

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Maria Carolina Feres de Lima Rocha Gama

**MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO
SANGRAMENTO DE VARIZES DE ESÔFAGO
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
HIPERTENSÃO PORTA**

Belo Horizonte

2022

Maria Carolina Feres de Lima Rocha Gama

**MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO
SANGRAMENTO DE VARIZES DE ESÔFAGO
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
HIPERTENSÃO PORTA**

Versão final

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: Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira

Co-Orientadora: Dra. Eleonora Druve Tavares Fagundes

Belo Horizonte

2022

Gama, Maria Carolina Feres de Lima Rocha.
G184m Morbimortalidade associada ao sangramento de varizes de esôfago em crianças e adolescentes com hipertensão porta [manuscrito]. / Maria Carolina Feres de Lima Rocha Gama. -- Belo Horizonte: 2022.
91f.
Orientador (a): Alexandre Rodrigues Ferreira.
Coorientador (a): Eleonora Druve Tavares Fagundes.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Fibrose. 2. Hipertensão Portal. 3. Morbidade. 4. Mortalidade. 5. Hemorragia Gastrointestinal. 6. Criança. 7. Adolescente. 8. Dissertação Acadêmica. I. Ferreira, Alexandre Rodrigues. II. Fagundes, Eleonora Druve Tavares. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 195

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



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

FOLHA DE APROVAÇÃO

**MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO SANGRAMENTO DE VARIZES DE
ESÔFAGO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPERTENSÃO PORTA**

MARIA CAROLINA FERES DE LIMA ROCHA GAMA

Dissertação de Mestrado defendida no dia 26 de maio de 2022, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-Saúde da Criança e do Adolescente **aprovada** pela Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação supramencionado da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes Professores Doutores: Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador (UFMG), Thaís Costa Nascentes Queiroz (HC-UFMG), Adriana Teixeira Rodrigues (UFMG) e Eleonora Druve Tavares Fagundes - Coorientadora (UFMG)

Belo Horizonte, 26 de maio de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Teixeira Rodrigues, Professora do Magistério Superior**, em 27/05/2022, às 14:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Druve Tavares Fagundes, Membro de comissão**, em 27/05/2022, às 15:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Rodrigues Ferreira, Diretor(a) adjunto(a)**, em 29/05/2022, às 21:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thais Costa Nascentes Queiroz, Usuário Externo**, em 01/06/2022, às 15:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1486277** e o código CRC **AB54F913**.

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. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

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

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof.a Cristina Gonçalves Alvim

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 Laura Maria Belizário Lasmар

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.a Débora Marque de Miranda

Prof.a Cláudia Regina Lindgren Alves

Prof.a Juliana Gurgel Giannetti

Prof.a Lêni Márcia Anchieta

Prof.a Roberta Maia de Castro Romanelli

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus responsável pelo dom da vida, que me abençoa diariamente, e permitir que eu chegasse até aqui.

Sou grata aos meus pais Walter e Angélica por serem minha base, meu incentivo em todas as conquistas. Aos meus avós Geraldo e Lourdes pelas palavras de carinho e amor incondicional. Ao meu irmão Gabriel por seu apoio e torcida.

Aos mestres, preceptores da Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas – UFMG pelos ensinamentos em especial a Dra. Simone, Dra. Thais e Dra Mariza, por serem inspiração e perseverarem no ensino.

Em especial ao meu orientador Alexandre Rodrigues Ferreira pelo exemplo de profissionalismo, excelência e caráter, a minha coorientadora Eleonora Druve Tavares Fagundes pela dedicação, atenção, paciência e incentivo que permitiram meu crescimento e amadurecimento pessoal e profissional.

Agradeço ainda aos nossos pacientes e responsáveis, por permitirem que suas histórias pudessem enaltecer minha formação.

RESUMO

Objetivos: Identificar e descrever as complicações e a mortalidade decorrentes após episódios de hemorragia digestiva alta nos pacientes pediátricos com hipertensão porta acompanhados no Serviço de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Comparar as principais complicações nos dois grupos com OEHPV (obstrução extra-hepática da veia porta) e nos cirróticos, além de avaliar os fatores clínicos e laboratoriais que são preditivos para ocorrência das principais complicações.

Métodos: estudo retrospectivo incluindo crianças e adolescentes com HP (hipertensão porta), cirróticos ou com OEHPV, que apresentaram hemorragia digestiva alta (HDA) no período de 1990 a 2021. Foram avaliadas as principais complicações durante a internação e a mortalidade em seis semanas de todos os episódios de HDA. Realizado ainda regressão logística binária para análise univariada e multivariada, sendo considerado significativo $p < 0,05$.

Resultados: foram incluídos 86 pacientes (58,1% feminino) que apresentaram 174 episódios de HDA. A mediana de idade foi de 5,0 (2,0-9,0) anos. 51,2% dos pacientes tinham OEHPV e 48,8% eram cirróticos (47,6% atresia de vias biliares). Os pacientes com cirrose apresentaram mais complicações que os do grupo OEHPV (84% X 47,5%, respectivamente, $p < 0,001$) e maior tempo de hospitalização (11,5 X 8,2 dias respectivamente, $p = 0,048$). Ascite foi mais frequente após episódios de HDA do grupo cirrose (64,9%) contra 17,5% do grupo OEHPV ($p < 0,001$), assim como encefalopatia (24,5% X 3,8%, $p < 0,001$). Infecções foram observados em 41,5% nos cirróticos e 18,8% nos pacientes com OEHPV ($p = 0,001$). Injúria renal aguda ocorreu apenas entre cirróticos (5,4%), mas sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,063$). A presença de cirrose foi preditiva para ocorrência de ascite (OR 12,7), encefalopatia (OR 7,8), infecções (OR 4,7) e complicações em geral (OR 20,3). Necessidade de hemotransfusão foi fator preditivo para ocorrência de qualquer complicação (OR 5,8), ascite (OR 7,2) e infecções (OR 3,8), no grupo geral de pacientes. Nos pacientes cirróticos também foi fator preditivo para alguma complicação (OR 11,3) e ascite (OR 5,8). Necessidade de expansão foi preditiva na ocorrência de alguma complicação (OR 4,6) e na ocorrência de infecções (OR 3,9), no grupo geral; além de ser preditivo para ocorrência de infecções nos cirróticos (OR

5,4). Falha de controle de sangramento foi preditivo para ocorrência de encefalopatia (OR 6,0) e para ocorrência de infecções (OR 3,7) no grupo geral, e nos cirróticos foi preditivo para ocorrência de encefalopatia (OR 9,1). Não houve nenhuma morte decorrente de HDA nas seis semanas pós-sangramento.

Conclusão: embora sem impacto de mortalidade, o estudo comprova a relevância dos índices de complicações após episódios de HDA em crianças e adolescentes com HP, especialmente nos cirróticos. Os pacientes cirróticos e com instabilidade hemodinâmica que necessitaram de expansão e hemotransusão à admissão por HDA apresentaram maior risco de desenvolver complicações. Assim, de forma semelhante aos adultos, é necessário avaliar através de estudos bem conduzidos a profilaxia primária de HDA em crianças assim como outras medidas para melhorar a ocorrência destes desfechos.

Palavras chave: Hipertensão porta, sangramento de varizes, hemorragia digestiva alta, morbidade, mortalidade, cirrose, crianças, adolescentes, pediatria.

ABSTRACT

Objectives: To identify and describe complications, and the evolution of upper gastrointestinal bleeding in pediatric patients with portal hypertension accompanied at the Pediatric Hepatology Service of the Hospital das Clínicas da UFMG. To compare the main complications in two groups with EPVO (extrahepatic portal vein obstruction) and in those with cirrhosis in addition to evaluating the clinical and laboratory factors that are predictive for the occurrence of the main complications.

Methods: a retrospective study including children and adolescents with PH (portal hypertension), cirrhotics or EPVO, who presented with acute variceal bleeding (AVB) from 1990 to 2021. The main complications during hospitalization and the six-week mortality of all episodes of HDA. Binary logistic regression was also performed for univariate and multivariate analysis, with $p < 0.05$ being considered significant.

Results: 86 patients were included (58.1% female) who had 174 episodes of AVB. The median age was 5.0 (2.0-9.0) years. 51.2% of patients had EPVO and 48.8% were cirrhotic (47.6% - bile duct atresia). Patients with cirrhosis had more complications than those in the EPVO group (84% X 47.5%, respectively, $p < 0.001$) and longer hospital stays (11.5 X 8.2 days, respectively, $p = 0.048$). Ascites was more frequent in episodes of AVB in the cirrhosis group (64.9%) versus 17.5% in the EPVO group ($p < 0.001$), as was encephalopathy (24.5% X 3.8%, $p < 0.001$). Infections were observed in 41.5% of cirrhotic patients and 18.8% of patients with EPVO ($p = 0.001$). Acute kidney injury occurred only among cirrhotic patients (5,4%), but without a statistically significant difference ($p = 0,063$). The presence of cirrhosis was predictive for the occurrence of ascites (OR 12.7), encephalopathy (OR 7.8), infections (OR 4.7) and complications in general (OR 20.3). Need for blood transfusion was a predictive factor for the occurrence of any complication (OR 5.8), ascites (OR 7.2) and infections (OR 3.8) in the general group of patients. In cirrhotic patients, it was also a predictive factor for complications (OR 11.3) and ascites (OR 5.8). The need for expansion was predictive if the occurrence of any complications (OR 4.6) and the occurrence of infections (OR 3.9) in the general group; in addition to being predictive for the occurrence of infections in cirrhotic patients (OR 5.4). Failure to control bleeding was predictive for the occurrence of encephalopathy (OR 6.0) and for the occurrence of infections (OR 3.7) in the general group, and in the cirrhotic patients it was predictive

for the occurrence of encephalopathy (OR 9.1). There were no deaths from AVB in the six weeks post-bleeding.

Conclusion: although with no impact on mortality, the study proves the relevance of the rates of complications after episodes of AVB in children and adolescents with PH, especially in those with cirrhosis. Patients with cirrhosis and hemodynamic instability who required expansion and blood transfusion on admission for AVB had a higher risk of developing complications. Thus, similarly to adults, it is necessary to evaluate through well-conducted studies the primary prophylaxis of AVB in children as well as other measures to improve the occurrence of these outcomes.

Key words: Portal hypertension, variceal bleeding, upper gastrointestinal bleeding, morbidity, mortality, cirrhosis, children, adolescents, pediatrics.

LISTA DE TABELAS

Revisão de literatura

Tabela 1	Mortalidade associada ao sangramento de varizes esofagianas na hipertensão porta em crianças e adolescentes	29
Tabela 2	Complicações associadas ao sangramento de varizes esofagianas na hipertensão porta em crianças e adolescentes	31

Resultados

Tabela 1	Achados endoscópicos e avaliação do tempo de admissão hospitalar após início de sangramento e tempo para realização de endoscopia digestiva alta nos 174 episódios de hemorragia digestiva alta nos grupos cirróticos e com OEHPV.....	47
Tabela 2	Complicações dos 174 episódios de hemorragia digestiva alta.....	49
Tabela 3	Resultados laboratoriais dos 174 episódios de hemorragia digestiva alta.....	50
Tabela 4	Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de pelo menos uma complicação após episódio de HDA.....	51
Tabela 5	Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de pelo menos uma complicação pacientes cirróticos após episódio de HDA.....	52
Tabela 6	Regressão logística múltipla dos fatores preditivos para ocorrência de alguma complicação em todos os pacientes e em pacientes cirróticos após episódio de hemorragia digestiva.....	53
Tabela 7	Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de ascite após episódio de HDA.....	54
Tabela 8	Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de ascite em pacientes cirróticos após episódio de HDA.....	55
Tabela 9	Regressão logística múltipla dos fatores preditivos para ocorrência de ascite em todos os pacientes e em pacientes cirróticos após episódio de hemorragia digestiva.....	56
Tabela 10	Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência infecções após episódio de HDA.....	57

Tabela 11 Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência infecções em pacientes cirróticos após episódio de HDA.....	58
Tabela 12 Regressão logística múltipla dos fatores preditivos para ocorrência de infecções em todos os pacientes e em pacientes cirróticos após episódio de hemorragia digestiva.....	59
Tabela13 Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de encefalopatia após episódio de HDA.....	60
Tabela14 Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de encefalopatia em pacientes cirróticos após episódio de HDA.....	61
Tabela 15 Regressão logística múltipla dos fatores preditivos para ocorrência de encefalopatia em todos os pacientes e em pacientes cirróticos após episódio de hemorragia digestiva.....	62
Tabela 16 Comparação da morbidade associada ao sangramento de varizes esofagianas na hipertensão porta – estudos recentes.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS

ALB	Albumina
ALT	Alanina aminotransferase
AQ	Amplitude interquartílica
AST	Aspartato aminotransferase
AVB	Atresia de vias biliares
BT	Bilirrubina total
BD	Bilirrubina direta
CAI	Colangite autoimune
CEP	Colangite esclerosante primária
DP	Desvio padrão
EDA	Endoscopia digestiva alta
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamiltransferase
GHP	Gastropatia da hipertensão porta
HAI	Hepatite autoimune
Hb	Hemoglobina
HC	Hemocultura
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da UFMG
HDA	Hemorragia digestiva alta
HP	Hipertensão porta
IC	Intervalo de Confiança
IQ	Intervalo interquartil

IRA	Insuficiência renal aguda
K	Potássio
LEVE	Ligadura elástica via endoscópica
LSN	Limite superior da normalidade
Na	Sódio
OEHPV	Obstrução extra-hepática da veia porta
OR	Odds ratio (razão de chances)
p	Nível de significância
PELD	Pediatric End-stage Liver Disease
Q1	Primeiro quartil
Q2	Segundo quartil
Q3	Terceiro quartil
RNI	Razão normalizada internacional
RR	Risco relativo
RS	Risk Score
TC	Tomografia computadorizada
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassom
UTI	Unidade de terapia intensiva
VARS	Varizes com alto risco de sangramento
VE	Variz de esôfago
VG	Variz gástrica
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
	Referências bibliográficas	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
	2.1 Introdução.....	21
	2.2 Métodos.....	23
	2.3 Mortalidade e morbidade após episódio de HDA	23
	2.4 Conclusão	32
	Referências bibliográficas	32
3	OBJETIVO	35
	3.1 Objetivo primário	35
	3.2 Objetivos secundários	35
4	MÉTODOS	36
	4.1 Desenho do estudo	36
	4.2 Critérios de inclusão	36
	4.3 Critérios de exclusão	37
	4.4 Avaliação clínica, laboratorial e endoscópica	37
	4.5 Análise estatística	39
	4.6 Aspectos éticos	40
	Referências bibliográficas	40
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO - ARTIGO ORIGINAL: MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO SANGRAMENTO DE VARIZES DE ESÔFAGO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPERTENSÃO PORTA	42
	5.1 Introdução.....	42
	5.2 Métodos	43
	5.2.1 Avaliação clínica, laboratorial e endoscópica	44
	5.2.2 Análise estatística	45
	5.3 Resultados	46
	5.4 Discussão	63
	Referências bibliográficas	68

6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
	ANEXOS	71

1. INTRODUÇÃO

O sangramento de varizes de esôfago (VE) é a principal causa de morbimortalidade nos adultos com doença hepática crônica ^{1,2}. A morbimortalidade devido ao sangramento está relacionada às complicações secundárias como ascite, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea, choque hemorrágico, infecções entre outras ¹.

Segundo del Olmo et al. ³, após o primeiro episódio de sangramento de varizes a história natural da cirrose hepática é alterada, uma vez que está associada a outras complicações como insuficiência renal, insuficiência hepática e encefalopatia com consequente aumento nas taxas de morbimortalidade ³.

Fatores conhecidos que alteram o curso e sobrevida após episódio de hemorragia digestiva alta em pacientes cirróticos são transplante hepático, uso de octreotida em episódios agudos de sangramento e diretrizes padronizadas na abordagem do sangramento agudo ⁴.

As diretrizes atuais para diagnóstico e tratamento de crianças e adolescentes com hipertensão porta (HP) refletem opiniões de especialistas, muitas vezes extrapolando dados de estudos de adultos. No entanto, isso pode não ser adequado uma vez que as causas de cirrose em crianças variam com a idade e diferem quando comparados aos adultos ⁵. Diante dos poucos dados na literatura em crianças e adolescentes cirróticos, com resultados por vezes conflitantes, esse estudo teve como objetivo avaliar as principais complicações associadas aos episódios de hemorragia digestiva, principalmente as tratáveis, que devem ser reconhecidas e revertidas prontamente para adequada condução do caso e melhora do prognóstico à longo prazo ⁶.

Tendo em vista a alta morbimortalidade envolvida no episódio de hemorragia digestiva em adultos cirróticos, a profilaxia primária é recomendada em todos os pacientes com risco elevado de sangramento com o objetivo de prevenir estas complicações ^{7,8}. No paciente pediátrico cirrótico, o papel da profilaxia primária é ainda controverso devido aos poucos estudos abordando as consequências e complicações do sangramento varicoso e a eficácia da profilaxia primária ⁹.

Em crianças acreditava-se que a mortalidade e morbidade associadas ao evento hemorrágico eram consideravelmente menores que adultos ¹⁰. No entanto, novas publicações vêm mostrando que o índice de complicações é relevante. Duché et al. analisaram 141 crianças com hipertensão porta e hemorragia digestiva e mostraram que um evento ameaçador a vida pode acontecer em 19,1% dos pacientes que sangram, com mortalidade de 3,2% ¹¹. Carneiro de Moura et al. também avaliaram a morbidade da hemorragia varicosa em um estudo com 57 crianças, sendo 58% cirróticas e observaram em 70 episódios de HDA morbidade de 57% ¹.

A maioria dos dados sobre as complicações associadas a episódio de hemorragia digestiva alta em pacientes com HP é proveniente de estudos realizados em adultos. Devido às marcantes diferenças fisiológicas entre crianças e adultos, a generalização de conclusões destes estudos para a faixa etária pediátrica pode não ser adequada.

Este assunto é pouco explorado na literatura pediátrica e de extrema relevância para avaliação das complicações secundárias à hemorragia digestiva varicosa, e consequente implementação de condutas adequadas na abordagem da mesma.

Desde 2004, no serviço de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas, segue-se um protocolo bem estabelecido de abordagem do paciente com hipertensão portal com HDA. Este trabalho é o reflexo de cerca de 17 anos de acompanhamento dos pacientes pediátricos cirróticos e com OEHP com hipertensão portal.

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- Revisão da literatura
- 2- Objetivo
- 3- Métodos
- 4- Resultados: artigo original

5- Considerações finais

7- Anexos

Referências bibliográficas

1. Carneiro de Moura M, Chen S, Kamath BM, Ng VL, Ling SC. Acute variceal bleeding causes significant morbidity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67:371–6.
2. Bass LM. Variceal Bleeding and Morbidity - Considerations for Primary Prophylaxis. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67:312–3.
3. del Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM, Wassel H, Benages A. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32:19–24.
4. Eroglu Y, Emerick KM, Whitingon PF, Alonso EM. Octreotide Therapy for Control of Acute Gastrointestinal Bleeding in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:41–7.
5. Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 1996; 25:390–4.
6. Squires Jr. RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J. Pediatr* 2006;148:652-8.
7. Shneider BL, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duch M, Mckiernan P, et al. in Children and the Role of MesoRex Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology* 2016; 63:1368–80.
8. Sorbi D, Gostout CJ, Peura D, Johnson D, Lanza F, Foutch PG, et al. An Assessment of the Management of Acute Bleeding Varices : A Multicenter Prospective Member-Based Study. *American Journal of Gastroenterology* 2003; 98:2424-34.

9. Franchis R De, Vi B. Position Paper Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743–52.
10. Shneider, BL. Portal Hypertension. In: Sulchy FJ, Sokol RJ, Baliestreri WF. *Liver Disease In Children*. 4.ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014; 68-87.
11. 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; 66:320–7.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Introdução

O sangramento de varizes de esôfago (VE) é a principal causa de morbimortalidade nos adultos com doença hepática crônica. Cerca de metade dos adultos com cirrose apresenta VE. Com seguimento a longo prazo, 20 a 50% dos adultos com varizes irão apresentar hemorragia digestiva alta (HDA). A mortalidade decorrente de HDA em adultos varia de 14 a 30%¹⁻⁴. A morbimortalidade devido ao sangramento está relacionada às complicações secundárias como ascite, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea, choque hemorrágico, infecções entre outras⁵.

Pacientes com cirrose atravessam estágios de progressão da doença com prognósticos diferentes: a cirrose compensada e descompensada⁶. A transição para o estágio de cirrose descompensada é marcada clinicamente pelo desenvolvimento de complicações como o sangramento de VE, desenvolvimento de ascite e encefalopatia^{3,6}. Segundo del Olmo et al.⁷, após o primeiro episódio de sangramento de varizes a história natural da cirrose hepática é alterada, uma vez que está associada a outras complicações como insuficiência renal, insuficiência hepática e encefalopatia com consequente aumento nas taxas de morbimortalidade⁷. Desta forma, estratégias que visem a diminuição da HP, a prevenção da descompensação da cirrose e da HDA são altamente desejáveis. Com esta finalidade, o consenso Baveno reuni periodicamente, desde 1990, especialistas para a elaboração de diretrizes para manejo da HP com base nas melhores evidências científicas disponíveis. O último encontro, Baveno VII, foi em outubro de 2021⁶.

Devido à alta taxa de morbimortalidade, a triagem endoscópica para pesquisa de VE antes do primeiro episódio de HDA está indicada para adultos cirróticos. O consenso Baveno VII manteve as orientações do encontro anterior para que seja considerada a realização de endoscopia digestiva alta (EDA) para triagem de varizes com alto risco de sangramento (VARs) em adultos com contagem de plaquetas abaixo de 150.000 e com medida da rigidez hepática por elastografia transitória ≥ 20 kpa. Os

pacientes com VARS devem receber profilaxia primária com beta-bloqueadores não-seletivos ou ligadura de varizes esofágicas caso haja contraindicação ou intolerância aos betabloqueadores ^{6,8}. Também considera o uso de betabloqueadores não seletivos para prevenção da descompensação em pacientes com HP clinicamente significativa antes de qualquer complicação como HDA ⁶.

Inicialmente a abordagem de crianças e adolescentes com HP era extrapolada das condutas em adultos devido à escassez de estudos nesta faixa etária. Apenas em 2005, no Baveno IV, houve a publicação de um consenso direcionado para crianças e adolescentes. No Baveno VI não havia recomendação para triagem de VARS e profilaxia primária para HDA em crianças cirróticas devido à falta de evidências científicas que suportassem tais recomendações como é feito em adultos ^{6,8}. No Baveno VII, não houve recomendações para a faixa etária pediátrica, mas a formação de um grupo multicêntrico que irá conduzir estudos que possam embasar as orientações para crianças e adolescentes.

Desta forma, a maioria dos dados sobre a história natural das VE decorrentes de HP é proveniente de estudos em adultos. A cirrose é a principal causa de varizes esofagianas em adultos. Em estudos pediátricos, existe parcela considerável de pacientes representada pela obstrução extra-hepática da veia porta (OEHP). Neste caso, o mecanismo de hipertensão porta é diferente e a função hepática está preservada ¹¹. Consequentemente pacientes com OEHP apresentam taxa de mortalidade mais baixa, variando de 0 a 2% ^{9,10}.

Estudos mais recentes têm separado as causas intra-hepáticas (cirrose) das causas extra-hepáticas (OEHP) de hipertensão porta. Em crianças com cirrose, pelo menos dois terços apresentam varizes ^{11,12}. No entanto, estudo multicêntrico prospectivo de crianças com atresia biliar demonstrou um risco de HDA de 8 a 9% em cinco anos de seguimento. Este baixo risco pode ser atribuído, em parte, ao transplante hepático que é indicado precocemente em parcela considerável dos pacientes, especialmente aqueles sem fluxo biliar ¹³. A mortalidade entre os cirróticos é maior do que em crianças com OEHP, variando de 0 a 8%, mas ainda menor que em adultos cirróticos ¹³⁻¹⁵. Com isso, a indicação de profilaxia primária para o primeiro episódio de HDA ainda não está bem estabelecida na literatura ⁸. No entanto, novos estudos vêm mostrando a relevância dos índices de complicações em crianças

cirróticas com taxas não desprezíveis de mortalidade, chegando a quase 10% e índices de complicações em mais da metade das crianças^{5,14,16}.

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura e trazer as evidências mais recentes sobre as principais complicações secundárias à hemorragia digestiva alta nas crianças e adolescentes com hipertensão porta cirróticos e não cirróticos e avaliar a taxa de mortalidade nessa faixa etária.

2.2 Métodos

Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura científica nos últimos 20 anos nas bases de dados disponíveis no Portal Capes (MEDLINE, PUBMED, Elsevier, Scielo e Lilacs). Para a busca nas bases de dados foram utilizados os termos: “Variceal bleeding”, “Portal Hypertension”, “ Upper gastrointestinal bleeding”, “morbidity”, “mortality”, “cirrhosis”, “children”, “adolescentes”, “pediatrics” com os seguintes filtros: artigos em inglês ou português, idade de 0 a 18 anos, estudos em humanos. Foram ainda incluídos trabalhos relacionados nas referências dos artigos identificados inicialmente na pesquisa mesmo que em período anterior ao previamente definido.

2.3 Mortalidade e morbidade após episódio de HDA

A taxa de mortalidade em pacientes com hipertensão porta após episódio de sangramento agudo de varizes é bastante variável e diversos fatores como prevalência de pacientes cirróticos X OEHP, a presença de complicações e protocolo de abordagem podem contribuir para tal variação. Mas de modo geral, em crianças acreditava-se que a mortalidade após o evento hemorrágico era consideravelmente menor que adultos¹⁷. No entanto, nos últimos 10 a 15 anos, vários estudos têm demonstrado que a HDA varicosa pode ser um evento dramático com taxas mais altas

de morbimortalidade ^{5,10-14,16,18-21}. A tabela 1 sintetiza os principais dados em mortalidade descritos nos trabalhos levantados.

Os poucos dados que tínhamos por volta dos anos 2000 eram derivados de estudos com casuísticas muito pequenas e com outros objetivos primários, que apresentavam as taxas de mortalidade como dados secundários. Como exemplo, temos o estudo de Stringer et al. ¹², que demonstraram os resultados de manejo endoscópico de crianças com atresia biliar, em que houve um óbito entre 17 crianças que evoluíram com HDA (5,9%). Outro estudo comparando a eficácia e segurança da escleroterapia e ligadura de varizes na HDA por OEHVP encontrou mortalidade por HDA de 2% (um paciente entre 49 que sangraram) ¹⁰.

Eroglu et al. ¹⁸ em 2004 avaliaram retrospectivamente, de 1995 a 2000, os desfechos do uso de octreotide na HDA devido a hipertensão porta; no entanto, o estudo tem várias limitações como o fato do tratamento não ser padronizado. Todos pacientes receberam octreotide, mas apenas cinco receberam abordagem endoscópica com escleroterapia, o que pode explicar a mortalidade mais alta encontrada. Os autores descreveram 21 crianças com hipertensão porta, sendo 15 cirróticas, que apresentaram 35 episódios de HDA. Ocorreram 4 óbitos entre os 15 cirróticos (26,7%) no período de 3,5 a 53 dias após suspensão do octreotide: falência de múltiplos órgãos em um paciente, sepse pós transplante em outro e dois óbitos por hemorragia durante o per-operatório do transplante hepático. Não houve nenhum óbito entre os não cirróticos. A mortalidade geral por episódio foi de 11,4% (4/35 episódios) ¹⁸.

Poddar et al ¹¹ descreveram 517 crianças menores de 14 anos com hipertensão porta, sendo 279 com algum episódio de HDA: 236 pacientes com OEHVP (84,5%) e 27 com cirrose (10%). A mortalidade devido a HDA foi de 1,7% entre os pacientes com OEHVP e 29,6% entre os cirróticos que apresentaram HDA, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) ¹¹.

Da mesma forma, outros estudos como Van Heurn et al ¹⁹, Wanty et al ²⁰, Bass et al¹³ e Luoto et al ²¹ com outros objetivos principais, também apresentam as taxas de mortalidade variando de 0 a 15,4% conforme apresentado na tabela 1 ^{13 19-21}. Observa-se marcada tendência de diminuição das taxas de mortalidade na última

década, provavelmente fruto dos protocolos de ressuscitação cardiopulmonar pediátrica e abordagem do episódio agudo de HDA, por sua vez, provenientes dos estudos de adultos.

Nos últimos anos, novos trabalhos com objetivos primários de avaliar a morbimortalidade têm sido conduzidos para responder essa importante lacuna e procurar justificar ou não a profilaxia primária nesta faixa etária. Estes trabalhos vêm mostrando a relevância desses índices ^{5 14}.

Os três estudos mais recentes dos grupos da França, Duché et al ¹⁶, Canadá, Carneiro de Moura et al ⁵ e dos Estados Unidos, Molleston and Bennett ¹⁴ apresentam casuísticas de tamanhos diferentes, com metodologias diversas, mas que demonstram a relevância das taxas de morbimortalidade. Estes artigos serão descritos com detalhes abaixo e resumidos na tabela 1 e 2 que descreve as complicações associadas.

Duché et al ¹⁶ analisaram, entre 1989 e 2014, o histórico de 1.300 crianças com hipertensão porta (1076 pacientes pediátricos cirróticos e 224 pacientes não cirróticos), sendo que 238 crianças apresentaram varizes de alto risco de sangramento (VARs) e HDA (141 cirróticos). Este estudo tinha outros objetivos principais como a definição de VARs e a experiência do serviço com a profilaxia primária, mas também apresenta descrição sucinta de dados de morbimortalidade dos episódios de HDA. Embora não seja seu objetivo principal, os autores mostram dados relevantes. Os autores definiram um evento ameaçador a vida como aquele resultante em morte ou com necessidade de transplante de emergência, incluindo sangramento refratário, descompensação hepática, síndrome hepatorenal ou encefalopatia hepática grave. Estes eventos ocorreram em 27 dos 141 cirróticos (19,1%), sendo 12 óbitos antes do transplante (8,5%). Não houve detalhamento de cada complicação em separado. A maioria dos pacientes com eventos era cirrótico secundário à atresia biliar (18/27 – 66,7%). Morte ou transplante hepático ocorreu numa mediana de oito dias após sangramento. Como o período do estudo foi extenso (25 anos), os autores compararam o período antes e depois de 2000, mas não houve diferença na proporção de eventos nos dois períodos. Entre os 97 pacientes não cirróticos, a mortalidade foi significativamente menor, com dois óbitos por sangramento refratário (2%) ¹⁶.

Carneiro de Moura et al ⁵ apresentaram o primeiro estudo detalhado e voltado para avaliação da morbimortalidade de HDA em pediatria. Os autores avaliaram retrospectivamente 70 episódios de HDA em 57 crianças e adolescentes com hipertensão porta menores de 18 anos, admitidas entre 2000 a 2015, sendo 33 cirróticas (58%) e 17 (30%) com OEHPV. Os autores avaliaram as complicações e mortalidade entre todos os episódios de HDA (70 episódios) e entre apenas os primeiros episódios (47 primeiros episódios). Morbidade significativa aconteceu em 57% dos pacientes de todos os episódios de HDA e em 64% dos primeiros episódios e esteve associada com permanência hospitalar maior (média de 18 dias entre os pacientes com complicações versus quatro dias nos pacientes sem complicações – $p < 0,0001$). De modo geral, as complicações foram relativamente mais frequentes nos primeiros episódios de HDA do que quando calculadas entre todos os episódios, no entanto, não foi informada se houve diferença estatística ⁵.

Neste estudo, ascite foi a complicação mais frequente, sendo identificada desenvolvimento ou piora de ascite prévia em 34% de todos os 70 episódios de HDA. Apesar do uso de antibióticos dentro das primeiras 24 horas de HDA em 54% dos episódios de HDA (não há informação se em todos cirróticos), infecção foi a segunda complicação mais frequente, ocorrendo em 30% de todos os episódios. Nove pacientes tiveram bacteremia, três tiveram sepse e nove infecções localizadas (um pneumonia aspirativa, um colangite, um abscesso hepático, dois infecções respiratórias, dois enterite viral, dois infecção urinária). A média de tempo para diagnóstico da complicação infecciosa após a HDA foi de três dias. Complicações respiratórias foram encontradas em 24% de todos os episódios de HDA, sendo que 82% destes pacientes necessitaram de oxigênio ou ventilação não invasiva e 35% de ventilação invasiva. No total, 20% dos episódios de HDA necessitaram de admissão em CTI com mediana de permanência de 48 horas (variando de 7 a 192 horas); 86% das admissões em CTI ocorreram no primeiro episódio de HDA. Outras complicações como ressangramento, encefalopatia, injúria renal aguda e falência de controle de sangramento foram menos frequentes, mas ainda significativas e estão descritas na tabela 2. Um paciente com atresia biliar foi submetido a transplante hepático nas primeiras seis semanas após HDA. As complicações foram similares entre cirróticos e não cirróticos ⁵. Na avaliação de possíveis fatores preditivos para complicações, a análise univariada mostrou que doença hepática cirrótica, PELD score (Pediatric

End-stage Liver Disease score) e a bilirrubina total foram estatisticamente associadas com início ou piora da ascite. No entanto, apenas o PELD permaneceu significativo após regressão logística. Para todas as outras complicações, não foram identificadas nenhum fator preditivo com significância estatística ⁵.

Carneiro de Moura et al ⁵, verificaram mortalidade geral foi de 3%. Foram relatados dois óbitos dentro das seis semanas do primeiro episódio de hemorragia digestiva, ambos cirróticos, devido a falha de controle de sangramento sendo um com sepse associada. Com isso, a mortalidade para o primeiro episódio de HDA entre os cirróticos foi de 8%. Não houve óbitos entre os não cirróticos ⁵.

Molleston and Bennett,¹⁴ avaliaram dados retirados do PHIS (Pediatric Health Information System), um banco de reconhecida qualidade e confiabilidade que contém dados de internações, departamentos de emergência e cirurgia ambulatorial de 50 hospitais terciários pediátricos dos Estados Unidos. O período de análise foi de 2004 a 2019 e a busca foi feita a partir dos códigos CID 9 e 10 para sangramento de varizes esofágicas e procedimentos associados. Os autores encontraram 1.902 pacientes que tiveram pelo menos um episódio de sangramento de VE (50,2% sexo feminino; 66,7% brancos e 11,1% negros; hispânicos 25,9%); 63,2% tiveram apenas um episódio de HDA e 20,1% tiveram dois episódios. Não foi possível distinguir a real percentagem de crianças com doença hepática crônica ou cirrose daquelas com hipertensão porta extra-hepática isolada pelas limitações do banco de dados. A mortalidade foi primeiramente avaliada por paciente. A taxa de mortalidade geral foi de 20,1% por paciente por todas as causas no período total de seguimento. A taxa de mortalidade por HDA por paciente foi de 7,3% aumentando para 8,8% em seis semanas após HDA sendo maior entre cirróticos do que em não cirróticos (8,4% X 5,4% respectivamente), no entanto, sem significância estatística (p=0,08). Um total de 628 pacientes (33%) da coorte necessitaram de transplante hepático em algum momento durante o seguimento. A taxa de mortalidade ou necessidade de transplante hepático foi de 10,1% em seis semanas e 26,9% durante o período de observação. O tempo médio entre o transplante e o episódio inicial de HDA foi de 457,2 ± 804 dias (variando de 0-4.269 dias) e a mediana de tempo de 128 dias. Oito pacientes foram transplantados durante a admissão hospitalar por HDA ¹⁴.

Neste estudo os dados também foram avaliados por episódios de HDA que totalizaram 3.399. A mortalidade geral por episódio de HDA foi de 4,1%, aumentando para 4,9% dentro das seis semanas de sangramento. Ascite foi a complicação mais frequente (21,3% dos episódios), seguida de bacteremia (11,4%); índices menores que os relatados por de Moura et al ⁵. Não houve relato sobre encefalopatia. No entanto, é importante ressaltar a metodologia diferente entre os dois estudos, ambos retrospectivos, no entanto, o estudo de Molleston and Bennet ¹⁴ baseado em banco administrativo de dados, poderia apresentar mais limitações em relação a perda de informações mais detalhadas sobre complicações dos pacientes e procedimentos e limitações em relação aos códigos CID9/10. Por outro lado, é o estudo mais robusto com maior número de pacientes e episódios de HDA. Embora possa ter ocorrido perda de dados pela metodologia, podemos concluir que a mortalidade relacionada à HDA em crianças foi no mínimo a relatada ¹⁴. Os índices de complicações estão detalhados na tabela 2. . Foram ainda avaliados os fatores de risco para mortalidade através de regressão logística. A OEHPV como causa de hipertensão porta foi associada a menor mortalidade (OR 0,58, p=0,027). Outros fatores foram associados a maior mortalidade como bacteremia (OR 2,29 p<0,001), peritonite (OR 2,18 p=0,011), ventilação mecânica (OR 1,93 p=0,005), falência renal aguda (OR 6,33 p<0,001) e transfusão (OR 1,81 p=0,005). A raça negra e etnicidade hispânica tiveram impacto na mortalidade com OR de 2,59 (p<0,001) e 2,31 (p=0,001) respectivamente mesmo controlados fatores como renda familiar e condições de seguro saúde. Disparidades de desfechos relacionados à saúde/doença para negros e hispânicos já são descritos e ficam evidentes também entre crianças neste estudo ¹⁴. Embora não tenhamos estudos semelhantes no Brasil, é provável que essa distorção também ocorra como foi recentemente descrito para os desfechos da Covid-19 no país ²².

Tabela 1 – Mortalidade associada ao sangramento de varizes esofagianas na hipertensão porta em crianças e adolescentes

Autores	Nº total de pacientes	Mortalidade	Observações
Stringer et al., 1989 ¹²	17 pacientes com AVB	5,9%	Objetivo primário do estudo: resultado do manejo endoscópico de crianças com atresia biliar Estudo prospectivo
Zargar et al., 2002 ¹⁰	49 pacientes com OEHPV	2%	Objetivo primário do estudo: estudo randomizado comparando eficácia e segurança da escleroterapia e ligadura de varizes na HDA por OEHPV. Estudo controlado randomizado.
Van Heurn et al., 2004 ¹⁹	13 pacientes com AVB	15,4%	Objetivo primário do estudo: avaliação de sobrevida e complicações após cirurgia de Kasai em pacientes com atresia biliar. Estudo retrospectivo
Eroglu et al., 2004 ¹⁸	21 pacientes (71,4% cirróticos) 35 episódios de HDA	26,7% entre os cirróticos 0% entre OEHPV 11,4% por episódio de HDA (4/35 episódios)	Objetivo primário: descrever os desfechos do uso de octreotida na HDA em crianças com e sem hipertensão porta. Estudo retrospectivo descritivo. Mortalidade 3,5 a 35 dias após episódio de HDA.
Poddar et al., 2008 ¹¹	279 crianças < 14 anos OEHPV (84,5%) Cirrose (10%).	1,7% entre OEHPV 29,6% entre cirróticos	Objetivo primário: estudar a hipertensão porta em crianças (< 14 anos de idade) durante um período de 9 anos. Estudo descritivo. Não especificado se mortalidade no período de 6 semanas após HDA ou ao longo do seguimento.
Wanty et al., 2013 ²⁰	17 pacientes com AVB	5,9%	Objetivo primário: avaliar fatores de risco para HDA. Estudo retrospectivo descritivo.
Duché et al., 2016 ¹⁶	141 pacientes com cirrose e HDA 67,7% com atresia biliar	8,5% entre cirróticos 2% entre não cirróticos	Objetivos principais: definição de varizes com alto risco de sangramento e a experiência do serviço com a profilaxia primária. Estudo retrospectivo descritivo.

	97 pacientes não cirrótico		
Carneiro de Moura et al., 2018 ⁵	57 pacientes (58% cirróticos) 70 episódios HDA 67% 1ª HDA	2 óbitos 3% do total 8% entre os cirróticos no 1ª HDA	Objetivo primário: Investigar a morbidade associada ao sangramento aguda de varizes em crianças além de identificar os fatores associados. Estudo de coorte retrospectivo.
Bass et al., 2018 ¹³	636 pacientes com AVB 59 com HDA	0%	Objetivo primário: avaliar os fatores de risco, a incidência e os desfechos da hipertensão porta em crianças com atresia de vias biliares. Estudo prospectivo, multicêntrico.
Luoto et al., 2020 ²¹	126 pacientes (63% cirróticos) 61 pacientes com HDA	0%	Objetivo primário: avaliar desfechos na evolução da história natural de pacientes com hipertensão porta cirrótica ou não. Estudo retrospectivo descritivo. Multicêntrico.
Molleston and Bennet., 2021 ¹⁴	1902 pacientes com pelo menos 1 episódio de HDA (Cirróticos e OEHP) 3399 episódios de HDA	20,1% por qualquer causa no período de seguimento 7,3% por HDA 8,8% em 6 semanas após HDA 8,4% entre cirróticos TVP: 5,4% 4,1% geral 4,9% em 6 semanas	Objetivos: determinar a mortalidade, fatores de risco e comorbidades associadas ao sangramento de varizes esofágicas em crianças. Estudo de coorte retrospectivo. Multicêntrico. No 1º episódio de HDA: 1.202 pacientes - mortalidade 8,7% 33% evoluíram para transplante – mediana 128 dias (IQ 40-476) pós HDA Mortalidade ou necessidade de transplante hepático 10,1% dos pacientes em 6 semanas e 26,9% geral

Tabela 2 – Complicações associadas ao sangramento de varizes esofagianas na hipertensão porta em crianças e adolescentes

Autores	Período de estudo	Nº total de pacientes	Morbidade Complicações	Observações		
Duché et al., 2016 ¹⁶	1989 e 2014	141 pacientes cirróticos	19,1% evento ameaçador à vida (morte ou necessidade de transplante hepático de emergência)	Sangramento refratário 11,3% Outros eventos (descompensação hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática) - 7,8%		
Carneiro de Moura et al., 2018 ⁵	2000 a 2015	57 pacientes (58% cirróticos) 70 episódios HDA (67% 1º episódio de HDA; 33% episódios subsequentes)	57% geral (1º episódio de HDA ou ressangramento) 64% apenas no 1º episódio de HDA		Todos episódios de HDA (N=70)	Apenas após 1º HDA (N=47)
				Ascite Infecções Complicações respiratórias Admissão em UTI Ressangramento Falha de controle Encefalopatia Injúria renal aguda	34% 30% 24% 20% 11% 4% 7% 6%	43% 36% 30% 26% 13% 6% 11% 9%
Molleston and Bennet., 2021 ¹⁴	2004 a 2019	3399 episódios de HDA (cirróticos e não cirróticos)	Não relatado índice geral de complicações	Transfusão sanguínea 54.7% Internação em UTI 42.6% Ascites 21.3% Ventilação mecânica 18% Bacteremia 11.4% Úlcera péptica 6.9% Falência renal aguda 5.1% Peritonite 3.3%		

2.4. Conclusão

Diante dos poucos dados na literatura em crianças e adolescentes cirróticos, é importante avaliar as principais complicações associadas aos episódios de hemorragia digestiva, principalmente as tratáveis, que devem ser reconhecidas e revertidas prontamente para adequada condução do caso, melhora do prognóstico à longo prazo, e redução da mortalidade^{6,14}. As principais complicações observadas após episódio de sangramento agudo de varizes são ascite, complicações infecciosas e respiratórias, e internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Complicações em geral e eventos ameaçadores à vida variam de 19,1 a 57% dos episódios de HDA^{5,16}. As taxas de mortalidade em crianças e adolescentes, embora menores que em adultos, não são desprezíveis. Esses resultados são importantes para que se possa considerar de forma mais consistente a profilaxia primária nesta faixa etária.

Referências bibliográficas

1. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved Patient Survival After Acute Variceal Bleeding : A Multicenter, Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:653-9.
2. Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34:119–28.
3. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017; 65:310–35.
4. Song Y, Wang J. Prognostic value of risk scoring systems for cirrhotic patients with variceal bleeding. *J Gastroenterol* 2019; 25:6668–80.

5. Carneiro de Moura M, Chen S, Kamath BM, Ng VL, Ling SC. Acute variceal bleeding causes significant morbidity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67:371–6.
6. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76:959–74.
7. del Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM, Wassel H, Benages A. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32:19–24.
8. Franchis R De, Vi B. Position Paper Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743–52.
9. Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, D P, Narkewicz MR, Smith D, et al. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *The journal of pediatrics* 2001; 139:291–6.
10. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002; 36:666–72.
11. Poddar U, Thapa BR, Rao KN, Singh K. Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: Is it different from the West? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1354–7.
12. Stringer BMD, Howard ER, Kingdom U, Med K, Health C, Hill D. Endoscopic Sclerotherapy in the Management of Esophageal Varices in 61 Children With Biliary Atresia. *J Pediatric Surg* 1989; 24:438–42.
13. Bass LM, Ye W, Hawthorne K, Leung DH, Murray KF, Molleston JP, et al. Risk of variceal hemorrhage and pretransplant mortality in children with biliary atresia. *Hepatology* 2022; 00:1-15

14. Molleston JP, Bennett WE. Mortality, Risk Factors and Disparities Associated with Esophageal Variceal Bleeding in Children's Hospitals in the US. *J Pediatr* 2021; 232:176–82.
15. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver disease in children. Cambridge University Press 2021; 861p.
16. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Bernard O. Portal hypertension in 34 children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol* 2016; 66:320-327.
17. Shneider BL, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duch M, Mckiernan P, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in Children and the Role of MesoRex Bypass: Summary os the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology* 2016; 63:1368–80.
18. Eroglu Y, Emerick KM, Whitingon PF, Alonso EM. Octreotide therapy for control of acute gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:41–7.
19. Van Heurn LWE, Saing H, Tam PKH. Portoenterostomy for Biliary Atresia: Long-Term Survival and Prognosis after Esophageal Variceal Bleeding. *J Pediatr Surg* 2004; 39:6–9.
20. 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; 56:537–43.
21. Luoto TT, Koivusalo AI, Pakarinen MP. Long-term Outcomes and Health Perceptions in Pediatric-onset Portal Hypertension Complicated by Varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:628–34.
22. Oliveira EA, Colosimo EA, Simões e Silva AC, Mak RH, Martelli DB, Silva LR, et al. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. *Lancet Child Adolesc Heal* 2021; 5:559–68.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo primário

- Identificar e descrever as complicações e a mortalidade decorrentes após episódios de hemorragia digestiva alta nos pacientes pediátricos com hipertensão porta acompanhados no Serviço de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

3.2 Objetivos secundários

- Avaliar as complicações apresentadas após o primeiro episódio de hemorragia documentada no serviço e as complicações após todos os episódios de hemorragia.

- Comparar as principais complicações apresentadas nos grupos cirrose X obstrução extra-hepática da veia porta (OEHVP).

- Identificar os fatores clínicos e laboratoriais que possam predizer a ocorrência das principais complicações.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo de crianças e adolescentes com hipertensão porta que apresentaram pelo menos um episódio de hemorragia digestiva varicosa atendidos no Serviço de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de setembro de 1990 até maio de 2021. Desde 2004, existe um protocolo bem estabelecido de abordagem e seguimento de pacientes com hipertensão porta para o manejo de hemorragia digestiva.

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos crianças e adolescentes com hipertensão porta cirróticos ou com obstrução extra-hepática de veia porta (OEHV) que apresentaram pelo menos um episódio de HDA varicosa até 18 anos de idade no período de setembro de 1990 até maio de 2021.

Foi considerado episódio de HDA, a ocorrência de hematêmese e/ou melena com necessidade de bolus de fluido intravenoso ou transfusão sanguínea, com exame endoscópico confirmando a presença de varizes sem outra causa provável de sangramento. Foram documentados o primeiro episódio de hemorragia de cada paciente e todos os demais episódios desde que preenchessem os critérios acima.

A etiologia da cirrose foi confirmada por investigação clínica, laboratorial, histopatológica e/ou radiológica. O diagnóstico da OEHV foi feito através de suspeita clínico-laboratorial e confirmada por exame ultrassonográfico.

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com outras causas de hipertensão porta que não cirrose ou OEHVP como fibrose hepática congênita. Foram excluídos os episódios de HDA de origem não varicosa e aqueles que não foram bem documentados por terem ocorrido fora do Serviço.

4.4 Avaliação clínica, laboratorial e endoscópica

Foram pesquisados nos prontuários fatores descritivos como sexo, idade ao primeiro episódio de HDA e etiologia da hipertensão porta.

Para cada episódio de sangramento varicoso foram pesquisados:

- tempo entre início do sangramento e admissão hospitalar;
- tempo entre a admissão do paciente e a realização da endoscopia digestiva alta;
- achados na EDA: tamanho das VE, presença de VG e de GHP, presença de úlcera e erosão. Sangramento ativo de varizes foi definido como saída visível de sangue de uma variz. Estigmas de sangramento recente foram definidos como a presença de coágulo, tampão de fibrina ou mancha vermelho cereja nas varizes;
- terapia endoscópica realizada (ligadura de varizes ou escleroterapia),
- medicações utilizadas: octreotide (dose máxima utilizada e duração);
- inibidor de secreção ácida;
- uso de antibioticoterapia, uso de antibiótico profilático;
- necessidade de hemoterapia e expansão de volume;
- complicações após episódio da hemorragia: presença de ascite, encefalopatia, insuficiência renal aguda, incidência de infecções, complicações respiratórias, necessidade de internação em UTI;

- tempo total de hospitalização;
- óbito ou necessidade de transplante nas primeiras seis semanas após episódio de HDA.

Foram analisados os exames laboratoriais na admissão do episódio de HDA como dosagem de: hemoglobina (Hb), plaquetas, atividade de protrombina, aminotransferases, GGT, albumina, bilirrubina total e bilirrubina direta, creatinina, sódio e potássio.

Algumas definições relacionadas às complicações (desfechos) após o episódio de sangramento foram necessárias tais como:

- O tempo zero foi definido como o momento de internação hospitalar; o prazo para considerar um episódio de sangramento agudo foi de 120 horas (cinco dias);
- Taxa de ressangramento foi definido como recorrência de melena e/ou hematêmese depois de 5 dias até 6 semanas após o primeiro episódio que resultou em internação hospitalar, com queda de Hb >3mg/dl ou necessidade de transfusão ou óbito; ¹
- Falha no controle do sangramento foi definida como persistência de sangramento ou necessidade de nova intervenção em até cinco dias da admissão hospitalar; ²
- O prazo para definir a mortalidade devido ao sangramento agudo de varizes foi de seis semanas e o transplante hepático também foi registrado se ocorreu dentro do prazo de seis semanas;
- Ascite: avaliado presença ou ausência de ascite, através de exame físico ou exame ultrassonográfico;
- Encefalopatia hepática: determinada na classificação Pediatric Acute Liver Failure Study para menores de 4 anos ³, para crianças acima de 4 anos será utilizada o sistema de classificação West Haven; ⁴
- Injúria renal aguda: aumento da creatinina sérica em 0,3 mg /dL dentro de 48 horas; ou aumento da creatinina sérica em 50% da creatinina basal em 7 dias; ou volume de urina <0,5 mL/kg/h por 6 horas; ⁵

- Sepsis: definida de acordo com o Consenso Internacional de Sepsis Pediátrica, é definida como a presença de SIRS (resposta inflamatória sistêmica pediátrica) como resultado de infecção suspeita ou comprovada;⁶

- Bacteremia oculta: febre associado a hemocultura (HC) positiva sem critérios de sepsis;

- Infecções: definido pela necessidade de uso de antibiótico durante a internação hospitalar, independente de critérios de bacteremia e sepsis;

Óbito e transplante foram avaliados na evolução da doença, durante todo o período de estudo.

As complicações mais prevalentes com base nos principais estudos pediátricos (Carneiro de Moura et al², Molleston and Bennett⁷ e Duché et al⁸) consideradas foram: ascite, encefalopatia, injúria renal aguda, presença de infecção, necessidade de suporte ventilatório e falha de controle de sangramento como complicações mais comuns.

4.5 Análise estatística

Os dados dos pacientes foram coletados em protocolo próprio. O banco de dados desenvolvido foi analisado no programa SPSS[®]. Foram apresentadas as medidas descritivas, Mediana (Q₂), Interquartil (Q₁ e Q₃), Desvio-padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC), além das frequências absoluta (n) e relativa (%) como estatísticas para descrever os resultados das variáveis estudadas. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas por meio das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%) e comparadas pelo teste não-paramétrico de *Kruskal-Wallis*. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas por meio de média e desvio padrão e comparadas pelo *Teste t de Student* para comparar os dois grupos, cirróticos e obstrução extra-hepática da veia porta (OEHP). A comparação da distribuição de variável dicotômica foi analisada por meio do teste de qui-quadrado, com correção de *Yates*, ou do teste exato de *Fisher*, bicaudal, se necessário^{9,10}.

O método estatístico para análise univariada foi o de regressão logística binária. Inicialmente foram usadas variáveis com $p < 0,4$. Passo a passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de p , até restar o modelo final, que determinou a *odds ratio* (OR) com intervalo de 95% de confiança das variáveis associadas ao primeiro episódio de HDA. As variáveis categóricas foram dicotomizadas, isto é, transformadas em variável do tipo *Dummy* e utilizada para explicar o efeito que diferentes níveis de uma variável categórica teve na previsão do desfecho ^{9,10}.

O modelo de regressão logística multivariada foi utilizado com ajuste de *Hosmer e Lemeshow*. Foi utilizado ainda ajustes do modelo logístico, *pseudo-R²* de *Cox & Snell* e de *Nagelkerke*, com objetivo de avaliar se os fatores de risco utilizados para explicar uma determinada variável desfecho, do tipo categórica dicotômica é ou não suficiente ^{9,10}.

Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas ^{9,10}.

4.6 Aspectos éticos

Este projeto está aprovado no COEP/UFMG (CAAE:60087316.2.0000.5149). Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pais, responsáveis e termo de assentimento quando indicado à criança e adolescentes.

Referências bibliográficas

1. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022; 76:959–74.
2. Carneiro de Moura M, Chen S, Kamath BM, Ng VL, Ling SC. Acute variceal bleeding causes significant morbidity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67:371–6.
3. Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, D P, Narkewicz MR, Smith D, et al. Survival

- after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *The journal of pediatrics* 2001; 139:291–6.
4. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *Journal Pediatric* 2006; 148:652-8.
 5. Pan HC, Chien YS, Jenq CC, Tsai MH, Fan PC, Chang CH, et al. Acute kidney injury classification for critically ill cirrhotic patients: A comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE classifications. *Sci Rep* 2016; 6:1–9.
 6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
 7. Molleston JP, Bennett WE. Mortality, Risk Factors and Disparities Associated with Esophageal Variceal Bleeding in Children’s Hospitals in the US. *J Pediatr* 2021; 232:176–82.
 8. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Bernard O. Portal hypertension in 41 children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol* 2016; 66:320-327.
 9. Johnson R and Bhattacharyya G. *Statistics Principles and Methods*. New York: John Wiley & Sons 1986. 578p.
 10. Hosmer DW and Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley & Sons 1979.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO - ARTIGO ORIGINAL: MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO SANGRAMENTO DE VARIZES DE ESÔFAGO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPERTENSÃO PORTA

5.1. Introdução

O sangramento de varizes de esôfago (VE) é a maior causa de morbimortalidade entre adultos com doença hepática crônica. Cerca de metade dos adultos com cirrose apresenta VE. Com seguimento a longo prazo, 20 a 50% dos adultos com varizes irão apresentar hemorragia digestiva alta (HDA). A mortalidade decorrente de HDA em adultos varia de 14 a 30%¹⁻⁴. A morbimortalidade devido ao sangramento está relacionada às complicações secundárias como ascite, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea, choque hemorrágico, infecções entre outras ⁵.

A maioria dos dados sobre a história natural das varizes esofágicas decorrentes de hipertensão porta é proveniente de estudos em adultos. A cirrose é a principal causa de varizes esofagianas em adultos. Em estudos pediátricos, existe parcela considerável de pacientes representada pela obstrução extra-hepática da veia porta (OEHP). Neste caso, o mecanismo de hipertensão porta é diferente e a função hepática está preservada ⁶. Conseqüentemente, a HDA em pacientes com OEHP apresenta taxa de mortalidade mais baixa, variando de 0 a 2% ^{7,8}.

Estudos mais recentes têm separado as causas intra-hepáticas (cirrose) das causas extra-hepáticas (OEHP) de hipertensão porta. A mortalidade entre os cirróticos é maior do que em crianças com OEHP, variando de 0 a 8%, mas ainda menor que em adultos cirróticos ^{6,9}. Com isso, a indicação de profilaxia primária para o primeiro episódio de HDA ainda não está bem estabelecida na literatura ¹⁰. No entanto, novos estudos vêm mostrando a relevância dos índices de morbidade em crianças com hipertensão porta, com complicações significativas atingindo 57% dos episódios de HDA ⁵.

O objetivo deste trabalho foi descrever a mortalidade e a morbidade decorrentes dos episódios de HDA nos pacientes pediátricos com hipertensão porta e identificar os fatores preditivos da ocorrência das principais complicações.

5.2 Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo de crianças e adolescentes com hipertensão porta que apresentaram pelo menos um episódio de HDA varicosa atendidos no Serviço de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

Foram incluídos crianças e adolescentes com hipertensão porta cirróticos ou com OEHVP que apresentaram pelo menos um episódio de HDA até 18 anos de idade no período de setembro de 1990 até maio de 2021. Foram excluídos os episódios de HDA que não foram bem documentados por terem sido acompanhados fora do Serviço.

Foi considerado episódio de HDA, a ocorrência de hematêmese e/ou melena com necessidade de expansão com fluido intravenoso ou transfusão sanguínea, com exame endoscópico confirmando a presença de varizes sem outra causa provável de sangramento. Foram documentados o primeiro episódio de hemorragia de cada paciente e todos os demais episódios desde que preenchessem os critérios acima.

A etiologia da cirrose foi confirmada por investigação clínica, laboratorial, histopatológica e/ou radiológica. O diagnóstico da OEHVP foi feito através de suspeita clínico-laboratorial e confirmada por exame ultrassonográfico.

Este projeto foi aprovado no COEP/UFMG (CAAE:60087316.2.0000.5149). Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pais, responsáveis e o termo de assentimento, quando indicado, às crianças e adolescentes.

5.2.1 Avaliação clínica, laboratorial e endoscópica

Foram pesquisados nos prontuários fatores descritivos (como sexo, idade ao primeiro episódio de HDA, etiologia da HP), achados na EDA, abordagem hospitalar da HDA, exames laboratoriais na admissão, mortalidade e complicações após HDA definidas no período de até seis semanas do sangramento ¹¹.

Algumas definições relacionadas ao episódio de sangramento e às complicações (desfechos) foram necessárias tais como:

- O tempo zero foi definido como tempo de internação hospitalar; o prazo para o episódio de sangramento agudo foi de 120 horas (cinco dias);

- O prazo para definir a mortalidade devido ao sangramento agudo de varizes foi de seis semanas e o transplante hepático também foi registrado se ocorreu dentro do prazo de seis semanas;

- Taxa de ressangramento: definido como recorrência de melena e/ou hematêmese depois de 5 dias até 6 semanas após o primeiro episódio que resultou em internação hospitalar, com queda de Hb >3mg/dl ou necessidade de transfusão ou óbito; ¹¹

- Falha no controle do sangramento: definida como persistência de sangramento ou necessidade de nova intervenção em até cinco dias da admissão hospitalar; ¹¹

- Ascite: avaliado presença ou ausência de ascite, através de exame físico ou exame ultrassonográfico;

- Encefalopatia hepática: determinada na classificação Pediatric Acute Liver Failure Study para menores de 4 anos ⁷; para crianças acima de 4 anos foi utilizado o sistema de classificação West Haven; ¹²

- Injúria renal aguda: aumento da creatinina sérica em 0,3 mg / dL dentro de 48 horas; ou aumento da creatinina sérica em 50% da creatinina basal em 7 dias; ou volume de urina <0,5 mL / kg / h por 6 horas; ¹³

- Sepsis: definida de acordo com o Consenso Internacional de Sepsis Pediátrica, quando há evidência de anormalidade de temperatura (febre ou hipotermia) ou anormalidade específica na contagem de glóbulos brancos de acordo com a idade e um dos seguintes: taquicardia, bradicardia, doença respiratória aguda ou condição pulmonar que requer ventilação mecânica associado a pelo menos uma hemocultura positiva; ¹⁴

- Bacteremia oculta: febre associado a hemocultura (HC) positiva sem critérios de sepsis;

- Infecções: definido pela necessidade de uso de antibiótico durante a internação hospitalar, independente de critérios de bacteremia e sepsis;

Foram avaliados ainda: óbito e transplante na evolução da doença, durante todo o período de estudo.

5.2.2 Análise estatística

O banco de dados foi analisado no programa SPSS[®]. A análise descritiva foi apresentada por meio das frequências absoluta (n) e relativa (%) e mediana para descrever as variáveis estudadas. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas por meio das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%) e comparadas pelo teste não-paramétrico de *Kruskal-Wallis* para comparar os dois grupos cirrótico e OEHP. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas por meio de média e desvio padrão e comparadas pelo *t Student*. As comparações das variáveis dicotômicas foram analisadas por meio do teste de qui-quadrado, com correção de *Yates*, ou do teste exato de *Fisher*, bicaudal, se necessário.

O método estatístico para análise univariada dos fatores associados às complicações da HDA foi o de regressão logística binária univariada. Inicialmente foram usadas variáveis com $p < 0,4$. Passo a passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de p , até restar o modelo final, com a *odds ratio* (OR) com intervalo de 95% de confiança das variáveis associadas aos episódios de HDA. As variáveis categóricas foram dicotomizadas com base nos pontos de corte usados na literatura.

O modelo de regressão logística multivariada foi utilizado com ajuste de *Hosmer e Lemeshow*. Foi utilizado ainda ajustes do modelo logístico, *pseudo-R²* de *Cox & Snell* e de *Nagelkerke*, com objetivo de avaliar se o conjunto de variáveis independentes utilizado para explicar uma determinada variável desfecho do tipo categórica dicotômica é ou não suficiente. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$).

5.3 Resultados

Foram incluídos 86 pacientes com hipertensão porta que apresentaram pelo menos um episódio de HDA no serviço entre 1990 e 2021, sendo 51,2% com obstrução extra-hepática de veia porta (OEHPV) e 48,8% cirróticos. Um total de 174 episódios de sangramento foram documentados, dos quais 49,4% eram primeiros episódios de HDA e 51,6% episódios subsequentes de sangramento, com mediana (Q_1 - Q_3) de 2,0 (1,0-3,0) episódios por paciente.

A maioria dos pacientes era do sexo feminino 58,1%, a mediana (Q_1 - Q_3) de idade de todos os pacientes foi 5,0 (2,0-9,0) anos. Não houve diferença estatística de sexo e idade entre os grupos cirróticos e OEHPV.

A causa da doença hepática entre os cirróticos foi: atresia de vias biliares (AVB) 47,6%, hepatite autoimune (HAI) 7,1%, colangite esclerosante primária (CEP) 11,9%, cisto de Colédoco 4,8%, deficiência de alfa-1 antitripsina 9,5%, cirrose criptogênica 9,5%, doença de Caroli 4,8% e síndrome de Budd Chiari 4,8%.

Os achados endoscópicos, o tempo de admissão hospitalar e o tempo até a realização de endoscopia digestiva após o início do sangramento estão descritos na tabela 1. Foi identificado sangramento ativo em 36,2% dos episódios, e observados estigmas de sangramento recente como presença de coágulo, tampão de fibrina ou mancha vermelho cereja nas varizes em 63,8%. Terapia endoscópica foi realizada em 94,8% dos episódios, sendo 81,6% escleroterapia e 13,2% ligadura elástica.

Tabela 1 – Achados endoscópicos e avaliação do tempo de admissão hospitalar após início de sangramento e tempo para realização de endoscopia digestiva alta nos 174 episódios de hemorragia digestiva alta nos grupos cirróticos e com OEHP

Variáveis	Cirrótico (%) N = 94	OEHP (%) N = 80	Total (%)	p
Varizes de esôfago				
Ausente	8 (8,5)	9 (11,3)	17 (9,8)	0,441
Pequena	39 (41,5)	24 (30)	63 (36,2)	
Média	27 (28,7)	29 (36,2)	56 (32,2)	
Grossa	20 (21,3)	18 (22,5)	38 (21,8)	
Manchas vermelhas				
Sim	26 (27,7)	26 (32,5)	52 (29,9)	0,487
Não	68 (72,3)	54 (67,5)	122 (70,1)	
Varizes gástricas				
Ausente	40 (42,6)	29 (36,3)	69 (39,7)	0,563
GOV1	36 (38,3)	37 (46,2)	73 (41,9)	
GOV2	18 (19,1)	14 (7,5)	32 (18,4)	
Gastropatia da HP				
Sim	77 (81,9)	58 (72,5)	135 (77,6)	0,138
Não	17 (18,1)	22 (27,5)	39 (22,4)	
Úlcera/ Erosão				
Ausente	83 (88,3)	72 (90)	155 (89,1)	0,567
Úlcera	8 (8,5)	4 (5)	12 (6,9)	
Erosão	3 (3,2)	4 (5)	7 (4)	
Sítio da hemorragia				
VE	58 (61,7)	55 (68,8)	113 (64,9)	0,076
VG	24 (25,5)	23 (28,7)	47 (27)	
Não identificado	12 (12,8)	2 (2,5)	14 (8,1)	
Tempo de admissão hospitalar				
<24 horas	66 (70,2)	61 (76,2)	127 (73)	0,041
24-48 horas	13 (13,8)	15 (18,8)	28 (16,1)	
>48 horas	7 (7,5)	3 (3,8)	10 (5,7)	
Durante internação por outras causas	8 (8,5)	1 (1,2)	9 (5,2)	
Tempo de realização da EDA				
< 24 horas	37 (39,4)	44 (55)	81 (46,5)	0,223
24-48 horas	33 (35,1)	16 (20)	49(28,2)	
>48 horas	24 (25,5)	20 (25)	44 (25,3)	

p Probabilidade de significância estatística do teste Qui-quadrado de Pearson

Infusão de octreotide após admissão foi iniciada em 64,9% de todos os episódios de HDA, sendo a dose mediana (Q₁-Q₃) máxima 1,0 mcg/kg/hora (1,0-1,0) e mediana (Q₁-Q₃) de duração de 3,0 (2,0-4,0) dias. Sem diferença estatística entre os grupos de pacientes cirróticos e com OEHP.

Protetor gástrico foi utilizado em 83,3% de todos os episódios de sangramento, sem diferença estatística entre os grupos (p=0,134). Antibioticoterapia profilática foi prescrita em 50,6% episódios de sangramento a admissão hospitalar, sendo mais utilizado em pacientes com cirrose do que nos pacientes com OEHP (63,8% x 35%

respectivamente; $p < 0,001$). Os antibióticos mais utilizados foram as cefalosporinas de terceira geração em 80% dos episódios, seguidos pela cefalosporina de quarta geração utilizada em 10,6%.

Hemotransfusão foi necessária em 70,1% dos episódios, 69,1% nos episódios dos pacientes cirróticos e 71,3% nos pacientes com OEHPV ($p = 0,763$). Houve necessidade de expansão de volume em 48,3% de todos os episódios de sangramento, sem diferença estatística entre os grupos.

Houve necessidade de internação no CTI em 23% dos episódios, com mediana (Q_1 - Q_3) de 5,0 (3,0-6,0) dias, sem diferença entre os dois grupos.

Não houve óbitos no período de até seis semanas após HDA. Foi observado necessidade de transplante hepático em 42,8% pacientes cirróticos ao longo da evolução da doença de base, sendo a maioria com AVB (55,5%). A mediana (Q_1 - Q_3) de idade na ocasião do transplante foi de 8,0 (2,0-13,3) anos.

As complicações nos 174 episódios de HDA são apresentadas na tabela 2. Foi observada pelo menos uma complicação relevante (ascite, encefalopatia, injúria renal aguda, infecção, necessidade de suporte ventilatório e falha de controle de sangramento) em 67,2% episódios de sangramento, sendo maior ocorrência de complicações em cirróticos do que em pacientes com OEHPV ($p < 0,001$). A quantidade mediana (Q_1 - Q_3) de complicações relevantes foi de 2,0 (1,0-3,3) entre os cirróticos e de 1,0 (0,8-3,0) entre OEHPV ($p = 0,002$).

Ascite foi a complicação mais observada em 43,1% de todos os episódios, sendo mais prevalente em cirróticos (64,9%), do que em pacientes com OEHPV ($p < 0,001$). Considerando apenas o primeiro episódio de sangramento, ascite também foi a complicação mais observada (34,9%), sendo sua ocorrência maior no grupo de pacientes cirróticos do que em pacientes com OEHPV (52,4% X 18,2% respectivamente) $p < 0,001$.

Infecções em geral foram observadas em 31% dos episódios, sendo mais frequente entre os cirróticos ($p = 0,001$); com sepse em 8%, bacteremia em 6,9% dos episódios, mas sem diferença entre os dois grupos. Encefalopatia foi mais frequente entre os episódios de sangramento dos cirróticos (24,5% contra 3,8% em OEHPV; $p < 0,001$). IRA foi a complicação menos frequente e vista apenas em 2,9% dos pacientes cirróticos.

Em 23,5% dos episódios de sangramento, houve necessidade de suporte ventilatório ou oferta de oxigênio, sendo 12,6% ventilação mecânica e 10,9%, oxigenioterapia por cateter nasal ou máscara. Ressangramento foi observado em 5,7% episódios, com necessidade de nova EDA sendo obtido controle do sangramento.

Tabela 2 – Complicações associada a todos os 174 episódios de hemorragia digestiva alta

Variáveis	Cirrótico (%) N = 94	OEHP (%) N = 80	Total (%)	p
Pelo menos uma complicação principal				
Sim	79 (84)	38 (47,5)	117 (67,2)	<0,001
Não	15 (16)	42 (52,5)	57 (32,8)	
Ascite				
Sim	61 (64,9)	14 (17,5)	75 (43,1)	<0,001
Não	33 (35,1)	66 (82,5)	99 (56,9)	
Encefalopatia				
Sim	23 (24,5)	3 (3,8)	26 (14,9)	<0,001
Não	71 (75,5)	77 (96,3)	148 (85,1)	
Sepse				
Sim	11 (11,8)	3 (3,8)	14 (8)	0,052
Não	83 (88,3)	77 (96,3)	160 (92)	
Bacteremia				
Sim	9 (9,6)	3 (3,8)	12 (6,9)	0,131
Não	85 (90,4)	77 (96,3)	162 (93,1)	
Infecção				
Sim	39 (41,5)	15 (18,8)	54 (31)	0,001
Não	55 (58,5)	65 (81,3)	120 (69)	
IRA				
Sim	5 (5,3)	0 (0)	5 (2,9)	0,063
Não	89 (94,7)	80 (100)	169 (97,1)	
Suporte Ventilatório				
O2 CN ou máscara	12 (12,8)	7 (8,8)	19 (10,9)	0,209
VM	15 (16)	7 (8,8)	22 (12,6)	
Não	67 (71,3)	66 (82,5)	133 (76,4)	
Falha de controle de sangramento				
Sim	22 (23,4)	11 (13,8)	33 (19)	0,105
Não	72 (76,6)	69 (86,3)	141 (81)	

p Probabilidade de significância do teste qui quadrado de Pearson

A mediana (Q₁-Q₃) do tempo de internação foi de 5 dias (3,0-12,0). Os exames laboratoriais avaliados, estão na tabela 3. Vale ressaltar que em pacientes com OEHP não são solicitados de rotina todos os exames laboratoriais como em pacientes com cirrose.

Tabela 3 – Resultados laboratoriais dos 174 episódios de hemorragia digestiva alta nos grupos cirróticos e OEHVP

Exames laboratoriais	Cirróticos	OEHVP	P
Hemoglobina (g/dl)	8,2 ± 1,9	7,6 ± 2,1	0,050
Plaquetas (/mm³)	136.928 ± 85.992	116.884 ± 64.184	0,090
AST (x MVR)	3,0 ± 2,67*	0,95 ± 0,35*	< 0,001
ALT(x MVR)	1,5 ± 1,0*	0,57 ± 0,25*	< 0,001
GGT(x MVR)	6,4 ± 6,86*	0,87 ± 1,0*	< 0,001
Variação do tempo de protrombina (s)	7,3 ± 16,3	3,9 ± 2,7	0,687
RNI (s)	2,72 ± 7,91	1,37 ± 0,27	0,907
ALB (mg/dl)	2,56 ± 0,61	3,15 ± 0,90	0,001
BT (mg/dl)	3,62 ± 5,49	0,53 ± 0,32	< 0,001
BD (mg/dl)	4,45 ± 9,07	0,15 ± 0,14	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	0,56 ± 0,44	0,42 ± 0,17	0,362
Na (mEq/L)	136 ± 5	136 ± 3	0,950
K (mEq/L)	4,07 ± 0,55	4,07 ± 0,57	0,995

* Acima do maior valor de referência (MRV)

Os resultados da análise univariada, considerando a ocorrência de alguma morbidade, estão descritos na tabela 4. Cirrose como causa de HP, sexo masculino, necessidade de hemotransfusão e expansão, falha de controle de sangramento, elevação de AST, ALT, GGT, bilirrubina total, bilirrubina direta, creatinina e sódio, queda de albumina e potássio foram preditivos de ocorrência de complicações.

Tabela 4 - Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de pelo menos uma complicação após episódio de HDA

Fatores de risco	Complicações		Valor de p	OR	IC 95% de OR
	Sim N (%) N = 117	Não N (%) N = 57			
Grupo					
Cirrótico	79 (84,0)	15 (16,0)	<0,001	5,8	2,9;11,8
OEHPV	38 (47,5)	42 (52,5)		1,0	
Sexo					
Feminino	49 (55,1)	40 (44,9)		1,0	
Masculino	68 (80,0)	17 (20,0)	0,001	3,3	1,7;6,4
Idade					
Mediana (Q ₁ – Q ₃)	7,0 (3,5-10,0)	6,0 (3,0-11,0)	0,878	1,0	0,90;1,1
Presença varizes esôfago	106 (67,5)	51 (32,5)	0,815	1,1	0,4;3,2
Sítio de hemorragia					
VE	71 (62,8)	42 (37,2)	0,651	0,8	0,2;2,6
VG	36 (76,6)	11 (23,4)	0,589	1,5	0,4;5,7
Não identificado	9 (69,2)	04 (30,8)		1,0	
Necessidade de hemotransfusão	94 (77,0)	28 (23,0)	<0,001	4,2	2,1;8,4
Necessidade de expansão	65 (77,4)	19 (22,6)	0,007	2,5	1,3;4,8
Falha de controle de sangramento	33 (100,0)	0 (0,0)	0,001*	--	--
Hemoglobina <8 (g/dl)	63 (70,0)	27 (30,0)	0,561	1,2	0,6;2,3
Plaquetas (/mm³)					
Mediana (Q ₁ –Q ₃)	112000 (77000- 169000)	119000 (68500- 159500)	0,440	1,0	1,0;1,0
AST >40 (U/L)	56 (76,7)	17 (23,3)	0,027	2,4	1,1;5,4
ALT >56 (U/L)	33 (75,0)	11 (25,0)	0,273	1,6	0,7-3,7
BT >1,2 (mg/dl)	27 (90,0)	3 (10,0)	0,042	3,9	1,1;14,4
BD >0,40 (mg/dl)	35 (89,7)	04 (10,3)	0,014	4,4	1,3;14,2
RNI >1,0 (s)	100 (69,9)	43 (30,1)	0,813	1,2	0,3;4,1
Albumina <3,5 (mg/dl)	55 (84,6)	10 (15,4)	<0,001	8,9	2,9;27,1
Creatinina >1,2 (mg/dl)	6 (100,0)	0 (0,0)	0,001*	--	--
Na >135 (mEq/L)	44 (81,5)	10 (18,5)	0,374	0,6	0,2;2,0
K <3,5 (mEq/L)	12 (100,0)	0 (0,0)	0,001*	--	--
GGT >30 (U/L)	51 (87,9)	07 (12,1)	<0,001	7,3	2,7;19,9
Variação tempo de protrombina >1,0 (s)	89 (71,8)	35 (28,2)	0,732	1,2	0,4;3,2

* Probabilidade de significância utilizando o método de Bootstrap (Regressão Logística).

Em análise univariada avaliando apenas pacientes cirróticos, foram considerados preditivos para ocorrência de alguma morbidade, sexo masculino, idade, presença de varizes de esôfago, necessidade de hemotransfusão e expansão, falha de controle de sangramento, valor de plaquetas, queda de hemoglobina, albumina e sódio, elevação de ALT, GGT e creatinina (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de pelo menos uma complicação em pacientes cirróticos após episódio de HDA

Fatores de risco	Complicações		Valor de p	OR	IC 95% de OR
	Sim N (%) N = 79	Não N (%) N = 15			
Gênero					
Feminino	40 (76,9)	12 (23,1)			
Masculino	39 (92,9)	3 (7,1)	0,046	3,9	1,0;14,9
Idade					
Mediana (Q ₁ – Q ₃)	8,0 (4,0-10,0)	9,0 (5,0-11,0)	0,343	0,9	0,80;1,1
Presença varizes esôfago	71 (82,6)	15 (17,4)	0,001*	1,0	
Sítio de hemorragia					
VE	46 (79,3)	12 (20,7)	0,850	0,9	0,2;4,5
VG	23 (95,8)	1 (4,2)	0,205	5,1	0,4;63,6
Não identificado	9 (81,8)	2 (18,2)		1,0	
Necessidade de hemotransfusão	62 (95,4)	3 (4,6)	<0,001	14,6	3,7;57,7
Necessidade de expansão	39 (100)	0 (0,0)	0,001*	--	--
Falha de controle de sangramento	22 (100,0)	0 (0,0)	0,001*	--	--
Hemoglobina <8 (g/dl)	37 (94,9)	2 (5,1)	0,034	5,4	1,1;25,8
Plaquetas (/mm³)					
Mediana (Q ₁ –Q ₃)	117000 (81000- 180000)	111500 (61000- 147250)	0,209	1,0	1,0;1,0
AST >40 (U/L)	47 (87,0)	7 (13,0)	0,723	0,7	0,1;6,1
ALT >56 (U/L)	32 (82,1)	7 (17,9)	0,133	0,2	0,0-1,7
BT >1,2 (mg/dl)	26 (92,9)	2 (7,1)	1,000	1,0	0,1;7,6
BD >0,40 (mg/dl)	34 (91,9)	3 (8,1)	0,698	0,6	0,1;6,5
RNI >1,0 (s)	67 (85,9)	11 (14,1)	0,863	1,2	0,1;11,4
Albumina <3,5 (mg/dl)	41 (95,3)	2 (4,7)	0,025	13,7	1,4;134,1
Creatinina >1,2 (mg/dl)	6 (100,0)	0 (0,0)	0,001*	--	--
Na >135 (mEq/L)	32 (94,1)	2 (5,9)	0,829	0,7	0,1;8,9
K <3,5 (mEq/L)	7 (100,0)	0 (0,0)	0,001*	--	--
GGT >30 (U/L)	48 (90,6)	5 (9,4)	0,232	4,8	0,4;62,8
Variação tempo de protrombina >1,0 (s)	58 (87,9)	8 (12,1)	0,824	1,2	0,2;6,4

* Probabilidade de significância utilizando o método de Bootstrap (regressão logística)

Na análise multivariada, cirrose como causa de HP, sexo masculino, necessidade de realização de hemotransfusão e expansão foram associados significativamente à presença de alguma complicação após episódio de HDA. Avaliando apenas os pacientes cirróticos, realização de hemotransfusão foi considerado preditivo para ocorrência de pelo menos uma complicação (Tabela 6).

Tabela 6- Regressão logística múltipla dos fatores preditivos para ocorrência de alguma complicação em todos os pacientes e em pacientes cirróticos após episódio de hemorragia digestiva

Fatores de risco	β	Qui –quadrado (Wald)	Valor de p	OR	IC 95% de OR
Todos os pacientes					
Cirrótico	3,011	30,881	<0,001	20,3	7,0;58,7
Sexo masculino	1,641	13,083	<0,001	5,2	2,1;12,6
Necessidade de hemotransusão	1,765	14,290	<0,001	5,8	2,3;14,6
Necessidade de expansão	1,535	10,842	0,001	4,6	1,9;11,6
Apenas cirróticos					
Necessidade de hemotransusão	2,429	11,175	0,001	11,3	2,7;47,1

p Probabilidade de significância do teste de Wald da Análise de Regressão Logística.

Pseudo R² (Cox & Snell) 0,360. Pseudo R² (Nagelkerke) 0,502 – todos os pacientes.

Pseudo R² (Cox & Snell) 0,212. Pseudo R² (Nagelkerke) 0,364 – apenas cirróticos.

Os resultados da análise univariada, considerando o desfecho de ascite estão descritos na tabela 7. Cirrose como causa da HP, sexo masculino, necessidade de hemotransusão, falha de controle de sangramento, valor de plaquetas, elevação de AST, ALT, bilirrubina total, bilirrubina direta e GGT, queda de creatinina e de albumina foram preditivos de ascite.

Tabela 7- Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de ascite após episódio de HDA

Fatores de risco	Ascite		Valor de p	OR	IC 95% de OR
	Sim N (%) N = 75	Não N (%) N = 99			
Grupo					
Cirrótico	61 (64,9)	33 (35,1)	<0,001	8,7	4,3;17,8
OEHPV	14 (17,5)	66 (82,5)		1,0	
Sexo					
Feminino	34 (38,2)	55 (61,8)		1,0	
Masculino	41 (48,2)	44 (51,8)	0,182	1,5	0,8;2,8
Idade					
Mediana (Q ₁ – Q ₃)	4,0-10,0	3,0-11,0	0,938	1,0	0,9;1,1
Presença varizes de esôfago	68 (43,3)	89 (56,7)	0,866	1,1	0,4;3,0
Sítio de hemorragia					
VE	49 (43,4)	64 (56,6)	0,736	1,2	0,4;4,0
VG	20 (42,6)	27 (57,4)	0,791	1,2	0,3;4,2
Não identificado	5 (38,5)	8 (61,5)		1,0	
Necessidade de hemotransfusão	65 (53,3)	57 (46,7)	<0,001	4,8	2,2;10,4
Necessidade de expansão	37 (44,0)	47 (56,0)	0,808	1,1	0,6;2,0
Falha de controle de sangramento	19 (57,6)	14 (42,4)	0,065	2,1	0,96;4,4
Hemoglobina<8 (g/dl)	38 (42,2)	52 (57,8)	0,662	0,9	0,3;1,1
Plaquetas (/mm³)					
Mediana (Q ₁ –Q ₃)	116000(81000-180000)	111000(67000-154000)	0,036	1,0	1,0;1,0
AST>40 (U/L)	39 (53,4)	34 (46,6)	0,039	2,2	1,04;4,7
ALT>56 (U/L)	23 (52,3)	21 (47,7)	0,248	1,6	0,7;3,3
BT>1,2 (mg/dl)	20 (66,7)	10 (33,3)	0,048	2,5	1,01;6,2
BD>0,40 (mg/dl)	26 (66,7)	13 (33,3)	0,015	2,9	1,2;6,9
RNI>1,0 (s)	66 (46,2)	77 (53,8)	0,765	1,2	0,4;4,0
Albumina<3,5 (mg/dl)	40 (61,5)	25 (38,5)	0,001	15,2	3,3;70,9
Creatinina>1,2 (mg/dl)	6 (100,0)	0 (0,0)	0,001*	1,0	--
Na>135 (mEq/L)	32 (59,3)	22 (40,7)	0,734	0,9	0,4;2,1
K<3,5 (mEq/L)	7 (58,3)	5 (41,7)	0,899	0,9	0,3;3,2
GGT>30 (U/L)	38 (65,5)	20 (34,5)	<0,001	6,5	2,6;16,4
Varição tempo de protrombina>1,0 (s)	56(45,2)	68(54,8)	0,675	0,8	0,3;2,0

*Probabilidade de significância utilizando o método de Bootstrap (Regressão Logística).

Em análise univariada avaliando apenas o grupo de pacientes cirróticos, sexo masculino, presença de varizes de esôfago, sítio de hemorragia, necessidade de hemotransfusão e expansão, valor de plaquetas, elevação de AST, ALT e creatinina, queda de hemoglobina e albumina foram preditivos para ocorrência de ascite (Tabela 8).

Tabela 8- Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de ascite em pacientes cirróticos após episódio de HDA

Fatores de risco	Ascite		Valor de p	OR	IC 95% de OR
	Sim N (%) N = 61	Não N (%) N = 33			
Sexo					
Feminino	31 (59,6)	21 (40,4)		1,0	
Masculino	30 (71,4)	12 (28,6)	0,235	1,7	0,7;4,0
Idade					
Mediana (Q ₁ – Q ₃)	8,0 (5,0-10,0)	7,0 (3,5-11,0)	0,693	1,0	0,9;1,1
Presença varizes de esôfago	54 (62,8)	32 (37,2)	0,193	0,24	0,03;2,05
Sítio de hemorragia					
VE	37 (63,8)	21 (36,2)	0,260	2,1	0,6;7,8
VG	18 (75,0)	6 (25,0)	0,095	3,6	0,8;16,2
Não identificado	5 (45,5)	6 (54,5)		1,0	
Necessidade de hemotransfusão	51 (78,5)	14 (21,5)	<0,001	6,9	2,6;18,2
Necessidade de expansão	29 (74,4)	10 (25,6)	0,108	2,1	0,9;5,1
Falha de controle de sangramento					
Hemoglobina <8 (g/dl)	14 (63,6)	8 (36,4)	0,888	0,9	0,3;2,5
Plaquetas (/mm³)					
Mediana (Q ₁ –Q ₃)	121500(80925-194000)	117000(67000-160000)	0,088	1,0	1,0;1,0
AST>40 (U/L)	34 (63,0)	20 (37,0)	0,103	0,17	0,02;1,43
ALT>56 (U/L)	22 (56,4)	17 (43,6)	0,027	0,2	0,1;0,9
BT>1,2 (mg/dl)	19 (67,9)	9 (32,1)	0,771	0,8	0,3;2,6
BD>0,40 (mg/dl)	25 (67,6)	12 (32,4)	0,638	0,7	0,2;2,5
RNI>1,0 (s)	53 (67,9)	25 (32,1)	0,948	1,1	0,2;6,2
Albumina<3,5 (mg/dl)	32 (74,4)	11 (25,6)	0,036	11,6	1,2;115,6
Creatinina>1,2 (mg/dl)	6 (100,0)	0 (0,0)	0,001*	1,0	--
Na>135 (mEq/L)	25 (73,5)	9 (26,5)	0,752	0,8	0,2;2,9
K<3,5 (mEq/L)	5 (71,4)	2 (28,6)	0,885	0,9	0,2;5,1
GGT>30 (U/L)	38 (71,7)	15 (28,3)	0,851	1,3	0,1;15,0
Variação tempo de protrombina>1,0 (s)	46(69,7)	20 (30,3)	0,898	0,9	0,3;3,3

*Probabilidade de significância utilizando o método de Bootstrap (Regressão Logística).

Na análise multivariada, a cirrose como causa da HP e a necessidade de hemotransfusão foram associados significativamente à presença de ascite após HDA. Já avaliando apenas pacientes cirróticos a realização de hemotransfusão foi preditivo de ocorrência de ascite (Tabela 9).

Tabela 9- Regressão logística múltipla dos fatores preditivos para ocorrência de ascite em todos os pacientes e em pacientes cirróticos após episódio de hemorragia digestiva

Fatores de risco	β	Qui –quadrado (Wald)	Valor de p	OR	IC 95% de OR
Todos os pacientes					
Cirrótico	2,543	36,449	<0,001	12,7	5,6;29,0
Necessidade de hemotransusão	1,972	7,704	<0,001	7,2	2,9;18,0
Apenas cirróticos					
Necessidade de hemotransusão	1,763	12,376	<0,001	5,8	2,2;15,6

p Probabilidade de significância do teste de Wald da Análise de Regressão Logística.

Pseudo R² (Cox & Snell) 0,311. Pseudo R² (Nagelkerke) 0,417 – todos os pacientes.

Pseudo R² (Cox & Snell) 0,138. Pseudo R² (Nagelkerke) 0,190 – apenas cirróticos.

Os resultados em análise univariada considerando o desfecho infecções estão descritos na tabela 10. Cirrose como causa da HP, idade, necessidade de hemotransusão e de expansão, falha de controle de sangramento, elevação de AST, ALT, GGT, bilirrubina total, bilirrubina direta e queda de albumina, foram preditivos de infecções.

Tabela 10 - Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência infecções após episódio de HDA

Fatores de risco	Infecções		Valor de p	OR	IC 95% de OR
	Sim N (%) N = 54	Não N (%) N = 120			
Grupo					
Cirrótico	39 (41,5)	55 (58,5)	0,002	3,1	1,5;6,2
OEHPV	15 (18,8)	65 (81,2)		1,0	
Sexo					
Feminino	26 (29,2)	63 (70,8)		1,0	
Masculino	28 (32,9)	57 (67,1)	0,595	1,2	0,6;2,3
Idade					
Mediana (Q ₁ – Q ₃)	7,0 (4,0-10,0)	6,0 (2,0-9,0)	0,065	0,93	0,86;1,01
Presença varizes de esôfago	50(31,8)	107 (68,2)	0,484	1,5	0,5;4,9
Sítio de hemorragia					
VE	33 (29,2)	80 (70,8)	0,907	0,9	0,3;3,2
VG	16 (34,0)	31 (66,0)	0,825	1,2	0,3;4,4
Não identificado	4 (30,8)	9 (69,2)		1,0	
Necessidade de hemotransusão	48 (39,3)	74 (60,7)	0,001	5,0	2,0;12,5
Necessidade de expansão	38 (45,2)	46 (54,8)	<0,001	3,8	1,9;7,6
Falha de controle de sangramento	22 (66,7)	11 (33,3)	<0,001	6,8	3,0;15,5
Hemoglobina<8 (g/dl)	27 (30,0)	63 (70,0)	0,561	0,8	0,4;1,6
Plaquetas (/mm³)					
Mediana (Q ₁ –Q ₃)	101000(62000-170500)	119000(82250-160000)	0,687	1,0	1,0;1,0
AST>40 (U/L)	31 (42,5)	42 (57,5)	0,002	4,2	1,7;10,7
ALT>56 (U/L)	20 (45,5)	24 (54,5)	0,011	2,8	1,3;6,3
BT>1,2 (mg/dl)	21 (70,0)	9 (30,0)	<0,001	6,9	2,6;18,0
BD>0,40 (mg/dl)	25 (64,1)	14 (35,9)	<0,001	6,2	2,5;15,6
RNI>1,0 (s)	46 (32,2)	97 (67,8)	0,934	0,9	0,3;3,3
Albumina<3,5 (mg/dl)	32 (49,2)	33 (50,8)	0,005	9,2	2,0;42,8
Creatinina>1,2 (mg/dl)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,677	0,7	0,1;4,0
Na>135 (mEq/L)	28 (51,9)	26 (48,1)	0,408	1,4	0,6;3,4
K<3,5 (mEq/L)	6 (50,0)	6 (50,0)	0,869	1,1	0,3;3,7
GGT>30 (U/L)	25 (43,1)	33 (56,9)	0,010	3,6	1,4;9,4
Variação tempo de protrombina>1,0 (s)	40 (32,3)	84 (67,7)	0,430	0,7	0,3;1,7

Em análise univariada, avaliando apenas os pacientes cirróticos, idade, necessidade de hemotransusão e expansão, falha de controle de sangramento, elevação de AST, ALT, GGT, creatinina, sódio, bilirrubina total e direta e queda de albumina e potássio foram preditivos de ocorrência de infecções (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência infecções em pacientes cirróticos após episódio de HDA

Fatores de risco	Infecções		p	OR	IC 95% de OR
	Sim N (%) N = 39	Não N (%) N = 55			
Sexo					
Feminino	23 (44,2)	29 (55,8)		1,0	
Masculino	16 (38,1)	26 (61,9)	0,549	0,8	0,3;1,8
Idade					
Mediana (Q ₁ – Q ₃)	7,0 (2,0-9,0)	8,0 (5,0-11,0)	0,065	0,91	0,81;1,01
Presença varizes de esôfago	35 (40,7)	51 (59,3)	0,611	0,7	0,2;2,9
Sítio de hemorragia					
VE	22 (37,9)	36 (62,1)	0,922	1,1	0,3;4,1
VG	12 (50,0)	12 (50,0)	0,454	1,8	0,4;7,6
Não identificado	4 (36,4)	7 (63,6)		1,0	
Necessidade de hemotransfusão	33 (50,8)	32 (49,2)	0,008	4,0	1,4;11,0
Necessidade de expansão	26 (66,7)	13 (33,3)	<0,001	6,5	2,6;16,1
Falha de controle de sangramento	14 (63,6)	8 (36,4)	0,019	3,3	1,2;8,9
Hemoglobina <8 (g/dl)	17 (43,6)	22 (56,4)	0,842	1,1	0,5;2,5
Plaquetas (/mm³)					
Mediana (Q ₁ –Q ₃)	115000(65500-179500)	124500(86100-170500)	0,512	1,00	1,00;1,00
AST >40 (U/L)	26 (48,1)	28 (51,9)	0,084	4,2	0,8;21,2
ALT >56 (U/L)	19 (48,7)	20 (51,3)	0,189	2,0	0,7;5,8
BT >1,2 (mg/dl)	20 (71,4)	8 (28,6)	0,004	0,8	1,7;16,5
BD >0,40 (mg/dl)	25 (67,6)	12 (32,4)	0,002	0,7	2,1;28,7
RNI >1,0 (s)	34 (43,6)	44 (56,4)	0,627	1,5	0,3;8,9
Albumina <3,5 (mg/dl)	24 (55,8)	19 (44,2)	0,001*	--	--
Creatinina >1,2 (mg/dl)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,375	0,4	0,1;2,7
Na >135 (mEq/L)	22 (64,7)	12 (35,3)	0,277	1,8	0,6;5,5
K <3,5 (mEq/L)	3 (42,9)	4 (57,1)	0,396	0,5	0,1;2,5
GGT >30 (U/L)	24 (45,3)	29 (54,7)	0,001*	1,3	0,1;15,0
Variação tempo de protrombina >1,0 (s)	28 (42,4)	38 (57,6)	0,605	0,7	0,2;2,3

* Probabilidade de significância utilizando o método de *Bootstrap* (Regressão Logística).

Na análise multivariada, cirrose com causa de HP, necessidade de hemotransfusão e de expansão, falha de controle de sangramento, foram associados significativamente à presença de infecções após HDA. Avaliando apenas os pacientes cirróticos, necessidade de expansão foi preditivo para ocorrência de infecções (Tabela 12).

Tabela 12- Regressão logística múltipla dos fatores preditivos para ocorrência de infecções em todos os pacientes e em pacientes cirróticos após episódio de hemorragia digestiva

Fatores de risco	β	Qui –quadrado (Wald)	Valor p	OR	IC 95% de OR
Todos os pacientes					
Cirrótico	1,557	13,037	<0,001	4,7	2,0;11,0
Necessidade de hemotransfusão	1,344	6,874	0,009	3,8	1,4;10,5
Necessidade de expansão	1,373	10,712	0,009	3,9	1,7;9,0
Falha de controle de sangramento	1,313	7,806	0,005	3,7	1,5;9,3
Apenas cirróticos					
Necessidade de expansão	1,682	12,412	<0,001	5,4	2,1;13,7

p Probabilidade de significância do teste de Wald da Análise de Regressão Logística.

Pseudo R² (Cox & Snell) 0,315 Pseudo R² (Nagelkerke) 0,442 – todos os pacientes.

Pseudo R² (Cox & Snell) 0,232. Pseudo R² (Nagelkerke) 0,312 – apenas cirróticos.

Os resultados da análise univariada considerando o desfecho encefalopatia estão descritos na tabela 13. Cirrose como causa de HP, sexo masculino, sítio de hemorragia, presença de varizes gástricas ou esofágicas, falha de controle de sangramento, necessidade de hemotransfusão e expansão, elevação de AST, ALT, GGT, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina direta e queda de albumina foram preditivos de encefalopatia.

Tabela 13- Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de encefalopatia após episódio de HDA

Fatores de risco	Encefalopatia		p	OR	IC 95% de OR
	Sim N (%) N = 26	Não N (%) N = 148			
Grupo					
Cirrótico	23 (24,5)	71 (75,5)	0,001	8,3	2,4;28,9
OEHPV	3 (3,8)	77 (96,3)		1,0	
Sexo					
Feminino	16 (18,0)	73 (82,0)		1,6	0,7;3,9
Masculino	10 (11,8)	75 (88,2)	0,254	1,0	
Idade					
Mediana (Q ₁ – Q ₃)	7,0 (4,0-11,0)	6,0 (3,0-10,0)	0,707	1,0	0,90;1,1
Presença varizes de esôfago	22 (14,0)	135 (86,0)	0,302	1,9	0,6;6,3
Sítio de hemorragia					
VE	15 (13,3)	98 (86,7)	0,001*	-	-
VG	10 (21,3)	37 (78,7)	0,001*	-	-
Não identificado	0 (0,0)	13 (100,0)		1,0	
Necessidade de hemotransfusão	22 (18,0)	100 (82,0)	0,089	2,6	0,9;8,1
Necessidade de expansão	17 (20,2)	67 (79,8)	0,063	2,3	0,96;5,5
Falha de controle de sangramento	13 (39,4)	20 (60,6)	<0,001	6,4	2,6;15,8
Hemoglobina<8 (g/dl)	14 (15,6)	76 (84,4)	0,766	1,1	0,5;2,7
Plaquetas (/mm³)					
Mediana (Q ₁ –Q ₃)	83000 (53400-156000)	116000(81000-169000)	0,565	1,0	1,0;1,0
AST>40 (U/L)	18 (24,7)	55 (75,3)	0,033	3,5	1,1;11,2
ALT>56 (U/L)	15 (34,1)	29 (65,9)	0,002	5,0	1,9;13,6
BT>1,2 (mg/dl)	13 (43,3)	17 (56,7)	0,001	6,1	2,1;17,8
BD>0,40 (mg/dl)	16 (41,0)	23 (59,0)	<0,001	8,7	2,6;28,9
RNI>1,0 (s)	23 (16,1)	120 (83,9)	0,485	2,1	0,3;17,1
Albumina<3,5 (mg/dl)	18 (27,7)	47 (72,3)	0,104	3,6	0,8;17,2
Creatinina>1,2 (mg/dl)	3 (50,0)	3 (50,0)	0,114	3,9	0,7;20,9
Na>135 (mEq/L)	15 (27,8)	26 (48,1)	0,408	1,4	0,6;3,4
K<3,5 (mEq/L)	2 (16,7)	10 (83,3)	0,505	1,7	0,3;8,5
GGT>30 (U/L)	17 (29,3)	41 (70,7)	0,014	5,1	1,4;18,9
Variação tempo de protrombina>1,0 (s)	19 (15,3)	105 (84,7)	0,735	0,8	0,2;2,7

* Probabilidade de significância utilizando o método de Bootstrap (Regressão Logística).

Avaliando apenas os pacientes cirróticos, em análise univariada sexo feminino, sítio da hemorragia (varizes de esôfago e gástricas), necessidade de hemotransfusão e de expansão, falha de controle de sangramento, elevação de AST, ALT, GGT, creatinina, sódio, bilirrubina total e direta foram preditivos para ocorrência de encefalopatia (Tabela 14).

Tabela 14- Análise univariada dos fatores preditivos para ocorrência de encefalopatia em pacientes cirróticos após episódio de HDA

Fatores de risco	Encefalopatia		p	OR	IC 95% de OR
	Sim N (%) N = 23	Não N (%) N = 71			
Sexo					
Feminino	16 (30,8)	36 (69,2)	0,119	2,2	0,8;6,1
Masculino	7 (16,7)	35 (83,3)		1,0	
Idade					
Mediana (Q ₁ – Q ₃)	8,0 (4,0-11,0)	8,0 (5,0-10,0)	0,865	1,0	0,9;1,1
Presença varizes de esôfago	19 (22,1)	67 (77,9)	0,094	3,5	0,8;15,4
Sítio de hemorragia					
VE	12 (20,7)	46 (79,3)	0,001*	-	-
VG	10 (41,7)	14 (58,3)	0,001*	-	-
Não identificado	0 (0,0)	11 (100,0)		1,0	
Necessidade de hemotransfusão	20 (30,8)	45 (69,2)	0,043	3,9	1,0;14,2
Necessidade de expansão	14 (35,9)	25 (64,1)	0,033	2,9	1,1;7,5
Falha de controle de sangramento	12 (54,5)	10 (45,5)	<0,001	6,7	2,3;19,1
Hemoglobina<8 (g/dl)	11 (28,2)	28 (71,8)	0,409	1,5	0,6;3,9
Plaquetas (/mm³)					
Mediana (Q ₁ –Q ₃)	87000 (55200- 165000)	122000(86400- 179000)	0,541	1,0	1,0;1,0
AST>40 (U/L)	18 (33,3)	36 (66,7)	0,139	5,0	0,6;42,2
ALT>56 (U/L)	15 (38,5)	24 (61,5)	0,062	3,3	0,9;11,4
BT>1,2 (mg/dl)	13 (46,4)	15 (53,6)	0,012	5,2	1,4;18,9
BD>0,40 (mg/dl)	16 (43,2)	21 (56,8)	0,015	13,7	1,7;113,8
RNI>1,0 (s)	20 (25,6)	58 (74,4)	0,628	1,7	0,2;15,7
Albumina<3,5 (mg/dl)	16 (37,2)	27 (62,8)	0,458	2,4	0,2;23,1
Creatinina>1,2 (mg/dl)	3 (50,0)	3 (50,0)	0,286	2,5	0,5;14,0
Na>135 (mEq/L)	13 (38,2)	21 (61,8)	0,399	1,7	0,5;5,3
K<3,5 (mEq/L)	2 (28,6)	5 (71,4)	0,776	0,8	0,1;4,4
GGT>30 (U/L)	17 (32,1)	36 (67,9)	0,001*	--	--
Variação tempo de protrombina>1,0 (s)	16 (24,2)	50 (75,8)	0,734	0,8	0,2;2,9

*Probabilidade de significância utilizando o método de Bootstrap (Regressão Logística).

Na análise multivariada, a cirrose como causa da HP e falha de controle de sangramento, estiveram significativamente associados à presença de encefalopatia após HDA. Avaliando apenas os pacientes cirróticos, sexo feminino e falha de controle de sangramento foram preditivos para ocorrência de encefalopatia (Tabela 15).

Tabela 15 - Regressão logística múltipla dos fatores preditivos para ocorrência de encefalopatia em todos os pacientes e em pacientes cirróticos após episódio de hemorragia digestiva.

Fatores de risco	β	Qui –quadrado (Wald)	Valor p	OR	IC 95% de OR
Todos os pacientes					
Cirrótico	2,055	9,911	0,002	7,8	2,2;28,1
Falha de controle de sangramento	1,786	13,302	<0,001	6,0	2,3;15,6
Apenas cirróticos					
Sexo feminino	1,270	4,409	0,036	3,6	1,1;11,7
Falha de controle de sangramento	2,212	13,496	<0,001	9,1	2,8;29,7

p Probabilidade de significância do teste de Wald da Análise de Regressão Logística.

Pseudo R² (Cox & Snell) 0,157. Pseudo R² (Nagelkerke) 0,276 - todos os pacientes.

Pseudo R² (Cox & Snell) 0,172. Pseudo R² (Nagelkerke) 0,256 - apenas cirróticos.

5.4 Discussão

Dados sobre a história natural e a morbidade da HDA varicosa na faixa etária pediátrica são escassos na literatura científica. Apenas recentemente estudos vêm mostrando a relevância dos índices de complicações em crianças cirróticas com taxas não desprezíveis de mortalidade ^{5,15} O presente estudo demonstra que é alta a taxa de complicações decorrentes dos episódios de HDA em pacientes cirróticos e com OEHPV. Observamos a ocorrência de complicações em 67,2% dos episódios de sangramento, condizendo com o estudo de Carneiro de Moura et al ⁵. Estes autores apresentam o primeiro estudo detalhado e voltado para avaliação da morbimortalidade. Os autores avaliaram retrospectivamente 70 episódios de HDA em 57 crianças e adolescentes com hipertensão porta menores de 18 anos, admitidas entre 2000 a 2015, sendo 33 (58%) cirróticas e 17 (30%) com OEHPV. Morbidade significativa aconteceu em 57% dos pacientes após um episódio de HDA e em 64% após o primeiro episódio de HDA; taxa bem semelhante a encontrada no presente estudo ⁵.

Por sua vez, Duché et al ¹⁵ analisaram, entre 1989 e 2014, o histórico de 141 crianças cirróticas com HDA. Este estudo tinha como objetivo principal descrever a experiência do serviço com a profilaxia primária, mas também apresenta descrição sucinta de dados de morbimortalidade dos episódios de HDA. Os autores definiram um evento ameaçador a vida como aquele resultante em morte ou com necessidade de transplante de emergência, incluindo sangramento refratário, descompensação hepática, síndrome hepatorenal ou encefalopatia hepática grave. Estes eventos ocorreram em 27 dos 141 cirróticos (19,1%). Não houve detalhamento de cada complicação. Como foi optado pela descrição de desfechos mais graves decorrentes da HDA, a taxa encontrada foi menor que a descrita neste estudo e em Carneiro de Moura et al ⁵ nos quais houve descrição mais ampla e detalhada das complicações.

A ascite foi a complicação mais observada (43,1%), sendo como esperado mais prevalente entre os pacientes cirróticos. Isso demonstra a relevância da HDA como evento desencadeador de outras complicações na história natural da cirrose descompensada ³. De modo geral, as taxas de complicações encontradas foram semelhantes ao estudo de Carneiro de Moura et al ⁵ e mais altas que os estudos de Duché et al ¹⁵ e Molleston and Bennett ⁶ (Tabela 16). Importante ressaltar que o primeiro estudo não tinha como objetivo primário o detalhamento da morbidade e o

segundo envolveu a análise de banco de dados de 50 hospitais terciários pediátricos dos EUA com o risco de perda e omissão de dados mais detalhados, embora com número expressivo de casos (1902 pacientes com pelo menos um episódio de HDA varicosa, totalizando 3.399 episódios de HDA). De qualquer forma, a morbidade observada nestes estudos não é desprezível.

Tabela 16 – Comparação da morbidade associada ao sangramento de varizes esofagianas na hipertensão porta – estudos recentes

	Duché et al ¹⁵ .	Carneiro de Moura et al ⁵ .	Molleston and Bennett ⁶	Gama et al.
Pacientes N	238 141 cirróticos	57 58,0% cirróticos	1902 36% cirróticos	86 48,8% cirróticos
Qualquer complicação	19,1%	57,0%	--	67,2%
Ascite		34,0%	21,3%	43,1%
Infecção	--	30,0%	11,4% (bacteremia)	31,0% geral 6,9% (bacteremia)
Encefalopatia	--	7%	--	14,9%
IRA	--	6%	5,1%	2,9% 5,4%(cirróticos)
Suporte ventilatório	--	--	18% VM	23,5% 12,6% VM
Falha de controle de sangramento	--	4%	--	19%
Necessidade de hemotransusão	--	--	54,7%	70,1%
Internação em CTI	--	20,0%	42,6%	23,0%
Ressangramento	--	11,0%	--	5,7%

-- sem descrição

Infecção com necessidade de uso de antimicrobianos foi a segunda complicação mais frequente (31% no geral e 41,9% dos cirróticos) de forma semelhante à Carneiro de Moura et al ⁵, provavelmente, fruto em parte dos procedimentos mais invasivos e admissão em UTI que estes pacientes são submetidos durante internação. Bacteremia ou sepse tendem a ocorrer em porcentagens menores. Importante ressaltar que embora recomendado para adultos cirróticos com HDA, a antibioticoterapia profilática na admissão foi prescrita em apenas 63,8% dos cirróticos neste trabalho, o que pode ser atribuído, em parte, ao longo período do estudo, mas ressalta a importância de se reforçar periodicamente os protocolos assistenciais.

Encefalopatia foi também uma complicação relevante (14,9%) principalmente em pacientes cirróticos (24,5%), já que este grupo apresenta comprometimento hepatocelular. Carneiro de Moura et al ⁵, observaram taxas menores (7%), incluindo pacientes não cirróticos. É possível que a gravidade dos pacientes cirróticos dos dois estudos seja responsável pela diferença, mas não é possível fazer essa comparação com os dados disponíveis.

IRA foi observada em 2,9% dos pacientes, condizendo com estudo de Carneiro de Moura et al ⁵ (6%) e de Molleston e Bennett ⁶ (5,1%). IRA é em geral a complicação menos prevalente pelo fato de ser observada mais tardiamente na evolução da cirrose e ter prognóstico mais reservado com mortalidade elevada ⁹.

A cirrose, como esperado, foi fator preditivo para a ocorrência de ascite (OR 12,7), encefalopatia (OR 7,8), infecções (OR 4,7) e alguma morbidade (OR 20,3). Pacientes com OEHP, como têm função hepática preservada apresentam risco significativamente menor de complicações que pacientes cirróticos, mas ainda assim apresentam taxas de complicações significativas (47,5% no geral, 17,5% de ascite, 18,8% infecções).

Necessidade de hemotransusão foi fator preditivo para ocorrência de alguma complicação (OR 5,8), ascite (OR 7,2) e infecções (OR 3,8). Nos pacientes cirróticos também foi fator preditivo para ocorrência de complicações em geral (OR 11,3) e ascite (OR 5,8). Necessidade de expansão foi preditiva na ocorrência de alguma complicação (OR 4,6) e na ocorrência de infecções (OR 3,9), além de ser preditivo para ocorrência de infecções nos cirróticos (OR 5,4). A necessidade de hemotransusão e de expansão evidencia os pacientes com instabilidade hemodinâmica com maior risco de hipotensão tecidual, e pode por sua vez, predizer as complicações secundárias à HDA em pacientes com hipertensão porta. Estes dados reforçam o fato da HDA ser evento desencadeador de ascite, encefalopatia e IRA, especialmente entre os cirróticos ¹⁴.

Falha de controle de sangramento também foi preditivo para ocorrência de encefalopatia (OR 6,0) e para ocorrência de infecções (OR 3,7) no grupo geral, e nos cirróticos foi preditivo para ocorrência de encefalopatia (OR 9,1). A falha de controle está comumente associada a instabilidade hemodinâmica e com isso predispor às complicações secundárias aos episódios de HDA.

O sexo masculino foi preditivo para ocorrência de qualquer complicação (OR 5,2). Já sexo feminino foi preditivo para ocorrência de encefalopatia nos cirróticos (OR

3,6). Não observamos na literatura dados que justifiquem maior ocorrência de complicações ligadas ao sexo do paciente.

No único estudo publicado até o momento que avalia fatores preditivos de complicações, Carneiro de Moura et al ⁵ encontraram apenas o PELD como preditor de ascite. Os autores foram mais rígidos em relação a análise estatística, considerando apenas um valor de $p < 0,01$ como estatisticamente significativa. Fatores como idade, exames laboratoriais à admissão, achados à EDA, tempo de realização da EDA, uso de antimicrobianos foram estudados, mas não foram associados a nenhuma complicação. Neste, os exames laboratoriais da admissão não foram bons preditores de complicações. É importante ressaltar que houve perda de dados laboratoriais no resgate dos prontuários, principalmente por não ser rotineiro a solicitação de boa parte deles (bilirrubinas, albumina, enzimas hepáticas) em pacientes com diagnóstico já conhecido de OEHPV.

Não se observou óbitos relacionado à HDA dentro de seis semanas de sangramento. Bass et al ¹⁶ e Luoto et al ¹⁷ também não observaram mortalidade. Em relação a mortalidade, os estudos observam taxas extremamente variáveis, justificado em parte por diferentes metodologias e objetivos primários. Estudos anteriores a 2010, como Eroglu et al ¹⁸ e Poddar et al ¹⁹, observaram taxas de mortalidade muito maiores, de 26,7% e 29,6% respectivamente, em pacientes cirróticos. Estudos mais recentes como Carneiro de Moura et al ⁵ e Molleston e Bennet ⁶, observaram taxa de mortalidade até 6 semanas após episódio de sangramento de 8,0% e 8,8% respectivamente, evidenciando possível efeito temporal, com tendência a diminuição das taxas na última década, fruto de desenvolvimento de protocolos de assistência instituídos.

Apesar do número significativo de pacientes cirróticos e com OEHPV, nosso estudo, tem limitações pelo desenho retrospectivo, com perda de dados, especialmente exames laboratoriais pela falta de registro em prontuário. Por outro lado, é apenas o terceiro estudo até este momento, ao nosso conhecimento, a pesquisar os fatores preditivos de complicações da HDA, o que pode ajudar e direcionar os cuidados na admissão destes pacientes. Além disso, optamos por separar pacientes cirróticos e com OEHPV que apresentam fisiopatologia e desfechos muito diferentes e devem ser tratados de forma diferenciada.

Em conclusão, embora com mortalidade zero em seis semanas, nossos resultados demonstram um alto índice de complicações relacionadas ao sangramento de varizes em crianças e adolescentes, com hipertensão porta, especialmente nos cirróticos. Os pacientes cirróticos e com instabilidade hemodinâmica à admissão por HDA devem ser prontamente abordados já que esses apresentam maior risco de desenvolver complicações. Embora não haja dados suficientes na literatura sobre a eficácia da profilaxia primária de HDA em crianças, estes resultados devem ser considerados na avaliação da sua indicação nesta faixa etária de forma a motivar a realização de estudos multicêntricos bem conduzidos.

Referências bibliográficas

1. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved Patient Survival After Acute Variceal Bleeding : A Multicenter, Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:653-9.
2. Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34:119–28.
3. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017; 65:310–35.
4. Song Y, Wang J. Prognostic value of risk scoring systems for cirrhotic patients with variceal bleeding. *J Gastroenterol* 2019; 25:6668–80.
5. de Moura MC, Chen S, Kamath BM, Ng VL, Ling SC. Acute variceal bleeding causes significant morbidity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67:371–6.
6. Molleston JP, Bennett WE. Mortality, Risk Factors and Disparities Associated with Esophageal Variceal Bleeding in Children’s Hospitals in the US. *J Pediatr* 2021; 232:176–82.
7. Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, D P, Narkewicz MR, Smith D, et al. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *The journal of pediatrics* 2001; 139:291–6.
8. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002; 36:666–72.
9. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver disease in children. Cambridge University Press 2021; 861p.

10. de Franchis R, Vi B. Position Paper Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743–52.
11. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022; 76:959–74
12. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006; 148:652-8.
13. Pan HC, Chien YS, Jenq CC, Tsai MH, Fan PC, Chang CH, et al. Acute kidney injury classification for critically ill cirrhotic patients: A comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE classifications. *Sci Rep* 2016;1–9.
14. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6-1.
15. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Bernard O. Portal hypertension in 69 children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol* 2016; 66:320-327.
16. Bass LM. Variceal Bleeding and Morbidity- Considerations for Primary Prophylaxis. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67:312–3.
17. Luoto TT, Koivusalo AI, Pakarinen MP. Long-term Outcomes and Health Perceptions in Pediatric-onset Portal Hypertension Complicated by Varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:628–34.
18. Eroglu Y, Emerick KM, Whitingon PF, Alonso EM. Octreotide therapy for control of acute gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:41–7.
19. Poddar U, Thapa BR, Rao KN, Singh K. Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: Is it different from the West? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1354–7.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho traz a experiência de quase 17 anos da equipe de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG na abordagem da hipertensão porta do paciente pediátrico cirrótico e com OEHP. Todos os argumentos que motivaram a elaboração do trabalho foram respondidos e esse trabalho ajuda o grupo a manter sua posição de vanguarda no tratamento da hipertensão porta em pediatria.

Observa-se a ocorrência de diversas complicações após episódio de HDA, sendo ascite a mais observada principalmente em pacientes cirróticos (64,9%).

Cirrose foi preditiva para ocorrência de alguma complicação (OR 20,3), ascite (OR 12,7), infecções (OR 4,7) e encefalopatia (OR 7,8); observa-se ainda maior risco de desenvolver complicações paciente que apresentam necessidade de expansão e hemotransfusão, provavelmente devido a instabilidade hemodinâmica à admissão, portanto esses pacientes devem ser prontamente abordados.

Embora com mortalidade zero em seis semanas após episódio de sangramento, este estudo é extremamente relevante na avaliação das complicações associadas ao sangramento de varizes em crianças e adolescentes com hipertensão porta.

Apesar de não existir dados suficientes na literatura sobre a eficácia da profilaxia primária de HDA em pacientes pediátricos deve-se considerar a avaliação da sua indicação nesta faixa etária, e direcionar cuidados na admissão destes pacientes além de motivar estudos multicêntricos, bem conduzidos.

ANEXOS

PROTOCOLO COLETA DE DADOS	nº _____
AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO SANGRAMENTO DE VARIZES ESOFAGIANAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES CIRRÓTICOS	

Nome:

Registro SAME:

Sexo: (1-Masc 2- Fem)

Data de nascimento:

Diagnóstico:

Data do diagnóstico:

HP: () 1- cirrose/ 2-TVP sem cirrose

Data da 1ª EDA:

EDA	Última antes da HDA	Na vigência da HDA
Data		
Indicação: (1) pesquisa de varizes (2) seguimento HN (3) urgência (4) profilaxia 1ª (5) profilaxia 2ª		
Varizes esôfago (VE) <ul style="list-style-type: none"> • Ausente (0) • Pequena (1) • Média (2) • Grosso (3) 		
Sinais vermelhos (VE) <ul style="list-style-type: none"> • Ausentes (0) • Presentes (1) 		
Varizes Gástricas (VG) <ul style="list-style-type: none"> • Ausente (0) • VE com extensão pequena curvatura (1) (GOV1) • Varizes fúndicas convergindo para o cárdia e associadas a varizes esofagianas (2) (GOV2) • VG sem VE (3) 		

Gastropatia hipertensão porta (0) Ausente (1) Leve (2) Moderada		
Outras alterações		
Profilaxia 1ª? (1) sim (2) não Qual?		
Profilaxia 2ª? (1) sim (2) não Qual?		
Uso de outros medicamentos pré HDA		
Peso Altura		
Listado para transplante?		

EPISÓDIO DE HDA () Primeiro () Segundo () Terceiro () Quarto () Quinto () Sexto

Data e hora do início do sangramento	
Data admissão Hora	
Data EDA Hora	
Identificado ponto sangrante Não (0) Sim (1)	
Sangramento ativo na EDA Não (0) Sim (1)	
Sítio da hemorragia (0) sem EDA (1) Varizes esof (2) Varizes gástricas (3) Gastropatia da HP (4) Não identificado (5) outro _____	

<p>Tratamento endoscópico</p> <p>(0) nenhum (1) Escleroterapia</p> <p>(2) Ligadura elástica (3) outro</p> <p>_____</p>	
<p>Iniciado octreotide</p> <p>Não (0) Sim (1)</p> <p>Data Hora</p> <p>Dose máxima</p> <p>Duração de uso (dias)</p>	
<p>Iniciado protetor gástrico</p> <p>Não (0) ; Omeprazol (1) ; Ranitidina (2)</p>	
<p>Antibiótico profilático</p> <p>Não (0); Sim (1)</p> <p>Qual</p> <p>Data de Inicio</p> <p>Duração</p>	
<p>Necessidade de hemoderivados?</p> <p>Não (0) Hemácias (1)</p> <p>Plaquetas (2) Plasma (3)</p> <p>Quantificar</p>	
<p>Necessidade de expansão com SF? Não</p> <p>(0) Sim (1)</p> <p>Quantificar</p>	
<p>Controle do sangramento:</p> <p>Não (0) Sim (1)</p> <p>Data Hora</p>	
<p>Sangramento refratário</p> <p>Não (0) Sim (1)</p> <p>Conduta</p>	Dentro de 5 dias da admissão
<p>Complicações da HDA</p>	Durante internação ou até 6 semanas do episódio de HDA
<p>Ascite prévia</p> <p>Não (0) Sim (1)</p>	

Grau I (1) II (2) III (3)	(1) (detectada por US); (2) Aumento simétrico e moderado; (3) Distensão importante
Ascite Não (0) Sim (1) Grau I (1) II (2) III (3) Piora de ascite prévia Não (0) Sim (1)	
Sepse: (0) Não ; (1) Sepse ; (2) Choque séptico ; (3) Bacteremia oculta	
Se bacteremia: Cultura sítio	
Infecção com sítio localizado Não (0); Sim (1) (qual?)	
Febre Não (0); Sim (1) Quantos picos? Dias?	
SIRS (0) Não (1) Sim	
Necessidade de antibioticoterapia? Não (0) Sim (1) Quantos/quais esquemas?	
Suporte ventilatório (0) Não (1) O2 – CN ou máscara ; (2) VM Data Duração VM e O2 (dias)	
Encefalopatia (0) Não ; (1) Sim ; (2) piora de EH prévia Grau I (1) II (2) III (3) IV (4)	
Injúria renal (0) Não (1) Sim Necessidade de diálise Não (0) Sim (1) Tempo diálise Caracterizar (SHR? Pré-renal? Necrose tubular?)	
CTI Não (0) Sim (1) Data	

Duração (dias)	
Indicação	
Transplante Não (0) Sim (1)	
Data	
Óbito Não (0) Sim (1)	
Causa	
Data	
Outras medicações	
Data da alta	
Tempo total de hospitalização	

Exames laboratoriais:

	Até 3 meses antes da admissão	Na admissão	Quando apresentou complicação
Data:			
AST			
ALT			
GGT			
Hemoglobina			
Plaquetas			
TAP/RNI			
Albumina			
Bilirrubinas (total/direta)			
Creatinina			
Child			
PELD/MELD			
Na/K			

Identificação	
Sexo	1 Masculino; 2 Feminino
DN	Data de nascimento ____/____/____
Diag	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 depósito; virais /11- Doença de Caroli 12- TVP /
EDA1HDA	Endoscopia realizada durante o episódio de hemorragia
VES1	Varizes de esôfago: Ausente (0) Pequena (1) Média (2) Grosso (3)
MVVE1	Manchas vermelhas (VE): Ausente(0) Presente(1)
VG1	Varizes gástricas (VG): Ausente (0) GOV1 (1) GOV2(2) VG sem VE (3)
GHP1	Gastropatia da HP: Ausente(0) Presente (1)
ProfPrim1	Profilaxia primária Sim (1) Não (0)
ProfSec1	Profilaxia secundária Sim (1) Não (0)
Ulcerasao1	Úlcera (1) Erosão (2) Ausência (0)
Data1HDA	Data início do sangramento
DataAdm1	Data da admissão ____/____/____
IdentPtoSang	Identificado ponto de sangramento: Não (0) Sim (1)
SangArivoEDA	Sangramento ativo EDA Não (0) Sim (1)
SitioHem	Sítio da hemorragia: (0) sem EDA (1) VE (2) VG (3) GHP (4) não identificado (5) outro _____
TratEnd1	Trat endoscópico: (0) nenhum (1) Escleroterapia (2) Ligadura elástica (3) outro
Octreotide1	Iniciado octreotide: Não (0) Sim (1)
DoseMaxOctreo	Dose máxima de octreotide (VALOR)
IBP1	Iniciado protetor gástrico: Não (0) Sim (1)
ATB1	Iniciado antibiótico profilático: Não (0) Sim (1)
ATBNome1	(1) Cefotaxima (2) Ceftriaxona (4) Cefepime (8) Cefadroxila
ATBData1	Data do início ATB ____/____/____
ATBDuracao	Duração dias ATB (Nº DIAS) _____
Transfusao1	Necessidade de hemotransfusão (qualquer): (0) Não (1) Sim
Expansao1	Necessidade de expansão: Não (0) Sim (1)
ControleSang	Controle de sangramento: Não (0) Sim (1)
SangRefrat1	Sangramento refratário: Não (0) Sim (1)

Complicações	
Ascite1	Ascite: Não (0) Sim (1)
Sepse	Não (0) Sim (1)
Bacteremia	Não (0) Sim (1)
Infecção	Não (0) Sim (1)
Febre	Não (0) Sim (1)
UsoATB	Necessidade de uso de ATB Não (0) Sim (1)
QualATB	(1) Cefotaxima (2) Ceftriaxona (4) Cefepime (8) Cefadroxila (16) Ampicilina (32) Sulfametoxazol com trimetropim (64) Oxacilina (128) Vancomicina (256) Meropenem (512) Amoxicilina com clavulanato (1024) Amicacina (2048) Gentamicina (4096) Polimixina B (8192) Norflorxacino (16384) Micafungina (32768) Ciproflorxacino (65536) Linezolida (131072) Metronidazol (262144) Teicoplanina (524288) Anfotericina B (1048576) Claritromicina
TotaldiasATB	Dias de ATB durante internação (número)
SupVent	Não (0) O2 CN ou máscara (1) VM (2)
Encefalopatia	Não (0) Sim (1)
IRA	Não (0) Sim (1)
CTI	Não (0) Sim (1)
DiasCTI	Quantos dias no CTI (DIAS) _____
Comp	Paciente apresentou complicações Não (0) Sim (1)
Qtdcomp	Quantidade de complicação relevante apresentada (NUMERO)
TempoHosp	Tempo de hospitalização (DIAS) _____
Exames	
Hb	Hemoglobina admissão (VALOR) _____
Plaq	Plaquetas admissão (VALOR) _____
TP	Varição do tempo de protrombina admissão (VALOR) _____
Alb	Albumina admissão (VALOR) _____
AST	AST admissão (VALOR) _____
ALT	ALT admissão (VALOR) _____
BT	BT admissão (VALOR) _____
BD	BD admissão (VALOR) _____
Creat	Creatinina admissão (VALOR) _____
Na	Sódio admissão (VALOR) _____
K	Potássio admissão (VALOR) _____

TERMO DE ASSENTIMENTO

Título: MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO SANGRAMENTO DE VARIZES DE ESÔFAGO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPERTENSÃO PORTA

INVESTIGADORES:

DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DR. MARIA CAROLINA FERES DE LIMA ROCHA GAMA

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 Hipertensão Portal atendidas no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. O motivo da pesquisa é saber mais sobre a morbimortalidade associada ao sangramento de varizes de esôfago nestes pacientes.

Proposta de Pesquisa

Os principais objetivos desta pesquisa são: Identificar e descrever as complicações e a mortalidade decorrentes após episódios de hemorragia digestiva alta nos pacientes pediátricos com hipertensão porta. 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 Dra. Maria Carolina Feres de Lima Rocha Gama (31-981065050) 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 à 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 morbimortalidade nos pacientes com hipertensão porta e seus aspectos relacionados. Conseqüentemente, tentar definir a melhor conduta na condução da prevenção das principais complicações relacionadas à 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 Dra. Maria Carolina Feres de Lima Rocha Gama (31-981065050) 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: MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO SANGRAMENTO DE VARIZES DE ESÔFAGO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPERTENSÃO PORTA

INVESTIGADORES:

DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DRA. MARIA CAROLINA FERES DE LIMA ROCHA GAMA

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: MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO SANGRAMENTO DE VARIZES DE ESÔFAGO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPERTENSÃO PORTA

INVESTIGADORES:

DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DR. MARIA CAROLINA FERES DE LIMA ROCHA GAMA

Nome do Indivíduo:

Data:

Convite para participar do estudo

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

Proposta de Pesquisa

Os principais objetivos desta pesquisa são: identificar e descrever as complicações e a mortalidade decorrentes após episódios de hemorragia digestiva alta nos pacientes pediátricos com hipertensão porta. 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 participação de seu filho (a) neste estudo é voluntária. A 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). Seu (a) filho (a) continuará recebendo a mesma atenção que já recebe. Para retirá-lo (a) do estudo, você pode entrar em contato com a Dra. Maria Carolina Feres de Lima Rocha Gama (31-981065050) 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 disponibilidade de seu (a) filho (a) em participar do estudo.

Procedimento

A participação de 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 nome de seu (a) filho (a) ou o seu registro no hospital será revelado.

Se após a autorização, você não quiser permitir que seu (a) filho (a) continue 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 seu (a) filho (a) corre seriam os relacionados à 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. 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) participar deste estudo. Não será fornecida remuneração aos pacientes participantes. Entretanto, a participação de seu (a) filho (a) deve nos ajudar a melhorar o conhecimento da morbimortalidade nos pacientes com hipertensão porta e seus aspectos relacionados. Conseqüentemente, tentar definir a melhor conduta na condução da prevenção das principais complicações relacionadas à hemorragia digestiva alta na faixa etária pediátrica.

Custos

Não haverá nenhum custo adicional pela participação de 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 seu (a) filho (a) 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 direitos de seu (a) filho (a) como participante do estudo. Se outras perguntas surgirem mais tarde, você poderá entrar em contato com a Dra. Maria Carolina Feres de Lima Rocha Gama (31-981065050) ou Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-987579241). Se em

qualquer período, durante ou após a pesquisa, você desejar discutir o estudo os direitos de 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 ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

Título: MORBIMORTALIDADE ASSOCIADA AO SANGRAMENTO DE VARIZES DE ESÔFAGO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIPERTENSÃO PORTA

.

INVESTIGADORES:

DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DRA. MARIA CAROLINA FERES DE LIMA ROCHA GAMA

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. 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 minha participação, como voluntário (a), no projeto de pesquisa acima descrito. Eu fui informado (a) que a participação de 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

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: 60067316.2.0000.5149

Instituição Proponente: PRO 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 esofágicas 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 S1 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4502 E-mail: coep@propq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.821.264

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 S/C 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 Propedêutica 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, trocando 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 S1 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-001
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4502 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.821.244

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_BASICAS_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 Ferrelra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_HIPERTENSAO_PORТА_CRIANCA_26_10_2016.pdf	26/10/2016 06:52:23	Alexandre Rodrigues Ferrelra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_HIPERTENSAO_PORТА_26_10_2016.pdf	26/10/2016 06:50:47	Alexandre Rodrigues Ferrelra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLC_HIPERTENSAO_PORТА_26_10_2016.pdf	26/10/2016 06:50:07	Alexandre Rodrigues Ferrelra	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Diligencia_20_10_2016.pdf	20/10/2016 09:13:47	Alexandre Rodrigues Ferrelra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_HIPERTENSAO_PORТА_20_10_2016.pdf	20/10/2016 09:12:48	Alexandre Rodrigues Ferrelra	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta_resposta_diligencia_17_10_16.pdf	17/10/2016 09:16:21	Alexandre Rodrigues Ferrelra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_HIPERTENSAO_PORТА_12_10_2016.pdf	13/10/2016 20:45:00	Alexandre Rodrigues Ferrelra	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_camara_pediatra.pdf	19/09/2016 13:15:51	Alexandre Rodrigues Ferrelra	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad Si 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4502 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.821.244

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

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 Si 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4502 E-mail: cosp@orpq.ufmg.br