

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

**AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E
PROGRESSÃO DE VARIZES ESOFAGIANAS EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS CIRRÓTICOS**

JOSÉ RICARDO BORÉM LOPES

BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL

2019

JOSÉ RICARDO BORÉM LOPES

**AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E
PROGRESSÃO DE VARIZES ESOFAGIANAS EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS CIRRÓTICOS**

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde Da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas
Gerais como requisito parcial para
obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.**

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

**Orientador: Prof. Alexandre
Rodrigues Ferreira
Co-Orientadora: Priscila Menezes
Ferri Liu**

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
2019

L864a Lopes, José Ricardo Borem.
Avaliação da incidência, prevalência e progressão de Varizes Esofagianas em pacientes pediátricos cirróticos [manuscrito]. / José Ricardo Borem Lopes. - - Belo Horizonte: 2019.
105f.: il.
Orientador (a): Alexandre Rodrigues Ferreira.
Coorientador (a): Priscila Menezes Ferri Liu.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Cirrose Hepática. 2. Varizes Esofágicas e Gástricas. 3. Hemorragia. 4. Criança. 5. Adolescente. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Ferreira, Alexandre Rodrigues. II. Liu, Priscila Menezes Ferri. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 255



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

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

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E PROGRESSÃO DE VARIZES ESOFAGIANAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS CIRRÓTICOS.

JOSÉ RICARDO BORÉM LOPES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.

Aprovada em 29 de maio de 2019, pela banca constituída pelos membros:



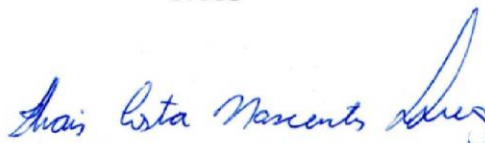
Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador
UFMG



Prof.^a Priscila Menezes Ferri Liu - Coorientadora
UFMG



Prof.^a Eleonora Druve Tavares Fagundes
UFMG



Dr.^a Thais Costa Nascentes Queiroz
HC-UFMG

Belo Horizonte, 29 de maio de 2019.

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE -
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Reitora: Prof.a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof.a Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof.a Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof.a Mônica Maria de Almeida Vasconcelos

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: Prof.a Roberta Maia de Castro Romanelli

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente: Prof.a Débora Marques de Miranda

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof.a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof.a Helena Maria Gonçalves Becker

Prof.a Roberta Maia de Castro Romanelli

Prof.a Juliana Gurgel

Prof.a Débora Marques de Miranda

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Prof.a Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Ariene Silva do Carmo

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pois foi através dos seus sacrifícios que consegui atingir todos os objetivos na vida.

A Natália, meu grande amor, que sempre esteve ao meu lado me apoiando e não me permitiu pensar em desistir.

A todos meus amigos, em especial Thiago e Fernando, que sempre deixaram a caminhada mais leve e descontraída.

Ao meu irmão, a Lurdinha, aos meus afilhados e familiares sempre presentes.

Ao Professor Alexandre que ao longo de seis anos sempre foi um exemplo de caráter e dedicação.

A Priscilinha pelo suporte e orientações.

A todo grupo de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG pelos ensinamentos, em especial, Profa. Eleonora, Thaís e Dra. Mariza.

Aos endoscopistas pediátricos do Instituto Alfa de Gastroenterologia, fundamentais para elaboração deste trabalho.

A todos acadêmicos de iniciação científica que auxiliaram na coleta de dados e organização do banco de dados, sem vocês o trabalho seria dobrado.

RESUMO

Introdução: A hemorragia digestiva alta (HDA) secundária ao rompimento das varizes esofagianas (VE) e varizes gástricas (VG) é a principal causa de morbimortalidade do paciente pediátrico cirrótico. Seu diagnóstico e abordagem são realizados através de endoscopia digestiva alta (EDA). Apesar de controverso as varizes com alto risco de sangramento (VARs) são submetidas a ligadura elástica endoscópica com realização da profilaxia primária. A identificação correta dos pacientes com VARs e da periodicidade do rastreamento endoscópico pode poupar uma grande parcela de crianças de procedimentos invasivos desnecessários e permitir a realização da profilaxia primária mantendo uma abordagem custo efetiva.

Objetivos: Avaliar os fatores relacionados a presença de VARs no paciente pediátrico cirrótico. Avaliar a incidência de VARs e progressão das varizes esofagianas de fino calibre e os fatores relacionados a essa progressão nos pacientes pediátricos cirróticos acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Avaliar a segurança do protocolo instituído atualmente no serviço.

Pacientes e Métodos: Trata-se de um estudo com uma análise transversal e outro de coorte observacional, dos casos de crianças e adolescentes com diagnóstico de cirrose hepática atendidas no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 2004 a setembro de 2018. A amostra foi de conveniência e composta por 158 pacientes pediátricos cirróticos. Segundo o protocolo do serviço, os pacientes com quadro de hipertensão porta secundário a cirrose hepática, sem história de hemorragia digestiva alta são encaminhados para triagem endoscópica de varizes. A partir da primeira endoscopia, os pacientes nos quais não foram visualizadas varizes, a EDA é repetida em intervalos de dois anos. Nos pacientes com varizes esofágicas de pequeno calibre, a EDA é repetida a cada ano. As características clínico-laboratoriais eram registradas até três meses da EDA. Foram analisados os fatores relacionados a presença de VARs e ao surgimento de VARs. A avaliação dos fatores relacionados a presença de VARs foi feita através da elaboração de curva de característica operador receptor (ROC) e da análise de regressão logística e dos fatores relacionados ao surgimento de VARs através da curva de Kaplan-Meier e ajuste do modelo de regressão Cox.

Resultados: Na análise dos fatores não invasivos da presença de VARs, o melhor preditor foi o *Risk Score*, com uma área sob a curva ROC de 0,764 e quando usado o ponto de corte de -1,2 apresentou sensibilidade de 0,90 e especificidade de 0,52. A associação do *Risk Score* e APRI teve sensibilidade de 0,97 e especificidade de 0,34. Houve surgimento de VARs

em 23 pacientes acompanhados, com progressão maior entre os pacientes com atresia de vias biliares (AVB) quando comparado com pacientes com hepatite autoimune. A presença de VE de fino calibre na primeira EDA estava relacionada com surgimento de VARS (OR:3,43; IC95%: 1,324 – 8,902; p :0,011), com impacto ainda maior quando analisado o subgrupo de pacientes com AVB (OR:7,309; IC95%: 1,444 – 37,006; p :0,016). Na regressão de Cox, a primeira EDA quando realizada antes dos seis anos de idade esteve associada a um risco relativo 15,5 vezes maior de evoluir com VARS (p <0,001), condizente com a maior proporção de pacientes com AVB nesse subgrupo. A presença de VE de fino calibre com um risco 3,70 vezes maior (p =0,003). O protocolo instituído no serviço mostrou-se seguro uma vez que ocorreram três episódios de HDA no período, sem nenhum óbito.

Conclusão: Na nossa coorte o paciente com um *Risk Score* menor que -1,2 e APRI menor que 1,4 possuem um risco baixo de apresentar VARS e poderia ser poupado da EDA. Os intervalos entre EDA propostos para adultos são seguros também na população pediátrica, porém podem acarretar um número alto de exames desnecessários. As VE apresentam uma progressão de calibre nas principais etiologias estudadas, porém essa evolução não ocorre no mesmo ritmo. Pacientes com AVB apresentam risco maior de evoluir com VARS que os pacientes com HAI e pacientes com VE de fino calibre progridem mais rapidamente para VARS que os sem VE. Assim como em adultos uma abordagem com estratificação de risco e individualização do cuidado parece ser a mais adequada.

Palavras-chave: cirrose hepática, variz de esôfago, hemorragia digestiva alta, crianças e adolescentes.

SUMMARY

Introduction: The upper gastrointestinal bleeding (UGB) secondary to the rupture of esophageal varices (EV) and gastric varices (GV) is the leading cause of mortality and morbidity in the children with cirrhosis. It's diagnosis is made with gastrointestinal edoscopy. The high-risk varices (HRV) are submitted to endoscopic variceal band ligation. The correct identification of the patient with HRV and of the frequency of screening and surveillance of EV would spare a number of children of invasive procedures, and allow the primary prophylaxis of bleeding, keeping a cost effective approach.

Objectives: To evaluate the factors associated with the presence of HRV in the pediatric cirrhotic patient. To evaluate the incidence of HRV and the progression of esophageal varices with small caliber and the factors associated with them in the cirrhotic pediatric patients at the ambulatory of pediatric hepatology of the Hospital das Clínicas UFMG. To evaluate the safety of the protocol current instituted in the hospital.

Patients and Methods: The study included pediatric patients diagnosed with cirrhosis at Hospital das Clínicas UFMG from 2004 to 2018, that were submitted to screening and surveillance of EV with endoscopy. The sample was nonprobabilistic and composed of 158 children. According to protocol the patients with portal hypertension and without UGB were screened with endoscopy and in those with EV of small caliber the surveillance endoscopy were repeated yearly, those without EV the surveillance endoscopy were repeated at two year intervals. The clinical condition and the laboratory tests were registered in a interval of three months from the endoscopy. The factors associated with the presence and the emergence of HRV were analyzed. The avaluation of the factors associated with the presence of HRV were made with diagnostic tests. Investigation of intervenient factors for emergence of HRV was obtained using uni- and multivariate analysis through logistic regression. Kaplan-Meier curves and Cox model were used to evaluate survival rates free of HRV.

Results: In the analysis of the non invasive factors associated with HRV, the best predictor was the Risk Score, when used the cutoff value of -1,2 showed an sensitivity of 0,90 and specificity of 0,52, with positive predictive value of 31% and negative predictive value of 96%. The association of Risk Score and APRI had a sensitivity of 0,97 and specificity of 0,34. There was 23 (18%) new cases of HRV, with higher progression among the patients with biliary atresia (BA) when compared with patients with autoimmune hepatites. The presence of EV of small caliber in the first endoscopy was related with the occurrence of HRV (OR:3,43; IC95%: 1,324 – 8,902; p:0,011), greater impact was found in the BA subgrup (OR:7,309; IC95%: 1,444

– 37,006; $p:0,016$). In the Cox regression when the first endoscopy was performed before the age of six, there was a risk 15,5 times greater of emerging with HRV ($p<0,001$). The presence of small varices in the first endoscopy was associated with a risk 3,70 times greater ($p=0,003$). There were three UGB in the period with no deaths.

Conclusion: In our cohort the patient with Risk Score less than -1,2 and APRI less than 1,4 showed a low risk of HRV and could be spared of endoscopy. The intervals between endoscopy proposed for adults are safe in children but can result in a high number of unnecessary exams. The EV progress in the cirrohtic children, but in diferente pace according to etiology of liver disease and the presence of small caliber EV. As with adults stratifying risk and individualizing care seems to be the best approach for children with cirrhosis and portal hypertension.

Keywords: Cirrhosis, esophageal varice, upper gastrointestinal bleeding, children and adolescents.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Seção: Revisão da Literatura

| | | |
|----------|---|----|
| Figura 1 | Fisiopatologia da Hipertensão Porta | 23 |
|----------|---|----|

Seção: Resultados e Discussão

Artigo 1:

| | | |
|----------|--|----|
| Figura 1 | Curvas ROC para presença de VARS | 59 |
| Figura 2 | Curvas ROC para presença de VES | 59 |

Artigo 2:

| | | |
|-----------|--|----|
| Gráfico 1 | Incidência acumulada de VARS | 72 |
| Gráfico 2 | Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para VARS considerando-se a idade e presença de GHP na primeira endoscopia | 73 |
| Gráfico 3 | Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para VARS considerando-se a etiologia de cirrose e a presença de VE de fino calibre na primeira EDA | 73 |
| Gráfico 4 | Distribuição dos pacientes que fizeram EDA antes dos seis anos de idade conforme diagnóstico | 74 |

Seção: Considerações Finais

| | | |
|----------|---|----|
| Figura 1 | Proposta de protocolo de acompanhamento endoscópico das doenças colestáticas | 84 |
| Figura 2 | Proposta de protocolo de acompanhamento endoscópico das doenças inflamatórias | 84 |

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Seção: Revisão da Literatura

| | | |
|----------|--|----|
| Quadro 1 | Regras gerais para registro de achados endoscópicos das varizes gastroesofágicas | 28 |
| Quadro 2 | Sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC dos diferentes testes diagnósticos para varizes de esôfago no paciente pediátrico cirrótico com hipertensão porta | 34 |
| Tabela 1 | Prevalência de varizes esofagianas | 26 |
| Tabela 2 | Crianças com hipertensão porta que foram submetidas a EDA de acordo com a causa da cirrose e idade | 27 |

Seção: Resultados e Discussão

Artigo 1:

| | | |
|----------|---|----|
| Tabela 1 | Dados descritivos da presença de VARS e VE | 57 |
| Tabela 2 | Análise multivariada da presença de VARS e VE | 58 |
| Tabela 3 | Avaliação dos fatores preditivos de VES | 58 |
| Tabela 4 | Avaliação dos fatores preditivos de VARS..... | 59 |

Artigo 2:

| | | |
|----------|---|----|
| Tabela 1 | Principais características dos pacientes cirróticos de acordo com aparecimento de variz com alto risco de sangramento | 71 |
| Tabela 2 | Modelo de regressão de Cox para o tempo de sobrevida livre de varizes com alto risco de sangramento | 74 |

| | | |
|----------|---|----|
| Tabela 3 | Características dos pacientes com AVB de acordo com aparecimento de VARS | 76 |
|----------|---|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|---------|---|
| % | Porcentagem |
| < | Menor |
| ≤ | Menor ou igual |
| > | Maior |
| ≥ | Maior ou igual |
| = | Igual |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| APRI | Índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas |
| AQ | Amplitude interquartílica |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| AVB | Atresia de vias biliares |
| BBSN | Beta bloqueador não seletivo |
| CAI | Colangite autoimune |
| CEP | Colangite esclerosante primária |
| CPR | <i>Clinical Prediction Rule</i> |
| DP | Desvio padrão |
| EDA | Endoscopia digestiva alta |
| FA | Fosfatase alcalina |
| FI | <i>Fibrosis Index</i> |
| GGT | Gama glutamiltransferase |
| GHP | Gastropatia da hipertensão porta |
| HAI | Hepatite autoimune |
| HC/UFMG | Hospital das Clínicas da UFMG |
| HDA | Hemorragia digestiva alta |

| | |
|----------|--|
| HVPG | Gradiente de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior |
| HP | Hipertensão porta |
| IAG | Instituto Alfa de Gastroenterologia |
| IC | Intervalo de Confiança |
| IQ | Intervalo interquartil |
| K-Vaps | King's Variceal Prediction Score |
| LEVE | Ligadura elástica via endoscópica |
| LSN | Limite superior da normalidade |
| OR | Odds ratio (razão de chances) |
| <i>p</i> | Nível de significância |
| Q1 | Primeiro quartil |
| Q3 | Terceiro quartil |
| SSAZ | Tamanho do baço em escore Z |
| VARS | Variz de esôfago com alto risco de sangramento |
| VE | Variz de esôfago |
| VG | Variz gástrica |
| VPN | Valor preditivo negativo |
| VPP | Valor preditivo positivo |
| VPR | Variceal Prediction Rule |
| RNI | Razão normalizada internacional |
| ROC | Característica de observação do receptor |
| RR | Risco relativo |
| RS | Risk Score |
| TC | Tomografia computadorizada |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| US | Ultrassom |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 18 |
| Referências | 20 |
| | |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 21 |
| 2.1. Introdução | 21 |
| 2.2. Fisiopatologia | 22 |
| 2.3. História natural das varizes de esôfago no paciente pediátrico cirrótico | 24 |
| 2.4. Diagnóstico | 28 |
| 2.5. Fatores não invasivos preditivos da presença das varizes de esôfago | 29 |
| 2.6. Profilaxia primária | 32 |
| 2.7. Rastreamento e seguimento endoscópico das varizes esofageanas | 37 |
| 2.8. Abordagem do sangramento varicoso agudo | 38 |
| 2.9. Conclusão | 40 |
| Referências | 41 |
| | |
| 3. OBJETIVOS | 46 |
| | |
| 4. MÉTODOS | 46 |
| 4.1. Desenho do estudo | 46 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2. Critérios de inclusão de pacientes | 46 |
| 4.3. Critérios de exclusão de pacientes | 46 |
| 4.4. Avaliação clínica, laboratorial e endoscópica | 47 |
| 4.5. Desfechos | 48 |
| 4.6. Análise estatística | 48 |
| 4.7. Aspectos éticos | 49 |
| Referências | 50 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 51 |
| 5.1. Artigo 1 – Métodos não invasivos preditores de varizes esofagianas com alto risco de sangramento em pacientes pediátricos cirróticos | 51 |
| 5.2. Artigo 2 – Avaliação da progressão de varizes esofagianas em pacientes pediátricos cirróticos | 66 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 83 |
| ANEXOS | 85 |

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão porta (HP) é a principal causa de morbidade e mortalidade entre pacientes cirróticos. (1) Dentre suas consequências se destacam as varizes esofágicas (VE) e gástricas (VG), que devido ao seu rompimento constituem a principal causa de morte em adultos com doença hepática crônica e uma das principais indicações de transplante hepático em todas as faixas etárias. (2-5)

O manejo da HP é alvo de pesquisas e publicações em todo mundo, porém, várias perguntas ainda permanecem sem respostas, inclusive na população adulta. Um exemplo é a periodicidade do rastreio das VE, apesar de haver uma recomendação no consenso de Baveno VI, ela é suportada pelo menor nível de evidência possível pelo ranking da Oxford, o 5D.(3) Na população pediátrica não foi possível fazer uma recomendação, já que os especialistas não conseguiram chegar a um consenso.(6)

Devido à ausência de evidências científicas, o manejo da HP na criança acaba sendo em grande parte derivado de condutas em adultos ou baseado na experiência do gastroenterologista. As diferenças fisiológicas entre crianças e adultos podem dificultar a generalização das conclusões de estudos realizados de uma população para outra. As publicações sobre HP e varizes em pediatria são em sua maioria direcionadas a duas principais etiologias: uma cirrótica, a atresia de vias biliares (AVB), e uma não cirrótica, a obstrução extra-hepática da veia porta. (1) Essas duas condições apresentam diferenças marcantes em relação à história natural da HP e de suas consequências (1). As outras etiologias de cirrose hepática normalmente são agrupadas em pacientes cirróticos sem AVB com número limitado de pacientes. (6)

Em todas as populações existe a preocupação com a realização de exames desnecessários, na faixa etária pediátrica essa apreensão é ainda maior, pois, exames invasivos como a endoscopia digestiva alta (EDA) são realizados, em grande parte dos casos, sob anestesia geral.

Estima-se que em pediatria, atualmente, a mortalidade do primeiro sangramento varicoso seja menor que 5% devido principalmente aos avanços no tratamento da hemorragia digestiva aguda, da abordagem da variz nas primeiras 24 horas e possibilidade do transplante hepático intervivos.(6) Este é um índice bem inferior aos 20% encontrado em adultos. (3) Isso

provavelmente se deve ao fato que as crianças não possuem as comorbidades presentes em adultos.

Então, o rastreamento de VE e o acompanhamento endoscópico para realização da profilaxia primária, intervenção medicamentosa ou endoscópica para evitar a ruptura da VE, só se justificaria se o episódio de sangramento tivesse uma grande morbidade. Pelo desconhecimento desse impacto, não foi possível fazer nenhuma recomendação sobre profilaxia primária no consenso de Baveno VI.(6)

Por outro lado, desde de 2016 tivemos a publicação de dois estudos que mostraram a morbidade associada ao sangramento varicoso em crianças. Em 2017 Duché *et al.* publicaram um estudo com mais de 1000 crianças cirróticas e tiveram uma incidência de evento ameaçador a vida em mais de 20% dos episódios de hemorragia varicosa. Foi considerado como complicação ameaçadora a vida, morte ou transplante hepático devido à hemorragia, sangramento gastrointestinal refratário, descompensação da doença hepática com ou sem necrose aguda do fígado, síndrome hepatorenal ou encefalopatia hepática grave.(7)

Em 2018, Moura *et al.* publicaram um estudo analisando o impacto de 70 sangramentos por ruptura de varizes em crianças. Morbidade significativa aconteceu em 57% dos pacientes, com destaque para ascite, infecções, complicações respiratórias e admissões em centro de terapia intensiva. (8)

Uma vez que o sangramento pode trazer impacto significativo e a profilaxia primária poderia ser indicada, surgem as perguntas: quais pacientes deveriam ser submetidos à EDA? Quando eles deveriam ser submetidos à EDA? É seguro supor que os intervalos propostos para adultos poderiam ser extrapolados para crianças, independentemente da idade e etiologia da cirrose? Qual evolução das VE ao longo do tempo? A evolução dos pacientes com etiologias distintas é a mesma dos pacientes com AVB?

A decisão de realizar o trabalho visou elucidar essas perguntas. Desde 2004, no serviço de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas, segue-se um protocolo bem estabelecido de rastreamento, seguimento e intervenções endoscópicas das VE. Este trabalho é o reflexo de quase 15 anos de acompanhamento dos pacientes pediátricos cirróticos em relação a prevalência, incidência e progressão das varizes de esôfago e fatores relacionados a sua história natural.

Este trabalho será apresentado no formato que se enquadra nas determinações do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – área de concentração Saúde

da Criança e do Adolescente, que permite que as dissertações de mestrado e teses de doutorado sejam apresentadas sob a forma de artigos científicos. Sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

- 1- Artigo de revisão da literatura
- 2- Objetivos
- 3- Métodos
- 4- Resultados: artigo 1
- 5- Resultados: artigo 2
- 6- Considerações finais
- 7- Anexos e apêndices

Referências Bibliográficas

1. Shneider, BL. Portal Hypertension. In: Sulchy FJ, Sokol RJ, Baliestreri WF. Liver Disease In Children. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 68-87.
2. Grammatikopoulos T, Mckiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. Arch Dis childhood. 2018;103(2):186–91.
3. Franchis R De. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63(3):743–52.
4. De Vries W, De Langen ZJ, Aronson DC, Hulscher JBF, Peeters PMJG, Jansen-Kalma P, et al. Mortality of biliary atresia in children not undergoing liver transplantation in the Netherlands. Pediatr Transplant. 2011;15(2):176–83.
5. Bozic MA, Puri K, Molleston JP. Screening and Prophylaxis for Varices in Children with Liver Disease. Curr Gastroenterol Rep. 2015;17(7).
6. Shneider BL, de Goyet J de V, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding in Children and the Role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. Hepatology. 2016;63(4):1368–80.
7. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices , primary prophylaxis and consequences of bleeding. J Hepatol. 2017;66(2):320–7.
8. De Moura MC, Chen S, Kamath BM, Ng VL, Ling SC. Acute Variceal Bleeding Causes Significant Morbidity. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(3):371–6.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Introdução

Hipertensão porta (HP) é o termo usado para descrever o aumento da pressão no sistema venoso portal. Esse aumento pode ser secundário a alterações pré-hepáticas, intra-hepáticas ou pós-hepáticas. Dependendo da etiologia a HP possui uma evolução característica e uma abordagem diferente. (1,2)

Nos casos de cirrose hepática, o desenvolvimento da HP é um evento crucial na evolução clínica e responde por grande parte dos óbitos e necessidade de transplante hepático. (3,4) Suas manifestações incluem: varizes de esôfago (VE), varizes gástricas (VG), gastropatia da hipertensão porta (GHP), encefalopatia hepática, ascite, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, hiperesplenismo e esplenomegalia. (1,3,4)

O sangramento secundário ao rompimento das varizes é a principal causa de morbidade e mortalidade no paciente cirrótico. Devido a sua grande relevância clínica, desde 1986 reuniões são organizadas para a produção de um consenso na abordagem da HP e das varizes, sendo que o último foi realizado em 2015 e deu origem ao sexto consenso de Baveno. (5)

Inicialmente, a abordagem de crianças e adolescentes com HP era extrapolada das condutas em adultos devido à escassez de estudos em pediatria. Apenas em 2005, o Baveno IV publicou um consenso direcionado para crianças e adolescentes. Desde então o aumento exponencial das publicações abordando a população pediátrica permitiu que fossem elaborados dois consensos, um publicado em 2012 e outro em 2016. (6,7)

Ainda assim, a abordagem da hipertensão porta em pediatria segue cercada de questões que ainda não podem ser respondidas. Quando os pacientes cirróticos devem ser submetidos a primeira endoscopia digestiva alta? Quais são os fatores não invasivos preditores da presença de varizes? Quais pacientes se beneficiariam da profilaxia primária? Entre tantas outras. (6,7)

O objetivo dessa revisão é permitir o conhecimento da fisiopatologia da hipertensão porta, surgimento e ruptura das varizes do trato gastrointestinal e trazer as evidências mais recentes sobre os fatores preditivos não invasivos da presença, do rastreamento e seguimento endoscópico das varizes no paciente pediátrico cirrótico.

2.2 Fisiopatologia

O primeiro conceito a ser compreendido para o entendimento da HP é a aplicação hemodinâmica da lei de Ohm, em que o gradiente de pressão (P) é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo circulante (Q) e a resistência que se opõe a ele (R): (4)

$$P = Q \times R.$$

Sendo assim, um aumento da pressão porta pode ser secundário a um aumento do fluxo sanguíneo, ao aumento da resistência ao fluxo ou a ambos. (8)

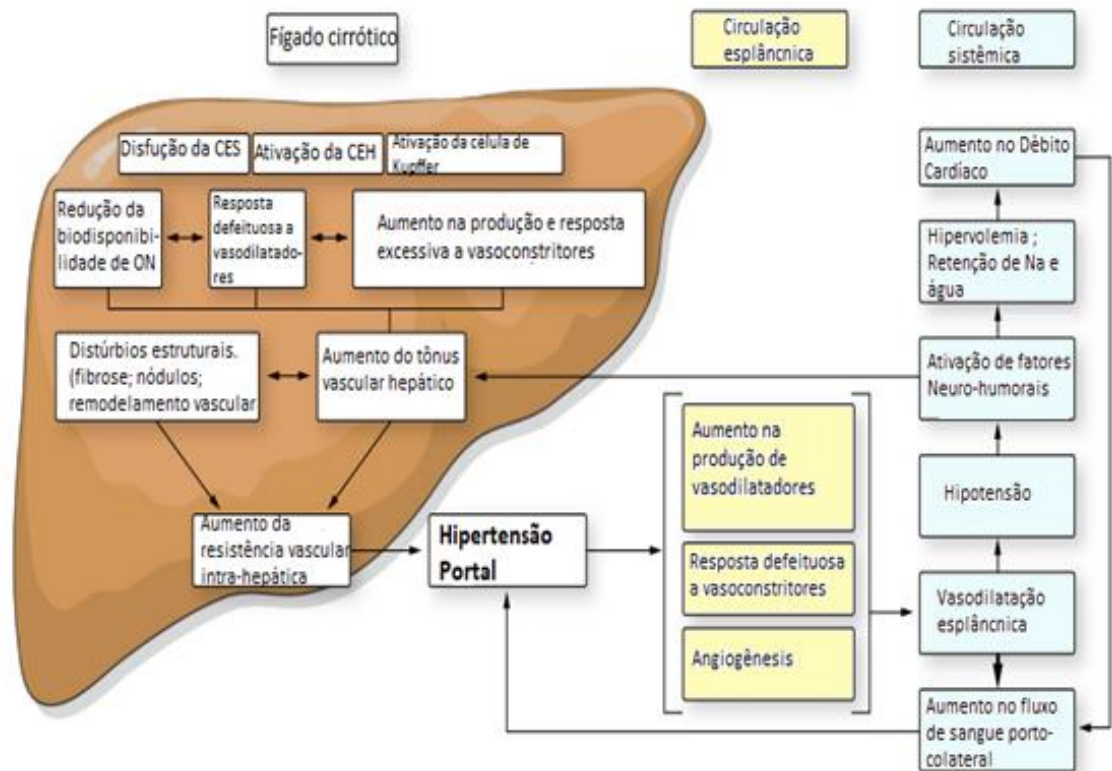
O gradiente de pressão normal entre o sistema porta e a veia cava inferior (HVPG) varia 1-5mmHg; para que ocorram manifestações clínicas da HP esse gradiente deve ser maior que 10mmHg e raramente ocorre a ruptura de VE e formação de ascite com valores menores que 12mmHg. (4)(8)

A causa primária da HP na cirrose é um aumento na resistência vascular intra-hepática que ocorre por dois motivos: grande mudança estrutural do órgão causada pela fibrose/cirrose e vasoconstrição intra-hepática.(4) Estima-se que a vasoconstrição intra-hepática seja responsável por até 25% do aumento pressórico. (9)

Durante a evolução da cirrose hepática as células endoteliais dos sinusóides hepáticos se tornam disfuncionais e assumem um fenótipo vasoconstritor, caracterizado por um aumento da produção de substâncias vasoconstritoras associado a uma redução na liberação de vasodilatadores. As células de Ito, que se encontram em contato com hepatócitos e com o epitélio sinusoidal, também se modificam com a progressão da doença hepática crônica, perdendo sua função primária e são modificadas em miofibroblastos que começam a expressar vários genes fibróticos e pró-inflamatórios. Como resultado ocorre constrição do sinusóides e alteração da matriz extracelular no espaço de Disse que é o espaço entre o epitélio sinusoidal e os hepatócitos. (8-11)

Em resposta a HP, inicia-se o desenvolvimento de vasos colaterais porto-sistêmicos através de angiogênese ou da abertura de vasos pré-existentes. Esse *shunt* porto-sistêmico deveria descomprimir o sistema porta e ocasionar um retorno a sua pressão habitual. Porém, o que acontece é a instalação de um estado hiperdinâmico, caracterizado por aumento do débito cardíaco, redução do tônus arterial esplâncnico e da resposta vascular esplâncnica a vasoconstritores. Com isso ocorre um aumento do fluxo sanguíneo portal e conseqüentemente piora da hipertensão porta como exemplificado na Figura 1. (9)

Figura 1 - Fisiopatologia da Hipertensão Porta



*CES: células epitéliais dos sinusóides hepáticos ; CEM: células estreladas // **Adaptado de:** Gracia-sancho J, Bosch J. *Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis.* *J Hepatol.* 2012;57(March):458–61. (11)

Classicamente a formação das VE e das VG era explicada como a abertura e dilatação de vasos pré-existent em sítios de conexão embrionária entre a circulação portal e sistêmica. Alguns desses vasos evoluiriam para veias varicosas devido as peculiaridades do sistema venoso esofágico. A escassez de tecido de suporte na luz esofágica associado à pressão negativa interna do esôfago durante a inspiração, favoreceriam a progressão da dilatação das varizes e o aumento do seu diâmetro. Porém essa visão foi contestada por Fernández *et al.* que mostraram em modelos murinos, que a formação dos vasos colaterais porto-sistêmicos era modulada por angiogênese ativa, conseguindo inclusive inibir a formação de novas colaterais e a regressão de colaterais já formados, com a inibição do fator de crescimento vascular endotelial, independente da pressão portal. (8)

O mecanismo da hemorragia varicosa segue a “teoria da explosão” que propõe que o sangramento ocorre devido a ruptura da fina parede da variz causado pelo crescimento da pressão interna para além do limite elástico do vaso. Pela lei de Laplace a tensão na parede da variz (Wt) é definida pela equação: (8)

$$Wt = (Pv - Po) \times r/t$$

Nessa equação, Pv é a pressão intravaricosa que é determinada pela pressão portal, Po é a pressão no lúmen do esôfago, r é o raio da variz e t é a espessura da parede do vaso. Essa visão explica os fatores prognósticos da ruptura das VES, já que a classificação de Child-Pugh C se correlaciona com aumento da pressão portal (Pv); as varizes de grosso calibre implicam em vasos com diâmetro maior (r); e os pontos vermelhos visualizados na endoscopia correspondem a áreas de menor espessura da parede do vaso (t). (8)

2.3 História natural das varizes de esôfago no paciente pediátrico cirrótico

Em adultos as VE estão presentes em cerca de 50% dos pacientes cirróticos e se desenvolvem com uma incidência de aproximadamente oito por cento ao ano. A hemorragia varicosa ocorre com uma incidência de 5-15% por ano, com mortalidade de até 20% em seis semanas, se constituindo uma urgência médica. (5,12)

Na população pediátrica, devido a ampla variedade do diagnóstico etiológico do distúrbio hepático, a história natural das VE ainda é cercada de questionamentos. Muitas desordens têm características fisiopatológicas e clínicas únicas, sendo de difícil extrapolação para toda a população, além disso, a maioria dos estudos são retrospectivos com intervenções não controladas. Por fim, as doenças hepáticas que cursam com hipertensão porta são relativamente raras, por isso estudos com número de pacientes clinicamente significativo são mais infrequentes. (4)

A atresia de vias biliares (AVB) é a maior causa de cirrose hepática na criança e o principal motivo de transplante hepático nessa faixa etária. Devido a sua prevalência e importância clínica já existem mais estudos sobre as consequências da HP nesses pacientes. Varizes esofagianas são encontradas em 75% dos pacientes antes dos dois anos e 20% apresentam hemorragia digestiva alta até 17 meses.(13) As VE apresentam tendência de progressão e sua regressão é rara.(14) Nos pacientes sem VE ao primeiro exame, cerca de 33% irão desenvolver variz com alto risco de sangramento em 10 anos.(15)

A presença de VE reflete a piora da HP e sua ruptura tem relação com prognóstico. O sangramento varicoso se associa a ausência de fluxo biliar após a cirurgia de Kasai e é mais comum entre os pacientes que apresentam bilirrubina maior que 4mg/dL três meses após o procedimento cirúrgico.(16) Em pacientes com um primeiro episódio de sangramento o risco

de morte ou transplante aumenta de forma significativa para aqueles com bilirrubina maior que 4mg/dL na ocasião do sangramento. O sangramento varicoso foi um indicador prognóstico de falência hepática, sendo que o risco de morte ou necessidade de transplante hepático varia de 30-50% em cinco anos.(17)

Outros indícios da relação entre HDA e prognóstico do paciente com AVB foram observados no acompanhamento multicêntrico do “*Childhood Liver Disease Reseach and Education Network*” que envolve centros dos Estados Unidos e Canadá. Em um estudo foram avaliadas 219 crianças com AVB com fígado nativo aos cinco anos, foi encontrado um índice de apenas nove por cento de hemorragia varicosa. (18) Na análise de 169 adolescentes e adultos jovens com fígado nativo, apenas 20% tinham apresentado um episódio de HDA, sendo que 56% apresentaram o primeiro sangramento após os seis anos de idade. (19)

Em um estudo monocêntrico no Japão, a hemorragia digestiva alta foi responsável por cerca de 20% dos transplantes hepáticos nos pacientes anictéricos após o procedimento de porto-enteroanastomose no período de 2001 a 2010. (20)

Apesar da possível morbidade, a mortalidade do primeiro episódio de HDA é bastante inferior à encontrada em adultos. Estudos em pacientes com AVB indicam uma mortalidade de zero a cinco por cento, uma possível explicação é que os pacientes pediátricos não apresentam as comorbidades comuns aos adultos cirróticos. (21,22,23) Em um estudo com pequeno número de pacientes, Wessel *et al.* avaliaram 18 crianças com AVB que tiveram um episódio de hemorragia varicosa. Não houve nenhum óbito ou condições ameaçadoras a vida, apesar de transfusão sanguínea ter sido necessária em cinco (28%) dos pacientes.(22)

Porém seu impacto não pode ser menosprezado, na Holanda, a hemorragia varicosa foi a responsável por nove por cento das mortes dos pacientes com AVB que não foram submetidos a transplante hepático no período de 1987 a 2008, sendo que de 1997 a 2008 foi responsável por 10,5% desses óbitos. (24)

No maior estudo sobre VE na população pediátrica, Duché *et al.* incluíram 1076 pacientes pediátricos cirróticos e 224 pacientes não cirróticos e analisaram as consequências da hemorragia digestiva varicosa e os fatores endoscópicos relacionados com o sangramento. Condições ameaçadoras a vida aconteceram em até 20% dos pacientes que sangram espontaneamente com uma mortalidade de 3,2% nos últimos 18 anos. (25)

De Moura *et al.* também avaliaram a morbidade da hemorragia varicosa em um estudo com 57 crianças, sendo 58% cirróticas. Morbidade significativa aconteceu em 57% dos pacientes, com destaque para ascite, infecções, complicações respiratórias e admissões em centro de terapia intensiva. Houve dois óbitos após a primeira hemorragia varicosa. (23)

Quando avaliadas outras causas de cirrose os estudos são mais escassos e com um número ainda menor de pacientes. No estudo de Gana *et al.* pode-se ver na Tabela 1 a alta prevalência de VE nos pacientes analisados, chegando a significativos 85% dos pacientes com colestase intrafamiliar progressiva, porém o número limitado de pacientes dificulta uma extrapolação. Não foram analisados os diferentes graus das VE nem a idade em que os pacientes foram submetidos a EDA.(26) Sokal *et al.* ao avaliar em 76 pacientes candidatos a transplante hepático, sendo 20 pacientes com cirrose por causas que não AVB, encontraram uma prevalência de VE de 70% e história de HDA em 29% dos pacientes. (27)

A Tabela 2 traz os achados de Duché *et al.* sobre a prevalência de VE consideradas de alto risco dependendo da etiologia da cirrose hepática. No estudo eram submetidos a EDA apenas pacientes que apresentavam sinais de HP e as mais altas prevalências foram encontradas nos pacientes com fibrose cística, colangite esclerosante primária e deficiência de alfa-1-antitripsina.

Tabela 1 – Prevalência de varizes esofagianas

| Etiologia da cirrose | Número de crianças submetidas a EDA | Número de crianças com VE (%) |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Colangite esclerosante | 9 | 5 (55) |
| PFIC | 7 | 6 (85) |
| Hepatite autoimune | 15 | 10 (66) |
| Outras | 30 | 17 (56) |

*EDA: Endoscopia digestiva alta ; PFIC: Colestase intrafamiliar progressiva // **Adaptado de:** Gana JC, Turner DAN, Vergani GM, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, et al. A Clinical Prediction Rule and Platelet Count Predict Esophageal Varices in Children. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2009–16. (26)

Nesses pacientes os fatores de risco relacionados com HDA também foram presença de manchas vermelhas, varizes de médio ou grosso calibre e varizes gástricas, com essas características presentes em 97% dos pacientes que sangraram e em oito por cento dos que não apresentaram hemorragia. (25)

Tabela 2 - Crianças com hipertensão porta que foram submetidas a EDA de acordo com a causa da cirrose e idade

| Etiologia da cirrose | Número de crianças submetidas a EDA | Média de idade em anos da primeira EDA | Número de crianças com VE de alto risco (%) | Média de idade do aparecimento de VE de alto risco |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|---|--|
| Deficiência de alfa-1-antitripsina | 31 | 3,7 | 10 (32) | 6,1 |
| Fibrose cística | 31 | 12,8 | 19 (61) | 13,3 |
| Colangite esclerosante | 44 | 9,1 | 19 (43) | 10 |
| Síndrome de Alagille | 56 | 4,3 | 4 (7) | 12,5 |
| PFIC 1 ou 2 | 40 | 3,6 | 1 (2) | 3 |
| PFIC 3 | 25 | 6,6 | 9 (36) | 10,1 |
| Hepatite autoimune | 46 | 11,3 | 3 (6) | 12 |
| Budd-Chiari | 11 | 7,5 | 3 (27) | 10,5 |

* VE: Variz de esôfago; PFIC: colestase intra-hepática familiar progressiva // **Adaptado de:** Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O, *et al.* Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol.* 2017;66(September 2016):320–7. (25)

Não se sabe ainda com qual velocidade ocorre a progressão do calibre das varizes ou seu rompimento. Celinska-Cedro *et al.* relataram o aumento de grau das varizes esofagianas em apenas seis meses de 15 crianças com cirrose por outras etiologias que não AVB.(28) Gonçalves *et al.* encontraram uma incidência de hemorragia varicosa de 42% em 50 pacientes acompanhados por 36 meses, sendo 30 pacientes com diagnóstico de cirrose por etiologias que não AVB. (29)

Pode-se que concluir que a ruptura das varizes esofagianas apesar de ser em crianças um fator prognóstico menos importante que em adultos, ela parece representar uma ameaça a vida e aumenta o risco de morbidades relacionadas à descompensação da doença hepática.

2.4 Diagnóstico

O padrão ouro para o diagnóstico das VE e VG é a endoscopia digestiva alta.(4) Há várias maneiras de quantificar e classificar as varizes, todas são subjetivas e examinador dependente. Um estudo avaliou a análise de fotografias de 100 exames por nove endoscopistas pediátricos e um hepatologista com experiência em hipertensão porta. Foi utilizado o teste de *Fleiss Kappa* para mensurar a concordância da análise. Obteve um resultado de 0,38 quando utilizadas duas classificações (fino calibre e grosso calibre) e de 0,34 com três classificações (fino, médio e grosso calibre), que significa uma concordância apenas razoável, e de 0,49 para avaliação de manchas vermelhas, uma concordância moderada. (30)

Uma das classificações mais utilizadas é a da Sociedade Japonesa de Hipertensão Porta, descrita no quadro 1, que classifica as varizes de acordo com sua localização, forma, cor, sinais vermelhos, sinais de sangramento e achados da mucosa.(31)

Quadro 1 – Regras gerais para registro de achados endoscópicos das varizes gastroesofágicas

| | |
|------------------------------|---|
| LOCALIZAÇÃO (L) | Ls: Terço superior Lm: Terço médio Li: Terço inferior Lg-c: Adjacente ao orifício da cárdia Lg-cf: Extensão do orifício da cárdia ao fundo gástrico |
| FORMA (F) | Lg-f: Isolado de fundo gástrico Lg-b: Isolada do corpo gástrico Lg-a: Isolada do antro F0: Sem aparência varicosa F1: Reta, varizes de fino calibre F2: Moderadamente aumentada, variz arredondada F3: Muito aumentada, variz nodular ou tumor-like |
| COR (C) | Cw: branca Cb: Azul Cw-Th: variz branca trombosada Cb-Th: variz azul trombosada |
| SINAIS VERMELHOS (RC) | RWM: “red whale” CRS: pontos vermelho cereja HCS: pontos hematocísticos Te: Telangiectasia |
| ACHADOS DA MUCOSA | E: Erosão UL: Úlcera S: Cicatriz |

Adaptado de: *Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2ND EDITION). Dig Endosc. 2010;22(1):1–9.(31)*

Para a avaliação das varizes gástricas, a classificação de Sarin *et al.* é muito utilizada, na qual as varizes gástricas são divididas em dois grupos: varizes gastroesofágicas e varizes gástricas isoladas. As varizes gastroesofágicas subdividem-se em dois grupos: GOV tipo 1: as varizes gástricas são continuação de varizes esofágicas e se estendem por 2 a 5 cm no estômago pela pequena curvatura; e GOV tipo 2: quando estendem-se para o fundo gástrico. As varizes gástricas isoladas dependendo da localização, subdividem-se em IGV tipo 1: varizes gástricas isoladas localizadas no fundo gástrico a poucos centímetros da cárdia; e IGV tipo 2: varizes gástricas isoladas que ocorrem em qualquer local do estômago.(32)

Outros métodos para o diagnóstico da VE ainda carecem de comprovação de equivalência para serem empregados na prática clínica. A avaliação ultrassonográfica da porção abdominal do esôfago apresentou uma concordância de 95% com a presença de varizes de médio ou grosso calibre à EDA em adultos. Um método promissor porém ainda faltam estudos para confirmar sua eficácia e reprodutividade.(33)

Apesar de estudos iniciais apresentarem uma sensibilidade menor que 70% com o uso de tomografias tóracoabdominais para detecção de VE em adultos, após a aprimoração da técnica com a modificação do contraste usado e da espessura dos cortes houve uma acurácia acima de 90% em estudos pequenos.(34,35)

Em estudo avaliando o resultado de tomografia computadorizada (TC) de 31 pacientes com AVB aguardando transplante, ao utilizar a análise do diâmetro da varizes paraesofágicas e gastroesofágicas, obteve-se uma acurácia acima de 90% para a detecção de varizes sangrantes. (36)

Apesar disso, a TC mantém as desvantagens de utilização de radiação ionizante, não permitir uma abordagem terapêutica da variz, ser um exame mais caro e não ser capaz de identificar os sinais vermelhos. Por isso continua não sendo um exame indicado de rotina na avaliação das varizes esofágicas na atualidade. (34)

2.5 Fatores não invasivos preditivos da presença de varizes

A endoscopia digestiva alta é um exame dispendioso, invasivo, demandando anestesia geral em casos pediátricos e com necessidade de uma infraestrutura hospitalar complexa, tal estrutura geralmente presente apenas em centros de atenção terciários. Devido a isso, é

necessária a descrição de fatores não invasivos da presença de VE nos pacientes com cirrose hepática.(37)

Existem vários escores que englobam características clínicas, laboratoriais e achados ultrassonográficos para predizer a presença de VE e evitar, com isso, a indicação de exames desnecessários. Utiliza-se o princípio de que quanto maior o comprometimento do fígado com fibrose, maior será a hipertensão porta e conseqüentemente maior a chance da presença de VE. (37)

Destaca-se os escores elaborados inicialmente na avaliação do paciente cirrótico por hepatite viral crônica. Os que possuem aplicação mais prática devido a simplicidade dos exames envolvidos e possível aplicação em pediatria são: o APRI que é a relação entre o valor da alanino aminotransferase (ALT) e a contagem de plaquetas; o AAR que é a relação entre a ALT e aspartato aminotransferase (AST); o *Lok* que analisa a contagem de plaquetas e sua associação com AST, ALT e a razão normalizada internacional (RNI); o *FibroIndex* que avalia a relação do AST com as plaquetas e gamaglutamiltransferase (GGT); o *Risk Score* que avalia a relação das plaquetas com a bilirrubina. (37,38)

Em 2015, Deng *et al.* publicaram uma metanálise que analisaram apenas escores que continham variáveis clínicas e laboratoriais, tentando excluir a necessidade de exames radiológicos. Os escores testados não apresentaram resultados animadores, o mais efetivo foi o de *Lok* com uma área sob a curva ROC de 0,7885, porém o *Risk Score* não foi avaliado. (38)

O consenso de Baveno VI orienta o rastreamento com EDA em pacientes adultos cirróticos com número de plaquetas inferior que 150.000/mm³ ou que apresentam à elastografia hepática um fígado com densidade maior que 20kPa.(5) Utilizando esses critérios, apenas cerca de 20% dos pacientes submetidos a EDA apresentam VE, o que significa a realização de 80 exames dispensáveis a cada 100. Possui alta sensibilidade, detectando mais de 95% dos pacientes com varizes de alto risco. (7,37,39)

A Cochrane publicou uma revisão sistemática em 2017 que comparava a contagem de plaquetas, tamanho do baço e a relação entre plaquetas e tamanho do baço como preditores da presença de VE em pacientes cirróticos adultos e pediátricos. Foram incluídos 67 estudos sobre pacientes adultos e quatro estudos da faixa etária pediátrica, e foi realizada uma análise para cada faixa etária. (40)

Em adultos o teste que obteve os melhores resultados foi a relação entre plaquetas e o tamanho do baço com uma sensibilidade de 0,93 e uma especificidade de 0,84 para detecção de VE e 0,85 e 0,66 para identificação das VARS. Se fosse utilizado como triagem evitaria a realização de quase 400 endoscopias digestivas a cada 1000 pacientes. (40)

Na população pediátrica os números são piores, sensibilidade de 0,74 e especificidade de 0,64 sendo superado como teste de triagem pela contagem de plaquetas que apresenta uma sensibilidade de 0,71 e especificidade de 0,83. Porém nessa análise foram incluídos pacientes sem cirrose, com outras causas de HP como obstrução extra-hepática da veia porta, o que pode interferir na sua interpretação. (40)

Em 2008, Fagundes *et al.* fizeram a primeira análise dos fatores preditivos de VE não invasivos em pacientes pediátricos. Nesse estudo foram analisadas apenas características clínicas e laboratoriais, foi encontrado que nos pacientes cirróticos, a hipoalbuminemia e a esplenomegalia são preditores da presença de VE. Desde então múltiplas tentativas foram feitas para encontrar um teste confiável, ainda sem o devido sucesso. (41)

Gana *et al.* em 2010 elaboraram o “*Clinical Prediction Rule*” (CPR) que envolve o valor das plaquetas, a albumina e o tamanho do baço. Obtiveram inicialmente um resultado animador que não foi reproduzível em estudos futuros. (42)

Em 2015 Davenport *et al.* elaboraram o “*Variceal Prediction Rule*” (VPR), envolvendo os valores de albumina e plaquetas. No estudo em questão foram analisadas apenas pacientes com AVB. Esse escore obteve resultados melhores que o CPR, APRI e avaliação do tamanho do baço, novamente sem o mesmo sucesso ao ser utilizado em outras coortes. (43)

A tentativa mais recente foi feita por Witters *et al.* com a elaboração do “*King’s Variceal Prediction Score*” (K-VaPS), que envolve o valor da albumina sérica e o tamanho do baço, ainda carece de comprovação de sua reprodutividade e aplicabilidade em outras populações para possível implementação na prática clínica. (44)

No Quadro 2 verifica-se os principais estudos avaliando os fatores preditivos não invasivos de VE em pacientes pediátricos. São estudos em sua maioria retrospectivos, com um número limitado de pacientes e etiologias distintas de doença hepática e em sua grande maioria os escores utilizados são extrapolados de estudos em adultos. Atualmente, plaquetopenia e a esplenomegalia aparentam ser os melhores preditores da presença de VE, devido a sua facilidade de realização e sensibilidade e especificidade razoáveis. Porém, ainda são necessários

mais estudos para se definir exatamente quais critérios deveriam ser utilizados para a definição da necessidade de EDA em pacientes pediátricos cirróticos. (26, 41-51)

2.6 Profilaxia primária

A profilaxia primária da hemorragia digestiva alta no paciente cirrótico é a abordagem da variz esofagogástrica por via farmacológica ou endoscópica antes que ocorra sua ruptura. Em adultos, seu uso, benefício e indicações já são bem estabelecidos.(5)

Os beta bloqueadores não seletivos (BBNS) reduzem o risco de sangramento por induzir uma vasoconstrição esplâncnica associada a redução do débito cardíaco. Para se obter um efeito benéfico teria que haver uma queda de 20% no HVPG que seria concordante com uma redução de 25% na frequência cardíaca. (1,7,12)

A terapia endoscópica pode ser realizada de duas formas, escleroterapia e ligadura elástica. A escleroterapia consiste na injeção de substância esclerosante perivascular ou intravascular para causar a obliteração do vaso e a ligadura elástica que envolve a interrupção do fluxo sanguíneo varicoso através da aplicação de anéis elásticos na porção distal do vaso, ocasionando sua isquemia e obliteração. Devido ao alto índice de complicações da escleroterapia, hoje está indicada apenas nos casos em que não é possível realizar a ligadura elástica. (1,7,12)

Em adultos é indicado o uso de BBNS para os pacientes com VE de fino calibre com manchas vermelhas ou classificação de Child-Pugh classe C e para VE de médio ou grosso calibre podem ser utilizados a ligadura elástica por via endoscópica (LEVE), escleroterapia ou o uso do BBNS dependendo da experiência do serviço, sem evidências de resultados diferentes. (5)

No paciente pediátrico cirrótico o papel da profilaxia primária ainda é controverso. No Baveno VI, Shneider *et al.* (7) listaram os motivos pelo qual não era possível fazer uma recomendação sobre esse tópico: 1) existem poucos estudos prospectivos com as consequências do sangramento varicoso; 2) dados limitados sobre quais varizes tem mais risco de sangramento 3) o uso do transplante de fígado como terapia definitiva para a doença hepática crônica; 4) a melhora do manejo da hemorragia digestiva aguda; 5) o pouco conhecimento sobre a segurança, as limitações e a eficácia da LEVE e do uso do BBNS em pediatria.

Com as novas publicações científicas desde 2016, acredita-se que as respostas a esses questionamentos estão mais próximas. Apesar de não ter sido um estudo prospectivo, Duché *et*

al. analisaram o histórico de mais de 1300 crianças com hipertensão porta e mostraram que um evento ameaçador a vida pode acontecer em até 20% dos pacientes que sangram, devendo ser um acontecimento, se possível, evitado. (25) Estudos menores mostram o grande impacto da HDA nos pacientes com AVB, tanto em sobrevida com fígado nativo quanto em mortalidade. (13,17,20) Morbidade significativa pode acontecer em até 57% dos pacientes e o risco de morte ou transplante hepático aumentar em até 12 vezes variando de acordo o valor de bilirrubina no momento do sangramento, sendo maior o risco quanto maior a bilirrubina. (17,23)

Há crescente evidência a favor de que as varizes que apresentam maior risco de sangramento são as de grosso calibre, as de médio calibre com manchas vermelhas e as associadas a varizes gástricas ou as VG isoladas. Na coorte de Duché *et al.*, esses sinais ocorreram em 96% dos pacientes que apresentaram HDA e em apenas em 13% dos que não sangraram.(25) Esses achados são concordantes com estudos realizados exclusivamente em pacientes com AVB e em trabalhos com número mais limitado de pacientes. (14,21,23) Duché *et al.* em um estudo avaliando os primeiros anos de vida dos pacientes com AVB encontraram a presença de VG e manchas vermelhas como fatores independentes relacionados à HDA. (14) No trabalho de Wanty *et al.* 90% dos pacientes com sangramento varicoso apresentava VE de grosso calibre enquanto apenas 10% dos pacientes sem HDA apresentavam variz com essa característica. (21) Na coorte de De Moura *et al.* 87% dos pacientes com HDA apresentavam VE de médio ou grosso. (23)

A experiência do HC-UFMG é condizente com esses achados. Na análise de 103 pacientes cirróticos com 34 casos de HDA, foi observado que a presença de manchas vermelhas e varizes gástricas foram fatores de risco para sangramento independente da etiologia. Excluindo-se AVB, a presença de VE de médio ou grosso calibre também foi fator de risco significativo para o sangramento. (52)

Sobre a segurança e eficácia da LEVE, devido à sua ampla utilização na profilaxia secundária, existe dados robustos que mostram ser um tratamento eficiente e com poucos efeitos colaterais. A escleroterapia apresenta uma taxa de complicações mais frequentes, como perfuração esofágica, mediastinite, pneumotórax e óbito, sendo reservado para casos em que a LEVE não é possível. Tal situação acontece habitualmente por falta de equipamento adequado para a faixa etária pediátrica. (7,25,53)

Quadro 2 – Sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC dos diferentes testes diagnósticos para varizes de esôfago no paciente pediátrico cirrótico com hipertensão porta (Continua)

| Estudo | Número de pacientes | Etiologia da Cirrose | Teste utilizado (ponto de corte) | Sensibilidade, % (95% CI) | Especificidade, % (95% CI) | AUC (95% IC) |
|---------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| Fagundes et al. 2008 | 85 | Múltiplas | Esplenomegalia | 97,7 (86-99,9) | 26,8 (14,8-43) | |
| | | | Albumina<3,5mg/dL | 47,7 (32,7-63) | 82,9 (67,4-92) | |
| Chang et al. 2009 | 49 | AVB | Elastografia hepática (>9,7kPa) | 97 | 80 | 0,88 |
| Gana et al. 2010 | 46 | Múltiplas | CPR (<116) | 81 | 91 | 0,93 |
| Colecchia et al. 2011 | 31 | AVB | Elastografia hepática (>10,6kPa) | 87 | 87,5 | 0,92 |
| | | | APRI (>0,94) | 86 | 81 | 0,88 |
| Gana et al. 2011 | 98 | Múltiplas | Plaquetas/SSAZ (<24) | 83 | 53 | 0,84 |
| | | | CPR (<116) | 81 | 73 | 0,80 |
| | | | Plaqueta(<115.000/mm ³) | 81 | 70 | 0,79 |
| Chongsrisawat et al. 2011 | 73 | AVB | Esplenomegalia | 92 | 85 | |
| | | | APRI (>1,92) | 84 | 83 | 0,87 (0,78-0,96) |
| | | | Elastografia hepática (>12,7kPa) | 84 | 77 | 0,89 (0,80-0,96) |
| Adami et al. 2013 | 98 | Múltiplas | Plaquetas (<115.000/mm ³) | 67,6 (55,3-77,9) | 81,3 (62,9-91,2) | 0,82 (0,73-0,91) |
| | | | CPR (<114) | 75 (62,3-84,6) | 79,2 (57,3-92) | 0,77 (0,65-0,89) |
| | | | APRI (>1,4) | 63,4 (51,0-74,2) | 65,6 (46,7-80,8) | 0,77 (0,66-0,88) |
| | | | Risk score (>-1,2) | 80,3 (67,2-89,3) | 70,9 (51,7-85,1) | 0,77 (0,66-0,88) |
| | | | Plaquetas /SSAZ (<24) | 68,8 (55,8-79,4) | 79,2 (57,3-92) | 0,78 (0,67-0,89) |

(Continuação)

| Estudo | Número de pacientes | Etiologia da Cirrose | Teste utilizado | Sensibilidade, % (95% CI) | Especificidade, % (95% CI) | AUC (95% IC) |
|-------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------|
| Isted <i>et al.</i> 2015 γ | 195 | AVB | CPR (<ou=114) | 70 (51-84) | 64 (53-73) | 0,74 (0,65-0,83) |
| | | | APRI (>ou=1,64) | 70 (51-84) | 63 (53-73) | 0,72(0,62-0,82) |
| | | | VPR (<ou=7,2) | 86 (67-95) | 71 (61-79) | 0,75 (0,66-0,84) |
| Voutilainen <i>et al.</i> 2016 | 64 | Múltiplas | APRI (>0,6) | 100 | 65 | 0,83 (0,73-0,93) |
| | | | Elastografia hepática (>8,8kPa) | 93 | 66 | 0,818 (0,70-0,93) |
| | | | SSAZ (>7,3) | 85 | 72 | 0,795 (0,68-0,9) |
| | | | P/SSAZ (>27) | 77 | 73 | 0,76 (0,61-,90) |
| Tomita <i>et al.</i> 2016 | 16 | AVB | APRI (>ou= 4,87) | 66,7 (9,4-99,2) | 100 (75,3-100) | 0,79 (0,45-1,00) |
| | | | CPR (<ou=106) | 66,7 (29,2-100) | 84,6 (54,6-98,1) | 0,76 (0,48-1,00) |
| | | | VPR (<ou=7,16) | 100 (29,2-100) | 76,9 (46,2- 95) | 0,85 (0,66- 1,00) |
| Witters <i>et al.</i> 2017 γ | 124 | Múltiplas | CPR (<ou=104) | 76,3 | 59,1 | 0,73 (0,63-0,83) |
| | | | APRI (>ou=1,603) | 60,3 | 55,6 | 0,61 (0,51-0,72) |
| | | | VPR (<ou=3,63) | 80 | 59 | 0,72 (0,63-0,81) |
| | | | K-VaPS (<ou=76) | 71,8 | 72,7 | 0,77 (0,68-0,87) |
| Sutton <i>et al.</i> 2018 γ | 52 | Múltiplas | CPR (<ou=106,3) | 55 | 74 | 0,65 (0,49-0,82) |
| | | | KVaPS (<ou=74,5) | 55 | 61 | 0,58 (0,41-0,75) |
| | | | Elastografia hepática (>26,2kPa) | 64 | 87 | 0,69 (0,53-0,86) |
| | | | Elastografia esplênica (>38kPa) | 77 | 87 | 0,82 (0,69-0,96) |

*AUC: área sob a curva; CPR: *Clinical Prediction Rule*; APRI: razão entre aspartato aminotransferase e plaquetas; SSAZ: z escore do tamanho do baço; VPR: *Variceal Prediction Rule*; K-VaPS: *Kings Variceal Prediction Score*; γ : estudos que consideraram apenas a presença de varizes com alto risco de sangramento (varizes esofágicas de grosso calibre, varizes esofágicas de médio calibre com mancha vermelha, varizes gástricas independente de varizes esofagianas.)

Os estudos do efeito sobre os BBNS em pediatria são escassos e em sua maioria retrospectivos com pequeno número de pacientes. Como obstáculo aparecem a alta variabilidade da dose necessária para se obter o efeito terapêutico (0,6 – 8mg/Kg/dia) e o alto índice de efeitos colaterais: a exacerbação de asma, e o efeito deletério do bloqueio da resposta cardiovascular na criança durante o episódio de hemorragia digestiva aguda. Por esses motivos permanece a orientação da sua realização apenas em ensaios clínicos controlados visando avaliar seus efeitos. (4,7,12,54)

A experiência do HC-UFMG foi publicada por Pimenta *et al.* em 2016. Analisou-se 26 crianças em profilaxia primária, sendo que o propranolol foi utilizado em 17 pacientes na dose variando de 1mg/Kg/dia a 3,1 mg/Kg/dia. O BBNS teve que ser suspenso em sete pacientes (41,2%) devido a efeitos colaterais ou ausência de efeito satisfatório. Observou-se seis episódios de HDA, todos aconteceram no grupo em uso de BBNS. Nove pacientes fizeram a profilaxia primária com ligadura elástica, sem sangramento no tempo médio de seguimento de quase dois anos. (54)

Estudo epidemiológico com 28 centros de gastroenterologia pediátrica, incluindo centros da França, Canadá, Bélgica e Suíça, mostrou que aproximadamente 75% fazem EDA de rastreio para VE em pacientes com cirrose hepática de qualquer etiologia e 85% para pacientes com AVB. Todos os centros ouvidos indicam o início da profilaxia primária para pacientes com AVB e varizes esofágicas de alto risco (médio calibre com manchas vermelhas e grosso calibre) e 90% deles a indica para varizes de alto risco independente da etiologia. O método de escolha para a profilaxia é a ligadura elástica. Apenas 20% dos centros utilizam profilaxia primária medicamentosa com betabloqueador não seletivo e a utilizam principalmente para as varizes gástricas. (55)

Esse manejo é concordante com ensaio epidemiológico conduzido por Gana *et al.* no Chile, onde 94% dos gastroenterologistas pediátricos que responderam à pesquisa indicam EDA de rastreio para pacientes cirróticos com evidencia de hipertensão portal, 80% indicam profilaxia primária e 70% dos médicos repetem o exame de forma anual nos pacientes sem VE.(56)

Diante das atuais publicações, é plausível o início da profilaxia primária por via endoscópica com LEVE para aqueles que apresentem varizes esofágicas de médio calibre com manchas vermelhas ou varizes de grosso calibre.

2.7 Rastreio e seguimento endoscópico das varizes esofageanas

Em adultos devido à alta taxa de mortalidade decorrente dos episódios de hemorragia, a recomendação atual é pesquisar a presença de varizes por meio de EDA em todo adulto com cirrose e contagem de plaquetas inferior que $150.000/\text{mm}^3$ e/ou elastografia hepática mostrando rigidez hepática $>20\text{kPa}$ à época do diagnóstico ou no momento em que apresentarem um destes critérios durante o acompanhamento. Com esses cuidados estima-se que não seriam rastreados menos de 5% dos pacientes com varizes clinicamente significativas. (5)

Pacientes nos quais não foram visualizadas varizes, a EDA é repetida em intervalos de dois a três anos dependendo se o fator de injúria hepática foi removido ou não; nos pacientes com varizes esofágicas de fino calibre, a EDA é repetida a cada um ou dois anos de acordo com continuidade ou não da injúria hepática. Nos pacientes com varizes de grosso e médio calibre sem história anterior de hemorragia deve ser iniciada a profilaxia do primeiro sangramento. (5)

Em crianças ainda não existe uma recomendação sobre o rastreio e seguimento endoscópico das varizes. Seguindo o princípio para rastreio utilizado em adultos, os parâmetros utilizados deveriam possibilitar identificar pelo menos 95% dos pacientes com varizes clinicamente significativas com o menor número de exames negativos possível. Infelizmente isso ainda não é possível com os testes e escores atuais.

Apesar disso, o trabalho de Malet *et al.* mostrou que em torno de 75% dos centros de gastroenterologia pediátrica avaliados realizam EDA de rastreio no paciente cirrótico com sinal de hipertensão porta (esplenomegalia e/ou plaquetopenia) e todos os centros realizam o rastreio em pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta. (55)

Para se programar a periodicidade das endoscopias digestivas, deve-se conhecer a progressão das VE na população pediátrica. Poucos são os estudos focados nesse tópico tornando-se impossível a realização de recomendação no momento.(7)

Duché *et al.* mostraram uma taxa de progressão das VE de 57% em pacientes com AVB num intervalo de 51 meses. O mesmo grupo mostrou que em 10 anos ocorre o aparecimento de variz com alto risco de sangramento (variz esofagiana de grosso calibre, variz esofagiana de médio calibre com mancha vermelha e variz gástrica) em mais de 30% dos pacientes que não apresentavam essas características na primeira EDA. (14,15)

A maioria dos estudos publicados tem como desfecho o episódio de sangramento digestivo nos pacientes com AVB. Não existe até o momento a avaliação da progressão das

varizes nas outras etiologias de cirrose hepática da população pediátrica, tornando impossível a definição da periodicidade do seguimento endoscópico. (7)

Mesmo com a ausência de evidências científicas, a maioria dos gastroenterologistas pediátricos indica o rastreo endoscópico no surgimento dos sinais de hipertensão porta. (55,56) Porém esse ainda é um tópico cercado de dúvidas e questionamentos, sem uma recomendação clara de quando iniciar o rastreo endoscópico e qual periodicidade do seguimento.

2.8 Abordagem do sangramento varicoso agudo

A hemorragia digestiva alta pelo rompimento das varizes esofagogástricas é a complicação mais grave da hipertensão porta. É uma emergência médica e deve, sempre que possível, ser manejada em hospitais que possuam equipe multidisciplinar, composta por gastroenterologista pediátrico, equipe de endoscopia com experiência no manejo da hemorragia varicosa, pediatra e cirurgião, além de infraestrutura que permita o adequado atendimento ao paciente. (3,4,6)

O atendimento inicial deve-se focar na estabilização do doente. Taquicardia e hipotensão podem ser utilizados na avaliação da perda sanguínea. Inicialmente a reposição de volume pode ser feita com cristalóide e depois, se necessário, com concentrado de hemácias. Essa reposição deve ser feita com parcimônia para evitar um aumento grande no volume intravascular com aumento consequente da pressão portal. Deve-se ter como objetivo um nível de hemoglobina entre 7-8g/dL. (4,6)

A passagem de sonda nasogástrica é um procedimento seguro e pode ser essencial para o manejo da hemorragia. Permite a quantificação da perda sanguínea e a remoção do sangue, uma fonte de proteína que pode precipitar encefalopatia hepática. A presença de sangue no estômago também estimula o fluxo sanguíneo esplâncnico o que pode piorar a hipertensão porta. (1,3,4)

Não existem evidências na literatura que permitam uma recomendação clara sobre a condução da coagulopatia e trombocitopenia nesses casos. Porém, sabe-se que a atividade de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativado não são indicadores confiáveis do estado de coagulação do paciente cirrótico. A coagulopatia pode ser corrigida com transfusão de plasma e a deficiência de vitamina K, que deve ser lembrada principalmente nos casos de doença colestática e deve ser prontamente reparada. (6,57)

O paciente cirrótico, devido a altos níveis de fator de von Willebrand e a baixas concentrações de ADMTS13, uma protease que limita a função do fator de von Willebrand, sofre menos os efeitos da plaquetopenia. Sabe-se que níveis de até 60.000 plaquetas por mm^3 são bem tolerados e a taxa de formação de fibrina desses pacientes se equivale ao limite inferior da normalidade da população hígida. No consenso de Baveno V, sugere-se que a administração de plaquetas seja reservada para casos de trombocitopenia grave, por exemplo, menor que 20.000/ mm^3 . (4,57)

O tratamento homeostático do sangramento começa já à admissão com o início de droga vasoativa, podendo ser utilizado a vasopressina, somatostatina ou seus análogos. Devido ao baixo índice de efeitos colaterais e boa eficácia clínica o medicamento de escolha é o octreotida, um análogo da somatostatina que atua através da vasoconstricção dos vasos esplâncnicos, reduzindo a hipertensão porta. Pode ser iniciado com um *bolus* lento de 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ e mantido a 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hora}$. A terlipressina, um análogo da vasopressina, ainda não teve sua segurança ou eficácia comprovada em pediatria, sendo seu uso ainda reservado a centros de pesquisa. (1,3,4)

A antibioticoprofilaxia já se provou benéfica em adultos e é indicada na admissão para todos os pacientes cirróticos com hemorragia digestiva varicosa. O medicamento de escolha deve ser guiado por características individuais e de cada centro. Habitualmente as quinolonas são a medicação de primeira escolha. A Ceftriaxona na dose de 1g por dia em adultos deve ser reservada para os casos de cirrose com classificação Child-Pugh C, centros com alta resistência a quinolonas e em pacientes com uso de prévio de quinolonas. (5)

Em pediatria ainda não foi possível uma recomendação clara pelo consenso de Baveno, porém, entre as diferentes revisões sobre o tema, é indicado que a antibioticoprofilaxia deve ser instituída e que o antibiótico de escolha deve ter uma boa cobertura contra bactérias Gram negativas. (1,3,4,6)

Não há evidências na literatura que deem suporte para a profilaxia de encefalopatia hepática no manejo agudo da hemorragia varicosa em pediatria. (6)

Após a estabilização do doente, a EDA deve ser realizada o mais breve possível de preferência nas primeiras 12 horas após o sangramento. As VE devem ser abordadas através da ligadura elástica. Nos casos em que a LEVE não seja possível, pode-se utilizar a escleroterapia. Para VG uma abordagem possível é a obliteração com cianocrilato. (4,5,6)

A hemostasia emergencial mecânica com o tubo de Sengstaken-Blakemore fica reservada para os casos de hemorragia persistente e grave, devendo ser utilizada apenas em pacientes em centros de terapia intensiva. Ele pode ser mantido por no máximo 24 horas. É composto de pelo menos dois balões, o dispositivo é passado até o estômago sendo o primeiro balão insuflado para em seguida fazer o mesmo com a porção intra-esofágica a pressões de 60-70mmHg. Essa terapia é eficaz no controle do sangramento agudo, porém é associada a alto índice de complicações e uma taxa de ressangramento de até 60%. Devido ao grande desconforto que causa, os pacientes pediátricos necessitam de intensa sedação para tolerar o dispositivo, acarretando necessidade de suporte ventilatório invasivo. (3,4,6)

Sangramento persistente apesar do tratamento farmacológico e endoscópico deve ser abordado com a instalação de um *shunt* porto-sistêmico intra-hepático transjugular. Em adultos sugere-se que ele seja feito nas primeiras 72 horas de sangramento contínuo e idealmente nas primeiras 24 horas. Em pediatria o momento ideal da realização do *shunt* ainda não é definido. (3,4)

A experiência pediátrica com esse procedimento ainda é limitada, porém há relatos da implantação do cateter em lactentes de até 5,5 Kg. Em acompanhamento de nove crianças por 20 meses após a instalação do *shunt*, apenas uma apresentava complicação, tinha letargia progressiva. A taxa de sucesso da cirurgia foi de 100% com nenhum óbito no período. (4,58,59)

2.9 Conclusão

Ainda existem muitas questões envolvendo as varizes esofageanas e gástricas nos pacientes pediátricos cirróticos. Desde a publicação do Baveno VI há crescente evidência que o sangramento varicoso apesar de baixa mortalidade apresenta uma morbidade significativa. Apesar de não existirem recomendações claras sobre rastreamento e acompanhamento dos pacientes, parece haver um acordo tácito entre os gastroenterologistas pediátricos para realizar EDA's nos pacientes pediátricos cirróticos com sinais de hipertensão portal e implementação de profilaxia primária nos casos com VE de alto risco. Sobre a conduta frente ao sangramento agudo, não foi feita nenhuma alteração desde o Baveno V sendo uma área ainda pouco estudada e com condutas predominantemente extrapolada de estudos em pacientes adultos.

Referências Bibliográficas

1. Grammatikopoulos T, Mckiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. *Arch Dis childhood*. 2018;103(2):186–91.
2. Franchis R De, Dell’Era A. Invasive and Noninvasive Methods to Diagnose Portal Hypertension and Esophageal Varices. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):293–302.
3. Chiou FK, Abdel-Hady M. Portal hypertension in children. Fourth. Vol. 27, *Paediatrics and Child Health*. Cambridge; 2017. p. 540–5.
4. Shneider, BL. Portal Hypertension. In: Sulchy FJ, Sokol RJ, Baliestreri WF. *Liver Disease In Children*. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 68-87.
5. Franchis R De. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743–52.
6. Shneider BL, Bosch J, De Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, et al. 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. In: *Pediatric Transplantation*. 2012. p. 426–37.
7. Shneider BL, de Goyet J de V, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding in Children and the Role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*. 2016;63(4):1368–80.
8. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension : How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol*. 2015;62(1):S121–30.
9. Iwakiri Y. Pathophysiology of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):281–91.
10. Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, Garcia-Pagan JC, Fallon MB, Shah VH, et al. Inflammation and portal hypertension – The undiscovered country. *J Hepatol*. 2014;61(1):155–63.
11. García-Pagán J-C, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):458–61.
12. Bozic MA, Puri K, Molleston JP. Screening and Prophylaxis for Varices in Children with Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(7).
13. Van Heurn LWE, Saing H, Tam PKH. Portoenterostomy for Biliary Atresia: Long-Term Survival and Prognosis after Esophageal Variceal Bleeding. *J Pediatr Surg*. 2004;39(1):6–9.
14. Duché M, Ducot B, Tournay E, Fabre M, Cohen J, Jacquemin E, et al. Prognostic Value of Endoscopy in Children With Biliary Atresia at Risk for Early Development of Varices and Bleeding. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1952–60.
15. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Jacquemin E, Bernard O. Progression to High-Risk Gastroesophageal Varices in Children With Biliary Atresia With Low-Risk Signs at First

- Endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(5):664–8.
16. Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, Lauronen J, Jalanko H, Rintala R, et al. Endoscopic Surveillance and Primary Prophylaxis Sclerotherapy of Esophageal Varices in Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(5):574–9.
 17. Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr.* 2001;139(2):291–6.
 18. Ng VL, Haber BH, Magee JC, Miethke A, Murray KF, Michail S, et al. Medical Status of 219 children with biliary atresia surviving long-term with their native livers: Results from a North American multicenter consortium. *J Pediatr.* 2014;165(3):539–546.e2.
 19. Shneider BL, Abel B, Haber B, Karpen SJ, Magee JC, Romero R, et al. Cross-sectional Multi-center Analysis of Portal Hypertension in 163 Children and Young Adults with Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(5):567–73.
 20. Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, et al. Indication of liver transplantation for jaundice-free biliary atresia with portal hypertension. *Ann Transplant.* 2011;16(4):7–11.
 21. 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;56(5):537–43.
 22. van Wessel DB, Witt M, Bax N, Verkade HJ, Scheenstra R, de Kleine RH, et al. Variceal Bleeds in Patients with Biliary Atresia. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(05):439–44.
 23. De Moura MC, Chen S, Kamath BM, Ng VL, Ling SC. Acute Variceal Bleeding Causes Significant Morbidity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):371–6.
 24. De Vries W, De Langen ZJ, Aronson DC, Hulscher JBF, Peeters PMJG, Jansen-Kalma P, et al. Mortality of biliary atresia in children not undergoing liver transplantation in the Netherlands. *Pediatr Transplant.* 2011;15(2):176–83.
 25. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices , primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol.* 2017;66(2):320–7.
 26. Gana JC, Turner D, Vergani GM, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, et al. A Clinical Prediction Rule and Platelet Count Predict Esophageal Varices in Children. *Gastroenterology.* 2011;141(6):2009–16.
 27. Sokal EM, Van Hoorebeeck N, Van Obbergh L, Otte JB, Buts JP. Upper gastro-intestinal tract bleeding in cirrhotic children candidates for liver transplantation. *Eur J Pediatr.* 1992;151(5):326–8.
 28. Celińska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: Preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg.* 2003;38(7):1008–11.
 29. Gonçalves MEP, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic Sclerotherapy in Children With Esophageal Varices: Long-Term Results of a Controlled Prospective Randomized Trial. *J Pediatr Surg.* 2000;35(3):401–5.

30. D'Antiga L, Betalli P, De Angelis P, Davenport M, Di Giorgio A, McKiernan PJ, et al. Interobserver agreement on endoscopic classification of oesophageal varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(2):176–81.
31. Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2ND EDITION). *Dig Endosc.* 2010;22(1):1–9.
32. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R, Choudhury A. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. *J Res Med Sci.* 2015;20(12):1200–7.
33. Mohammad Ali AER, Mahfouz H, Afifi M, Nafady M, Fathy AEW, El Azeem KA, et al. Detection of risky esophageal varices by two-dimensional ultrasound: When to perform endoscopy. *Am J Med Sci.* 2014;347(1):28–33.
34. Dessouky BAM, Abdel Aal ESM. Multidetector CT oesophagography: An alternative screening method for endoscopic diagnosis of oesophageal varices and bleeding risk. *Arab J Gastroenterol.* 2013;14(3):99–108.
35. Cansu A, Ahmetoglu A, Kul S, Yukunc G, Fidan S, Arslan M, et al. Diagnostic performance of using effervescent powder for detection and grading of esophageal varices by multi-detector computed tomography. *Eur J Radiol.* 2014;83(3):497–502.
36. Yang CT, Chen HL, Ho MC, Shinn-Fornng Peng S. Computed tomography indices and criteria for the prediction of esophageal variceal bleeding in survivors of biliary atresia awaiting liver transplantation. *Asian J Surg.* 2011;34(4):168–74.
37. Pateu E, Oberti F, Calès P. The noninvasive diagnosis of esophageal varices and its application in clinical practice. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(1):6–16.
38. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1795.
39. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol.* 2016;65(5):899–905.
40. Colli A, Gana J, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling S, et al. Platelet count, spleen length and platelet count-to-spleen length ratio for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(4):e22.
41. Fagundes EDT, Ferreira AR, Roquete MLV, Penna FJ, Goulart EMA, Filho PPF, et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(2):178–83.
42. 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(2):188–93.
43. Isted A, Grammatikopoulos T, Davenport M. Prediction of esophageal varices in biliary atresia: Derivation of the “varices prediction rule”, a novel noninvasive predictor. *J Pediatr Surg.* 2015;50(10):1734–8.

44. Witters P, Hughes D, Karthikeyan P, Ramakrishna S, Davenport M, Dhawan A, et al. King's variceal prediction score: A novel noninvasive marker of portal hypertension in pediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):518–23.
45. Chang HK, Park YJ, Koh H, Kim SM, Chung KS, Oh JT, et al. Hepatic fibrosis scan for liver stiffness score measurement: A useful preendoscopic screening test for the detection of varices in postoperative patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):323–8.
46. Voutilainen S, Kivisaari R, Lohi J, Jalanko H, Pakarinen MP. A prospective comparison of noninvasive methods in the assessment of liver fibrosis and esophageal varices in pediatric chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(8):658–63.
47. Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, et al. Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study. *Pediatr Radiol.* 2016;46(10):1409–17.
48. Sutton H, Fitzpatrick E, Davenport M, Burford C, Alexander E, Dhawan A, et al. Transient Elastography Measurements of Spleen Stiffness as a Predictor of Clinically Significant Varices in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(4):446–51.
49. Colecchia A, Di Biase AR, Scaioli E, Predieri B, Iughetti L, Reggiani MLB, et al. Non-invasive methods can predict oesophageal varices in patients with biliary atresia after a Kasai procedure. *Dig Liver Dis.* 2011;43(8):659–63.
50. Chongsrisawat V, Vejapipat P, Siripon N, Poovorawan Y. Transient elastography for predicting esophageal/gastric varices in children with biliary atresia. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(41):1–5.
51. Adami MR, Ferreira CT, Kieling CO, Hirakata V, Vieira SMG. Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2013;19(13):2053–9.
52. Pimenta JR, Ferreira AR, Fagundes EDT, Queiroz TCN, Baptista RAN, De Araújo Moreira EG, et al. Factors Associated with Bleeding Secondary to Rupture of Esophageal Varices in Children and Adolescents with Cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):e44–8.
53. Galand J, Ley D, Coopman S, Michaud L, Guimber D, Turck D, et al. Primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children by ligation is safe and as efficient as secondary prophylaxis. *J Hepatol.* 2018;68(3):600–1.
54. Pimenta JR, Ferreira AR, Bittencourt PFS, Resende CB de, Fagundes EDT, Silva IML da. Evaluation of Primary Prophylaxis With Propranolol and Elastic Band Ligation in Variceal Bleeding in Cirrhotic Children and Adolescents. *Arq Gastroenterol.* 2016;53(4):257–61.
55. Jeanniard-Malet O, Duché M, Fabre A. Survey on clinical practice of primary prophylaxis in portal hypertension in children. Vol. 64, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2017. p. 524–7.
56. Verdaguer S, Gana JC. Management of pediatric patients with esophageal varices. *Rev Med Chil.* 2016;144(7):879–85.
57. Tripodi A, Mannucci M. The Coagulopathy of Liver Disease. *N Engl J Med.* 2011;365(2):147–56.

58. Vo NJ, Shivariam G, Andrews RT, Vaidya S, Healey PJ, Horslen SP. Midterm follow-up of transjugular intrahepatic portosystemic shunts using polytetrafluoroethylene endografts in children. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(7):919–24.
59. Tabriz DM, Lazarowicz MP, Beasley GL, Toskich BB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in a 5.5-kg infant with refractory variceal hemorrhage: Case report and review of the literature. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(1):145–8.

OBJETIVOS

- Avaliar a incidência de VARS e progressão das varizes esofagianas de fino calibre nos pacientes pediátricos cirróticos acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.
- Descrever os fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos relacionados à progressão das varizes esofagianas e incidência das VARS.
- Determinar os fatores preditivos da presença de VE e de VARS.
- Determinar a prevalência de varizes esofagianas no primeiro exame endoscópico em pacientes pediátricos cirróticos acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.
- Avaliar a segurança do protocolo instituído atualmente no serviço.
- Descrever a incidência de HDA durante o seguimento do grupo.

MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal (artigo 1) e de coorte observacional (artigo 2), dos casos de crianças e adolescentes com diagnóstico de cirrose hepática atendidas no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 2004 a setembro de 2018. Foram incluídas crianças e adolescentes com cirrose hepática até 18 anos de idade na época do diagnóstico, admitidos até setembro de 2018.

4.2 Critérios de inclusão de pacientes

Foram incluídos pacientes pediátricos de até 18 anos, com cirrose hepática que foram submetidos à primeira EDA para triagem de varizes de esôfago. O diagnóstico da etiologia da doença hepática e a presença de cirrose eram confirmadas por biópsia hepática após investigação clínica, laboratorial e radiológica.

4.3 Critérios de exclusão de pacientes

Foram excluídos do estudo paciente com história de HDA, uso de betabloqueador, intervenção endoscópica prévia, idade superior a 18 anos, passado de realização de *shunt* porto-

sistêmico cirúrgico ou transplante hepático, pacientes com diagnóstico de neoplasias malignas do fígado.

4.4 Avaliação clínica, laboratorial e endoscópica

O diagnóstico de cirrose é baseado em exame histopatológico e/ou avaliação clínica, bioquímica e ultrassonográfica. Segundo o protocolo do serviço, os pacientes com quadro de hipertensão porta secundário a cirrose hepática, sem história de hemorragia digestiva alta são encaminhados para triagem endoscópica de varizes. A partir da primeira endoscopia, os pacientes nos quais não foram visualizadas varizes, a EDA é repetida em intervalos de dois anos. Nos pacientes com varizes esofágicas de pequeno calibre, a EDA é repetida a cada ano.

Pacientes com varizes de médio e grosso calibre, e caso apresentassem manchas vermelhas sobre as varizes independentemente do calibre, são encaminhados para profilaxia primária endoscópica e não são acompanhadas pelo estudo.

As endoscopias digestivas altas são realizadas no Setor de Endoscopia Digestiva do IAG-HC/UFMG por três endoscopistas pediátricos, na grande maioria das vezes, dois presentes simultaneamente durante o exame. As varizes foram classificadas conforme a classificação japonesa (1) que utiliza como parâmetros o calibre e forma das varizes, classificando-as em três graus:

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

As varizes gástricas seguem a classificação de Sarin *et al.* (2) As varizes gástricas são divididas em dois grupos: varizes gastroesofágicas e varizes gástricas isoladas. As varizes gastroesofágicas subdividem-se em dois grupos: GOV tipo 1: as varizes gástricas são continuação de varizes esofágicas e se estendem por dois a cinco centímetros no estômago pela pequena curvatura; e GOV tipo 2: quando se estendem para o fundo gástrico. As varizes gástricas isoladas dependendo da localização, subdividem-se em IGV tipo 1: varizes gástricas isoladas localizadas no fundo gástrico a poucos centímetros da cárdia; e IGV tipo 2: varizes gástricas isoladas que ocorrem em qualquer local do estômago. Foi considerada com variz com alto risco de sangramento (VARS) as varizes de médio ou grosso calibre, com manchas vermelhas ou associadas a VG.

Já a gastropatia foi descrita como leve quando apresentaram um padrão em mosaico sem presença de sinais avermelhados; e grave quando o padrão em mosaico foi superposto com sinais avermelhados ou se algum outro sinal avermelhado esteve presente. Ectasia vascular antral gástrica foi descrita quando apresentaram agregados de *red spots* arranjados em um padrão linear ou lesões difusas, no antro gástrico.

O tamanho das varizes, sua localização e a presença de manchas vermelhas, bem como a presença de varizes gástricas, gastropatia da hipertensão porta e outras lesões de mucosas são pesquisadas, conforme protocolo, em cada exame endoscópico. Os pacientes são seguidos a nível ambulatorial com visitas periódicas determinadas pela gravidade clínica que incluem, exame clínico, bioquímico, ultrassonográfico e endoscópico. Os escores de predição da presença de varizes esofágicas avaliados foram o índice da relação aspartato aminotransferase e contagem de plaquetas (APRI) (3), o “*Variceal Prediction Rule*” (4), o “*Risk Score*” (5) e o “*Fibrosis Index*” (6), calculados da seguinte forma:

- $APRI: \frac{\frac{AST}{LSN}}{Plaquetas(\frac{10^9}{L})} \times 100$ (LSN= limite superior da normalidade do exame)
- $Variceal\ Prediction\ Rule: Albumina\left(\frac{g}{dL}\right) * Plaquetas\left(\frac{10^9}{L}\right) / 100$
- $RiskScore: 14,2 - (7,1 * \log\left(\frac{10^9}{L}\right)) + (4,2 * \log\left(\frac{mg}{dL}\right))$
- $Fibrosis-Index: 8,8 - \left(Albumina\left(\frac{g}{dL}\right) * 1,08\right) - \left(0,01 * \frac{plaquetas\left(\frac{unidades}{mm^3}\right)}{1000}\right)$

4.5 Desfechos

Os desfechos avaliados foram: 1- surgimento de VE ou VG, 2- progressão de VE de fino para VE de médio ou grosso ou acompanhada de VG ou surgimento de manchas vermelhas, 3- episódio de HDA e 4- óbito.

4.6 Análise estatística

Os dados dos pacientes foram coletados em protocolo próprio (ANEXO 1). O banco de dados foi desenvolvido no programa Microsoft Excel® (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) foi analisado no programa SPSS 23® (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Para caracterizar os grupos foram utilizados média, mediana, desvio padrão, intervalos interquartis e porcentagens. As variáveis contínuas sem distribuição normal serão expressas por meio das medianas, intervalo interquartil (IQ=Q1 – Q3) e amplitude interquartilítica (AQ=Q3-Q1) e comparadas pelo teste não-paramétrico de comparação das medianas. As variáveis

contínuas com distribuição normal serão expressas por meio de média e desvio padrão (DP) e comparadas pelo teste *t Student*. A comparação da distribuição de variável dicotômica será analisada por meio do teste de qui-quadrado, com correção de Yates, ou do teste qui-quadrado exato. A probabilidade de significância será considerada significativa quando inferior a 0,05 ($p < 0,05$). Foi construída uma curva característica de operação do receptor (ROC) para analisar a sensibilidade e especificidade e então avaliado o valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para cada variável estudada de acordo com o ponto de melhor sensibilidade e especificidade para presença de VARS e VE.

Para análise multivariada foi ajustado o modelo de regressão logística univariado, para análise das variáveis contínuas, elas foram dicotomizadas em positivo e negativo. Todas as variáveis que foram significativas ao nível de 0,20, com *missing* menor que 20%, foram consideradas variáveis candidatas ao modelo multivariado, para essas variáveis candidatas foi ajustado o modelo logístico multivariado e passo-a-passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de p , até chegar no modelo final que todas as variáveis foram significativas ao nível de 0,05. O intervalo de confiança (IC) foi de 95%. A qualidade de ajuste do modelo de regressão logística foi verificada pelo teste de Hosmer & Lemeshow.

Na análise de sobrevivência a variável resposta foi a ocorrência de VARS. O teste *Kaplan-Meier* e o teste *log-rank* foram utilizados para avaliar a influência das variáveis estudadas. Um modelo de regressão de *Cox* foi ajustado para identificar fatores relacionados com o tempo de sobrevida livre de VARS. Todas as variáveis avaliadas como preditoras para esse modelo foram estudadas, sendo as variáveis categóricas dicotomizadas de forma a permitir tal avaliação. O nível de significância adotado foi de 0,05.

4.7 Aspectos éticos

Este projeto é um estudo de coorte iniciado em 2004 quando foi aprovado no COEP/UFMG (parecer nº254/04) e posteriormente realizados acréscimos e adequações ao estudo com aprovações no COEP/UFMG com pareceres nº 258/09 e nº474/09 e CAAE 4 60087316.2.0000.5149.

Os pais ou responsáveis e as crianças/adolescentes foram informados da importância da pesquisa, seus objetivos, segurança na condução dos exames e garantia de sigilo dos dados, através do termo de esclarecimento e consentimento e do termo de assentimento.

Referências Bibliográficas

1. Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2ND EDITION). *Dig Endosc.* 2010;22(1):1–9.
2. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R, Choudhury A. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. *J Res Med Sci.* 2015;20(12):1200–7.
3. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726–36.
4. Isted A, Grammatikopoulos T, Davenport M. Prediction of esophageal varices in biliary atresia: Derivation of the “varices prediction rule”, a novel noninvasive predictor. *J Pediatr Surg.* 2015;50(10):1734–8.
5. Park SH, Park TE, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, et al. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(7):1289–93.
6. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis. *Medicine.* 2015;94(42):e1795.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 - ARTIGO 1:

Métodos não invasivos preditores de varizes esofagianas com alto risco de sangramento em pacientes pediátricos cirróticos.

Resumo

Contexto/Objetivos A hemorragia devido ao sangramento das varizes de esôfago (VE) pode ser uma complicação ameaçadora a vida das crianças com doença hepática crônica. A validação de testes não invasivos para diagnosticar a presença de varizes com alto risco de sangramento (VARS) deve ser uma prioridade pois o rastreamento com endoscopias digestivas altas (EDA) seriadas é muito invasivo. O objetivo desse estudo é avaliar os fatores não invasivos relacionados a VARS e VE em pacientes pediátricos cirróticos.

Método Estudo transversal com 158 crianças cirróticas com mediana de idade de 5,38 anos (IQ:2,08 – 11,52 anos). Nenhum paciente tinha história de hemorragia digestiva e foram submetidos a EDA como forma de rastreamento para VE. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: com VARS e sem VARS, sendo considerado como VARS varizes de médio ou grosso calibre, a presença de manchas vermelhas e a presença de varizes gástricas. Foram avaliados os possíveis fatores preditores da presença de VE e de VARS. **Resultados** Trinta crianças (18,98%) tinham VARS na primeira endoscopia. Na análise univariada todos os escores avaliados tiveram significância estatística. Na análise multivariada apenas o *Risk Score* e o APRI persistiram como fator de risco. O melhor preditor não invasivo de VARS foi o *Risk Score* com área sob a curva ROC de 0,764, e quando usado o ponto de corte de -1,2 apresentou sensibilidade de 0,90, especificidade de 0,52, valor preditivo positivo de 31% e valor preditivo negativo de 96%. Porém a diferença entre os testes não foi estatisticamente significativa. A associação do *Risk Score* e APRI teve sensibilidade de 0,97 e especificidade de 0,34, e identificou corretamente 96,6% crianças com VARS e poupou da EDA 33,6% dos pacientes sem VARS.

Conclusão Ainda não temos o teste ideal para detecção de VARS, o *Risk Score* foi o que apresentou melhor desempenho. Esse estudo sugere que o melhor caminho seja a associação de testes ou elaboração de algoritmos que permitam estratificar o risco da presença de VARS e submeter a EDA apenas os pacientes que dela se beneficiariam.

Palavras-chave Cirrose hepática; Variz de esôfago; Hemorragia digestiva alta ; Crianças e adolescentes.

Introdução

A hipertensão porta (HP) é o aumento da pressão no sistema venoso portal. É uma complicação da cirrose hepática e suas consequências podem se refletir em diferentes órgãos e sistemas. Seu espectro clínico é amplo, pode se expressar como ascite, síndrome hepatopulmonar, síndrome hepatorenal, esplenomegalia, hiperesplenismo, encefalopatia hepática ou pela formação de varizes esofágicas (VE) e varizes gástricas (VG).(1) Entre todas as manifestações da HP a que traz maior impacto em morbidade e mortalidade é a hemorragia digestiva alta secundária a rupturarvarizes do trato gastrointestinal. (2)

O rompimento das VE e VG ocasiona mortalidade de aproximadamente 20% em adultos, sendo um evento catastrófico na evolução da doença hepática crônica.(2) Por isso, até 2015 era indicado a pesquisa de varizes através de endoscopia digestiva alta (EDA) para todo paciente adulto cirrótico com o objetivo de identificação precoce das varizes com alto risco de sangramento (VARS) para realização da profilaxia primária. (3)

A EDA é um exame invasivo e dispendioso sendo interessante que somente pacientes com VARS fossem submetidos ao procedimento. Vários fatores não invasivos preditivos da presença de VARS foram estudados até que em 2015 foi feita a modificação na orientação do rastreio de varizes para os adultos com cirrose.(2) Os pacientes com número de plaquetas maior que 150.000 U/mm³ e com elastografia hepática menor que 20 kPa, poderiam ser poupados da EDA.(2) Com esses parâmetros estima-se que 20% dos pacientes adultos são poupados da EDA e se identificam corretamente mais de 95% dos casos de VARS.(4) Esses números ainda podem ser melhorados e este tópico é foco de diversas pesquisas.

Se existe em adultos a preocupação com a realização de exames desnecessários, em pediatria essa apreensão é ainda maior.(5) Sabe-se que a mortalidade do sangramento varicoso em pediatria varia de 2-5% além da crescente evidência de uma morbidade significativa desse sangramento o que já justificaria a realização da profilaxia primária nessa faixa etária.(6,7,8)

A primeira publicação sobre fatores não invasivos preditores da presença de varizes na população pediátrica foi em 2008 (9) e desde então múltiplos foram os fatores estudados e os escores desenvolvidos. Entretanto, nenhum que permitisse poupar de exames desnecessários um número razoável de pacientes cirróticos e identificasse corretamente os que se beneficiariam da EDA.(6) O primeiro estudo pediátrico com fatores preditivos para detecção de VARS foi publicado por Isted *et al* (10) em 2015.

O objetivo desse estudo foi avaliar os principais fatores e escores clínicos-laboratoriais da presença de VARS e VE na população de pacientes cirróticos acompanhados no serviço de Hepatologia Pediátrica.

Pacientes e Métodos

Este é um estudo transversal conduzido no ambulatório de Hepatologia Pediátrica, do serviço de Gastroenterologia Pediátrica, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), entre janeiro de 2004 e setembro de 2018. Foram incluídos pacientes pediátricos, de até 18 anos, com cirrose hepática que foram submetidos a primeira EDA para triagem de varizes de esôfago. O diagnóstico da etiologia da cirrose foi confirmado por biópsia após investigação clínica, laboratorial e radiológica.

Paciente com história de hemorragia digestiva alta (HDA), uso de betabloqueador, intervenção endoscópica prévia, idade superior a 18 anos, passado de realização de *shunt* porto-sistêmico cirúrgico ou transplante hepático e neoplasias malignas do fígado foram excluídos do estudo.

Ao diagnóstico de cirrose hepática foi solicitado a EDA, realizada no setor de endoscopia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFGM. Nos pacientes diagnosticados com atresia de vias biliares (AVB) submetidos a cirurgia de *Kasai* e com fluxo biliar no pós-operatório, o exame era realizado em torno de um ano. Pacientes que, após a cirurgia de *Kasai*, não apresentavam fluxo biliar, eram precocemente encaminhados para o transplante hepático e não realizavam EDA.

Os exames eram realizados com a presença simultânea de pelo menos 2 endoscopistas pediátricos experientes. As VG eram classificadas de acordo com a classificação de *Sarin et al.*(11). A gastropatia da hipertensão porta era classificada em leve quando encontrado padrão em mosaico de grau leve sem presença de sinais avermelhados e grave quando o padrão em mosaico estava superposto a sinais avermelhados, ou se algum outro sinal avermelhado estivesse presente. (12)

As VE foram classificadas de acordo com o sistema da *Japanese Research Society for Portal Hypertension* (13) em 3 graus:

- Grau I (fino calibre): pequena, não tortuosa.
- Grau II (médio calibre): moderadamente aumentada, tortuosa
- Grau III (grosso calibre): muito aumentada, nodular, ocupando mais de um terço do lúmen do esôfago.

A presença de manchas vermelhas e outros estigmas de sangramento nas VE, VG também eram registradas.

Foram avaliados possíveis fatores preditores da presença de VE já estudados na população pediátrica ou adulta, com destaque para: 1-contagem de plaquetas, 2-presença de baço palpável ao exame físico, 3- índice da relação aspartato aminotransferase e dosagem de plaquetas (APRI) (14), 4- o *Fibrosis Index* (FI)(15), 5- *Risk score* (RS)(16), 6- *Variceal Prediction Rule* (VPR)(10).

Os exames laboratoriais foram feitos em um período de no máximo 3 meses da realização da EDA e foi considerada como esplenomegalia a presença de baço palpável, exceto na criança menor que um ano, que era constatada quando o baço estava presente além de 02 centímetros do rebordo costal esquerdo.

Para análise estatística, os pacientes foram divididos em grupos, os pacientes que apresentam VARS, os que apresentam VE de qualquer grau e os pacientes sem VE. Foram feitas duas análises, uma comparando os pacientes com e sem VARS, e outra comparando os pacientes com e sem VE. Foi considerado como VARS as varizes de esôfago de médio e/ou grosso calibre, a presença de manchas vermelhas ou a presença de VG. (7,17,18)

Os cálculos de médias, medianas, porcentagem, desvio padrão, intervalo interquartil (IQ 25%-75%) e amplitude interquartilica (AQ Q3-Q1) foram utilizados para caracterização dos grupos. As variáveis categóricas foram avaliadas através do teste χ^2 e χ^2 exato quando necessário. Para variáveis contínuas foi feito o teste de normalidade e para as variáveis normais foi utilizado o teste t de *Student*. Para variáveis não normais foi utilizado teste não paramétrico da comparação das medianas. Foi construída uma curva característica de operação do receptor (ROC) para analisar a sensibilidade e especificidade e então avaliado o valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para cada variável estudada de acordo com o ponto de melhor sensibilidade e especificidade.

Para análise multivariada foi ajustado o modelo de regressão logística univariado, para análise das variáveis contínuas, elas foram dicotomizadas de acordo com o ponto de melhor sensibilidade e especificidade da curva ROC. Todas as variáveis que foram significativas ao nível de 0,20 foram consideradas variáveis candidatas ao modelo multivariado, para essas variáveis candidatas foi ajustado o modelo logístico multivariado e passo a passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de *p*, até chegar no modelo final que todas as variáveis foram significativas ao nível de 0,05. O intervalo de confiança (IC) foi de 95%. A qualidade de ajuste do modelo de regressão logística foi verificada pelo teste de Hosmer &

Lemeshow. O nível de significância adotado foi de 0,05. O software utilizado foi SPSS versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HC-UFGM nº 258/09 e nº474/09 e CAAE 4 60087316.2.0000.5149.

Resultados

Foram incluídos no estudo 158 pacientes, com 88 (55,7%) pacientes do sexo feminino, a mediana da idade foi de 5,38 anos (IQ:2,08 – 11,52 anos). As etiologias mais prevalentes foram AVB e hepatite autoimune (HAI), a distribuição dos pacientes de acordo com diagnóstico da doença hepática pode ser vista na Tabela 1.

Em setenta e um pacientes (71/44,9%) foi identificado VE de qualquer grau e em trinta pacientes (30/19%) foram identificadas VARS. As VG foram observadas em nove pacientes e em todos os casos associados a VE de médio ou grosso calibre. Gastropatia da hipertensão porta estava presente em vinte e nove dos pacientes (29/18,4%) sendo leve em vinte e quatro e grave em cinco. A distribuição dos paciente conforme a classificação de Child Pugh pode ser vista na Tabela 1.

A Tabela 1 mostra as principais variáveis estudadas para presença de VARS e VE, sendo que na análise univariada foram estatisticamente significativas para ambas: a classificação de Child Pugh, a esplenomegalia, o valor da contagem das plaquetas, fosfatase alcalina (FA), gama glutamiltransferase (GGT), bilirrubina total (BT) e todos os escores avaliados. A etiologia da doença hepática, o valor da albumina, da aspartato aminotransferase (AST) e a razão normalizada internacional (RNI) foram estatisticamente significativos apenas para presença de VE.

Na análise multivariada os testes APRI e RS persistiram como fator preditor para presença de VARS. Para a presença de VE foram significativos a plaquetopenia (contagem menor que 135.000/mm³), a esplenomegalia e a hipoalbuminemia (menor que 3,5mg/dL) e o APRI, dados explicitados na Tabela 2.

Nas análises das curvas ROC, todos os testes utilizados apresentaram melhor performance para a detecção de VE do que para VARS. O índice que apresentou melhor resultado para VARS foi o *Risk Score* e para VE foi o VPR. Porém a área sob a curva (AUC) de todos os testes realizados foi muito semelhante, sem uma diferença estatística entre eles. (TABELAS 3 e 4 e FIGURAS 1 e 2)

Tabela 1 – Dados descritivos da presença de VARS e VE

| Variável | Total de pacientes (n=158) | VARS (n=30) | Sem VARS (n=128) | Valor de p | VE (n=71) | Sem VE (n=87) | Valor de p |
|-------------------------------------|----------------------------|--------------|------------------|------------------|------------|---------------|------------------|
| Sexo (m/f) | 70 / 88 | 10/20 | 60/68 | 0,136 | 42/29 | 41/46 | 0,429 |
| Idade em anos (AQ) | 5,37 (9,44) | 4,25 (11,16) | 5,41 (9,42) | 0,922 | 5,9 (9,83) | 4,66 (8,78) | 0,522 |
| Etiologia da doença hepática, n (%) | | | | 0,094 | | | 0,001 |
| AVB | 56 (35,4) | 13 (23,2) | 43 (76,8) | | 24 (42,9) | 32 (57,1) | |
| HAI | 44 (27,8) | 5 (11,4) | 39 (88,6) | | 16 (36,4) | 28 (63,9) | |
| CAI | 12 (7,6) | 4 (33,3) | 8 (66,7) | | 10 (83,3) | 2 (16,7) | |
| CEP | 11 (7) | 2 (18,2) | 9 (81,8) | | 6 (54,5) | 5 (45,5) | |
| Cisto de colédoco | 3 (1,9) | 1 (33,3) | 2 (66,7) | | 3 (100) | 0 | |
| Deficiência de alfa-1-antitripsina | 13 (8,2) | 1 (7,7) | 12 (92,3) | | 3 (23,1) | 10 (76,9) | |
| Cirrose criptogênica | 10 (6,3) | 4 (40) | 6 (60) | | 8 (80) | 2 (20) | |
| Doença de Wilson | 6 (3,8) | 0 (0) | 6 (100) | | 0 | 6 (100) | |
| Outros | 3 (1,9) | 0 (0) | 3 (100) | | 1 (33,3) | 2 (66,6) | |
| Classificação de Child Pug, n | | | | 0,009 | | | 0,002 |
| A | 123 | 18 | 105 | | 47 | 76 | |
| B | 30 | 11 | 19 | | 19 | 11 | |
| C | 5 | 2 | 3 | | 5 | 0 | |
| Esplenomegalia | 120 | 29 | 91 | 0,019 | 64 | 56 | <0,001 |
| Plaquetas < 150.000/mm ³ | 70 | 19 | 51 | 0,024 | 47 | 23 | <0,001 |
| Albumina <3,5 g/dL | 36 | 13 | 23 | 0,004 | 28 | 8 | <0,001 |
| AST > 58U/L | 111 | 25 | 86 | 0,030 | 59 | 52 | <0,001 |
| ALT > 60 U/L | 108 | 23 | 85 | 0,123 | 55 | 53 | 0,006 |
| FA >320U/L | 74 | 20 | 54 | 0,009 | 41 | 33 | 0,009 |
| GGT >150 U/L | 80 | 23 | 57 | 0,001 | 51 | 29 | <0,001 |
| BT >2,0 mg/mL | 55 | 20 | 35 | <0,001 | 34 | 21 | 0,002 |
| RNI >1,7 | 17 | 6 | 11 | 0,081 | 12 | 5 | 0,003 |
| APRI >1,4 | 88 | 25 | 63 | 0,001 | 58 | 30 | <0,001 |
| FI >3,12 | 71 | 24 | 47 | <0,001 | 51 | 20 | <0,001 |
| VPR <7,2 | 92 | 26 | 66 | 0,002 | 59 | 33 | <0,001 |
| RS >-1,2 | 87 | 27 | 60 | <0,001 | 56 | 31 | <0,001 |

*DP= desvio padrão; AQ = amplitude interquartil; AVB= atresia de vias biliares; HAI= hepatite autoimune; CAI= colangite autoimune; CEP= colangite esclerosante primária; VE= Variz de esôfago; AST= aspartato aminotransferase; ALT= alanina aminotransferase; FA= fosfatase alcalina; GGT= gama-glutamilttransferase; RNI=razão normalizada internacional; BT= bilirrubina total; APRI=*index* entre aspartato aminotransferase e plaquetas; FI= *Fibrosis Index*; VPR= *Variceal Prediction Rule* ; RS= *Risk Score*.

Tabela 2 – Análise multivariada da presença de VARS e VE

| VARIÁVEL | Presença de VARS | | | Presença de VE | | |
|----------------------------|------------------|--------------|--------------|----------------|-----------------------|--------------|
| | OR | IC95%OR | Valor-p | OR | IC95%OR | Valor-p |
| Esplenomegalia* | 7,13 | 0,88 ; 57,85 | 0,066 | 4,31 | 1,371 ; 13,560 | 0,012 |
| APRI >1,4 | 3,92 | 1,05 ; 14,59 | 0,042 | 5,94 | 2,320 ; 15,172 | 0,000 |
| RS >-1,2 | 9,89 | 2,16 ; 45,26 | 0,003 | | | |
| Plaquetas (<135.000) | | | | 4,99 | 2,086 ; 11,970 | 0,000 |
| Albumina (<3,5) | | | | 3,48 | 1,153 ; 10,518 | 0,027 |
| Teste de Hosmer & Lemeshow | | 0,843 | | | 0,238 | |

*Último valor antes de sua retirada do modelo estatístico; IC: intervalo de confiança

Os pontos que foram considerados com melhor sensibilidade e especificidade foram analisados quanto ao valor preditivo positivo (VPP) e ao valor preditivo negativo (VPN) e podem ser vistos nas Tabelas 3 e 4.

A associação de dois testes foi utilizada para detecção de VARS, o RS e a esplenomegalia, o APRI e a esplenomegalia e RS e APRI. Foi avaliada também a análise do uso da esplenomegalia como teste inicial com utilização do RS subsequentemente. Foi escolhido a esplenomegalia por ter sido a última variável a sair do modelo de regressão logística e pela facilidade de sua avaliação. A simulação da associação do RS com o APRI apresentou sensibilidade de 0,966 e especificidade de 0,341, já a associação da esplenomegalia com o APRI ou com o RS apresentou sensibilidade de 1,000 com especificidade de 0,181 e 0,197 respectivamente.

Com o uso do RS com esplenomegalia associados, a EDA seria evitada em 19,5% dos que não apresentam VARS, e com o uso da esplenomegalia em associação com APRI evitar-se-ia a EDA em 18% dos pacientes. Já o uso simultâneo de RS e APRI pouparia da EDA 33,6% dos pacientes que não possuem VARS, e não identificaria corretamente três por cento dos casos de variz de alto risco de sangramento.

Tabela 3 – Avaliação dos fatores preditivos de VE

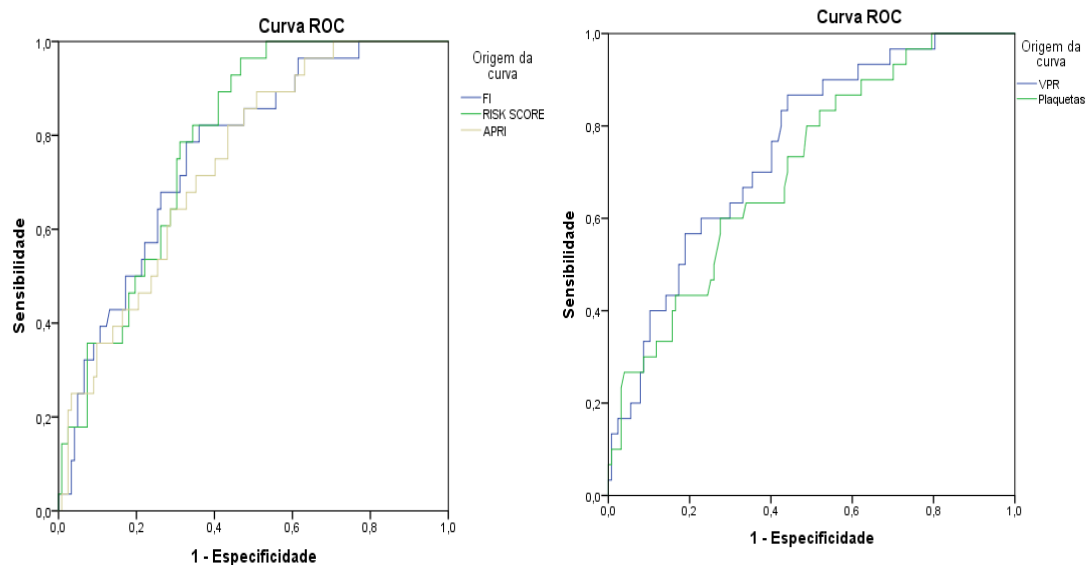
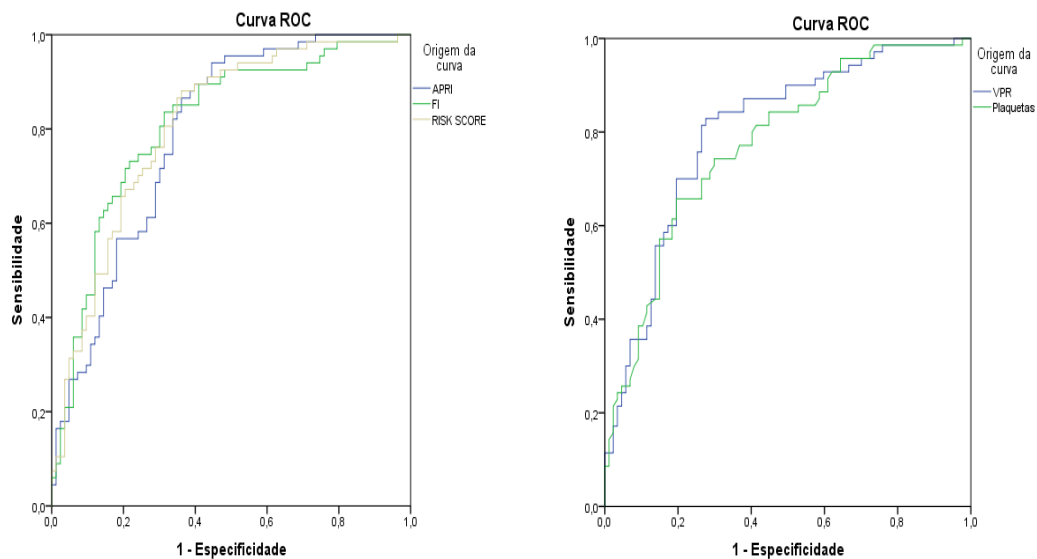
| Variável (ponto de corte) | AUC | IC95%AUC | Valor p | Sens | Espe | VPP | VPN |
|---------------------------------------|-------|--------------|---------|-------|-------|-------|-------|
| Plaquetas (<135.000/mm ³) | 0,775 | 0,703- 0,848 | <0,000 | 0,657 | 0,805 | 0,734 | 0,745 |
| APRI (>1,4) | 0,790 | 0,719- 0,861 | <0,000 | 0,866 | 0,639 | 0,659 | 0,855 |
| VPR (<7,2) | 0,802 | 0,732 -0,871 | <0,000 | 0,843 | 0,621 | 0,641 | 0,831 |
| FI (>3,12) | 0,800 | 0,730 -0,871 | <0,000 | 0,729 | 0,770 | 0,718 | 0,779 |
| RS (>-1,2) | 0,791 | 0,721 -0,861 | <0,000 | 0,814 | 0,644 | 0,644 | 0,800 |
| Esplenomegalia | | | | 0,967 | 0,283 | 0,530 | 0,830 |

Sens: Sensibilidade; Espe: especificidade ; IC: intervalo de confiança

Tabela 4 – Avaliação dos fatores preditivos de VARS

| Variável (ponto de corte) | AUC | IC95%AUC | Valor <i>p</i> | Sens | Espe | VPP | VPN |
|---|-------|-------------|----------------|-------|-------|-------|-------|
| Plaquetas (<150.000/mm ³) | 0,709 | 0,612-0,807 | <0,001 | 0,633 | 0,598 | 0,271 | 0,874 |
| APRI (>1,4) | 0,744 | 0,654-0,834 | <0,001 | 0,893 | 0,484 | 0,284 | 0,952 |
| VPR (<7,2) | 0,752 | 0,662-0,842 | <0,001 | 0,867 | 0,480 | 0,283 | 0,938 |
| FI (>3,12) | 0,762 | 0,676-0,849 | <0,001 | 0,800 | 0,630 | 0,338 | 0,930 |
| RS (>-1,2) | 0,764 | 0,691-0,847 | <0,001 | 0,900 | 0,520 | 0,310 | 0,957 |
| Esplenomegalia | | | | 0,967 | 0,283 | 0,242 | 0,973 |
| Esplenomegalia e RS (>-1,2) simultâneos | | | | 1,000 | 0,197 | 0,227 | 1,000 |
| Esplenomegalia e APRI simultâneos | | | | 1,000 | 0,181 | 0,224 | 1,000 |
| RS (>-1,2) e APRI (>1,4) simultâneos | | | | 0,966 | 0,341 | 0,252 | 0,977 |
| Esplenomegalia seguida da avaliação do RS (>-1,2) | | | | 0,833 | 0,609 | 0,333 | 0,939 |

Sens: Sensibilidade; Espe: especificidade; IC: intervalo de confiança

Figura 1 – Curvas ROC para presença de VARS**Figura 2 – Curvas ROC para presença de VES**

Discussão

O propósito deste estudo foi avaliar fatores clínicos e laboratoriais não invasivos que permitissem identificar corretamente os pacientes com VARS entre pacientes pediátricos portadores de cirrose hepática. Estes resultados sugerem que nenhum teste funciona muito bem de forma isolada, porém a associação de dois fatores, esplenomegalia e RS ou APRI, identificou corretamente os pacientes com VARS, mas só evitaria a realização de EDA em um número reduzido de pacientes. O uso da associação RS e APRI identificou 97% dos casos de VARS e pouparia da EDA 33,6% dos pacientes, sendo esse número quase o dobro de pacientes que o uso da esplenomegalia associado com o RS ou APRI poupariam. No modelo de regressão logística, um RS maior que -1,2 mostra uma chance quase dez vezes maior da presença de VARS e um APRI maior que 1,4, a uma chance quatro vezes maior da presença de VARS.

Sabe-se que mais de 90% das crianças cirróticas que apresentam HDA possuem VE de médio ou grosso calibre, (7) ou seja, esses são os pacientes que mais se beneficiariam de uma EDA com início da profilaxia do sangramento. No presente estudo foram consideradas como VARS as varizes de médio e grosso calibre, a presença de manchas vermelhas sobre as varizes e a associação das VE com as VG, mesmos parâmetros adotados por outros estudos pediátricos já publicados.(10,17,18)

Um bom método de triagem deve ser idealmente de fácil realização, pouco invasivo, possuir boa reprodutividade e baixo custo. Utilizou-se no presente estudo apenas escores de fácil reprodução e que necessitam de exames clínicos e laboratoriais simples, e que em geral não apresentam variação entre examinadores e fazem parte da avaliação de rotina do paciente com doença hepática crônica.

O RS foi elaborado por Park *et al.* (16) para a detecção de VE em pacientes adultos com fibrose hepática avançada e HP. O presente estudo é um dos primeiros a avaliar o RS para seu potencial de detecção de VARS na população pediátrica. Ele apresentou a maior AUC de 0,764 sendo o método com melhor performance, apesar de a diferença entre eles não ser estatisticamente significativa. Foi o escore com maior impacto na análise da presença de VARS quando utilizado o ponto de corte de -1,2. Na primeira vez em que foi estudado em crianças por Adami *et al.* (19) o potencial diagnóstico do RS foi testado apenas para a presença de VE e apresentou uma AUC de 0,79 e assim como no presente estudo, não foi preditor de VE. Talvez o RS seja um escore que delimite com melhor acurácia somente os pacientes com VARS como foi observado em nosso estudo.

A presença de baço palpável foi o primeiro fator associado a presença de VE descrito na população pediátrica. (9) É uma avaliação dependente apenas do exame físico e faz parte de

toda consulta médica. Apresenta a desvantagem de ser examinador dependente. Como teste de triagem identificou corretamente 96% dos pacientes com VARS, apesar de não permanecer estatisticamente significativo na análise multivariada apresenta relevância clínica, sendo utilizado em alguns serviços como método para se indicar a realização de EDA.(17,18,20)

Apenas a associação de dois testes possibilitou, em adultos, triar com segurança a presença de VARS, utilizando-se os critérios de elastografia hepática menor que 20kPa e o valor da contagem de plaquetas maior que 150.000 U/mm³.(2). Na presente casuística a associação que identificou corretamente os 95% dos pacientes com VARS conforme a orientação do *Baveno VI* e conseguiu evitar a realização de exames desnecessários no maior número de pacientes foi a utilização do RS em associação com APRI, que identificou corretamente 97% dos pacientes com VARS conseguindo poupar da EDA quase 35% dos pacientes sem VARS. Um resultado animador, mas que ainda precisa de validação em outros estudos com crianças e adolescentes. As outras associações apesar de apresentarem resultados promissores tiveram um desempenho inferior, poupando de EDA's um menor número de pacientes.

Em seu estudo, apenas com pacientes portadores de AVB Isted *et al.* (10), tentou elaborar um escore para a predição de VARS, o *Variceal Prediction Rule*, e seu escore teve um desempenho melhor que o APRI e o “*Clinical Prediction Rule*” (CPR), porém sem significância estatística. Todos eles apresentaram uma AUC variando de 0,70 a 0,80. Nos trabalhos de Witters *et al.* (17) e Tomita *et al.* (21) também foram analisados os fatores relacionados a VARS e foram testados os escores APRI, VPR e o CPR, com AUC variando de: 0,61 a 0,79 para o APRI, 0,72 a 0,85 para o VPR 0,73 a 0,76 para o CPR. O presente estudo é o quarto a avaliar os fatores laboratoriais não invasivos relacionados a VARS. Todos os escores testados apresentaram desempenho semelhante aos publicados anteriormente, não sendo possível afirmar estatisticamente que a aplicação isolada de um seria mais benéfica que outro.

Esta é a primeira avaliação do *Fibrosis Index* na população pediátrica. É um escore inicialmente elaborado por Ohta *et al.* (22) para avaliação da fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite C. Ao ser avaliado para presença de VE em adultos, apresentou acurácia semelhante aos outros escores de fibrose hepática.(23) Isso se repetiu na nossa avaliação, já que teve um desempenho parecido a todos os outros testes avaliados.

Witters *et al.* (17) elaboraram um escore em 2017, o “*King's Variceal Prediction Score*”, avaliando o tamanho esperado do baço adulto adicionado ao tamanho do baço em escore Z (SSAZ) multiplicado pelo valor da albumina. Em seu estudo, o escore apresentou para a detecção de VARS o melhor desempenho entre os testes avaliados, porém sem diferença

estatística quando comparado ao VPR e ao APRI. Após um ano, Sutton *et al.* (18) não encontraram resultados satisfatórios com o escore que apresentou uma AUC de apenas 0,58.

Um exame promissor é a elastografia esplênica, avaliada pela primeira vez por Tomita *et al.* (21) em 16 pacientes e novamente por Sutton *et al.* (18) dessa vez em 52 pacientes e que apresentou uma AUC de 0,92 nos dois estudos, um valor que precisa ser reproduzido com um número maior de pacientes. Esse exame tem uma possível limitação, como outros testes ultrassonográficos, por ser examinador dependente.

A elastografia hepática foi consagrada no *Baveno VI* como método de triagem para VARS em adultos. (2) Porém seu uso em pediatria ainda é de difícil implementação pelos poucos estudos existentes. Quando avaliado, apresentou resultados animadores porém sem diferenças estatísticas quando comparado ao APRI em Colecchia *et al.* (24), Chongrisawat *et al.* (25) e Voutilainen *et al.* (26). Em uma visão custo efetiva, seria prudente aguardar até que novos dados sejam publicados para se indicar uma análise ultrassonográfica de rotina para triagem de VARS na faixa pediátrica. O ultrassom é um exame dependente do examinador e não são todos os serviços que dispõem de profissional com experiência no exame pediátrico que possui várias particularidades. Além disso, ainda não existem valores de referência bem definidos para crianças em diferentes faixas etárias, o que causa uma grande variação entre os estudos. A decisão de triagem endoscópica baseada em características clínico-laboratoriais pode ser de mais fácil acesso, objetiva e rápida na avaliação clínica do paciente.

Quando analisada apenas a presença de VE de qualquer grau, todos os testes apresentaram um desempenho superior em relação a sua utilização quanto a presença de VARS. A contagem de plaquetas é um fator analisado de forma recorrente para a presença de VE. Em revisão da Cochrane (27), apresentou sensibilidade de 0,71 (IC95%:0,60 – 0,80) e especificidade de 0,83 (IC95%:0,70 – 0,91) e no presente estudo teve valores próximos aos descritos, com uma sensibilidade de 0,66 e especificidade de 0,80. O APRI apresentou uma AUC de 0,79 sendo que em outros trabalhos variou de 0,83 a 0,88. Porém, o ponto de corte utilizado nesses estudos para definição da positividade do teste variou muito, de 0,6 a 1,92, sendo este um dos principais obstáculos na sua utilização. (24,25,26) Para a detecção de VE o VPR foi o teste com melhor desempenho entre os estudados.

Em conclusão, ainda não é possível afirmar qual seria o preditor ideal da presença de VARS na população pediátrica cirrótica. Esse estudo sugere que os testes analisados apresentam desempenho semelhante, mas que por apresentarem melhor desempenho na análise de VARS, o APRI e o RS sejam os mais indicados. A associação do APRI e do RS parece ser

a melhor triagem até o momento. O potencial da esplenomegalia como mecanismo de triagem clínica para VE é reforçado pelo presente estudo. Talvez o futuro não esteja na identificação de um teste diagnóstico ideal, mas sim da criação de associações entre escores ou algoritmos que permitam estratificar os pacientes conforme o risco da presença de VARS e com isso indicar a realização de EDA apenas para os pacientes de maior risco.

Referências Bibliográficas

1. Shneider, BL. Portal Hypertension. In: Sulchy FJ, Sokol RJ, Baliestreri WF. Liver Disease In Children. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 68-87
2. Franchis R De. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63(3):743–52.
3. Franchis R De. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in Portal Hypertension. J Hepatol. 2010;53(4):762–8.
4. Pateu E, Oberti F, Calès P. The noninvasive diagnosis of esophageal varices and its application in clinical practice. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018;42(1):6–16.
5. Molleston JP, Shneider BL. Preventing variceal bleeding in infants and children: Is less more? Vol. 145, Gastroenterology. 2013. p. 719–22.
6. Shneider BL, de Goyet J de V, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding in Children and the Role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. Hepatology. 2016;63(4):1368–80.
7. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices , primary prophylaxis and consequences of bleeding. J Hepatol. 2017;66(2):320–7.
8. De Moura MC, Chen S, Kamath BM, Ng VL, Ling SC. Acute Variceal Bleeding Causes Significant Morbidity. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(3):371–6.
9. Fagundes EDT, Ferreira AR, Roquete MLV, Penna FJ, Goulart EMA, Filho PPF, et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;46(2):178–83.

10. Isted A, Grammatikopoulos T, Davenport M. Prediction of esophageal varices in biliary atresia: Derivation of the “varices prediction rule”, a novel noninvasive predictor. *J Pediatr Surg*. 2015;50(10):1734–8.
11. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R, Choudhury A. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. *J Res Med Sci*. 2015;20(12):1200–7.
12. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, september 19, 1992. *J Hepatol*. 1994;21(3):461–7.
13. Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2ND EDITION). *Dig Endosc*. 2010;22(1):1–9.
14. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726–36.
15. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis. *Medicine*. 2015;94(42):e1795.
16. Park SH, Park TE, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, et al. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(7):1289–93.
17. Witters P, Hughes D, Karthikeyan P, Ramakrishna S, Davenport M, Dhawan A, et al. King’s variceal prediction score: A novel noninvasive marker of portal hypertension in pediatric chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):518–23.
18. Sutton H, Fitzpatrick E, Davenport M, Burford C, Alexander E, Dhawan A, et al. Transient Elastography Measurements of Spleen Stiffness as a Predictor of Clinically Significant Varices in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(4):446–51.
19. Adami MR, Ferreira CT, Kieling CO, Hiraikata V, Vieira SMG. Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2013;19(13):2053–9.
20. Verdaguer S, Gana JC. Management of pediatric patients with esophageal varices. *Rev Med Chil*. 2016;144(7):879–85.
21. Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, et al. Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements

- in biliary atresia: a pilot study. *Pediatr Radiol*. 2016;46(10):1409–17.
22. Ohta T, Sakaguchi K, Fujiwara A, Fujioka S, Iwasaki Y, Makino Y, et al. Simple Surrogate Index of the Fibrosis Stage in Chronic Hepatitis C Patients Using Platelet Count and Serum Albumin Level. *Acta Med Okayama*. 2006;60(2):77–84.
 23. Deng H, Qi X, Peng Y, Li J, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI and King scores for diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis: a retrospective study. *Medical Science Monitor*. 2015;21: 3961–77.
 24. Colecchia A, Di Biase AR, Scaioli E, Predieri B, Iughetti L, Reggiani MLB, et al. Non-invasive methods can predict oesophageal varices in patients with biliary atresia after a Kasai procedure. *Dig Liver Dis*. 2011;43(8):659–63.
 25. Chongsrisawat V, Vejapipat P, Siripon N, Poovorawan Y. Transient elastography for predicting esophageal/gastric varices in children with biliary atresia. *BMC Gastroenterol*. 2011;11(41):1–5.
 26. Voutilainen S, Kivisaari R, Lohi J, Jalanko H, Pakarinen MP. A prospective comparison of noninvasive methods in the assessment of liver fibrosis and esophageal varices in pediatric chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(8):658–63.
 27. Colli A, Gana J, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling S, et al. Platelet count, spleen length and platelet count-to-spleen length ratio for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(4):e22.

5.2 - ARTIGO 2:

Avaliação da progressão de varizes esofagianas em pacientes pediátricos cirróticos.

Resumo

Objetivos O objetivo do presente estudo foi avaliar em pacientes pediátricos cirróticos a progressão de varizes de esôfago, fatores relacionados ao surgimento de varizes esofagianas com alto risco de sangramento (VARS) e intervalo de avaliação entre endoscopias de acordo com o preconizado pelo Baveno V em adultos cirróticos.

Método Trata-se de uma coorte com 127 pacientes, acompanhados no ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, entre Janeiro de 2004 e Setembro de 2018. Foram incluídos pacientes até 18 anos, com cirrose hepática que foram submetidos à primeira EDA para triagem de varizes de esôfago. A EDA era repetida de dois em dois anos se não houvesse VE e de ano em ano no caso de VE de fino calibre. Os desfechos avaliados foram: 1- surgimento de VARS, 2- episódio de HDA, 3- óbito. O acompanhamento era interrompido quando havia a ocorrência de algum desfecho. Foram consideradas como VARS, varizes de esôfago de médio ou grosso calibre, presença de manchas vermelhas e presença de variz gástrica.

Resultados: Foram incluídas no estudo 127 crianças e as duas principais etiologias encontradas foram atresia de vias biliares (AVB) (43/33,9%) e hepatite autoimune (HAI) (39/30,7%). Houve surgimento de VARS em 18% dos pacientes acompanhados, com progressão maior entre os pacientes com AVB (23%) quando comparados aos pacientes com HAI (7,7%). A presença de VE de fino calibre na primeira EDA estava relacionada com surgimento de VARS (OR:3,43; IC95%: 1,324 – 8,902; p:0,011), com impacto ainda maior quando analisado o subgrupo de pacientes com AVB (OR:7,309; IC95%: 1,444 – 37,006; p:0,016). Na regressão de *Cox* a idade do paciente à primeira EDA esteve associada a um risco relativo 15,5 vezes maior de evoluir com VARS (p<0,001) e a presença de VE de fino calibre com um risco 3,70 vezes maior (p=0,003).

Conclusão: O rastreio das VARS no paciente pediátrico cirrótico deve ser feito individualmente por estratificação de risco. Os pacientes com AVB evoluem com VARS mais frequentemente que os pacientes com HAI. O intervalo de um ano entre EDA's para pacientes com VE de fino calibre e de dois anos para pacientes sem VE se mostrou seguro na nossa casuística, porém pode acarretar um grande número de exames desnecessários. Mais estudos

ainda precisam ser realizados para se definir qual a periodicidade mais adequada de EDA's para as diferentes etiologias de cirrose no paciente pediátrico.

Palavras chave: Hemorragia Digestiva Alta, Varizes de Esôfago, Cirrose, Crianças e Adolescentes.

Introdução

A hipertensão porta (HP) é uma complicação da doença hepática crônica e suas repercussões tem impacto significativo na morbidade e mortalidade dos pacientes cirróticos. Uma das manifestações mais importantes são as varizes no trato gastrointestinal com destaque para as varizes de esôfago (VE) e as varizes gástricas (VG). O rompimento dessas varizes pode ser um evento catastrófico na evolução do paciente cirrótico. (1) A mortalidade em crianças secundária ao primeiro episódio de hemorragia digestiva alta (HDA) ainda não é bem definida, mas estima-se que seja menor que 5%. (2)

Apesar da baixa mortalidade, o sangramento vem acompanhado de grande morbidade e é evento ameaçador à vida podendo acontecer em até 20% dos pacientes pediátricos cirróticos com HDA (3) com descompensação da cirrose em até 64%. (4) Os estudos indicam que as varizes esofagianas com maior risco de sangramento (VARS) são aquelas de médio ou grosso calibre ou associadas a VG, sendo presente em até 97% dos episódios de HDA nos pacientes cirróticos.(3,5) A abordagem das VARS através da ligadura elástica durante a endoscopia digestiva alta (EDA) é uma forma de profilaxia primária para o sangramento. (3,6,7)

Em algumas crianças as VARS estão presentes já na primeira EDA permitindo a realização da profilaxia primária. Porém naqueles pacientes sem VARS, não está definido qual deve ser o intervalo entre as endoscopias para identificar e iniciar a profilaxia primária endoscópica. O objetivo primário desse estudo foi avaliar a progressão das varizes de esôfago e os fatores relacionados com o surgimento de VARS e o objetivo secundário avaliar a segurança do protocolo atualmente instalado no serviço.

Pacientes e Métodos

Este é um estudo de coorte conduzido no ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), entre janeiro de 2004 e agosto de 2018. Foram incluídos pacientes pediátricos de até 18 anos, com cirrose hepática que foram submetidos à primeira EDA para avaliação da presença de varizes de esôfago. O diagnóstico da etiologia da cirrose foi confirmado por biópsia após investigação clínica, laboratorial e radiológica.

Foram excluídos do estudo paciente com história de HDA, uso de betabloqueador, intervenção endoscópica prévia, idade superior a 18 anos, passado de realização de *shunt* porto-

sistêmico cirúrgico ou transplante hepático, pacientes com diagnóstico de neoplasias malignas do fígado.

Ao diagnóstico de cirrose hepática foi solicitado EDA, que era realizada no setor de endoscopia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG.

Os exames eram realizados com a presença simultânea de pelo menos dois endoscopistas pediátricos experientes. As VG eram classificadas de acordo com a classificação de Sarin *et al.*(8). A gastropatia da hipertensão porta era classificada em leve quando estava presente padrão em mosaico de grau leve sem presença de sinais avermelhados; e grave, quando padrão em mosaico estava superposto à sinais avermelhados, ou se algum outro sinal avermelhado estava presente.(9)

As características das VE foram classificadas de acordo com o sistema da *Japanese Research Society for Portal Hypertension* (10) em três graus:

- Grau I (fino calibre): pequena, não tortuosa.
- Grau II (médio calibre): moderadamente aumentada, tortuosa.
- Grau III (grosso calibre): muito aumentada, nodular, ocupando mais de um terço do lúmen do esôfago.

Foram consideradas como VARS as varizes de médio ou grosso calibre, a presença de manchas vermelhas e as varizes gástricas. Ao apresentar alguma dessas características era iniciada a profilaxia primária com ligadura elástica.

Os dados clínicos, laboratoriais e demográficos eram registrados com um intervalo de três meses da primeira EDA. As variáveis avaliadas foram: 1- sexo, 2- idade, 3- diagnóstico, 4- contagem de plaquetas, 5- presença de variz à primeira EDA, 6- presença de gastropatia da hipertensão porta (GHP) na primeira EDA, 7- classificação de Child-Pugh, 8- índice da relação aspartato aminotransferase e contagem de plaquetas (APRI) (11), 9- *Fibrosis Index* (FI) (12) , 10- *Risk score* (RS) (13) e 11- *Variceal Prediction Rule* (VPR). (14)

A EDA era então repetida a cada dois anos se não fossem encontradas VE e anualmente em caso de VE de fino calibre, seguindo orientação do consenso Baveno V para adultos cirróticos. (15)

Os desfechos avaliados foram: 1- surgimento de VARS, 2- episódio de HDA e 3- óbito.

Os cálculos de médias, medianas, porcentagens, desvios-padrão (DP), intervalos interquartis (IQ 25%-75%) e amplitude interquartilica (AQ Q3-Q1) foram utilizados para caracterização dos grupos. As variáveis categóricas foram avaliadas através do teste χ^2 e χ^2 exato quando necessário. Para variáveis contínuas foi feito o teste de normalidade e para as

variáveis normais foi utilizado o teste t de *Student*, para variáveis não normais foi utilizado teste não paramétrico da comparação das medianas.

Para análise multivariada foi ajustado o modelo de regressão logística univariado, e para análise das variáveis contínuas, elas foram dicotomizadas de acordo com o melhor ponto de sensibilidade e especificidade da curva característica de operação do receptor (ROC). Todas as variáveis que foram significativas ao nível de 0,20 foram consideradas variáveis candidatas ao modelo multivariado. Para essas variáveis candidatas foi utilizado o modelo logístico multivariado e passo-a-passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de *p*, até chegar no modelo final em que todas as variáveis foram significativas ao nível de 0,05. O intervalo de confiança (IC) foi de 95%. A qualidade de ajuste do modelo de regressão logística foi verificada pelo teste de Hosmer & Lemeshow.

Na análise de sobrevivência a variável resposta foi a ocorrência de VARS. O teste *Kaplan-Meier* e o teste *log rank* foram utilizados para avaliar a influência das variáveis estudadas. Um modelo de regressão de *Cox* foi ajustado para identificar fatores relacionados com o tempo de sobrevida livre de VARS. Todas as variáveis avaliadas como preditoras para esse modelo foram estudadas, as variáveis contínuas foram dicotomizadas conforme o ponto de melhor sensibilidade e especificidade da curva característica de operação do receptor (ROC). O nível de significância adotado foi de 0,05. O software utilizado foi SPSS® versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HC-UFMG UFMG nº 258/09 e nº474/09 e CAAE 4 60087316.2.0000.5149.

Resultados

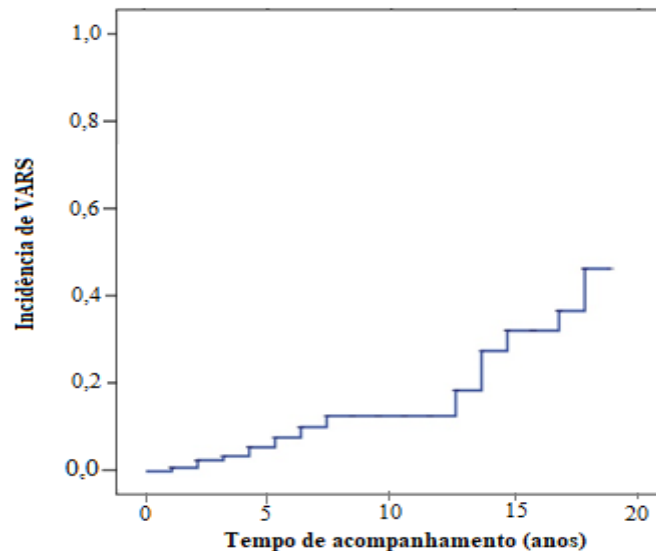
Foram incluídas 127 crianças no estudo, as etiologias mais frequentes foram atresia de via biliar (AVB) e hepatite autoimune, a distribuição dos pacientes de acordo com diagnóstico da doença hepática pode ser vista na Tabela 1. O tempo médio de acompanhamento foi de 2,9 anos/paciente.

Ocorreu surgimento de VARS em 23 (18,11%) pacientes ao longo de 14 anos. (GRÁFICO 1). Na análise multivariada o fator na primeira EDA relacionado com a maior chance de evolução para VARS foi a presença de VE de fino calibre (OR:3,43; IC95%: 1,324 – 8,902; *p*=0,011).

Tabela 1 - Principais características dos pacientes cirróticos de acordo com aparecimento de variz com alto risco de sangramento (VARs)

| | Todos os pacientes (127) | Sem surgimento de VARs (104) | Com surgimento de VARs (23) | p |
|------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------|
| Sexo (m/f) | 60 / 67 | 47 / 57 | 13 / 10 | 0,325 |
| Idade na primeira EDA em anos (AQ) | 5,41(9,42) | 5,45 (9,58) | 5,41 (9,58) | 0,523 |
| Diagnóstico | | | | 0,071 |
| AVB | 43 | 33 | 10 | |
| HAI | 39 | 36 | 3 | |
| CAI | 8 | 4 | 4 | |
| CEP | 9 | 6 | 3 | |
| Cisto de colédoco | 2 | 1 | 1 | |
| Deficiência de alfa-1-antitripsina | 12 | 11 | 1 | |
| Cirrose criptogênia | 5 | 5 | 0 | |
| Doença de Wilson | 6 | 5 | 1 | |
| Outros | 3 | 3 | 0 | |
| VES | | | | 0,004 |
| sem VE | 87 | 77 | 10 | |
| com VE fino calibre | 40 | 27 | 13 | |
| GHP | | | | 0,144 |
| ausente | 111 | 93 | 18 | |
| presente | 16 | 11 | 5 | |
| Esplenomegalia | | | | 0,000 |
| ausente | 36 | 36 | 0 | |
| presente | 91 | 68 | 23 | |
| Classificação Child-Pugh | | | | 0,197 |
| A | 105 | 88 | 17 | |
| B | 19 | 13 | 6 | |
| C | 3 | 3 | 0 | |
| Plaquetas /mm ³ (AQ) | 179.000 (149.000) | 180.500 (148.000) | 131.000 (122.000) | 0,160 |
| RNI (AQ) | 1,09 (0,25) | 1,10 (0,25) | 1,04 (0,36) | 0,349 |
| Albumina g/dL(AQ) | 4,0 (0,70) | 4,0 (0,60) | 3,9 (0,80) | 0,987 |
| Bilirrubina Total (AQ) | 0,95 (1,70) | 0,91 (1,79) | 1,4 (3,30) | 0,163 |
| AST (AQ) | 97 (138) | 91 (127) | 149 (146) | 0,266 |
| ALT (AQ) | 113 (138) | 96 (141) | 147 (163) | 0,046 |
| GGT (AQ) | 136 (266) | 127 (177) | 304 (370) | 0,002 |
| APRI (AQ) | 1,47 (2,68) | 1,30 (2,50) | 2,10 (2,93) | 0,150 |
| VPR (AQ) | 6,91 (6,28) | 7,58 (6,07) | 5,53 (7,22) | 0,195 |
| FI (DP) | 2,59 (1,43) | 2,60 (1,40) | 2,77 (1,58) | 0,260 |
| RS (DP) | -1,31 (2,74) | -1,40 (2,78) | -0,33 (2,64) | 0,043 |

*DP= desvio padrão; AQ = amplitude interquartil; AVB= atresia de vias biliares; HAI= hepatite autoimune; CAI= colangite automune; CEP= colangite esclerosante primária; VE= Variz de esôfago; VARs= Variz de esôfago com alto risco de sangramento; AST= aspartato aminotransferase; ALT= alanina aminotransferase; FA= fosfatase alcalina; GGT= gama-glutamiltransferase; RNI=razão normalizada internacional; BT= bilirrubina total; APRI=index entre aspartato aminotransferase e plaquetas; FI= *Fibrosis Index*; VPR= *Variceal Prediction Rule*; RS= *Risk Score*.

Gráfico 01- Incidência acumulada de VARS

Ocorreram três (2,36%) episódios de HDA, em três pacientes com os seguintes diagnósticos: deficiência de alfa-1-antitripsina, hepatite autoimune e drepanocitose e colangite autoimune (CAI). Todos apresentavam na EDA que antecedeu o sangramento VE de fino calibre e o tempo entre a EDA e HDA varia de três a seis meses, Não houve nenhum óbito durante o sangramento.

Dos pacientes com classificação de Child-Pugh C, dois tinham o diagnóstico de HAI e um de CAI e apresentaram uma boa resposta ao tratamento clínico com melhora dos índices clínicos e laboratoriais. Na segunda EDA já apresentavam uma classificação de Child-Pugh A. Dos 19 pacientes com classificação Child-Pugh B à primeira EDA, cinco evoluíram com melhora clínica e laboratorial após o tratamento medicamentoso e mudaram sua classificação para A na época da segunda EDA.

Na análise de Kaplan-Meier apenas a idade à primeira EDA, a presença de GHP e a presença de VE de fino calibre foram estatisticamente significativos. Foram comparados pacientes com cirrose por AVB com pacientes cirróticos por HAI. As VARS desenvolveram de forma mais rápida nos pacientes com AVB. (GRÁFICOS 02 e 03).

Gráfico 02 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para VARS considerando-se a idade e presença de GHP na primeira endoscopia

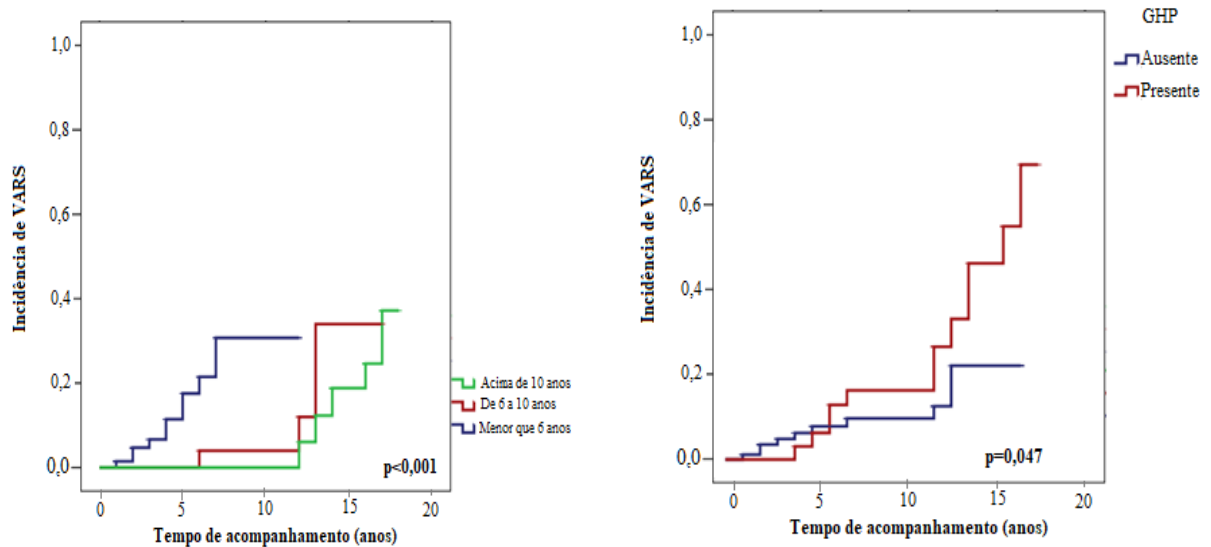
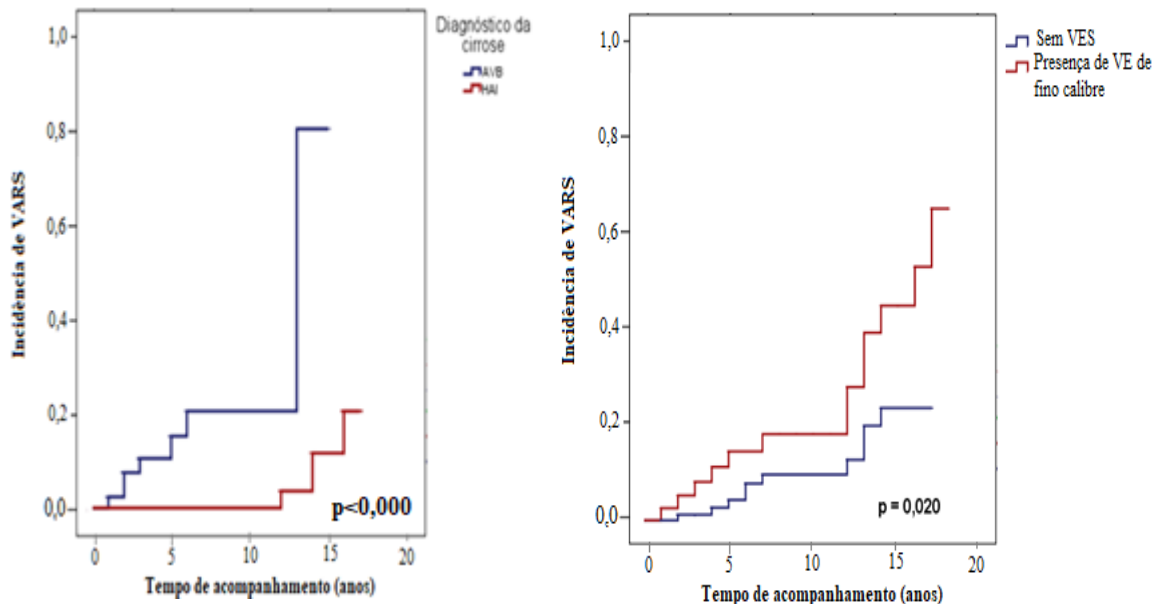


Gráfico 03- Curva de sobrevida de Kaplan-Meier para VARS considerando-se a etiologia de cirrose e a presença de VE de fino calibre na primeira EDA



Para avaliar a influência de forma conjunta dos fatores de interesse no tempo de sobrevida livre de varizes com alto risco de sangramento o modelo de regressão de *Cox* foi utilizado. O principal fator de risco encontrado foi a idade no momento da primeira EDA. A curva ROC apresentou área sob a curva de 0,543 (IC95%:0,409 – 0,676), com um valor de sensibilidade de 0,565 e especificidade de 0,452 utilizando o ponto de corte de seis anos. Pacientes que a realizaram EDA até os seis anos de idade tiveram 15,5 vezes mais risco de desenvolver VARS do que pacientes que realizaram a primeira endoscopia depois de seis anos,

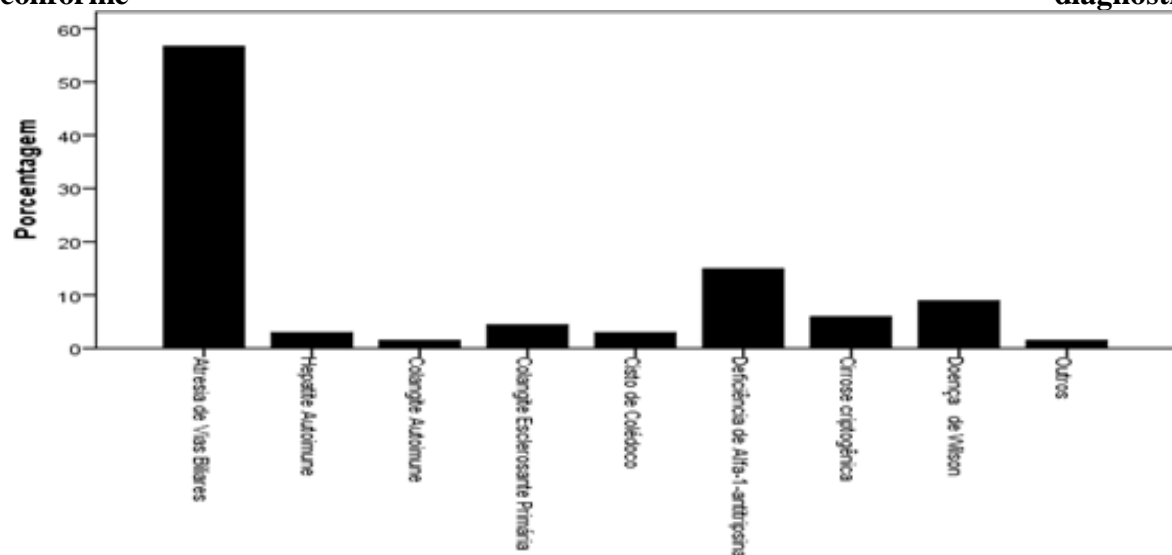
o grupo de pacientes que foram submetidos a EDA antes dos seis anos era composto predominantemente por pacientes com AVB (GRÁFICO 4). Um paciente com VE de fino calibre apresentou 3,7 vezes mais chance de desenvolver VARS do que pacientes sem VE (TABELA 2). A presença de GHP não persistiu como fator de risco para evolução com VARS nesse modelo.

Tabela 2 - Modelo de regressão de Cox para o tempo de sobrevida livre de varizes com alto risco de sangramento

| Variável | Modelo cheio | | Modelo intermediário | | Modelo Final | | | |
|--|--------------|-------|----------------------|--------|-------------------|------------|------------------|----------------------------------|
| | β | p | β | p | RR (IC95%) | β | P | RR (IC95%) |
| Sexo | -0,26 | 0,577 | | | | | | |
| Idade na primeira EDA (referência $\geq 6a$) | 3,11 | 0,009 | 3,61 | <0,001 | 37 (6,0;228,3) | 2,7 | <0,001 | 15,5 (3,7;64,6) |
| Plaquetas (referência ≥ 150.000) | -0,16 | 0,876 | | | | | | |
| Child-Pugh (referência= A) | 0,23 | 0,723 | | | | | | |
| GHP (referência= ausente) | 0,75 | 0,164 | | | | | | |
| VPR (referência $\geq 7,2$) | -0,14 | 0,876 | | | | | | |
| Risk Score (referência $\leq -1,2$) | 0,58 | 0,473 | | | | | | |
| FI (referência $\leq 3,12$) | 0,19 | 0,827 | | | | | | |
| APRI (referência $\leq 1,4$) | 0,43 | 0,461 | 0,47 | 0,385 | 1,60 (0,6;4,6) | | | |
| VE (referência ausente) | 1,31 | 0,024 | 1,19 | 0,022 | 3,29 (1,2;9,1) | 1,3 | 0,003 | 3,7 (1,6;8,9) |

APRI=*index* entre aspartato aminotransferase e plaquetas; FI= *Fibrosis Index*; VPR= *Variceal Prediction Rule*; RS= *Risk Score*; GHP: gastropatia da hipertensão porta; EDA: endoscopia digestiva alta

Gráfico 04- Distribuição dos pacientes que fizeram EDA antes dos seis anos de idade conforme diagnóstico



Devido à maior prevalência de pacientes com AVB e HAI, doenças com características fisiopatológicas, clínicas e laboratoriais divergentes, foi feita uma análise separada. Para os outros diagnósticos esse enfoque não foi possível devido ao pequeno número de pacientes.

Atresia de vias biliares

Foram 43 pacientes submetidos à EDA com uma mediana de idade de dois anos (IQ 1,33–2,58) e 11 (25,6%) apresentavam VE de fino calibre. As principais características dos pacientes estão demonstradas na Tabela 3.

Os pacientes com VE de fino calibre apresentavam uma mediana de idade de 1,83 anos (IQ 1,08 – 3,08), sendo dez submetidos a uma segunda EDA, com progressão para VARS em quatro (40%) pacientes. Desses, três com aparecimento de VE de médio ou grosso calibre e um por associação com VG. Quatro pacientes foram submetidos a uma terceira EDA com progressão para VARS em dois (50%) pacientes, com um intervalo médio entre as EDA's de um ano. Em dois anos de acompanhamento houve progressão em seis (60%) pacientes da coorte inicial de dez.

Dos 32 pacientes sem VE, a mediana de idade foi de 2,08 anos (IQ 1,35 – 2,56), sendo 29 submetidos a uma segunda EDA com uma média de tempo entre elas de 2,29 anos, com dois pacientes (6,9%) evoluindo para VARS por presença de VE de médio calibre e três pacientes (10,3%) com aparecimento de VE de fino calibre. Desses três pacientes, dois foram submetidos à terceira e à quarta EDA com progressão para VARS por aparecimento de VE de médio calibre em um caso.

Nos pacientes sem VE na segunda EDA, 16 foram submetidos a uma terceira EDA após uma média de 1,94 anos, com surgimento de um caso (6,25%) de VE de fino calibre que persistiu como fino calibre na quarta EDA após 1,17 anos. Foi realizada a quarta EDA em 13 pacientes com surgimento de VE de fino calibre em quatro (30,77%) e de médio calibre em um (7,70%) após uma média de 2,4 anos. Foi observada uma incidência de VE de 37,5% e de VARS de 6,75% em aproximadamente oito anos.

Na análise multivariada o único fator relacionado à maior chance de evoluir com VARS foi a presença de VE de fino calibre na primeira EDA. (OR:7,309; IC95%: 1,444 – 37,006; p=0,016).

Tabela 3: Características dos pacientes com AVB de acordo com aparecimento de VARS.

| | Sem surgimento de VARS (33) | Com surgimento de VARS (10) | p |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| Sexo (m/f) | 16 / 17 | 13 / 10 | 0,637 |
| Idade à primeira EDA em anos (AQ) | 2,5 (2,08) | 3,8 (4,3) | 0,366 |
| VES | | | 0,004 |
| sem VE | 28 | 4 | |
| com VE fino calibre | 5 | 6 | |
| GHP | | | 0,611 |
| Ausente | 29 | 8 | |
| Presente | 4 | 2 | |
| Esplenomegalia | | | 0,089 |
| Ausente | 29 | 0 | |
| Presente | 4 | 10 | |
| Classificação Child-Pugh | | | 0,362 |
| A | 28 | 7 | |
| B | 5 | 3 | |
| Plaquetas /mm ³ (AQ) | 227.691 (95.516) | 173.222 (77.771) | 0,108 |
| RNI (AQ) | 1,03 (0,15) | 1,04 (0,29) | 1,000 |
| Albumina g/dL(AQ) | 4,0 (0,60) | 3,9 (1,04) | 0,966 |
| Bilirrubina Total (AQ) | 0,7 (0,52) | 1,6 (3,85) | 0,204 |
| AST (AQ) | 96 (122) | 180 (187) | 0,160 |
| ALT (AQ) | 90 (115) | 241 (182) | 0,018 |
| GGT (AQ) | 119 (200) | 319 (443) | 0,011 |
| APRI (AQ) | 0,9 (1,34) | 2,56 (2,03) | 0,061 |
| VPR (AQ) | 9,15 (3,74) | 6,96 (3,67) | 0,120 |
| FI (DP) | 2,18 (1,10) | 2,81 (1,21) | 0,167 |
| RS (DP) | -2,55 (2,74) | -0,64 (1,35) | 0,046 |

*DP= desvio padrão; AQ = amplitude interquartil; AVB= atresia de vias biliares; VE= Variz de esôfago; VARS= Variz de esôfago com alto risco de sangramento; AST= aspartato aminotransferase; ALT= alanina aminotransferase; FA= fosfatase alcalina; GGT= gama-glutamilttransferase; RNI=razão normalizada internacional; BT= bilirrubina total; APRI=*index* entre aspartato aminotransferase e plaquetas; FI= *Fibrosis Index*; VPR= *Variceal Prediction Rule*; RS= *Risk Score*.

Hepatite autoimune

Foram 39 pacientes submetidos à EDA com uma média de idade da de 11,5 anos (DP 3,45) e 11 pacientes (28%) apresentavam VE de fino calibre, média de idade 10,97 anos (DP 3,98).

Dos pacientes com VE de fino calibre, nove foram submetidos a uma segunda EDA, com progressão para VARS em um paciente (11,1%) por aparecimento de VE de médio calibre e intervalo entre as EDA com média de 1,18 anos. Um paciente com comorbidade anemia falciforme apresentou episódio de HDA três meses após a EDA, sem óbito. Dos pacientes restantes, seis foram submetidos a uma terceira EDA sem progressão para VARS, com uma

média de intervalo entre as EDA's de 1,32 anos. Apenas quatro pacientes foram submetidos à quarta EDA e permaneceram com VE de fino calibre com uma mediana de intervalo de 1,08 anos.

Dos 28 pacientes sem VE, 16 foram submetidos a uma segunda EDA com uma média de tempo entre elas de 2,23 anos, com quatro pacientes (25%) evoluindo com surgimento de VE de fino calibre e nenhum com VARS. Desses quatro pacientes, três foram submetidos à terceira EDA com um paciente (33%) apresentando progressão para VARS e somente um paciente foi submetido a uma quarta EDA mantendo VE de fino calibre.

Nos pacientes sem VE na segunda EDA, oito foram submetidos a uma terceira EDA, sendo a média de intervalo entre a segunda e terceira EDA's de 1,6 anos. Houve surgimento de um caso de VE de fino calibre que progrediu para médio calibre na quarta EDA após 0,92 anos. Foi realizada a quarta EDA em três pacientes sem surgimento de novas VE.

Houve uma incidência de VARS de 7,7% na coorte inicial ao final dos 14 anos do estudo.

Não foram encontradas diferenças estatísticas entre as características clínicas, endoscópicas ou laboratoriais dos três pacientes que evoluíram com VARS em relação ao restante dos pacientes com HAI.

Discussão

O episódio de hemorragia digestiva na criança com doença hepática crônica traz riscos significativos e deve, se possível, ser evitado. A profilaxia primária endoscópica apesar de ainda não ser consenso na literatura médica em crianças cirróticas, vem se mostrando segura e eficaz e é indicada pela maioria dos gastroenterologistas. (3,4,16,17,18) Mesmo com os avanços no diagnóstico não invasivo das VE, sua confirmação e abordagem seguem sendo essencialmente endoscópicas. (19) Esse estudo é o primeiro a avaliar sistematicamente dentro de um protocolo de endoscopias seriadas com intervalos bem definidos pacientes pediátricos cirróticos. Assim como elaborado para adultos no consenso de Baveno VI (20), os resultados sugerem que estratificação do risco e individualização do cuidado devem ser adotados, sendo que, pacientes cirróticos com AVB apresentam um risco maior de evoluir para VARS em relação a pacientes com HAI e que pacientes com VE de fino calibre progridem para VARS mais rapidamente que aqueles sem VE. Esses grupos devem, por isso, ter programa de rastreio diferenciado. Além

disso, mostra também que o intervalo adotado de dois anos entre EDA para pacientes sem VE na primeira EDA e de um ano para pacientes com VE de fino calibre foi seguro na nossa casuística.

No trabalho de Duché *et al.* (21), um terço das crianças com AVB sem VARS na primeira EDA apresentou surgimento de VARS em 10 anos. Na nossa coorte com 43 pacientes houve uma taxa inferior, já que a progressão para VARS ocorreu em 23% dos pacientes no intervalo máximo entre a primeira e última EDA de 10,33 anos. Uma diferença que pode explicar essa discrepância é o fato que no estudo de Duché *et al.* foram incluídos pacientes com AVB sem fluxo biliar após o procedimento de Kasai, na nossa casuística, os pacientes sem fluxo biliar eram precocemente encaminhados para o transplante hepático e não chegavam a realizar duas EDA.

O único fator de risco encontrado na análise multivariada foi a presença de VE de fino calibre, chegando a um risco sete vezes maior de surgimento de VARS nos pacientes com AVB. Esse achado é condizente ao encontrado por Merli *et al.* (22) em adultos e Duché *et al.* (21) em pacientes com AVB, onde o surgimento de VARS também é maior nos pacientes com VE de fino quando comparados aos pacientes sem variz. Com a alta taxa de progressão encontrada parece razoável manter o rastreamento endoscópico de forma anual nesses pacientes.

Já para os pacientes com AVB sem VE, a taxa de aparecimento de VARS em dois anos encontrada foi de 6,25% a 7,7%. De forma empírica estimou-se em adultos que a periodicidade entre as EDA's deve ser avaliada através de um risco de evolução para VARS de pelo menos 10% (23). Talvez seja mais prudente nos pacientes sem VE, visando reduzir o número de exames desnecessários, que esse intervalo seja aumentado para três anos. Não houve nenhum episódio de HDA entre os pacientes com AVB durante o estudo, comprovando a segurança da periodicidade utilizada.

A evolução dos pacientes com HAI foi distinta dos pacientes com AVB. A taxa de aparecimento de VARS foi significativamente menor. A AVB é uma doença com lesão hepática progressiva em que pacientes que evoluem sem necessidade de transplante hepático são exceções. Já a HAI apresenta uma terapia eficaz com a maioria dos pacientes atingindo a remissão ao final do primeiro ano de tratamento e apenas cerca de 10% evoluindo para transplante hepático ao longo da vida. (24)

A diferença na progressão das VE entre uma doença com e sem lesão hepática progressiva já foi observada em adultos portadores de hepatite viral. (25) No estudo multicêntrico de Thabut *et al.* (26) a progressão das VE foi significativamente menor nos

pacientes cirróticos que obtiveram resposta virológica sustentada, achados compatíveis com o estudo de Di Marco *et al.* (27)

No Baveno VI foi orientado que em adultos sem doença hepática ativa o intervalo entre as endoscopias de rastreamento poderia ser aumentado de dois para três anos nos pacientes sem VE e de um para dois anos nos pacientes com VE de fino calibre. (20)

A evolução dos pacientes com HAI do presente estudo é um possível reflexo dessa característica. Durante os 14 anos do estudo apenas três dos 39 pacientes com HAI evoluíram para VARS sendo que dois já apresentavam VE de fino à primeira EDA. A idade de surgimento de VARS foi semelhante a encontrada por Duché *et al* (3). Admitindo uma expectativa de incidência de 10% de VARS pode-se propor um rastreamento com EDA dois anos após o aparecimento de VE de fino e de quatro anos após EDA normal, desde que o paciente apresente remissão com o tratamento. O caso de HAI com HDA apresentava também doença falciforme e se configura um caso atípico, sendo difícil extrapolar esse risco para os outros pacientes e propor que os intervalos não sejam seguros.

Nossos resultados mostraram que os pacientes submetidos a EDA antes dos seis anos apresentaram um risco 15,5 vezes maior de apresentar VARS, isso se deve por que o grupo de pacientes com menos de seis anos é composto principalmente por pacientes com AVB, doença com caráter progressivo.

Foi também avaliado se os escores de fibrose hepática, APRI e FI, ou os escores de predição da presença de VE, RS e VPR, teriam algum valor prognóstico na evolução das VE nos pacientes estudados. Um valor de APRI menor ou igual à 1,4 tem um risco aparentemente maior de evolução para VARS, porém na análise multivariada esse risco não foi observado. Nenhum outro escore teve resultados válidos no prognóstico.

Não foi encontrada diferença na evolução dos pacientes de acordo com a classificação de Child-Pugh. Os motivos para isso podem ser o pequeno número de pacientes com classificação B e C e a boa resposta dos pacientes ao tratamento medicamentoso no grupo de pacientes com HAI.

Apesar da pequena amostra, os pacientes com CEP e CAI mostraram uma tendência de evolução mais semelhante aos pacientes com AVB. Na presente coorte 50% dos pacientes com CAI e 33% dos pacientes com CEP evoluíram para VARS. O motivo para isso pode ser que, assim como a AVB, a CEP e a CAI são doenças colestáticas onde o controle da injúria hepática não é plenamente atingido através de intervenções clínicas ou cirúrgicas. A idade de surgimento das varizes foi mais tardia quando comparada aos pacientes com AVB. Esses achados foram semelhantes aos de Duché *et al.* (3)

No trabalho de Duché *et al* (21) apenas com pacientes com AVB, na análise univariada, a presença de GHP esteve associada a um maior risco de evolução para VARS porém não persistiu como fator significativo no modelo multivariado, assim como em nosso estudo. O papel da GHP como fator prognóstico ainda precisa ser melhor estudado.

Esse estudo traz como limitações o pequeno número de pacientes com diversas etiologias de cirrose, a entrada de pacientes em momentos diferentes e o tempo de acompanhamento individualizado de acordo com a gravidade do quadro.

Conclui-se que, assim como em adultos, o rastreamento das VARS no paciente pediátrico cirrótico deve ser feito individualmente e por estratificação de risco. Os pacientes com AVB evoluem com VARS mais frequentemente que os pacientes com HAI e os pacientes com VE de fino calibre têm maior risco de evoluir para VARS que aqueles sem VE. O intervalo de um ano entre EDA's para pacientes com VE de fino calibre e de dois anos para pacientes sem VE é seguro, porém pode estar associado a alto número de exames desnecessários. Pode ser proposto um intervalo diferente conforme a etiologia da doença hepática e a presença de VE de fino calibre. Mais estudos prospectivos e com maior número de pacientes são necessários para verificar quais seriam os intervalos mais seguros e eficientes.

Referências Bibliográficas

1. Shneider, BL. Portal Hypertension. In: Sulchy FJ, Sokol RJ, Baliestreri WF. Liver Disease In Children. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 68-87
2. Grammatikopoulos T, Mckiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. Arch Dis childhood. 2018;103(2):186–91.
3. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices , primary prophylaxis and consequences of bleeding. J Hepatol. 2017;66(2):320–7.
4. De Moura MC, Chen S, Kamath BM, Ng VL, Ling SC. Acute Variceal Bleeding Causes Significant Morbidity. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(3):371–6.
5. Pimenta JR, Ferreira AR, Fagundes EDT, Queiroz TCN, Baptista RAN, De Araújo Moreira EG, et al. Factors Associated with Bleeding Secondary to Rupture of Esophageal Varices in Children and Adolescents with Cirrhosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(2):e44–8.
6. Pimenta JR, Ferreira AR, Bittencourt PFS, Resende CB de, Fagundes EDT, Silva IML da. Evaluation of Primary Prophylaxis With Propranolol and Elastic Band Ligation in

- Variceal Bleeding in Cirrhotic Children and Adolescents. *Arq Gastroenterol.* 2016;53(4):257–61.
7. Celińska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: Preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg.* 2003;38(7):1008–11.
 8. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, Maiwall R, Choudhury A. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. *J Res Med Sci.* 2015;20(12):1200–7.
 9. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, september 19, 1992. *J Hepatol.* 1994;21(3):461–7.
 10. Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2ND EDITION). *Dig Endosc.* 2010;22(1):1–9.
 11. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726–36.
 12. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1795.
 13. Park SH, Park TE, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, et al. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(7):1289–93.
 14. Isted A, Grammatikopoulos T, Davenport M. Prediction of esophageal varices in biliary atresia: Derivation of the “varices prediction rule”, a novel noninvasive predictor. *J Pediatr Surg.* 2015;50(10):1734–8.
 15. Franchis R De. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in Portal Hypertension. *J Hepatol.* 2010;53(4):762–8.
 16. Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr.* 2001;139(2):291–6.
 17. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, et al.

- Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology*. 2013;145(4):801–7.
18. Jeanniard-Malet O, Duché M, Fabre A. Survey on clinical practice of primary prophylaxis in portal hypertension in children. Vol. 64, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. p. 524–7.
 19. Shneider BL, de Goyet J de V, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding in Children and the Role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*. 2016;63(4):1368–80.
 20. Franchis R De. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop : Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743–52.
 21. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Jacquemin E, Bernard O. Progression to High-Risk Gastroesophageal Varices in Children With Biliary Atresia With Low-Risk Signs at First Endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(5):664–8.
 22. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003 Mar;38(3):266–72.
 23. Cales 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(11):1298–302.
 24. Kerkar N, Mack CL. Autoimmune Hepatitis. In: Sulchy FJ, Sokol RJ, Baliestreri WF. *Liver Disease In Children*. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 311-321.
 25. de Franchis R. The Changing Scenario of Screening and Surveillance of Esophageal Varices. *Gastroenterology*. 2019;156(4):864–6.
 26. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology* . 2019;156(4):997–1009.
 27. Craxì A, Cammà C, Arini A, Conte E, Grimaudo S, Peralta S, et al. Effects of Eradicating Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology*. 2016;151(1):130–139.e2.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho traz a experiência de quase 15 anos da equipe de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG na abordagem da hipertensão porta do paciente pediátrico cirrótico. Todos os questionamentos que motivaram a elaboração do trabalho foram respondidos e esse trabalho ajuda ao grupo a manter sua posição de vanguarda no tratamento da hipertensão porta e das varizes de esôfago em pediatria.

O paciente com um *Risk Score* menor que -1,2 e APRI menor que 1,4 possuem um risco pequeno de apresentar VARS e podem com segurança ser poupados da EDA. O paciente que apresente algum desses escores acima dos valores citados, deve ser submetido a EDA uma vez que não é possível afirmar com segurança a ausência de VARS. Com a adoção dessa triagem o número de endoscopias evitadas superaria 33% nos pacientes sem VARS na nossa coorte.

Os intervalos entre EDA propostos para adultos são seguros também na população pediátrica, porém podem acarretar um número alto de exames desnecessários. O período de um ano entre EDA para os pacientes com VE de fino calibre e de dois anos para os pacientes sem VE são seguros e nos 15 anos em que foram analisados tivemos apenas três casos de HDA, sem nenhum óbito.

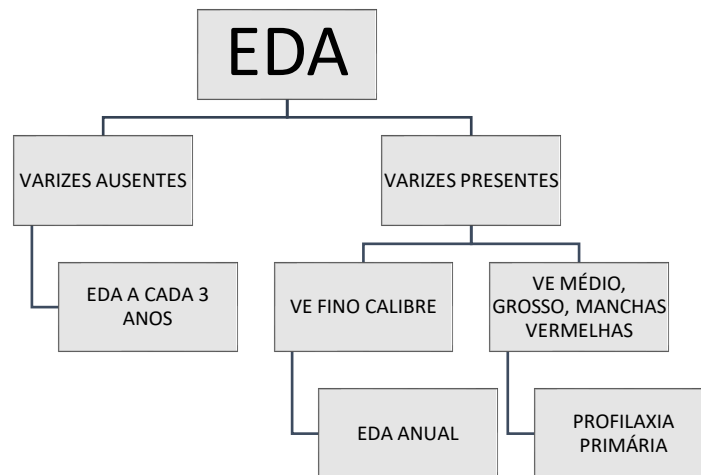
As VE apresentam uma progressão de calibre nas principais etiologias estudadas, porém essa evolução não ocorre no mesmo ritmo. Pacientes com AVB apresentam risco maior de evoluir com VARS que os pacientes com HAI e pacientes com VE de fino calibre progridem mais rapidamente para VARS que os sem VE. Assim como em adultos, uma abordagem com estratificação de risco e individualização do cuidado parece ser a mais adequada. Sendo assim, sugere-se um novo programa de rastreio endoscópico dependente da presença de VE de fino calibre, da etiologia da cirrose hepática e do valor do APRI e RS.

Os pacientes com RS e o APRI menor que -1,2 e 1,4 respectivamente, poderiam ser poupados da EDA. Nos pacientes com AVB e outras doenças colestáticas, sem VE na endoscopia pode-se repetir a EDA a cada três anos e nos pacientes com VE de fino, repetir o exame com intervalo de um ano. Já em pacientes com HAI e outras doenças inflamatórias, o intervalo entre EDA's pode ser de quatro anos nos casos sem VE e de dois anos quando houver VE de fino calibre. (Figuras 1 e 2)

Porém devido à casuística reduzida e ao fato de ser um estudo que abrange apenas um centro, a extrapolação dos nossos resultados para outras coortes deve ser feita com cautela.

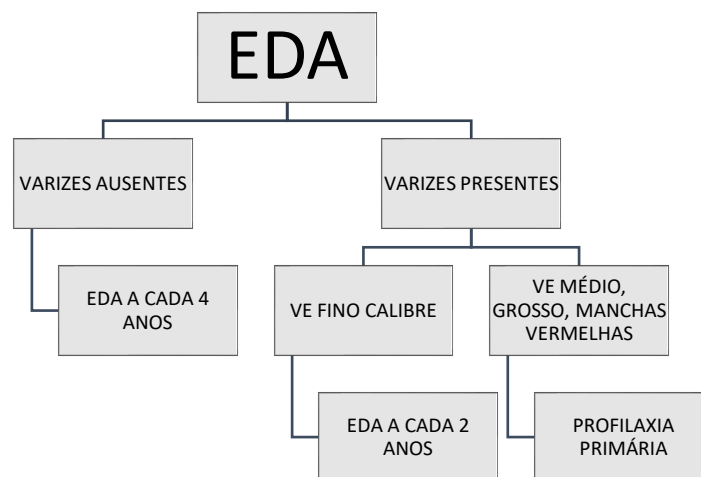
Espera-se que num futuro próximo os resultados possam se juntar ao de outros centros e com isso conseguir um entendimento ainda melhor da progressão das varizes de esôfago nas diferentes etiologias da cirrose hepática e possibilitar a criação de protocolos e condutas para a população pediátrica com segurança e efetividade.

Figura 1 - Proposta de protocolo de acompanhamento endoscópico das doenças colestáticas



*EDA: Endoscopia digestiva alta; VE: Variz de esôfago

Figura 2 - Proposta de protocolo de acompanhamento endoscópico das doenças inflamatórias



*EDA: Endoscopia digestiva alta; VE: Variz de esôfago

ANEXOS

PROTOCOLO – HIPERTENSÃO PORTA N° _____

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ Tel: _____

SAME: _____ Sexo: ____ (1-Masc / 2-Fem) Data da 1ª consulta: ____/____/____

Diagnóstico: ____ (1-cirrose) Diagnóstico da cirrose: ____ (1-AVB / 2-HAI / 3- Colangite auto imune / 4-CEP / 5-Cisto de colédoco / 6 Síndrome de Budd Chiari / 7- Deficiência de alfa-1-antitripsina / 8- Cirrose criptogénica / 9- Doença de Wilson / 10- outros – doenças metabólicas e de depósito)

Data da 1ª EDA: ____/____/____ Complicações: () esplenomegalia () plaquetopenia () Ascite () encefalopatia () outros // Situação: ____ (1 – seguimento 2- profilaxia primária 3- profilaxia secundária 4- seguimento seguido por profilaxia primária 5- seguimento seguido por profilaxia secundária 6- profilaxia primária seguido de profilaxia secundária 7-seguimento seguido de profilaxia primária e então profilaxia secundária)

| | |
|--------------------------|---|
| <u>Ultra-Sonografia:</u> | Data: |
| Trombose de veia porta | Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não () |
| Achados | |

| Data da EDA | 1ª | 2ª | 3ª | 4ª | 5ª |
|--|----|----|----|----|----|
| Indicação: (1) pesquisa de varizes (2) seguimento HN (3) urgência | | | | | |
| VES: (0) <u>Ausente</u> ; (1) Pequena; (2) Média; (3) Grosso | | | | | |
| Sinais vermelhos: (0) <u>Ausência MV</u> ; (1) Presença de MV | | | | | |
| Esofagite: (0) <u>Ausente</u> ; (1) Presente | | | | | |
| Varizes gástricas: (0) <u>Ausente</u> ; (1) VE com extensão gástrica; (2) Varizes <u>fúndicas</u> convergindo para o cárdia e associadas a VE; (3) VG sem VE | | | | | |
| <u>Gastropatia</u> da hipertensão porta: (0) <u>Ausente</u> ; (1) Leve; (2) Moderada; (3) Severa | | | | | |
| Progressão de VE: (0) <u>Não</u> (1) Sim | | | | | |
| Qual progressão? | | | | | |
| Outras alterações: | | | | | |
| Uso de outros medicamentos: | | | | | |
| Plaquetas: | | | | | |
| TAP/RNI: | | | | | |
| Albumina: | | | | | |
| AST / ALT: | | | | | |
| GGT / FA: | | | | | |
| <u>Bilirrubinas</u> BT/BD: | | | | | |
| Baço palpável: (0) não (1) sim | | | | | |
| <u>Child</u> (adaptar doenças <u>colestáticas</u> -AVB e CEP) | | | | | |

PRIMEIRO EPISÓDIO DE HDA – Data: ____/____/____

| | |
|------------------------------|---|
| Sítio da Hemorragia | (1) <u>VE</u> ; (2) Varizes gástricas; (3) <u>Gastropatia HP</u> ; (4) Não identificado; (5) sem EDA; (6) Outro |
| Necessidade de Hemoderivados | (1) <u>Sim</u> ; (2) Não; Volume: _____ |
| Tratamento | (1) <u>Farmacológico</u> : qual e dose _____ Tempo de duração _____ Complicações _____ (2) <u>Escleroterapia</u> : agente e volume _____ Complicações _____ (3) Ligadura elástica: nº de ligas _____ Complicações _____ (4) <u>Outro</u> |
| Complicações de HDA | |
| Outras medicações | |
| Tempo de Hospitalização | |

Legenda do banco de dados

| Identificação | |
|-----------------------|--|
| N Pesquisa | Numeração crescente |
| SAME | Registro no SAME |
| Situação | 1 seguimento; 2 Profilaxia primária. |
| Iniciais | Iniciais do nome da criança/adolescente |
| Sexo | 1 Masculino; 2 Feminino |
| DN | Data de nascimento ___/___/___ |
| P Consulta: | Data da primeira consulta ___/___/___ |
| PC anos idade do pcte | Primeira consulta em anos |
| PC dias idade do pcte | Primeira consulta em dias |
| Diagnóstico: | 1 cirrose; |
| Diag. da cirrose | 1-AVB / 2-HAI / 3- Colangite auto imune / 4-CEP / 5-Cisto de colédoco / 6 Síndrome de Budd Chiari / 7- Deficiência de alfa-1-antitripsina / 8- Cirrose criptogênica / 9- Doença de Wilson / 10- outros – doenças metabólicas e de depósito |

| Seguimento | |
|---------------------|---|
| 1ª EDA data | Colocar data da primeira endoscopia ___/___/___ |
| VEs | 0 ausente; 1 pequeno calibre; 2 médio calibre; 3 grosso calibre |
| Sinais Avm. | 0 ausente; 1 presentes. |
| VG | 0 ausente; 1 VE com extensão gástrica; 2 varizes fúndicas convergindo para o cárdia e associadas a varizes esofagianas; 3 VG sem VE |
| GHP | 0 ausente; 1 leve; 2 moderada |
| Outras alte. | Indicar por extenso outras alterações |
| Plaquetas | Colocar o valor |
| TAP | Colocar o valor |
| RNI | Colocar o valor |
| Albumina | Colocar o valor |
| BT | Colocar o valor |
| BD | Colocar o valor |
| AST; ALT; GGT e FA | Colocar o valor |
| Baço: | 0 não palpável; 1 palpável |
| Child: | Adaptar para doenças colestáticas. |
| Progressão | 0 não; 1 sim |
| Tipo de progressão? | 0 sem progressão ;1 surgimento de VEs; 2 surgimento de variz esôfago com alto risco de sangramento; 3 surgimento de variz gástrica |

| Evolução | |
|--------------|---|
| P. Primária: | 0 não; 1 sim |
| P. 1ª data | Data do início da profilaxia primária ___/___/___ |
| HDA: | 0 não; 1 sim |
| HDA data | Data da primeira HDA ___/___/___ |

| 1º Episódio de hemorragia digestiva alta | |
|--|--|
| 1ª HDA/data | Colocar data do primeiro episódio de HDA ___/___/___ |
| Sítio da HDA | 1 varizes esofágicas (VEs); 2 varizes gástricas (VG); 3 gastropatia da hipertensão porta (GHP); 4 não identificado; 5 sem EDA; 6 outro |
| Data EDA/HDA | Data da endoscopia realizada no primeiro episódio de HDA ___/___/___ |
| Tratamento | 1 LEVE; 2 Escleroterapia; 3 farmacológico |
| Volume de eth. | Colocar volume de Ethamolín injetado |
| Nº de ligas | Colocar o número de cordões varicosos ligados |

| Final seguimento | |
|------------------|---|
| Óbito | 0 não; 1 sim |
| Motivo | Indicar o motivo do óbito |
| Data final | Última EDA ou última consulta (a definir) |

TERMO DE ASSENTIMENTO

Título: Avaliação da Incidência, Prevalência e Progressão de Varizes Esofagianas em Pacientes Pediátricos Cirróticos.

INVESTIGADORES: DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DR. JOSÉ RICARDO BORÉM LOPES

Nome do Indivíduo:

Data:

Convite para participar do estudo

Você é convidado a participar de um projeto de pesquisa que envolve todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de Cirrose Hepática atendidas no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. O motivo da pesquisa é saber mais sobre a evolução e presença de varizes de esôfago nestes pacientes.

Proposta de Pesquisa

Os principais objetivos desta pesquisa são: avaliar a presença e evolução das varizes de esôfago em pacientes pediátricos cirróticos, e se existem características do exame físico e resultado de exames de sangue que estão associadas ao surgimento ou progressão das varizes esofagianas. Será realizada através de consulta a prontuários e acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo, sem interferência na forma de atendimento ou tratamento. Os itens avaliados já estão na avaliação habitual dos pacientes em seguimento no Ambulatório (coleta de sangue, realização de endoscopia e ultrassonografia) e o estudo usará esses dados colhidos sem interferência na rotina já estabelecida.

Seus direitos

A sua participação neste estudo é voluntária. A aceitação, ou não aceitação, em participar da pesquisa, não mudará em nada a forma que você é tratado (a) e acompanhado (a). Você continuará recebendo a mesma atenção que já recebe. Para se retirar do estudo, você pode entrar em contato com a Dr. José Ricardo Borém Lopes (31-988926451) ou Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-987579241). Você será informado (a) de qualquer achado novo obtido durante o desenvolvimento deste projeto que possa afetar a sua disponibilidade em participar do estudo.

Procedimento

A sua participação neste estudo envolverá a coleta de dados do prontuário. Serão analisados os dados clínicos, físicos e os resultados dos exames de laboratório, endoscópicos e ultrassonográficos. Em nenhum momento da pesquisa o seu nome ou o seu registro no hospital será revelado.

Se após a autorização, você não quiser continuar participando do estudo, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase de estudo, independente do motivo e sem prejuízo do atendimento que você está recebendo.

Riscos

Os riscos que você corre seriam os relacionados a coleta de exames para avaliação do laboratório (dor durante a punção e sangramentos no local em que é retirado o sangue) ou durante a realização de endoscopias para a pesquisa e tratamento das varizes de esôfago (relacionados ao procedimento anestésico, sangramento ou dor no local de tratamento das varizes). Os itens avaliados já estão incorporados na avaliação rotineira dos pacientes em seguimento no ambulatório e não haverá acréscimo nos riscos associados à participação na pesquisa. Você terá proteção de sua identidade e sigilo médico. Os resultados obtidos não serão utilizados para outros fins senão os estritamente relacionados ao objetivo da pesquisa.

Benefícios

Não haverá nenhum benefício direto por você participar deste estudo. Não será fornecida remuneração aos pacientes participantes. Entretanto, sua participação deve nos ajudar a melhorar o conhecimento da incidência e progressão das varizes esofagianas nos pacientes cirróticos e seus aspectos relacionados. Conseqüentemente, tentar definir a melhor conduta na condução da prevenção da hemorragia digestiva alta na faixa etária pediátrica.

Custos

Não haverá nenhum custo adicional pela sua participação neste estudo.

Confidencialidade

As anotações sobre os exames clínicos e testes laboratoriais serão mantidos em segredo de acordo com a legislação atual. Em todas as anotações o seu nome só será conhecido pelos pesquisadores;

não será utilizado de forma alguma em nenhum relatório ou publicação. Nenhuma informação obtida nesta pesquisa será incluída no histórico médico do paciente.

Questões

Sinta-se à vontade em fazer qualquer pergunta sobre este estudo ou sobre os seus direitos como participante do estudo. Se outras perguntas surgirem mais tarde, você poderá entrar em contato com a Dr. José Ricardo Borém Lopes (31-988926451) ou Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-987579241). Se em qualquer período, durante ou após a pesquisa, você desejar discutir o estudo ou seus direitos nesta pesquisa, com alguém que não esteja associado com o projeto proposto, você poderá entrar em contato com o coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais. A COEP funciona no Campus da UFMG - Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005 e o número do telefone de contato é (31) 3409-4592.

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação da Incidência, Prevalência e Progressão de Varizes Esofagianas em Pacientes Pediátricos Cirróticos.

INVESTIGADORES: DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DR. JOSÉ RICARDO BORÉM LOPES

Nome de indivíduo:

Data:

A proposta e procedimentos deste projeto de pesquisa, assim como o desconforto previsível, riscos e benefícios que podem ocorrer a você, foram devidamente explicados. Eu também tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o pesquisador responsável e/ou médico responsável pelo estudo. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu, _____,
 RG _____, concordo com a minha participação, como voluntário

(a), no projeto de pesquisa acima descrito. Eu fui informado (a) que a minha participação no estudo poderá ser interrompida a qualquer momento. Eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento.

_____ Data:

Assinatura do Paciente de 13 a 17 anos

DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR

O investigador principal explicou para o indivíduo mencionado acima a natureza e propósito dos procedimentos descritos acima e possíveis riscos, desconfortos e benefícios que podem ocorrer. Eu perguntei ao indivíduo se qualquer pergunta lhe ocorreu em relação aos procedimentos empregados e respondi essas perguntas da melhor forma possível.

_____ Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS)

Título: Avaliação da Incidência, Prevalência e Progressão de Varizes Esofagianas em Pacientes Pediátricos Cirróticos.

INVESTIGADORES: DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DR. JOSÉ RICARDO BORÉM LOPES

Nome do Indivíduo:

Data:

Convite para participar do estudo

Seu (a) filho (a) está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa que envolve todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de Cirrose Hepática atendidas no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. O motivo da pesquisa é saber mais sobre a evolução e presença de varizes de esôfago nestes pacientes.

Proposta de Pesquisa

Os principais objetivos desta pesquisa são avaliar a presença e evolução das varizes de esôfago em pacientes pediátricos cirróticos, com ênfase nas características clínicas e laboratoriais que estão associadas ao surgimento ou progressão das varizes esofagianas. Será realizada através de consulta a prontuários e acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo, sem interferência na forma de atendimento ou tratamento. Os itens avaliados já estão incorporados na avaliação rotineira dos pacientes em seguimento no Ambulatório (coleta de sangue, realização de endoscopia e ultrassonografia) e o estudo usará esses dados colhidos sem interferência na rotina já estabelecida.

Seus direitos

A participação de seu (a) filho (a) neste estudo é voluntária. A sua aceitação, ou não aceitação, em participar da pesquisa, não mudará em nada a forma que seu (a) filho (a) é tratado (a) e acompanhado (a). Você continuará recebendo a mesma atenção que já recebe. Para se retirar do estudo, você pode entrar em contato com a Dr. José Ricardo Borém Lopes (31-988926451) ou Alexandre Rodrigues

Ferreira (31-987579241). Você será informado (a) de qualquer achado novo obtido durante o desenvolvimento deste projeto que possa afetar a disponibilidade do seu (a) filho (a) em participar do estudo.

Procedimento

A participação do (a) seu (a) filho (a) neste estudo envolverá a coleta de dados do prontuário. Serão analisados os dados clínicos, físicos e os resultados dos exames de laboratório, endoscópicos e ultrassonográficos. Em nenhum momento da pesquisa o seu nome ou o seu registro no hospital será revelado.

Se após a autorização, o Sr(a) não quiser continuar participando do estudo, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase de estudo, independente do motivo e sem prejuízo do atendimento que seu (a) filho (a) está recebendo.

Riscos

Os riscos que seu (a) filho (a) corre seriam os relacionados a coleta de exames para avaliação do laboratório (dor durante a punção e sangramentos no local em que é retirado o sangue) ou durante a realização de endoscopias para a pesquisa e tratamento das varizes de esôfago (relacionados ao procedimento anestésico, sangramento ou dor no local de tratamento das varizes). Os itens avaliados já estão incorporados na avaliação rotineira dos pacientes em seguimento no ambulatório e não haverá acréscimo nos riscos associados à pesquisa. Seu (a) filho (a) terá proteção de sua identidade e sigilo médico. Os resultados obtidos não serão utilizados para outros fins senão os estritamente relacionados ao objetivo da pesquisa.

Benefícios

Não haverá nenhum benefício direto por seu (a) filho (a) estar participando deste estudo. Não será fornecida remuneração aos pacientes participantes. Entretanto, sua participação deve nos ajudar a melhorar o conhecimento da incidência e progressão das varizes esofagianas nos pacientes cirróticos e seus aspectos relacionados. Consequentemente, tentar definir a melhor conduta na condução da prevenção da hemorragia digestiva alta na faixa etária pediátrica.

Custos

Não haverá nenhum custo adicional pela participação do seu (a) filho (a) neste estudo.

Confidencialidade

As anotações sobre os exames clínicos e testes laboratoriais serão mantidos em segredo de acordo com a legislação atual. Em todas as anotações o nome do seu (a) filho (a) só será conhecido pelos pesquisadores; não será utilizado em nenhum relatório ou publicação. Nenhuma informação obtida nesta pesquisa será incluída no histórico médico do paciente.

Questões

Sinta-se à vontade de fazer qualquer pergunta sobre este estudo ou sobre os direitos de seu (a) filho (a) como participante do estudo. Se outras perguntas surgirem mais tarde, você poderá entrar em contato com o Dr. José Ricardo Borém Lopes (31-988926451) ou Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-87579241). Se em qualquer período, durante ou após a pesquisa, você desejar discutir o estudo ou os direitos do seu (a) filho (a) nesta pesquisa, com alguém que não esteja associado com o projeto proposto, você poderá entrar em contato com o coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais. A COEP funciona no Campus da UFMG - Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005 e o número do telefone de contato é (31) 3409-4592.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação da Incidência, Prevalência e Progressão de Varizes Esofagianas em Pacientes Pediátricos Cirróticos.

INVESTIGADORES: DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DR. JOSÉ RICARDO BORÉM LOPES

Nome de indivíduo:

Data:

A proposta e procedimentos deste projeto de pesquisa, assim como o desconforto previsível, riscos e benefícios que podem ocorrer com meu (a) filho(a), foram devidamente explicados a mim. Eu também tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o pesquisador

responsável e/ou médico responsável pelo estudo. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu, _____,
 RG _____, responsável legal por
 _____, RG

_____ concordo com a sua participação, como voluntário (a), no projeto de pesquisa acima descrito. Eu fui informado (a) que a participação do meu (a) filho(a) no estudo poderá ser interrompida a qualquer momento. Eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento.

_____ Data:
 Assinatura do Pai, Mãe ou Responsável

DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR

O investigador principal explicou para o indivíduo mencionado acima a natureza e propósito dos procedimentos descritos acima e possíveis riscos, desconfortos e benefícios que podem ocorrer. Eu perguntei ao indivíduo se qualquer pergunta lhe ocorreu em relação aos procedimentos empregados e respondi essas perguntas da melhor forma possível.

_____ Data:
 Assinatura do Pesquisador Responsável

Unidade Funcional Pediatria
Hospital das Clínicas da UFMG
Parecer 10 /2016

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E PROGRESSÃO DE VARIZES ESOFAGIANAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS CIRRÓTICOS

Pesquisadores: Professor Alexandre Rodrigues Ferreira e José Ricardo Borém Lopes

Trata-se de um estudo observacional, contendo uma parte retrospectiva e outra prospectiva, estudando crianças e adolescentes com diagnóstico de cirrose hepática atendidas no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de Janeiro de 2004 a dezembro de 2024. Serão incluídas crianças e adolescentes com cirrose hepática até 18 anos de idade na época do diagnóstico, admitidos até dezembro de 2024.

O referido projeto já recebeu parecer favorável da Câmara do Departamento de Pediatria em 12 de agosto de 2016. Após uma consistente sustentação teórica, baseada em literatura farta e atual, os autores propõem realizar estudo prospectivo e observacional, contendo uma parte retrospectiva, que será realizado a partir da revisão dos prontuários dos pacientes portadores de cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas/UFMG, por um período de vinte anos (2004 – no em que se iniciou o protocolo de seguimento e abordagem da Hipertensão Porta em crianças e adolescentes no setor – a 2024). Será estudada a história natural das varizes de esôfago secundária a cirrose hepática, com ênfase no aparecimento de varizes gastroesofágicas, progressão das mesmas e episódios de hemorragia digestiva alta.

Justifica-se esse estudo pela existência de poucos estudos disponíveis em crianças e a falta de um protocolo próprio para o manejo das varizes esofagianas em crianças e adolescentes.

Tem como objetivo primário determinar a prevalência, incidência e progressão de varizes esofagianas nos pacientes pediátricos cirróticos acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG; e descrever os fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos relacionados com a incidência e progressão das varizes esofagianas nesses pacientes. Como objetivos secundários avaliar o impacto da profilaxia primária de rompimento de varizes de esôfago instituída atualmente no serviço; avaliar a existência de fatores preditivos nos achados clínicos, laboratoriais e endoscópicos, associados ao sangramento de varizes de esôfago em crianças e adolescentes cirróticos atendidos no ambulatório de hepatologia do HC/UFMG e no setor de endoscopia digestiva do IAG-HC/UFMG; determinar os fatores

2

preditivos relacionados à incidência, prevalência e progressão das varizes gastroesofágicas e sobrevida; e descrever a incidência de HDA durante o seguimento do grupo estudado. Não haverá custos adicionais ao Hospital, pois as consultas e os exames realizados fazem parte da rotina de atendimento desses (dessas) pacientes. Há termo de consentimento para os responsáveis e de assentimento para os voluntários, ambos dentro das normas estabelecidas pela legislação brasileira.

Conclusão: Pelo exposto, salvo melhor juízo, sou pela aprovação desse projeto por esta Unidade.

Voto: Aprovado.

Belo Horizonte, 31 de agosto de 2016



Karla Diniz de Sá Rodrigues
Coord. Médica da UF.Pediatria
FIC-UFPA

Faculdade de Medicina da UFMG

Departamento de Pediatria

Parecer : 25/2016

Pesquisador Professor Alexandre Rodrigues Ferreira

Título do Projeto:

AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E PROGRESSÃO DE VARIZES ESOFAGIANAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS CIRRÓTICOS

Mérito:

• **Relevância**

Trata-se de estudo observacional, com componente retrospectivo e prospectivo com pacientes portadores cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas/UFMG. Será estudada a história natural das varizes de esôfago secundária a cirrose hepática, com ênfase no aparecimento de varizes gastroesofágicas, progressão das mesmas e episódios de hemorragia digestiva alta, com o objetivo de determinar a prevalência, incidência e progressão de varizes esofagianas nos pacientes pediátricos cirróticos. Ainda pretende-se descrever os fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos relacionados com a incidência e progressão das varizes esofagianas nesses pacientes.

Considerando a morbidade do sangramento digestivo na população, considera-se de estudo pertinente e relevante.

A população do estudo será composto por pacientes com até 18 anos de idade ao diagnóstico de cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Hepatologia pediátrica do Hospital das Clínicas/UFMG.

Objetivos primários:

Determinar a prevalência, incidência e progressão de varizes esofagianas nos pacientes pediátricos cirróticos acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Descrever os fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos relacionados com a incidência e progressão das varizes esofagianas nesses pacientes.

Objetivos secundários:

- Avaliar o impacto da profilaxia primária de rompimento de varizes de esôfago instituída atualmente no serviço.
- Avaliar a existência de fatores preditivos nos achados clínicos, laboratoriais e endoscópicos, associados ao sangramento de varizes do esôfago em crianças e adolescentes cirróticos atendidos no ambulatório de hepatologia do HC/UFMG e no setor de endoscopia digestiva do IAG-HC/UFMG.
- Determinar os fatores preditivos relacionados à incidência, prevalência e progressão das varizes gastroesofágicas e sobrevida.
- Descrever a incidência de HDA durante o seguimento do grupo.

A análise dos dados será realizada através do Software SPSS. Para a análise dos fatores de risco de aparecimento e evolução de varizes esofágicas será utilizado o delineamento de um estudo longitudinal observacional. Iniciando com análise univariada, estimador do produto-limite de Kaplan-Meier para a função de sobrevida (Kaplan & Meier, 1958). O programa KMSURV (Campos-Filho & Franco, 1988) será empregado para realizar os cálculos das curvas de sobrevida relativas a cada variável preditiva (modelo univariado). A diferença entre os grupos será avaliada pelo teste de log rank. O tempo zero será considerado a data da primeira EDA após o diagnóstico de hipertensão porta. A variável tempo até a ocorrência dos eventos relacionados acima será definida como contínua e o tempo será considerado em meses. O modelo de regressão de Cox será empregado para estimar as razões de risco da ocorrência dos eventos pesquisados. O valor de significância (p) adotado é de 0,05.

Público-alvo: Pacientes portadores cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Hepatologia pediátrica do Hospital das Clínicas/UFMG. Critérios de inclusão e exclusão estão bem estabelecidos. Não há descrição do número estimado de inclusões pois dependerá do número de pacientes atendido no período do estudo.

• Aspectos éticos

A equipe é composta por professor do Departamento de Pediatria da FM/UFMG altamente qualificados para o desenvolvimento da pesquisa e pelo médico José Ricardo Borém Lopes.

Foram disponibilizados termo de consentimento livre e esclarecido e assentimento com descrição do objeto do estudo, a confidencialidade, descrição da coleta dos dados e o compromisso dos pesquisadores frente ao cumprimento da Resolução 466/2012. Este encontra-se sucinto e bem elaborado.

- **Exequibilidade**

Serão coletados dados nos prontuários e o procedimento de endoscopia digestiva seguirá o estabelecido pelo Protocolo de Assistência do Hospital das Clínicas, dentro da rotina habitual de atendimento dos pacientes cirróticos.

- **Infra-estrutura:** Não será utilizada estrutura física do Departamento de Pediatria, os pesquisadores acompanharão os participantes no ambulatório de hepatologia. A solicitação de exames laboratoriais estará condicionada ao assistência médica segundo protocolo assistencial do Hospital das Clínicas.

- **Custo e fontes financiadoras:** Os materiais para exames diagnóstico e acompanhamento serão fornecidos pelo Hospital das Clínicas segundo protocolo assistencial sem ônus adicional pois trata-se de estudo observacional, sem intervenção direta do mesmo.

Parcerias: Hospital das Clínicas da UFMG.

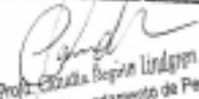
Duração prevista: após aprovação do COEP a dezembro de 2024.

Trata-se de estudo observacional, com pertinência técnica-científica e importância social considerando morbidade do sangramento digestivo em pacientes pediátricos com cirrose hepática.

Voto: Sou pela aprovação do projeto.

APROVADO EM REUNIÃO DE
CÂMARA DEPARTAMENTAL

12/08/2016


Prof. Elizabeth Regina Lindgren Alves
Chefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas

UFMG

Belo Horizonte, 31 de agosto de 2016

À
COEP – Comissão de Ética em Pesquisa
Hospital das Clínicas UFMG

Prezados senhores,

Pela presente autorizo a realização, nas dependências do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, do projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da incidência, prevalência e progressão de varizes esofagianas em pacientes pediátricos cirróticos" sob a coordenação da Prof. Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira, membro da Seção de Endoscopia desse Instituto.

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho
Coordenador do Instituto Alfa de Gastroenterologia

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E PROGRESSÃO DE VARIZES ESOFAGIANAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS CIRRÓTICOS

Pesquisador: Alexandre Rodrigues Ferreira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 60087316.2.0000.5149

Instituição Proponente: PRÓ REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.821.244

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional, contendo uma parte retrospectiva e outra prospectiva, dos casos de crianças e adolescentes com diagnóstico de cirrose hepática atendidas no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2024. Pretende-se descrever os fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos, além de determinar a prevalência, a incidência e a progressão de varizes esofagianas nos pacientes pediátricos cirróticos.

Segundo o projeto, serão incluídas crianças e adolescentes com cirrose hepática até 18 anos de idade na época do diagnóstico, admitidos até dezembro de 2024. O diagnóstico de cirrose é baseado em exame histopatológico e/ou avaliação clínica, bioquímica e ultrassonográfica. Todos os pacientes com quadro de hipertensão porta secundário a cirrose hepática, sem história de hemorragia digestiva alta são encaminhados para triagem endoscópica de varizes. A partir da primeira endoscopia, os pacientes nos quais não foram visualizadas varizes, a EDA é repetida em intervalos de dois anos. Nos pacientes com varizes esofágicas de pequeno calibre, a EDA é repetida a cada ano. Pacientes com varizes de médio e grosso calibre, e caso apresentassem manchas vermelhas sobre as varizes independentemente do calibre, são encaminhados para profilaxia primária endoscópica. As endoscopias digestivas altas são realizadas no Setor de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad Bl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@proq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.821.244

Endoscopia Digestiva do IAG-HC/UFMG por três endoscopistas pediátricos, na grande maioria das vezes, presentes simultaneamente durante o exame.

Objetivo da Pesquisa:

Foram definidos no projeto:

Objetivo Primário: Determinar a prevalência, incidência e progressão de varizes esofágicas nos pacientes pediátricos cirróticos acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Descrever os fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos relacionados com a incidência e progressão das varizes esofágicas nesses pacientes.

Objetivo Secundário: Avaliar o impacto da profilaxia primária de rompimento de varizes de esôfago instituída atualmente no serviço. Avaliar a existência de fatores preditivos nos achados clínicos, laboratoriais e endoscópicos, associados ao sangramento de varizes de esôfago em crianças e adolescentes cirróticos atendidos no ambulatório de hepatologia do HC/UFMG e no setor de endoscopia digestiva do IAG HC/UFMG. Determinar os fatores preditivos relacionados à incidência, prevalência e progressão das varizes gastroesofágicas e sobrevida. Descrever a incidência de HDA durante o seguimento do grupo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o projeto, foram descritos:

Riscos: Trata-se de um estudo para avaliar a rotina e o protocolo instituído pelo setor, fazendo parte do acompanhamento do grupo ao longo do tempo sem interferência na forma de atendimento ou tratamento. Os itens avaliados já estão incorporados na avaliação rotineira dos pacientes em seguimento no Ambulatório (coleta de sangue, realização de endoscopia e ultrassonografia), sendo que os riscos estão relacionados a coleta de material e aos inerentes ao procedimento endoscópico. Não haverá acréscimo nos riscos ao paciente associados à pesquisa. Os pacientes terão proteção de suas identidades e sigilo médico. Os resultados da pesquisa serão tomados públicos por meio de periódicos e congressos, sejam eles favoráveis ou não. Os resultados obtidos não serão utilizados para outros fins senão os estritamente relacionados ao objetivo da pesquisa.

Benefícios: melhor conhecimento da evolução natural das varizes de esôfago em crianças e adolescentes com cirrose hepática. Conseqüentemente, tentar definir o manejo da profilaxia primária de hemorragia digestiva alta na faixa etária pediátrica.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S1 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.021.244

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante para a saúde e com metodologia em concordância com a Resolução CNS 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto preenchida e assinada.
- Parecer aprovado da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina/UFMG, em 12/08/16.
- Formulário de apresentação do projeto.
- Declaração da GEPE/HC/UFMG em 09/09/16.
- Anuência do Ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica e no Setor de Propeidética Complementar da UF Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG em 24/08/16.
- Anuência do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, em 31/08/16.
- TCLE para os responsáveis e TALE's apresentados como carta convite, assegurando a voluntariedade, o anonimato, e a desistência a qualquer momento do projeto, sem qualquer prejuízo.
- Resposta à diligência do CEP/UFMG.

Recomendações:

Conforme solicitado nas recomendações do parecer do CEP/UFMG, foi elaborado o TALE para a faixa etária de 07-11 anos, retirado dos termos de consentimento e assentimento que para aspectos éticos o coordenador do CEP deve ser contactado, permanecendo apenas o comitê, trocado o termo "paciente" por "participante" e o termo "cópia" por "via".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou, S.M.J., favorável à aprovação do projeto.

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad 31205

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31270-001

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3408-4502

E-mail: coep@proq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.021.244

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_791899.pdf | 26/10/2016 06:53:06 | | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | Resposta_diligencia_26_10_2016.pdf | 26/10/2016 06:52:48 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_ASSENTIMENTO_HIPERTENSAO_POR_TAL_26_10_2016.pdf | 26/10/2016 06:52:23 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_ASSENTIMENTO_HIPERTENSAO_POR_TAL_26_10_2016.pdf | 26/10/2016 06:50:47 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_HIPERTENSAO_POR_TAL_26_10_2016.pdf | 26/10/2016 06:50:07 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | Diligencia_20_10_2016.pdf | 20/10/2016 09:13:47 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_ASSENTIMENTO_HIPERTENSAO_POR_TAL_20_10_2016.pdf | 20/10/2016 09:12:48 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | carta_resposta_diligencia_17_10_16.pdf | 17/10/2016 09:16:21 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_ASSENTIMENTO_HIPERTENSAO_POR_TAL_12_10_2016.pdf | 13/10/2016 20:45:00 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Parecer_camara_pediatra.pdf | 19/09/2016 13:15:51 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Aceito |

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-001

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4502

E-mail: coep@pqp.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS

Continuação do Parecer: 1.021.244

| | | | | |
|---|--|------------------------|---------------------------------|--------|
| Folha de Rosto | folha_rosto_hipertensao_porta.pdf | 19/09/2016 13:13:59 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Acelto |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Protocolo_Pesquisa_HIPERTENSAO_P ORTA.pdf | 12/09/2016 07:14:28 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Acelto |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | declaracao_hcufmg.pdf | 12/09/2016 07:11:47 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Acelto |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | aprovacao_ALFA_medico.pdf | 12/09/2016 07:11:27 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Acelto |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Aprovacao_ALFA_gerente.pdf | 12/09/2016 07:11:14 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Acelto |
| TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_ASSENTIMENTO_HIPERTEN SAO_PÓRTA.pdf | 12/09/2016 07:10:44 | Alexandre Rodrigues Ferreira | Acelto |
| Outros | 60087316aprovacao.pdf | 16/11/2016 13:26:15 | Vivian Resende | Acelto |
| Outros | 60087316parecer.pdf | 16/11/2016 13:26:26 | Vivian Resende | Acelto |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 16 de Novembro de 2016

 Assinado por:
 Vivian Resende
 (Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/N 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br