$).

Dados relativos às características de cada grupo encontram-se expostos na Tabela 2.

Tabela 2: Caracterização dos grupos de estudo.

Variável	Grupo de estudo (p-TIPS) (n=11)	Grupo de controlo A (n=8)	Valor p	Grupo de controlo B (sem TIPS) (n=9)	Valor p
Idade – média (DP)	55,18±9,41	64,25±9,88	0,058	60,44±8,39	0,208
Sexo – n (%)					
Masculino	9 (81,8)	5 (62,5)	0,336	8 (88,9)	0,579
Feminino	2 (18,2)	3 (37,5)	0,095	1 (9,1)	0,071
Etiologia da Cirrose – n (%)					
Álcool	5 (45,5)	8 (100,0)		9 (100,0)	
Álcool + HCV	3 (27,7)	0		0	
NAFLD	1 (9,1)	0		0	
Outra	2 (18,2)	0		0	
Etilismo Mantido – n (%)	5 (45,5)	5 (62,5)	0,390	7 (77,8)	0,197
Classe Child-Pugh – n (%)			0,059		0,653
<i>Child-Pugh B</i>	4 (36,4)	7 (87,5)		5 (55,6)	
<i>Child-Pugh C</i>	7 (63,6)	1 (12,5)		4 (44,4)	
<i>Score Child-Pugh – média (DP)</i>	9,64±1,36	8,75±1,48	0,238	9,44±1,59	0,824
MELD - média (DP)	17,0±4,71	15,5±4,78	0,770	14,2±4,78	0,330
Albumina (g/dL) – média (DP)	2,48±0,43	2,71±0,48	0,290	2,71±0,43	0,250
Creatinina (mg/dL) – média (DP)	0,92±0,31	1,06±0,61	0,930	0,85±0,33	0,940
INR - média (DP)	1,71±0,45	1,47±0,44	0,230	1,59±0,34	0,520
Ascite – n (%)	7 (63,6)	6 (75,0)	0,490	8 (88,9)	0,310
Encefalopatia hepática – n (%)	3 (27,3)	7 (87,5)	0,015	4 (44,4)	0,370
Bilirrubina Total (mg/dL) – média (DP)	3,09±2,53	2,13±1,86	0,440	2,04±1,16	0,260

Variáveis categóricas: sexo, etiologia da cirrose, etilismo mantido, Classe *Child-Pugh*, ascite e encefalopatia – apresentadas por frequência absoluta (n) ou frequência relativa (%).

Variáveis contínuas: Idade, *Score Child-Pugh*, MELD, albumina, bilirrubina total, creatinina e INR – descritas como média e desvio-padrão (DP) associado.

Nos doentes em que foi implementado p-TIPS apenas 1 não sobreviveu após os 30 dias. Todos os integrantes dos grupos de controlo estavam vivos após os primeiros 30 dias ($p=0,57$ para os que puseram TIPS mais tarde e $p=0,55$ no grupo sem colocação de TIPS). 62,5% ($n=5$) dos doentes do grupo de controlo A apresentaram recidiva precoce, com significado estatístico ($p=0,005$), relativamente ao grupo de estudo. No grupo de controlo B, apenas 11,1% ($n=1$) dos doentes apresentou recidiva precoce ($p=0,470$). Detetamos maior número de internamentos prévios por hemorragia nos doentes que não colocaram p-TIPS ($p=0,92$). O grupo de estudo esteve, em média, internado durante menos tempo, comparativamente ao grupo de controlo ($8\pm 2,75$ dias *versus* $10,7\pm 6,49$ dias, $p=0,29$). Constatámos que o p-TIPS foi colocado nos primeiros $2,73\pm 1,9$ dias, comparativamente a um intervalo de $426\pm 331,6$ dias em que foi colocado no grupo de controlo $p=0,001$. Comparando o grupo de estudo com grupo de controlo A, observou-se menos EH pós-TIPS no grupo de doentes que colocou p-TIPS, relativamente àqueles que o colocaram em tempo posterior ($p=0,166$). Por fim, verificou-se que doentes não submetidos a TIPS, realizaram, em média, 1,67 sessões adicionais de LEVE, após o primeiro episódio hemorrágico tratado endoscopicamente.

Na Tabela 3, descrevemos as diferenças relativas aos desfechos avaliados.

Tabela 3: Comparação dos *outcomes* entre os grupos observados.

Variável	Grupo de estudo (p-TIPS) (n=11)	Grupo de controlo A (n=8)	Valor p	Grupo de controlo B (sem TIPS) (n=9)	Valor p
Sobrevivência a 30 dias – n (%)	10 (90,9)	8 (100,0)	0,570	9 (100,0)	0,550
Tempo de internamento – média (DP)	$8\pm 2,75$	$10,7\pm 6,49$	0,290	$8,67\pm 2,73$	0,940
Recidiva Precoce – n (%)	0 (0,0)	5 (62,5)	0,005	1 (11,1)	0,470
Reinternamento por Hemorragia – n (%)	0 (0,0)	4 (50,0)	-	4 (44,4)	-
Nº de reinternamentos por hemorragia – média (DP)	0 (0,0)	$2,5\pm 0,645$	0,440	1,0	0,920
Nº de sessões LEVE após primeiro episódio – média (DP)	-	-	-	$1,67\pm 0,167$	-
Encefalopatia hepática pós-TIPS – n (%)	2 (18,2)	4 (50,0)	0,166	-	-

Variáveis categóricas: Sobrevivência a 30 dias, recidiva precoce, reinternamento por Hemorragia, encefalopatia hepática pós-TIPS – apresentadas por frequência absoluta (n) ou frequência relativa (%).

Variáveis contínuas: Tempo de internamento, Nº de internamentos por hemorragia, Nº de sessões LEVE após primeiro episódio – descritas como média e desvio-padrão (DP) associado.

Discussão

Atualmente, a colocação de TIPS é vista como um método eficaz na redução da pressão portal, sendo cada vez mais adotada a sua utilização na prática clínica.

Sumário dos resultados

Neste estudo verificámos que a sobrevivência aos 30 dias foi inferior no grupo que colocou p-TIPS, quando comparado com os grupos de controlo, contudo as diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0,570$ no grupo de controlo A e $p=0,550$ no grupo controlo B). Observámos maiores percentagens de recidiva precoce nos grupos de controlo A e B (62,5%, $p=0,005$ e 11,1%, $p=0,470$, respetivamente). Não observámos novos internamentos após hemorragia no grupo de estudo. No grupo de controlo A, 50% dos doentes precisaram de ser reinternados, observando-se, em média $2,5 \pm 0,645$ internamentos por episódios HV até colocar TIPS. Já no grupo de controlo B, observámos novos internamentos por HV em 44,4% dos casos (com média de 1 internamento). Estes doentes tiveram necessidade de $1,67 \pm 0,167$ procedimentos de laqueação eletiva e/ou de urgência adicionais para erradicação das varizes. Adicionalmente, também verificámos um menor número de dias de internamento no grupo de estudo $p=0,29$. Por outro lado, os doentes que colocaram p-TIPS apresentaram doença hepática mais avançada.

Um achado interessante, foi a maior apresentação com encefalopatia hepática ($p=0,015$) nos doentes que colocaram TIPS posteriormente ao tempo previsto, bem como uma maior incidência de EH pós-TIPS ($p=0,166$). Uma explicação possível seria que estes doentes apresentavam doença hepática mais avançada à data da descompensação. Contudo, em média, o *score Child-Pugh* neste grupo foi inferior ao do grupo de estudo ($8,75 \pm 1,48$ e $9,64 \pm 1,36$, respetivamente, $p=0,238$). A colocação de p-TIPS parece não ter influência significativa no aparecimento de encefalopatia hepática pós-TIPS ($p=0,166$).

A maior necessidade de realizar novas sessões de LEVE observada no grupo de controlo no qual os doentes não colocaram TIPS, sugere-nos que a sua implementação de forma preventiva seria uma boa opção. Adicionalmente, a realização repetida de LEVE pode complicar com fibrose dos vasos laqueados, tornando cada intervenção subsequente mais complicada e acrescida de riscos, podendo ser necessário recorrer à colocação de TIPS emergente. Além disso, embora efetiva no tratamento local da hemorragia, a laqueação endoscópica não trata a etiologia que está na base das varizes esofágicas e sua hemorragia: a HTP. Também neste aspeto, o *shunt* porto-sistémico se torna uma opção a considerar a nível de prevenção de complicações futuras. (9, 12)

Limitações

Limitações nos métodos

Verificou-se que a intervenção em contexto de urgência/modalidade eletiva precoce não permitiu a implementação do TIPS no tempo apropriado previsto (primeiras 72 horas após o episódio de descompensação com hemorragia) em todos os utentes. Teorizamos que podem ter influenciado tal desfasamento fatores como a necessidade do apoio e disponibilidade da radiologia de intervenção (para implementação do TIPS) ou a presença de condições anestésicas adequadas à realização do procedimento. De forma a contornar este problema, alargámos a janela temporal para implementação do p-TIPS.

Incluímos no estudo participantes com manifestações consideradas variáveis de confundimento (CHC, trombose parcial da veia porta). Estudos recentes mostram que mesmo estes doentes beneficiam da colocação de TIPS. De modo a ultrapassar esta limitação, novos estudos direcionados a esta população são necessários, de modo a determinar se a sua presença confere ou não piores desfechos terapêuticos. (13, 14)

Apesar dos utentes do grupo de estudo terem sido incluídos de forma prospetiva, os do grupo de controlo A e B foram recrutados de forma retrospectiva. Da mesma forma, na seleção do grupo de controlo não foram tidos em conta fatores como sexo, estatuto socioeconómico e antecedentes pessoais de outras patologias concomitantes. Pode ter ocorrido viés de seleção por esse motivo, afetando a validade externa do estudo.

O facto de alguns parâmetros analíticos analisados não dizerem respeito ao momento da avaliação inicial do doente, pode ter condicionado viés de informação, na medida em que a sua interpretação possa ter sido sub ou sobrevalorizada.

Limitações nos resultados

Analisámos somente resultados a curto prazo de 11 casos submetidos a p-TIPS. Tanto a dimensão da amostra populacional de estudo e o intervalo temporal de recolha de dados poderão não ter sido os mais indicados de forma a obter conclusões estatisticamente e/ou clinicamente significativas. Consideramos que a exclusão *ab initio* de doentes com *score Child-Pugh A6 e B7* que, tendo doença moderadamente avançada, têm também risco hemorrágico não negligenciável, foi um fator que pode ter influenciado o tamanho da amostra. O mesmo se pode dizer acerca da importante quantidade de doentes a realizar profilaxia primária com bloqueadores-beta ou laqueação eletiva das varizes esofágicas, que pode ter condicionado um menor número de doentes com hemorragia de varizes esofágicas. Outro obstáculo encontrado relativamente a esta situação, foi a demora na aprovação do projeto de investigação, que levou a um atraso do recrutamento de participantes. O número reduzido de doentes nos grupos de controlo constituíram também uma limitação importante para poder

extrair conclusões. Consideramos que esta foi a maior limitação do estudo. Um maior período de recolha de dados e seguimento seria uma solução válida.

Interpretação

No ensaio clínico randomizado de *Sauerbruch T, et al. (2015)*, a colocação de TIPS não demonstrou melhoria na sobrevivência nem na qualidade de vida dos doentes, reportando um ligeiro aumento da encefalopatia hepática após o procedimento, quando comparada à abordagem médica. (15) Contudo, este estudo foi realizado numa população com função hepática compensada, contrariamente à população avaliada no nosso estudo. Adicionalmente, foram excluídos doentes que manifestaram fatores preditores de insucesso terapêutico (como presença de encefalopatia hepática). Uma explicação para estes resultados pode dever-se ao facto da intervenção não ter sido dirigida à população que mais beneficia da mesma.

Segundo de *Wit K, et al. (2020)*, a encefalopatia pós-TIPS pode ser observada em cerca de 20-54% dos casos. O *PEARL trial*, é um estudo randomizado controlado duplamente cego com término em 2023 que propõe a prevenção da EH pós-TIPS através da administração de rifaximina e lactulose aos doentes submetidos a esta intervenção, mesmo na ausência de EH na apresentação. Consideramos que esta poderá ser uma solução possível para o problema que é a prevalência da EH nestes doentes. (16)

Num estudo semelhante ao nosso, realizado em 2019 (*Hernández-Gea V, et al.*), foram avaliados 671 doentes, tendo-se verificado uma redução da mortalidade no grupo de estudo (doentes com *Child C* com HV), comparativamente ao grupo apenas tratado medicamente e com laqueação endoscópica (22% versus 47%, respetivamente, $p=0,002$). Esta ocorrência sugere-nos que a implementação de p-TIPS é uma medida que deve ser adotada como terapêutica de escolha na abordagem destes doentes. Por outro lado, não se verificaram melhorias a nível da mortalidade nos doentes com *Child B* e HV ativa na EDA. Apesar disso, em ambos os grupos de doentes, a colocação de TIPS mostrou-se benéfica, reduzindo tanto o insucesso terapêutico como a incidência de nova hemorragia de varizes, após 1 ano. (17)

Generalização

Face às conclusões obtidas neste estudo e considerando os resultados obtidos em estudos prévios, podemos concluir que, apesar das limitações, existe validade clínica dos resultados obtidos. Contudo, os resultados não podem ser generalizados.

Conclusão

Este trabalho teve como objetivos, não só obter informação válida e clinicamente relevante para a abordagem do doente com doença hepática crónica descompensada com hemorragia de varizes, mas também a consolidação do conhecimento atual divulgado nas mais recentes *guidelines* para o efeito. Trata-se de um estudo da vida real, que implica a influência de mais variáveis do que aquelas pretendidas, mais facilmente avaliadas num contexto clínico controlado.

Reforça-se a necessidade de implementar a colocação de TIPS na modalidade de p-TIPS nas circunstâncias previstas, de acordo com as recomendações clínicas de Baveno VII.

Neste contexto, maior disponibilidade por parte da Imagiologia de intervenção será necessária.

Novos estudos longitudinais com *follow-up* ou ensaios clínicos deverão ser realizados, nomeadamente com maior qualidade no seguimento dos doentes, de modo a realizar estudos com maior potência, menor risco de viés e resultados mais representativos.

Agradecimentos

Agradeço ao Doutor David Perdigoto, pela coorientação deste trabalho e por toda a disponibilidade e ajuda dispensada para a sua elaboração. Igualmente, agradeço à Doutora Andrea Pereira da Silva, pela colaboração e particularmente pela sua contribuição na realização da análise estatística. Agradeço ao Professor Doutor Pedro Narra de Figueiredo pela supervisão deste trabalho.

Agradeço ao meu irmão e aos meus pais, por todo o apoio e preocupação.

Agradeço aos meus amigos, pela paciência e entreaajuda.

Referências Bibliográficas

1. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;57(2):458-61.
2. Khan F, Tripathi D. Role of early transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in acute variceal bleeding: An update of the evidence and future directions. *World J Gastroenterol.* 2021;27(44):7612-24.
3. Plaz Torres MC, Best LM, Freeman SC, Roberts D, Cooper NJ, Sutton AJ, et al. Secondary prevention of variceal bleeding in adults with previous oesophageal variceal bleeding due to decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):Cd013122.
4. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichaï P, Smail A, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;35(5):590-7.
5. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-74.
6. Liu J, Shi Q, Xiao S, Zhou C, Zhou B, Yuan F, et al. Using transjugular intrahepatic portosystemic shunt as the first-line therapy in secondary prophylaxis of variceal hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(2):278-83.
7. Ardevol A, Alvarado-Tapias E, Garcia-Guix M, Brujats A, Gonzalez L, Hernández-Gea V, et al. Early rebleeding increases mortality of variceal bleeders on secondary prophylaxis with β -blockers and ligation. *Digestive and Liver Disease.* 2020;52(9):1017-25.
8. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344-9.
9. Lee HL, Lee SW. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal hypertension: Advantages and pitfalls. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28(2):121-34.
10. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014;60(2):715-35.
11. Flegel K, MacDonald N, Hébert PC. Binge drinking: all too prevalent and hazardous. *Cmaj.* 183. Canada2011. p. 411.

12. Roberts D, Best LM, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Arunan S, et al. Treatment for bleeding oesophageal varices in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):Cd013155.
13. Wang Z, Zhao H, Wang X, Zhang H, Jiang M, Tsao J, et al. Clinical outcome comparison between TIPS and EBL in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis.
14. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Rep.* 2020;2(4):100122.
15. Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E, et al. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology.* 2015;149(3):660-8.e1.
16. de Wit K, Schaapman JJ, Nevens F, Verbeek J, Coenen S, Cuperus FJC, et al. Prevention of hepatic encephalopathy by administration of rifaximin and lactulose in patients with liver cirrhosis undergoing placement of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): a multicentre randomised, double blind, placebo controlled trial (PEARL trial). *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1).
17. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology.* 2019;69(1):282-93.

Anexos

Anexo I - STROBE Statement – Checklist para estudos coorte e páginas referentes.

	Item No	Recommendation	Página Referente
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract.	Capa, 4-5
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found.	4-5
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported.	6
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses.	7
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper.	9
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection.	8
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up.	8
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed.	8
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable.	9
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group.	10
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias.	10
Study size	10	Explain how the study size was arrived at.	10
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why.	N/A
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding.	11
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions.	11
		(c) Explain how missing data were addressed.	11
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed.	N/A
		(e) Describe any sensitivity analyses.	N/A
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study – eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	12
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	12
		(c) Consider use of a flow diagram	12

Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders.	12-13
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest.	N/A
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount).	12
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time.	14
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included.	12-14
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized.	12-14
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period.	12-14
Other analyses	17	Report other analyses done – eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses.	12-14
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives.	15
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias.	16
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence.	17
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results.	17
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based.	N/A

Adaptado de: von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007; 370:1453–1457.