

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES

Julio Rocha Pimenta

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

2012

JULIO ROCHA PIMENTA

**HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES**

**Monografia apresentada ao Curso de
Especialização em Gastroenterologia Pediátrica
do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de Minas
Gerais – UFMG, como parte dos requisitos para
a conclusão do curso.**

**Área de concentração: Saúde da Criança e do
Adolescente.**

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

2012



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



UFMG

ATA DA DEFESA DE MONOGRAFIA de JULIO ROCHA PIMENTA n.º2012664185 de registro. No dia **Dezenove Dezembro de dois mil e Doze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a Comissão Examinadora indicada pela Coordenação do Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES."**, requisito final para a obtenção do Grau de Especialista em Gastroenterologia Pediátrica, pelo Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof.º Alexandre Rodrigues Ferreira, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof.º Alexandre Rodrigues Ferreira/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof.ª Eleonora Druve Tavares Fagundes	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Paulo Fernando Souto Bittencourt	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado Aprovado
recebendo a nota final de 95 pontos.

O resultado final foi comunicado publicamente o candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2012.

Prof.º Alexandre Rodrigues Ferreira/Orientador Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof.ª Eleonora Druve Tavares Fagundes Eleonora Druve Tavares Fagundes

Prof.º Paulo Fernando Souto Bittencourt Paulo Fernando Souto Bittencourt

Prof.ª Eleonora Druve Tavares Fagundes / Coordenadora Eleonora Druve Tavares Fagundes

Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Chefe: Profa. Benigna Maria de Oliveira

Subchefe: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DE CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenadora: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

COLEGIADO

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador e amigo, Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira, pelos ensinamentos e pelo exemplo pessoal e profissional.

Ao meu pai, exemplo maior de médico e professor. À minha mãe e irmãos.

À Lilian, esposa que me apoia incondicionalmente, todos os dias, pelo carinho e amor.

Agradeço também a toda equipe de Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG pelo convívio agradável e engrandecedor.

RESUMO

A hemorragia digestiva alta é considerada condição de grande morbidade e mortalidade nas crianças com hipertensão porta (HP), sendo as varizes de esôfago o principal sítio de hemorragia nos pacientes com HP. A endoscopia digestiva alta é considerada hoje o padrão ouro para a detecção de varizes de esôfago. Os fatores atualmente conhecidos como preditores de sangramento, principalmente provenientes de estudos em pacientes adultos, são a presença de varizes de médio e grosso calibres, manchas vermelhas sobre as varizes, pontuação de CHILD-PUGH acima de 7, cirrose de origem alcoólica e aumento do gradiente de pressão portal para valores $> 12\text{mmHg}$. Como o calibre das varizes influencia o risco de sangramento, o conhecimento das taxas e fatores de progressão das varizes também é necessário. Os fatores preditivos para progressão das varizes ainda não estão claros, mas alguns autores mostram que a presença de Child-Pugh B ou C, manchas vermelhas nas varizes existentes de pequeno calibre e a cirrose de origem alcoólica são fatores que aceleram a progressão das varizes de esôfago. Estudos na faixa etária pediátrica são escassos e necessários para melhor abordagem dos pacientes com HP nesta faixa etária. Desta forma, entendendo e determinando os fatores de risco para surgimento, progressão e sangramento das VEs, ou seja, compreendendo melhor a história natural da HP, novos protocolos poderão ser realizados, e benefícios maiores para os pacientes com HP alcançados.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão porta, crianças, varizes de esôfago, fatores preditivos, hemorragia digestiva alta

ABSTRACT

Upper gastrointestinal bleeding is considered a condition of high morbidity and mortality in children with portal hypertension (PH) and esophageal varices the main site of bleeding in patients with PH . Endoscopy is now considered the gold standard for the detection of esophageal varices . The factors currently known as predictors of bleeding, mainly from studies in adult patients, the presence of varices grade II and III, red spots on the varices, Child-Pugh score greater than 7, cirrhosis of alcoholic origin and increased portal pressure gradient for values > 12 mmHg . As varices influences the risk of bleeding, knowledge of rates and factors of progression of varices is also necessary. Predictive factors for progression of varices are still unclear, but some authors show that the presence of Child-Pugh B or C, red spots on the existing small-caliber varices and cirrhosis of alcoholic origin are factors that accelerate the progression of esophageal varices. Studies in pediatric patients are scarce and needed for optimal management of patients with portal hypertension in this age group. Thus, understanding and determining the risk factors for onset and progression of EV bleeding and better understanding the natural history of PH, new protocols can be realized, and greater benefits for patients with HP achieved .

KEY-WORDS

Portal hypertension, children, esophageal varices, predictive factors, upper gastrointestinal bleeding.

LISTA DE ABREVIACOES

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CPR	Clinical Prediction Rule
EDA	Endoscopia digestiva alta
FHC	Fibrose hepática congênita
HDA	Hemorragia digestiva alta
HP	Hipertensão porta
MELD	Model for end-stage liver disease
PELD	Pediatric end-stage liver disease
RNI	Razão normalizada internacional
SAZ	Tamanho do baço em escore Z
TVPo	Trombose da veia porta
VE	Varizes de esôfago
VG	Varizes gástricas
VPN	Valor preditivo negativo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da hipertensão porta segundo o local da obstrução	11
Tabela 2: Fatores de risco relatados em adultos cirróticos por diversos autores para HDA por ruptura de VEs	24
Tabela 3: Achados endoscópicos na primeira EDA: comparação entre os grupos < 2 anos e > 2 anos	26
Tabela 4: Progressão de varizes	26
Tabela 5: Achados endoscópicos na primeira EDA nos grupos profilaxia primária e secundária	28
Tabela 6: Achados encontrados na primeira EDA em pacientes com atresia biliar	30

SUMÁRIO

1	HIPERTENSÃO PORTA	10
2	CAUSAS E CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA	10
3	DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO PORTA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA	12
4	CLASSIFICAÇÃO DAS VARIZES ESOFAGEANAS, GÁSTRICAS E DA GASTROPATIA DA HIPERTENSÃO PORTA	14
5	HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES DE ESÔFAGO	15
6	MÉTODOS NÃO INVASIVOS DE PREDIÇÃO DE VARIZES ESOFAGEANAS	17
7	RECOMENDAÇÕES ATUAIS DE TRIAGEM ENDOSCÓPICA.....	20
8	MÉTODOS NÃO INVASIVOS PREDITORES DE PROGRESSÃO DE VARIZES ESOFAGENANAS	21
9	RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA PROFILAXIA PRIMÁRIA.....	22
10	FATORES PREDITIVOS PARA RUPTURA DE VARIZES ESOFAGEANAS	23
11	RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA PROFILAXIA SECUNDÁRIA...	31
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
13	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

1 HIPERTENSÃO PORTA

A síndrome clínica chamada de hipertensão porta (HP) é caracterizada por um aumento da pressão no sistema porta, levando à formação de colaterais que desviam parte do fluxo sanguíneo portal para a circulação sistêmica¹. Considerando-se que a pressão normal no sistema portal varia entre 5 e 10 mmHg, observa-se o surgimento das complicações da hipertensão porta quando esses níveis ultrapassam os 12 mmHg. Os sinais e sintomas encontrados na hipertensão porta são resultados diretos ou indiretos da descompressão venosa através de colaterais portossistêmicas, cuja consequência será o aparecimento de esplenomegalia e hiperesplenismo, varizes esofagogástricas e retais, gastropatia da hipertensão porta, encefalopatia hepática e síndrome hepatopulmonar².

2 CAUSAS E CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

A hipertensão porta pode ser classificada de acordo com o sítio da obstrução do fluxo sanguíneo no sistema porta em: pré-hepática, hepática (pré-sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal) e pós-hepática (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação da hipertensão porta segundo o local da obstrução¹

Pré-hepática	Hepática	Pós-hepática
---------------------	-----------------	---------------------

	Pré-sinusoidal	Sinusoidal	Pós-sinusoidal	
Trombose da veia porta	Fibrose hepática congênita	Cirrose hepática	Doença venoclusiva	Síndrome de Budd-Chiari
	Esquistossomose			Pericardite onstritiva

A trombose da veia porta (TVPo) é a principal causa de hipertensão porta em crianças sem doença hepática. A patogenia da TVPo ainda é obscura, mas parece estar relacionada a malformações congênitas, infecções, traumatismos, estado de hipercoagulabilidade ou cateterismo umbilical neonatal. Apresenta como principal achado clínico a esplenomegalia. A função e exames bioquímicos hepáticos encontram-se habitualmente preservados¹.

A fibrose hepática congênita (FHC) é uma doença autossômica recessiva que pode se apresentar isoladamente, associada às dilatações das vias biliares intra-hepáticas (doença de Caroli) ou, ainda, associada a várias anomalias renais, mais comumente doença policística renal. Assim como ocorre nos quadros de TVPo, as provas laboratoriais de função e exames de bioquímica hepáticas estão usualmente normais¹.

A síndrome de Budd-Chiari é uma causa pós-hepática de HP em que a obstrução pode estar localizada em vários níveis, desde os pequenos ramos intra-hepáticos da veia hepática até a porção terminal da veia cava inferior próximo ao átrio direito, sendo frequentemente associada a vários fatores de risco para trombose. É considerada secundária quando o mecanismo de obstrução é a compressão extrínseca por tumor, cisto ou abscesso¹.

Dentre as causas intra-hepáticas de HP na faixa pediátrica a mais importante e frequente é a atresia biliar, uma doença crônica que cursa com alteração da arquitetura hepática e consequente cirrose e HP¹.

3 DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO PORTA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

O diagnóstico clínico da HP é baseado nos sinais e sintomas como esplenomegalia, hiperesplenismo, circulação colateral, presença de ascite, além dos dados clínicos apresentados como presença de doença hepática crônica prévia em algumas situações, e hemorragia digestiva alta (HDA) quando a HP encontra-se avançada.

Alguns métodos não-invasivos descritos em estudos realizados em pacientes adultos podem auxiliar no diagnóstico da HP. A ultra-sonografia com doppler avalia o fluxo e a permeabilidade do sistema porta, assim como a presença de trombos ou transformação cavernomatosa^{3,4}.

A medida do gradiente de pressão venosa hepática é um método invasivo utilizado para o diagnóstico de HP, principalmente em adultos, e basicamente em protocolos de pesquisa². Através de cateterismo da veia femoral ou jugular interna um cateter-balão é introduzido até os ramos periféricos da veia hepática, onde é possível medir a pressão do vaso ocluído e livre. Esse gradiente em indivíduos normais fica entre 5 e 6 mmHg e indica HP quando acima de 10 mmHg^{5,6,7}. O risco maior de ruptura das varizes é relacionado com valores maiores que 12 mmHg. Poucos estudos pediátricos foram realizados utilizando a técnica de medida do gradiente da pressão venosa hepática. Dados obtidos sugerem que valores maiores de 8 mmHg são encontrados na maioria dos pacientes com sinais clínicos de HP, e são compatíveis com os valores obtidos em estudos realizados em adultos. Um fator interessante observado no estudo de Miraglia e colaboradores é que a presença de colaterais pode diminuir o gradiente de pressão venosa em pacientes com HP secundário à atresia biliar, e se esses valores forem obtidos após as formações dos colaterais, essas medidas são mais fidedignas e maiores⁸. A revisão voltada para a faixa etária pediátrica sobre o último consenso

de Baveno faz recomendações sobre manter os valores de referência da medida de gradiente da pressão venosa hepática iguais aos valores de adultos, já explicitados acima⁹.

Alguns métodos invasivos como a angiografia, a esplenoportografia e a medida direta da pressão na veia porta são poucos disponíveis em nosso meio e de aplicabilidade clínica limitada, principalmente na faixa etária pediátrica.

Dentre os métodos invasivos, a endoscopia digestiva alta (EDA) é o padrão-ouro para o diagnóstico da principal complicação da HP: as varizes esofageanas (VE) e varizes gástricas (VG). Permite, além da detecção da sua presença, classificá-las segundo seu tamanho e possíveis estigmas de ruptura, além de possibilitar a abordagem terapêutica num episódio de sangramento agudo ou na profilaxia de futuro sangramento.

A elastografia transitória (FibroScan™) é uma técnica relativamente nova não invasiva desenvolvida para avaliar fibrose hepática. Parece que também é uma ferramenta útil para confirmar ou descartar o diagnóstico de HP clinicamente significativa. Ainda assim, é imprecisa em cerca de 50 % dos pacientes com cirrose. Na faixa etária pediátrica poucos são os dados que suportem o seu uso como ferramenta diagnóstica de HP^{10,11}.

Alguns marcadores séricos de fibrose hepática também foram estudados desde a década de 1980 como possíveis marcadores para presença de HP, como a laminina sérica e o ácido hialurônico, mas sem comprovação científica e sem aplicabilidade clínica atualmente^{12,13,14,15}

4 CLASSIFICAÇÃO DAS VARIZES ESOFAGEANAS, GÁSTRICAS E DA GASTROPATIA DA HIPERTENSÃO PORTA

Diversas classificações para varizes esofageanas foram descritas na literatura. A classificação japonesa¹⁶ é a mais difundida e amplamente utilizada nos centros de endoscopia, e utiliza como parâmetros o calibre e forma das varizes, classificando-as em três graus:

- Grau I (pequeno calibre): varizes pequenas, não tortuosas;
- Grau II (médio calibre): varizes ligeiramente alargadas e tortuosas, ocupando menos de um terço do lúmen do esôfago;
- Grau III (grosso calibre): varizes nodulares, semelhante a contas de rosário, ocupando mais que um terço do lúmen do esôfago.

A presença de manchas vermelhas e outros estigmas de sangramento nas VE, VG também são de grande importância na avaliação dos pacientes com HP, sendo utilizados como preditores de sangramento. As VGs e a gastropatia da HP também são classificadas abaixo:

- Sinais de cor avermelhada¹⁶:

- Vergões avermelhados – são vênulas dilatadas na mucosa, orientadas de maneira longitudinal na superfície das varizes e que lembram marcas de chicote. São como varizes sobre varizes.
- Manchas vermelho-cereja – são pequenos pontos avermelhados, usualmente de 2 mm de diâmetro, na superfície das varizes.
- Manchas hematócísticas – são formações arredondadas vermelho-carmesim, semelhantes a bolhas de sangue, com diâmetro igual ou maior que 4 mm.
- Hiperemia difusa na superfície das varizes sem qualquer alteração do relevo.

- Varizes gástricas¹⁷:

- Varizes esofagogástricas com extensão na pequena curvatura.
- Varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico.
- Varizes isoladas de fundo gástrico.
- Varizes localizadas no antro gástrico, corpo gástrico ou piloro.

- Gastropatia da hipertensão porta¹⁸:

- Leve: padrão em mosaico de grau leve sem presença de sinais avermelhados.
- Grave: quando o padrão em mosaico é superposto com sinais avermelhados, ou se algum outro sinal avermelhado está presente.
- Ectasia vascular antral gástrica: entidade endoscópica e histopatológica caracterizada por agregados de manchas vermelhas arranjados em um padrão linear ou lesões difusas.

5 HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES DE ESÔFAGO

Muitos estudos têm sido realizados em adultos sobre a história natural das varizes esofágicas, com objetivo de otimizar o intervalo entre os exames endoscópicos e diminuir os riscos inerentes ao procedimento. De fato, a prevalência de varizes esofágicas é variável, de 24 a 80% nas diferentes séries¹⁹. O conhecimento sobre a taxa de desenvolvimento e crescimento de varizes esofágicas tem importantes implicações na indicação dos intervalos entre as endoscopias, cujo objetivo é detectar varizes em risco de sangrar antes do primeiro episódio de HDA, para início do tratamento profilático. Intervalos curtos podem sobrecarregar desnecessariamente as unidades de endoscopia, enquanto intervalos muito longos podem aumentar o risco dos pacientes apresentarem HDA entre os exames.

Merli e colaboradores estudaram 206 pacientes cirróticos adultos, verificaram uma taxa de incidência de novas varizes de cerca de 9% ao ano, e em outras séries essas taxas variando de 5 a 10%^{20,21}. Os fatores preditivos independentes relacionados à progressão de varizes foram cirrose de etiologia alcoólica, Child-Pugh B ou C e a presença de manchas vermelhas nas varizes da primeira EDA. A taxa de sangramento após 2 anos foi significativamente maior nos pacientes com pequenas varizes na primeira EDA do que nos pacientes sem varizes (12% contra 2%; $p < 0,01$). A presença de manchas vermelhas sobre as varizes foi o único fator prognóstico para sangramento. Em relação à progressão de varizes, as taxas relatadas por outros autores variam grandemente: 45% em três anos por Zoli et al., 70% em dois anos por Calès et al. e 15% em 16 meses por Merkel et al.^{22,23,24}. A grande variabilidade dos resultados decorre das diferenças nas populações estudadas e aos diferentes intervalos de seguimento endoscópicos utilizados nos estudos.

Diferenças fisiológicas e etiológicas entre crianças e adultos existem e podem complicar as extrapolações de conclusões de estudos realizados em adultos para a série pediátrica. Enquanto entre os adultos a hipertensão porta é causada basicamente pela cirrose, nas crianças parcela considerável dos casos é representada pela trombose de veia porta, e em menor proporção a fibrose hepática congênita (causa pré-sinusoidal de hipertensão porta), ambos com a função hepatocelular preservada. Ao contrário de adultos, em crianças as complicações cardíacas e pulmonares relacionadas com a cirrose estão ausentes, devendo ainda ser considerado que a resposta hemodinâmica ao sangramento ou aos fármacos também pode ser diferenciada entre as faixas etárias.

Em crianças com cirrose, pelo menos dois terços apresentam varizes^{25,26}. Alvarez e colaboradores relataram pelo menos um episódio de HDA decorrente de ruptura de varizes esofágicas em 62% de 108 pacientes com trombose de veia porta²⁷. O primeiro episódio de

sangramento ocorreu mais freqüentemente entre um e cinco anos de idade, com tendência a recorrência²⁷.

Miga e colaboradores demonstraram que o risco de sangramento aumenta com o tempo em pacientes com atresia biliar, com 40% dos pacientes tendo apresentado hemorragia digestiva até cinco anos de vida²⁸. Em um estudo prospectivo em adolescentes com trombose de veia porta, a probabilidade de sangramento foi de 49% até 16 anos e 76% até a idade de 24 anos. A probabilidade de ressangramento foi maior naqueles pacientes com história de primeiro episódio de hemorragia digestiva antes de 12 anos de idade²⁹. Logo, o risco ao longo prazo de sangramento em crianças parece ser considerável. Quando os exames endoscópicos foram comparados em diferentes períodos, não foi encontrada nenhuma evidência de regressão de varizes com o aumento da idade³⁰.

A recomendação feita por Molleston é que as crianças com cirrose e hipertensão porta, especialmente com esplenomegalia e plaquetopenia, devem ser monitorizados cuidadosamente pelo alto risco de sangramento³¹.

6 METODOS NÃO INVASIVOS DE PREDIÇÃO DE VARIZES ESOFAGEANAS

Espera-se que testes não invasivos sejam capazes de prever e monitorar a evolução da HP e principalmente das varizes de esôfago, sem que exames seriados invasivos, em especial a EDA, sejam repetidamente realizados.

Os estudos atuais, a maioria deles realizados em pacientes adultos, objetivam, utilizando parâmetros clínicos, laboratoriais e outros métodos não invasivos a determinação de presença de varizes e o risco de sangramento. Grande parte destes estudos utilizaram pacientes cirróticos, sendo a hepatite C a etiologia mais encontrada³².

Diversos critérios foram criados, principalmente a partir de 2003, quando Giannini verificou a relação contagem de plaquetas ($/\text{mm}^3$)/tamanho do baço (mm) como preditor de presença de varizes de esôfago. O ponto de corte de 909 foi atribuído a 100% de VPN para presença de varizes de esôfago³². A partir deste achado, diversos outros estudos foram realizados e uma revisão sistemática de 2012, que incluiu oito estudos, concluiu baixa confiabilidade deste método para predição de varizes, principalmente pelo baixo número de estudos realizados e pelo perfil dos pacientes, em sua grande maioria composto por cirróticos e com hepatite C³³. Assim, a transferência para a faixa etária pediátrica deste e de outros métodos preditivos de VE não são recomendados sem estudos específicos na área. A fisiopatologia da HP e a adaptação corporal frente a HP são diferentes em crianças e adultos, além da hepatite C não se enquadrar entre as principais etiologias causadoras de HP em crianças^{32,33}.

Além da relação contagem de plaqueta/tamanho do baço, outros parâmetros clínicos e laboratoriais foram avaliados, envolvendo contagem de leucócitos totais e contagem de plaquetas. Foi confirmada a hipótese de presença e desenvolvimento de varizes com a progressão da HP e do hiperesplenismo (esplenomegalia, plaquetopenia e leucopenia)³⁴.

Além dos índices hematológicos e do tamanho de baço, em 2009 foi estudado um critério que envolve contagem de plaquetas e concentração de bilirrubinas, o Risk Score ($14,2 - 7,1 \times \log_{10}[\text{plaquetas } (10^9/\text{L})] + 4,2 \times \log_{10} [\text{bilirrubina } (\text{mg}/\text{dL})]$), com sensibilidade e especificidade encontradas para a presença de varizes de esôfago de 82% e 72% respectivamente, estudos provenientes de séries de adultos³⁵.

Devido às diferenças de fisiopatologia e etiologia da HP entre crianças e adultos, surgiu a necessidade de avaliação destes critérios e a criação de outros específicos para a faixa etária pediátrica. A plaquetopenia (valor de corte encontrado de $130000/\text{mm}^3$) e a esplenomegalia foram identificadas por Fagundes como preditores de presença de varizes em

crianças e adolescentes com hipertensão porta³⁶. Gana e seus colaboradores, em 2010 apresentaram modelo matemático com boa acurácia para predição de varizes, *Clinical Prediction Rule –CPR*, com a fórmula $((0,75 \times \text{plaquetas})/(\text{SAZ} + 5)) + 2,5 \times \text{albumina}$, com plaquetas medidas na unidade de $10^9/\text{L}$, tamanho do baço (SAZ) de acordo com score Z e albumina em g/dL. Em 2011, um estudo multicêntrico foi realizado para validação do modelo CPR e outros critérios preditores de varizes. A plaquetopenia ($< 115000/\text{mm}^3$) e o valor de corte para CPR de 115 foram os valores com melhor acurácia para predizer varizes^{37,38}.

Em 2013, Adami estudou a capacidade dos parâmetros clínicos e laboratoriais já existentes em predizer a presença de VE: contagem de plaquetas; tamanho do baço medido por ultrassonografia (esplenometria); presença de esplenomegalia ao exame físico; relação entre plaquetas e tamanho do baço; CPR; Risk Score; classificação e escore Child-Pugh; escore PELD e MELD e teste APRI: $[\text{AST} (\text{/ULN})] / \text{plaquetas}(10^9/\text{L}) \times 100$. A contagem de plaquetas, a relação entre plaquetas e escore z do baço, a CPR e o risk score foram os parâmetros que apresentaram boa predição para a presença de VE. Já a esplenomegalia, o teste APRI, a classificação de Child-Pugh, os escores PELD e MELD não foram variáveis capazes de predizer a presença de VE. Quando avaliados para a possibilidade de determinar a presença de varizes passíveis de tratamento endoscópico, neste caso classificadas como de médio ou grosso calibre, a CPR, o risk score, a relação entre plaquetas e escore z do baço foram capazes de identificar essas varizes de esôfago, enquanto a contagem de plaquetas, a esplenomegalia, os escores PELD e MELD e o teste APRI não conseguiram discriminar varizes de esôfago passíveis de tratamento endoscópico³⁹.

7 RECOMENDAÇÕES ATUAIS DE TRIAGEM ENDOSCÓPICA

Em adultos cirróticos, no momento do diagnóstico, 50% já têm varizes de esôfago na primeira EDA. Devido à alta taxa de mortalidade proveniente dos episódios de hemorragia, o Consenso em Hipertensão Porta, para pacientes adultos cirróticos – Baveno III – definiu como recomendação a triagem endoscópica a todos os cirróticos na época do diagnóstico, orientações mantidas até os dias atuais^{20,40}. Nos pacientes em que as varizes não foram visibilizadas, a EDA deve ser repetida com intervalos de dois a três anos. Nos pacientes com varizes esofágicas de pequeno calibre, a EDA é repetida a cada um ou dois anos^{40,41}. Os pacientes que apresentam varizes de médio e/ou grosso calibre são encaminhados para profilaxia primária²⁰.

Na faixa etária pediátrica há escassez de estudos que regulamentam a triagem endoscópica. Se entre os adultos existe a preocupação com a realização de exames desnecessários, na faixa etária pediátrica essa preocupação é ainda mais importante, pelo fato da EDA ter que ser realizada, em grande parte dos casos, sob anestesia geral. Fagundes concluiu-se que a EDA deve ser realizada em todos os pacientes na faixa etária pediátrica com TVPo e FHC, devido a alta prevalência de varizes de esôfago nesses pacientes e, nos cirróticos, ficaria limitada à constatação clínica de esplenomegalia³⁶. Alguns outros estudos foram realizados para avaliação e predição de presença de varizes, com objetivo de subsidiar a indicação da EDA e o início de profilaxia, incluindo os estudos de Gana et al de 2010, Gana et al de 2011, Adami de 2013 e Duche de 2013^{37,38,39}.

Várias questões importantes têm sido levantadas na prática diária com os pacientes pediátricos. A triagem endoscópica para instituição da profilaxia primária é útil em crianças? O intervalo de dois anos para pacientes sem varizes e um ano para pacientes com varizes de pequeno calibre é adequado para crianças e adolescentes para avaliação de progressão das varizes?

8 MÉTODOS NÃO INVASIVOS PREDITORES DE PROGRESSÃO DE VARIZES ESOFAGENANAS

Ao avaliar a progressão das varizes de esôfago em pacientes cirróticos, dados recentes publicados no último consenso de hipertensão porta, Baveno V, estimam uma taxa de progressão de varizes de pequeno calibre para médio e/ou grosso calibre na ordem de 10-15% ao ano, taxas semelhantes aos apresentados por Merli em 2003 e Groszmann em 2005, que sugerem taxas de 7 a 10% ao ano e 30% em 3 anos^{21,42}. Sumeet, em 2013, observou progressão mais rápida de varizes de fino para médio ou grosso calibre em pacientes com Child-Pugh B e C, presença de manchas vermelhas e em pacientes com cirrose alcoólica⁴³.

Fontana e colaboradores, em 2010, apresentaram estudo envolvendo pacientes com diagnóstico de cirrose secundária à hepatite C e em protocolo de tratamento antiviral, com objetivo de avaliar o surgimento e progressão de varizes de esôfago. Durante uma mediana de acompanhamento de 48 meses, 26,2% dos pacientes que não apresentavam varizes de esôfago ao início do tratamento desenvolveram varizes de esôfago e 5,1% desenvolveram varizes gástricas. As VEs foram classificadas como de pequeno calibre em 76,6%, médio calibre em 13,4% e grande calibre em 2,5%. Após análise univariada, os fatores associados ao surgimento das varizes foram aumento da razão AST/ALT, aumento de concentração de bilirrubinas totais, alargamento de RNI, aumento de fosfatase alcalina, de sais biliares e da concentração sérica de ácido hialurônico. Após análise multivariada, os fatores preditivos encontrados para surgimento de novas varizes foram queda nos níveis de albumina e aumento de concentração sérica de ácido hialurônico⁴⁴.

Quando avaliado a progressão das varizes, 35% dos pacientes (74 pacientes) apresentaram progressão das varizes: 46 no 2º ano e 23 no 4º ano de acompanhamento. A análise univariada demonstrou aumento basal da razão AST/ALT, de bilirrubinas totais, da

concentração de ácido hialurônico e diminuição dos valores de plaqueta e albumina como fatores relacionados à progressão das varizes. Na análise multivariada, os níveis de AST/ALT e a plaquetopenia foram os fatores associados à progressão das varizes. A queda plaquetas em $50000/\text{mm}^3$ foi associada com aumento do risco de evolução das varizes em 88%⁴⁴.

Não existem estudos na literatura pediátrica envolvendo fatores preditivos para progressão de varizes de esôfago. Eles são necessários para melhor entendimento da progressão das varizes, e com objetivo final de criação de protocolos próprios e específicos para a faixa etária pediátrica.

9 RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA PROFILAXIA PRIMÁRIA

O sangramento de varizes esofágicas é a maior causa de morbimortalidade entre crianças e adultos com doença hepática crônica. Nestes pacientes, o risco de desenvolver varizes varia de 5 a 20% em dois anos. Com seguimento ao longo prazo, 20 a 50% dos adultos com varizes irão apresentar hemorragia digestiva alta. Após o primeiro episódio de sangramento, o risco de recorrência chega a 70%³¹. Por estes motivos acima citados, esta indicada a profilaxia endoscópica, visando redução dos episódios de HDA. A presença de varizes de médio e grosso calibres são as que apresentam maiores probabilidades de ruptura^{20,31}.

No último consenso sobre manejo da hipertensão porta, Baveno V, definiu-se que os pacientes adultos cirróticos com varizes esofágicas de pequeno, médio ou grosso calibre, sem história anterior de hemorragia, devem ser tratados profilaticamente com beta-bloqueadores não-seletivos ou ligadura elástica via endoscópica²⁰. Já a discussão realizada sobre o último consenso de Baveno voltado para crianças e adolescentes também faz recomendações quanto à profilaxia primária para varizes esofageanas. Os pacientes cirróticos com varizes de médio e

grosso calibre devem ser encaminhados para a profilaxia primária, com recomendação da terapia endoscópica e com predileção pela ligadura elástica. O início de profilaxia primária em pacientes com varizes de pequeno calibre é recomendado apenas em situações especiais, como a presença de manchas avermelhadas sobre as varizes, e a presença de dificuldade de atendimento médico em casos de HDA devido à distância entre o local de moradia dos pacientes e os hospitais ou centros médicos que suportem o atendimento de casos de HDA⁹. Para os pacientes com diagnóstico de trombose da veia porta, a primeira opção terapêutica indicada é a realização de shunts cirúrgicos, especialmente o Meso-Rex, com a recomendação de ser realizado em centros com experiência em shunts cirúrgicos. A profilaxia endoscópica nestes casos é recomendada apenas quando os procedimentos cirúrgicos não forem possíveis de serem realizados⁹. O papel dos beta-bloqueadores na profilaxia primária, assim como da ligadura elástica ainda carece de estudos^{9,45}.

10 FATORES PREDITIVOS PARA RUPTURA DE VARIZES ESOFAGEANAS

Além dos fatores preditivos para a presença de varizes de esôfago, bastante estudado em adultos e em menor proporção em crianças e adolescentes, outro aspecto de importância semelhante é a avaliação de fatores preditivos para sangramento de varizes de esôfago, visando indicar profilaxia precoce contra possível e iminente sangramento decorrente de ruptura de VEs.

Os primeiros fatores de risco para sangramento de varizes de esôfago descritos e consolidados na literatura em estudos com adultos cirróticos, englobam a presença de notas CHILD-PUGH acima de 7, ou seja, classificados como B ou C, o tamanho das varizes, de médio ou grosso calibres, presença de ascite e o aumento do gradiente de pressão no sistema

porta para valores >12mmHg, dados apresentados em 1988 e confirmados em 2003 por Meckel e diversos outros autores (tabela 2)^{46,47}. A partir destes achados, outros fatores foram observados, como a presença de cirrose alcoólica e a presença de pontos avermelhados sobre as varizes, este fator considerado independente para a ruptura de VEs^{4,20,21,43,48}.

O calibre das varizes foi avaliado por Bosch et al em 2008 como preditor de HDA. Foi observada uma taxa de sangramento secundário à ruptura de varizes englobando os calibres fino, médio e grosso, em um mesmo grupo, na ordem de 4% ao ano, enquanto que, ao analisar isoladamente o grupo de maior risco já identificado na literatura, ou seja, as varizes de médio e grosso calibre, esta taxa de sangramento aumentou para 15% ao ano, confirmando a hipótese de maior probabilidade de sangramento nas varizes de médio ou grosso calibre⁴⁸. Os diversos achados observados como fatores preditivos de hemorragia digestiva alta em adultos cirróticos estão listados na tabela 2.

Tabela 2 – Fatores de risco em adultos cirróticos relatados por diversos autores para HDA por ruptura de VEs^{20,21,47,43,48,49,50}

ANO	AUTOR	FATORES DE RISCO PARA SANGRAMENTO
2000	Meckel et al	Child Pugh B ou C Ascite VEs médio ou grosso calibre Medida de gradiente de pressão portal >12 mmHg
2003	Merli et al	Manchas avermelhadas Cirrose alcoólica Child-Pugh B ou C
2008	Bosch et al	Manchas avermelhadas Child-Pugh B ou C VEs médio ou grosso calibre Medida de gradiente de pressão portal >12 mmHg
2010	de Francis	Manchas avermelhadas Child-Pugh B ou C VEs médio ou grosso calibre

2013	Sumeet et al	Child-Pugh B ou C VEs médio ou grosso calibre Manchas avermelhadas
2013	Berzigotti et al	Child-Pugh B ou C VEs médio ou grosso calibre Manchas avermelhadas Medida de gradiente de pressão portal >12 mmHg
2013	Yoschida et al	Manchas avermelhadas VEs médio ou grosso calibre Constipação e tosse severa pode precipitar ruptura de VEs

Em 2013, Yoschida e colaboradores apresentaram, além dos clássicos fatores de risco para ruptura de VEs, o calibre das varizes (médio ou grosso calibre) e a observação de pontos vermelhos sobre as varizes existentes à EDA, a presença de constipação intestinal, vômitos e tosse importante como fatores de risco para precipitar a ruptura de varizes. O uso de antiácidos ou de inibidores de bomba de prótons, segundo este grupo japonês, não está associado com risco de ruptura de VEs⁵⁰.

Estudos pediátricos relacionados aos fatores de risco para HDA são escassos, principalmente quando utilizados métodos não invasivos preditores de ruptura de VEs^{51,52,53,54}.

Duché et al avaliaram os riscos e fatores associados aos episódios de HDA em 139 pacientes com diagnóstico de Atresia Biliar. A EDA foi indicada em 125 pacientes onde foi observado sinais de HP, com uma mediana de idade de 13 meses, sendo nesses pacientes avaliado os dados clínicos, laboratoriais e os fatores de risco de sangramento. Foram separados em dois grupos, um em que a EDA foi realizada antes dos 2 anos de idade e outro após 2 anos de idade (tabela 3). Foi observado que a presença de manchas vermelhas e de gastropatia da HP estão associado a valores elevados de bilirrubina sérica (>20 μ mol/L)⁵¹.

Tabela 3 – Achados endoscópicos na primeira EDA: comparação entre os grupos < 2 anos e > 2 anos⁵¹

Achados	Grupo < 2 anos N = 98	Grupo > 2anos N= 27	P
Ausência de varizes	24	13	0.06
Varizes de fino calibre	47	12	
Varizes de médio calibre	20	2	
Varizes de grosso calibre	7	0	
Manchas vermelhas	29	1	0.003
Varizes gástricas	23	0	0.01
Gastropatia da HP	25	2	0.03

A progressão de calibre das varizes foi avaliada em 64 crianças que realizaram duas ou mais EDAs, sendo que 37% apresentaram progressão de varizes, 28% sem progressão e 14% apresentaram regressão do calibre das varizes (tabela 4)⁵¹.

Tabela 4: progressão de varizes⁵¹

Calibre inicial das varizes de esôfago	Número de Crianças examinadas	Progressão do calibre das varizes	Calibre das varizes estável	Regressão do calibre das varizes
Ausência de variz	18	8	10	--
Fino calibre	31	19	5	7
Médio calibre	13	9	2	2
Grosso calibre	2	1	1	0
Total	64 (100%)	37 (58%)	18 (28%)	9(14%)

Estudando todo o grupo que realizou pelo menos uma EDA (125 pacientes), a presença de varizes de grosso calibre foi observada em 17 pacientes, com média de idade de 3,9 anos, de médio calibre em 28 pacientes e média de idade de 4,3 anos, de fino calibre em 48

pacientes e média de idade de 2,3 anos e ausência de varizes em 32 pacientes, com média de idade de 5 anos⁵¹.

Ao avaliar o primeiro episódio de HDA, foi encontrada uma mediana idade de ocorrência de 17 meses, sendo mais precoce nos pacientes que não apresentaram fluxo biliar após a cirurgia de Kasai. Os fatores de risco encontrados para episódios de HDA foram a presença de VEs de grosso calibre, manchas vermelhas e VGs com projeção para o cárdia^{51,52}.

Os autores concluíram que nos pacientes com Atresia Biliar os sinais de HP surgem precocemente e, a presença de sinais como as manchas vermelhas e as varizes de grosso calibre são fatores de risco para sangramento precoce. A icterícia persistente, indicando baixo fluxo biliar no pós-operatório, também está associado com a presença de sinais de risco aumentados para a HDA. Ao se comparar com outras causas de cirrose na faixa etária pediátrica, especialmente com a Síndrome de Alagille, as taxas de HDA são maiores nos pacientes com Atresia Biliar (20% x 3%), e o primeiro episódio de HDA tende a ocorrer mais precocemente⁵¹.

Este mesmo grupo francês publicou em 2013 novo estudo com pacientes com diagnóstico de Atresia Biliar, com objetivo de avaliar a eficácia das profilaxias, primária e secundária, em evitar a HDA nos pacientes com varizes classificadas como de alto risco para sangramento: VEs de grosso calibre, médio calibre associado a manchas vermelhas e VGs com projeção para o cárdia. Foram selecionadas 66 crianças que foram divididas em dois grupos: um grupo em que os pacientes já haviam apresentado um primeiro episódio de HDA - grupo profilaxia secundária, e outro grupo em que os selecionados nunca apresentaram HDA - grupo profilaxia primária⁵³.

No grupo profilaxia primária, com 36 crianças, a mediana de realização da primeira EDA foi de 15 meses. Nesta primeira EDA foram observadas varizes de médio calibre em 14 pacientes (39%), e de grosso calibre em 22 pacientes (61%). Não foram encontradas varizes de

fino calibre. O número de varizes de esôfago presentes na primeira endoscopia, assim como a presença de manchas vermelhas, gastropatia da HP e varizes gástricas encontram-se listadas na tabela 5. Foi necessário, para erradicação das varizes de esôfago, uma média de 4,2 sessões de EDA, com escleroterapia e ligadura elástica realizada. Das 36 crianças deste grupo, apenas 4 apresentaram sangramento, sendo 2 deles entre as primeiras 3 sessões de EDAs, e os outros 2 pacientes o evento de hemorragia não foi relacionado às varizes de esôfago. A erradicação das varizes foi alcançada em 27 dos 36 pacientes, e nenhum destes apresentou HDA após período mediano de 28 meses (1-128 meses). As outras 9 crianças foram submetidas ao transplante hepático antes da erradicação das varizes de esôfago. Além disso, foi observado retorno de varizes em 37% e de sobrevida de 97% em três anos neste grupo de pacientes⁵³.

Já no grupo profilaxia secundária, com 30 pacientes, a mediana de idade da realização da primeira EDA foi de 14 meses, e encontrado varizes de médio calibre em 14 pacientes (47%), e de grosso calibre em 16 pacientes (53%). O número de varizes de esôfago presentes na primeira endoscopia, assim como a presença de manchas vermelhas, gastropatia da HP e varizes gástricas encontram-se listadas na tabela 5. A média de sessões de EDA necessária para erradicar as varizes foi de 4,6 sessões. Deste grupo, em 22 pacientes as varizes de esôfago foram erradicadas e, num acompanhamento médio de 37 meses, houve percentual de 45% de reaparecimento de varizes e apenas 2 pacientes (10%) apresentaram novo sangramento⁵³.

Este estudo concluiu que tanto a profilaxia primária quanto a secundária diminuem a chance de HDA nos pacientes com atresia biliar⁵³.

Tabela 5: Achados endoscópicos na primeira EDA nos grupos profilaxia primária e secundária⁵³

ACHADOS	Grupo profilaxia primária N (%)	Grupo profilaxia secundária
Número de varizes (%)		
1	6 (17%)	6 (20%)
2	14 (39%)	15 (50%)

3	15 (42%)	7 (23%)
4	1 (2%)	2 (7%)
Calibre das varizes de esôfago		
Fino calibre	0	0
Médio calibre	14 (39%)	14 (47%)
Grosso calibre	22 (61%)	16 (53%)
Manchas vermelhas		
	34 (94%)	27 (90%)
Varizes gástricas com projeção para o cárdia		
	29 (80%)	25 (83%)
Gastropatia da HP		
	27 (75%)	19 (63%)

Já Wanty, em 2013, avaliou 83 pacientes com diagnóstico de Atresia Biliar, destes 78% submetidos à portoenterostomia ao diagnóstico da atresia biliar e com 80% de drenagem biliar não efetiva durante acompanhamento. Dos pacientes avaliados, 80 pacientes realizaram pelo menos uma EDA, com mediana de idade de 8 meses (2-62 meses) da realização da primeira EDA. Dez destes 80 pacientes realizaram a primeira EDA devido à presença de hemorragia digestiva alta. Foi observada na primeira EDA a presença de varizes de esôfago em 73 pacientes. A tabela 6 resume os achados encontrados na primeira EDA, separando em dois grupos: grupo que nunca apresentou sangramento (grupo pesquisa de varizes) e o grupo em que a EDA foi indicada pela presença de HDA (grupo hemorragia). Inclui, além da caracterização das varizes de esôfago, os outros sinais sugestivos de HP severa e com maior risco para HDA: manchas vermelhas, varizes gástricas, varizes de esôfago com projeção para o cárdia e a gastropatia da HP. Durante seguimento, 17 pacientes (20%) apresentaram episódio de HDA em algum momento, com mediana de idade de 9,5 meses (6-50 meses). Além dos achados endoscópicos, outros diversos fatores foram avaliados, e após análise univariada e

multivariada, dentre os 23 parâmetros testados, a presença de varizes de grosso calibre, manchas vermelhas e valores de fibrinogênio < 150mg/dL foram consideradas como fatores de risco para HDA⁵⁴.

Tabela 6: achados encontrados na primeira EDA em pacientes com atresia biliar⁵⁴

Achados endoscópicos	Grupo pesquisa de varizes N = 70	Grupo hemorragia N = 10	Total N = 80	%
Ausência de varizes	7	0	7	9
Varizes fino calibre	25	0	25	31
Varizes médio calibre	29	1	30	37
Varizes grosso calibre	9	9	18	23
Manchas vermelhas	11	10	21	26
Varizes esôfago-gástricas	6	2	8	10
Varizes gástricas	3	0	3	4
Gastropatia da HP	42	8	50	62

11 RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA PROFILAXIA SECUNDÁRIA

Sabe-se que após o primeiro episódio de HDA, o risco de recorrência chega a 70% em pacientes adultos e cirróticos³¹. Não há dados conclusivos em pediatria, mas estudos mostram taxas de recorrência de até 40%⁵⁵. Diante deste cenário, a profilaxia secundária está bem estabelecida em adultos, com indicação do uso de beta-bloqueador não seletivo associado ao tratamento endoscópico, o que deve ser encorajado tanto nos pacientes que já faziam seu uso como profilaxia primária, quanto em pacientes que nunca o utilizaram, desde que não seja identificada nenhuma contraindicação^{5,20}. Já com relação à faixa etária pediátrica, a revisão do último consenso de hipertensão porta, Baveno V, por especialistas pediátricos, recomendam a utilização de métodos endoscópicos, especialmente a ligadura elástica via endoscópica como forma de erradicação das varizes de esôfago, e relatam que não há dados suficientes na literatura que suportem o uso de beta-bloqueadores como profilaxia secundária na faixa etária pediátrica⁹.

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HDA é considerada condição de grande morbidade e mortalidade nas crianças com HP.

A EDA é considerada hoje o padrão ouro para a detecção de varizes de esôfago. É um método seguro, com baixas taxas de complicações, mas que apresenta custos não desprezíveis. Uma especificidade para a faixa etária pediátrica é a necessidade, em muitos dos casos, de realização da EDA sob anestesia geral, implicando em maiores taxas de complicações e gastos aumentados. Diante deste fato, o desenvolvimento de novas técnicas na abordagem da HP,

incluindo métodos não invasivos de detecção precoce de varizes de esôfago é extremamente valioso, principalmente para a faixa etária pediátrica, a fim de se evitar realização de exames desnecessários. Alguns critérios para detecção de varizes foram criados, mas estudos específicos ainda são necessários a fim de demonstrar graus de evidência mais elevados.

Além do diagnóstico da presença das varizes de esôfago, a EDA permite também terapêutica, com erradicação das varizes de esôfago com risco aumentado de sangramento. Para evitar novamente exames desnecessários, os métodos não invasivos para detecção de fatores de risco para sangramento são necessários. Os fatores atualmente conhecidos como preditores de sangramento, principalmente de estudos em pacientes adultos, são a presença de varizes de médio e grosso calibres, manchas vermelhas sobre as varizes, pontuação de CHILD-PUGH acima de 7, cirrose de origem alcoólica e aumento do gradiente de pressão portal para valores $> 12\text{mmHg}$. São escassos os estudos na faixa etária pediátrica.

Como o calibre das varizes influencia o risco de sangramento, o conhecimento das taxas e fatores de progressão das varizes também é necessário. Os fatores preditivos para progressão das varizes ainda não estão claros, mas alguns autores mostram que a presença de Child-Pugh B ou C, manchas vermelhas nas varizes existentes de pequeno calibre e a cirrose de origem alcoólica são fatores que aceleram a progressão das varizes de esôfago. Estudos na faixa etária pediátrica são escassos e necessários para melhor abordagem dos pacientes com HP.

Desta forma, entendendo e determinando os fatores de risco para surgimento, progressão e sangramento das VEs, ou seja, compreendendo melhor a história natural da HP, novos protocolos poderão ser realizados, e benefícios maiores para os pacientes com HP alcançados.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pinto RB, Vieira SMG, Silveira TR. Hipertensão porta. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria -Diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro. MEDSI 2003:683-702.
- 2- Schneider BL. Portal hypertension. In: Suchy FJ, Sokal RJ, Balistreri WF editores. Liver disease in children. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:130-51.
- 3- De Giacomo C, Tomasi G, Gatti C, et al. Ultrasonographic prediction of the presence and severity of esophageal varices in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989;9:431-435.
- 4- Patriquin H, Tessier G, Grignon A, et al. Lesser omental thickness in normal children: baseline for detection of portal hypertension. A J R 1985;145:693-696.
- 5- 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;43:167-76
- 6- Shahi HM, Sarin SK. Prevention of first variceal bleeding: an appraisal of current therapies. Am J Gastroenterol 1998;93:2348-58.
- 7- Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. J Hepatol 2003;38:S54-S68
- 8- Miraglia R, Luca A, Maruzzelli L, et al. Measurement of hepatic vein pressure gradient in children with chronic liver diseases. J Hepatol 2010; 53: 624–629.
- 9- Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, Lorenz JM, Squires RH, Superina RA, Thompson AE, Mazariegos GV. Portal hypertension in

- children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant*. 2012 Aug;16(5):426-37
- 10- Ashkenazi E, Kovalev Y, Zuckerman E. Evaluation and treatment of esophageal varices in the cirrhotic patient. *Isr Med Assoc J*. 2013 Feb;15(2):109-15.
- 11- Vizutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-7.
- 12- Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis - a histological classification of the severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2006; 44(1): 111–117.
- 13- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2005;115(2):209–218.
- 14- Mal F, Hartmann DJ, Trinchet JC, Lacombe F, Ville G, Beaungrand M. Serum laminin and portal pressure in alcoholic cirrhosis. A study in 39 patients. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 1988;12 (11): 841–844.
- 15- Gressner AM, Tittor W, Negwer A, Pick-Kober KH. Serum concentrations of laminin and aminoterminal propeptide of type III procollagen in relation to the portal venous pressure of fibrotic liver diseases. *Clinica Chimica Acta* 1986; 161(3): 249–258.
- 16- JPRSH (Japanese Research Society for Portal Hypertension). The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg* 1980;10:84-7.

- 17- Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and history natural of gastric varices: a long term follow up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*.1992;16: 1343-1349.
- 18- Spina GP et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September, 1992. *Journal of Hepatology*, 1994; 21:461-7.
- 19- Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J Hepatol* 2003; 38:361-3
- 20- de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010 Oct;53(4):762-8.
- 21- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, de Santis A, Merckel C et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38:266-72
- 22- Zoli M, Merckel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:503-8
- 23- Calès P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, et al, Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 31:1298-1302
- 24- Merckel C, Angeli P, Marin R, Zanella P, Felders M, Bernardinello E, et al. Beta-blockers in the prevention of aggravation of esophageal varices in patients with

- cirrhosis and small esophageal varices: interim analysis of a controlled clinical trial. *Hepatology* 1998; 28:453
- 25- Sokal EM, VanHoorebeeck N, VanObbergh L et al. Upper gastrointestinal tract bleeding in cirrhotic children candidates for liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 326-8.
- 26- Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24:438-42.
- 27- Alvarez F, Bernard O., Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983; 103:696-702
- 28- Miga D, Sokol RJ, MacKenzie T, et al. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr* 2001; 139: 291-6.
- 29- Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2000; 136:805-8
- 30- Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, Lauronen J, Jalanko H, Rintala R, Pakarinen MP. Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May 18
- 31- Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:538-45.

- 32- Giannini E, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: Proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200-5.
- 33- Chawla S, Katz A, Attar B, Gupta A, Sandhu DS, Agarwal R. Platelet count/spleen diameter ratio to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24:431–436.
- 34- Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: 689-695.
- 35- Park SH, Park TE, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, Kim DJ. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24: 1289-1293.
- 36- Fagundes EDT. Fatores preditivos clínicos e laboratoriais de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta. [Tese de doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. Curso de Medicina, 2006.
- 37- Gana JC, Turner D, Roberts EA, Ling SC. Derivation of a Clinical Prediction Rule for the Noninvasive Diagnosis of Varices in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 188-193.
- 38- Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, Yap J, Morinville V, Brill H, Ling SC. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology* 2011; 141: 2009-2016.

- 39- Adami, MR. Análise de métodos não invasivos preditores de varizes esofágicas em pacientes pediátricos com hipertensão portal. 2013. 148 f. Dissertação.
- 40- Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33:846-52.
- 41- Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34: 119-128.
- 42- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2254–61.
- 43- Asrani SK, Kamath PS. Natural History of Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15:308-13.
- 44- Fontana RJ, Sanyal AJ, Ghany MG, Lee WM, Reid AE, Naishadham D, Everson GT, Kahn JA, Di Bisceglie AM, Szabo G, Morgan TR, Everhart JE. Factors that determine the development and progression of gastroesophageal varices in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2321-31, 2331.
- 45- Samanta T, Purkait R, Sarkar M, Misra A, Ganguly S. Effectiveness of beta blockers in primary prophylaxis of variceal bleeding in children with portal hypertension. *Trop Gastroenterol*. 2011 Oct-Dec;32(4):299-303.
- 46- Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988;319(15):983-9

- 47- Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, Sacerdoti D, Bolondi L, Gatta A. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2915-20.
- 48- Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S68-92.
- 49- Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;7(2):141-55.
- 50- Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, Mizuguchi Y, Shimizu T, Ueda J, Uchida E. Risk factors for bleeding esophagogastric varices. *J Nippon Med Sch*. 2013;80(4):252-9.
- 51- Duché M, Ducot B, Tournay E, Fabre M, Cohen J, Jacquemin E, Bernard O. Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology*. 2010 Dec;139(6):1952-60
- 52- Duché M, Habès D, Roulleau P, Haas V, Jacquemin E, Bernard O. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc*. 2008 Apr;67(4):732-7.
- 53- Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, Jacquemin E, Bernard O. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology*. 2013 Oct; 145(4):801-7.

- 54- Wanty C, Helleputte T, Smets F, Sokal EM, Stephenne X. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 May;56(5):537-43.
- 55- Itha S, Yachha SK. Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:196-200