

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Ana Paula Pereira de Oliveira

AVALIAÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM OBSTRUÇÃO EXTRA-HEPÁTICA DA VEIA PORTA

Belo Horizonte
2018

Ana Paula Pereira de Oliveira

**AVALIAÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM OBSTRUÇÃO EXTRA-HEPÁTICA DA VEIA PORTA**

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 a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Belo Horizonte

2018

O48a Oliveira, Ana Paula Pereira de.
Avaliação da hipertensão porta em crianças e adolescentes com obstrução extra-hepática da veia porta [manuscrito]. / Ana Paula Pereira de Oliveira. - - Belo Horizonte: 2018.
95f.: il.
Orientador: Alexandre Rodrigues Ferreira.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hipertensão Portal/complicações. 2. Veia Porta. 3. Prevenção de Doenças. 4. Hemorragia. 5. Varizes Esofágicas e Gástricas. 6. Criança. 7. Adolescente. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Ferreira, Alexandre Rodrigues. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WS 310



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

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



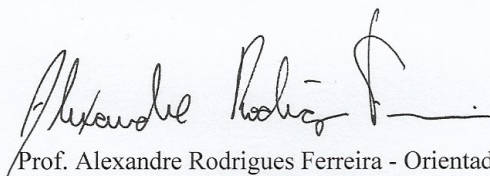
FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM OBSTRUÇÃO EXTRA-HEPÁTICA DA VEIA PORTA

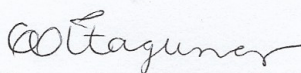
ANA PAULA PEREIRA DE OLIVEIRA

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

Aprovada em 02 de maio de 2018, pela banca constituída pelos membros:



Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador
UFMG



Prof.^a Eleonora Druve Tavares Fagundes
UFMG



Prof.^a Paula Valladares Guerra Resende
UFMG

Belo Horizonte, 2 de maio de 2018.

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antonio e Rosa, que são a verdadeira base de tudo que construí. Muito obrigada pelo amor incondicional, ensinamentos e valores de vida!

Ao Pablo, pelo companheirismo, amor e paciência diária!

À minha família, sempre acompanhando e apoiando cada passo desta jornada.

Ao Prof. Alexandre, pela paciência e dedicação ao orientar esse trabalho. Obrigada pela atenção, disponibilidade e ensinamentos, desde o tempo da residência de pediatria.

À toda equipe da Gastroenterologia Pediátrica do HC/UFMG por todos os ensinamentos e pela convivência.

Aos colegas de plantão Lívia e Geraldo, pelo apoio nesta fase de aflição final do mestrado e sempre nos plantões.

E por fim, agradeço a Deus por possibilitar a conclusão de mais essa etapa.

RESUMO

A obstrução extra-hepática da veia porta (OEHP) é caracterizada pela obstrução da porção extra-hepática da veia porta, com ou sem envolvimento da porção intra-hepática ou das veias esplênica ou mesentérica superior. O sangramento das varizes de esôfago é uma das principais consequências da hipertensão porta resultante da OEHP.

Este estudo tem como objetivo descrever as características de crianças e adolescentes com OEHP, acompanhadas no serviço de hepatologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Avaliar os fatores endoscópicos, laboratoriais e clínicos associados à hemorragia digestiva alta (HDA) e verificar os resultados da profilaxia endoscópica primária e secundária a que foram submetidos esses pacientes durante o seguimento.

Foram incluídos 72 pacientes, sendo 51,4% do gênero masculino. A manifestação inicial em 48,6% destes pacientes foi a esplenomegalia com hiperesplenismo, seguida da HDA em 43%. Cinquenta pacientes apresentaram algum episódio de HDA durante o seguimento, com mediana da idade do primeiro sangramento de 4,81 anos (Q1;Q3: 2,09; 7,34). Os pacientes foram divididos em 2 grupos para a comparação dos fatores de risco associados ao episódio inicial de HDA, sendo analisados 64 pacientes com dados completos da primeira endoscopia. Após análise multivariada, foi encontrado que as varizes de esôfago de médio e grosso calibres estão associadas ao risco de sangramento, com um Odds Ratio de 18, intervalo de confiança (2,5%-97,5%) de 4,33-74,76 e um $p < 0,0001$.

A profilaxia primária foi realizada em 14 pacientes através da ligadura elástica, com erradicação das varizes de esôfago em 85,7%, com uma mediana de 3,5 sessões para erradicar e ocorrendo sangramento em 14,3% e recidiva das varizes em 41,7%. Já a profilaxia secundária foi realizada em 41 pacientes, sendo 58,5% através da escleroterapia. Houve erradicação das varizes em 90,2% dos casos, com uma mediana de 4 sessões. Ocorreu recidiva e ressangramento das varizes de esôfago em 45,9% e 34,1% das crianças, respectivamente.

Neste estudo, as varizes de médio e grosso calibre foram associadas ao risco de HDA em pacientes com OEHP, com uma chance 18 vezes maior de sangrar. O Tipo do estudo realizado e o tamanho limitado da amostra não permitem extrapolações ou conclusões definitivas, apesar de seguirem a mesma tendência de

estudos em pacientes cirróticos. Por reestabelecer o fluxo na veia porta, o shunt meso-Rex é considerado uma abordagem de melhor resultado na hipertensão porta da OEHP. No entanto, não são todos os pacientes que tem uma anatomia que permita a sua realização, além de requerer uma equipe experiente e uma estrutura que não está disponível em todos os serviços. Estudos que avaliem a abordagem endoscópica em relação a profilaxia primária e secundária de HDA e pesquisem os fatores de risco para o seu acontecimento são importantes para o melhor manejo dos pacientes para os quais a cirurgia não é possível ou disponível.

PALAVRAS CHAVE: obstrução extra-hepática da veia porta, hipertensão portal, profilaxia primária, profilaxia secundária, hemorragia digestiva alta, varizes esofágicas, criança e adolescente.

ABSTRACT

Extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) is characterized by obstruction of the extrahepatic portion of the portal vein, with or without involvement of the intrahepatic portion or superior splenic or mesenteric veins. Bleeding from esophageal varices is one of the main consequences of portal hypertension resulting from EHPVO.

This study aims to describe the characteristics of children and adolescents with EHPVO, followed at the pediatric hepatology service of Hospital das Clínicas da UFMG. The endoscopic and clinical factors associated with upper gastrointestinal bleeding (UGB) and the results of primary and secondary endoscopic prophylaxis to which these patients were submitted during follow-up were evaluated.

We included 72 patients, 51.4% of the male gender. The initial clinical manifestation in 48.6% of these patients was splenomegaly with hypersplenism, followed by UGB in 43%. Fifty patients had some episode of bleeding during follow-up, with median age of first bleeding of 4.81 years (Q1;Q3: 2.09; 7.34). Patients were divided into 2 groups for the comparison of the risk factors associated with the initial episode of bleeding, and 64 patients who had complete data from the first endoscopy were analyzed. After multivariate analysis, it was found that the esophageal varices of medium and large size are associated with the risk of bleeding, with an Odds Ratio of 18, confidence interval (2.5%-97.5%) of 4.33-74.76 and a $p < 0.0001$.

Primary prophylaxis was performed in 14 patients through elastic band ligation, with esophageal varices eradication in 85.7%, with a median of 3.5 sessions to eradicate. Bleeding occurred in 14.3% and recurrence of esophageal varices in 41.7%. Secondary prophylaxis was performed in 41 patients, 58.5% of whom with sclerotherapy. There was eradication of varices in 90.2% of the cases, with a median of 4 sessions. There was recurrence and rebleeding of esophageal varices in 45.9% and 34.1% of the children, respectively.

In this study, varices of medium and large size were associated with the risk of bleeding in patients with EHPVO, with a 18 times greater chance of bleeding. The type of study performed and the limited size of the sample do not allow definitive extrapolations or conclusions, although they follow the same trend of studies in cirrhotic patients. By restoring the flow in the portal vein, the meso-Rex *shunt* is considered a better approach in EHPVO. However, not all patients have an anatomy that allows the surgery to be performed, and it requires an experienced staff and a

structure that is not available in all services. Studies evaluating the endoscopic approach to primary and secondary prophylaxis of bleeding and investigating the risk factors for its occurrence are important for better management of patients in whom surgery is not possible.

KEYWORDS: extrahepatic portal vein obstruction, portal hypertension, primary prophylaxis, secondary prophylaxis, upper gastrointestinal bleeding, esophageal varices, children and adolescents

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
>	Maior
<	Menor
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
AP	Atividade de protrombina
AVB	Atresia de vias biliares
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
cm	Centímetro
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DIH	Doença Intra-Hepática
DP	Desvio Padrão
EDA	Endoscopia digestiva alta
EHPVO	<i>Extrahepatic portal vein obstruction</i> (Obstrução Extra-Hepática da Veia Porta)
Esclero	Escleroterapia
g/dL	Gramas por decilitro
GEV1	<i>Gastroesophageal varices tipe 1</i> (Varizes gastroesofágicas tipo 1)
GEV2	<i>Gastroesophageal varices tipe 2</i> (Varizes gastroesofágicas tipo 2)
GH	<i>Growth hormone</i> (Hormônio do crescimento)
GHP	Gastropatia da hipertensão porta
HDA	Hemorragia digestiva alta
HC/UFGM	Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HP	Hipertensão Porta

IC	Intervalo de confiança
IGF-1	<i>Insulin Growth Factor 1</i> (Fator de crescimento Insulina-1)
IGFBP-3	<i>Insulin-like growth factor-binding protein-3</i> (Proteína ligante do Fator de crescimento Insulina)
IGV1	<i>Isolated gastric varices tipe 1</i> (Varizes gástricas isoladas tipo 1)
IGV2	<i>Isolated gastric varices tipe 2</i> (Varizes gástricas isoladas tipo 2)
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
JAK2	Janus kinase 2 (Janus quinase 2)
Kg	Quilograma
LEVE	Ligadura elástica de varizes de esôfago
mg/dL	Miligramas por decilitro
mg/kg/dia	Miligramas por quilograma por dia
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro cúbico
mmHg	Milímetros de mercúrio
n	Número amostral
OEHP	Obstrução Extra-Hepática da Veia Porta
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
p	Nível de significância
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
Q1	Primeiro quartil
Q3	Terceiro quartil
RNI	Razão normalizada internacional

RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RR	Risco Relativo
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor α</i> (Fator de necrose tumoral α)
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UGB	<i>Upper gastrointestinal bleeding</i> (Hemorragia digestiva alta)
VE	Variz de Esôfago
VG	Variz Gástrica
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)
β	Beta

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação e principais causas da hipertensão porta segundo o local da obstrução	21
Quadro 2 - Estudos de profilaxia secundária endoscópica em pacientes com OEHVP.....	34
Quadro 3 - Estudos de profilaxia primária endoscópica em pediatria.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos pacientes nas avaliações dos fatores associados à HDA, do crescimento e da profilaxia endoscópica	68
--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Escore-z de estatura na primeira e última consulta	69
Gráfico 2 – Escore-z de IMC na primeira e última consulta	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre fatores clínicos, endoscópicos e laboratoriais relacionados ao episódio de HDA: Grupo HDA x Grupo Não HDA. (n= 64).....	70
Tabela 2 - Avaliação dos fatores relacionados ao primeiro episódio de HDA através da análise univariada	71
Tabela 3 - Modelo final da regressão logística multivariada dos fatores associados ao primeiro episódio de HDA	71
Tabela 4 - Características dos pacientes em profilaxia primária e secundária endoscópica. (n= 55)	72
Tabela 5 - Comparação da Ligadura x Escleroterapia na profilaxia secundária	73

SUMÁRIO

1.CONSIDERAÇÕES INICIAIS	15
Referências	17
2.REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1. Conceito	18
2.2. Etiologia	18
2.3. Diagnostico	20
2.4. Hipertensão porta.....	21
2.5. Apresentação clínica	22
2.5.1. Episódio agudo inicial	22
2.5.2. História natural da OEHP	23
2.5.3. Complicações	23
2.5.3.1. Surgimento de Varizes	23
2.5.3.2. Comprometimento hepático	24
2.5.3.3. Síndrome hepatopulmonar.....	24
2.5.3.4. Encefalopatia hepática.....	25
2.5.3.5. Comprometimento do crescimento	25
2.5.3.6. Colangiopatia portal	26
2.6. Abordagem das Varizes de Esôfago Secundárias a OEHP	27
2.6.1. História da evolução das varizes	27
2.6.2. Detecção ou diagnóstico das varizes	27
2.6.3. Fatores de risco de sangramento	29
2.6.4. Abordagem endoscópica e medicamentosa das VE.....	30
2.6.5. Abordagem da HDA.....	31
2.6.5.1. Episódio de hemorragia aguda	32
2.6.5.2. Profilaxia secundária.....	32
2.6.5.3. Profilaxia primária	35
2.6.5.4. Abordagem cirúrgica	38
2.7. Qualidade de vida.....	41
2.8. Conclusão	42
Referências	43
3.OBJETIVOS	50

4. MÉTODOS	51
4.1. Desenho do Estudo.....	51
4.2. Critérios de Inclusão.....	52
4.3. Critérios de Exclusão.....	52
4.4. Protocolo do Serviço	52
4.5. Definição de termos (variáveis estudadas)	54
4.6. Metodologia de Análise de dados	55
4.7. Método Estatístico	56
Referências	57
5. RESULTADO E DISCUSSÃO	58
Artigo: Avaliação da hipertensão porta em crianças e adolescentes com obstrução extra-hepática da veia porta	59
Referências	79
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
7. ANEXOS	84
7.1. Anexo 1 - Pareceres do Comitê de Ética.....	84
7.2. Anexo 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	86
7.3. Anexo 3- Termo de Assentimento	89
7.4. Anexo 4 - Banco de dados de OEHPV.....	92

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Obstrução Extra-Hepática da Veia Porta (OEHVP) consiste na obstrução extra-hepática parcial ou total do lúmen da veia porta, em qualquer sítio do seu trajeto¹. Na criança, a OEHVP é uma das principais causas de hipertensão porta, que consiste no aumento do gradiente de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior, cujo valor normal é menor que 5 mmHg². Esse aumento de pressão induz o desenvolvimento de veias colaterais, como as gastresofágicas, gástrica esquerda, esplenorrenal e, eventualmente, o aparecimento de varizes de esôfago e gástricas^{3,4}.

O sangramento de varizes de esôfago e gástrica é uma das complicações mais sérias da hipertensão porta, contribuindo amplamente para a mortalidade e morbidade de crianças com OEHVP^{4,5}. Aproximadamente 79% das crianças com diagnóstico de OEHVP apresentarão pelo menos um episódio de hemorragia digestiva alta (HDA) ao longo de suas vidas, sendo que em até 60% dos casos essa é a manifestação inicial da OEHVP⁶. Após o primeiro episódio de sangramento, o risco de recorrência chega a 70%.

A abordagem cirúrgica da OEHVP é uma opção de tratamento e consiste na realização de derivações porto sistêmicos com o objetivo de reduzir a pressão em veia porta e restabelecer o fluxo portal para o fígado. Os métodos mais utilizados são o *shunt* esplenorrenal distal, o *shunt* portocava latero-lateral, o *shunt* esplenorrenal proximal e o *shunt* meso-Rex, sendo este último o mais indicado ultimamente. No entanto, muitas vezes não é possível a abordagem cirúrgica devido à presença do trombo no local da conexão da cirurgia e pela dificuldade técnica com o pequeno diâmetro dos vasos pediátricos⁷.

A abordagem endoscópica também é utilizada como forma de profilaxia para o sangramento das varizes, seja primária para os pacientes que nunca sangraram, ou secundária para aqueles que já apresentaram algum episódio prévio de HDA⁸. A abordagem por endoscopia digestiva alta (EDA) pode ser feita através da ligadura elástica ou escleroterapia das varizes. A profilaxia primária e secundária das varizes de esôfago reduz os riscos de HDA em pacientes com hipertensão porta⁹⁻¹¹.

Poucos são os estudos sobre a história natural das varizes esofágicas na OEHP. O conhecimento sobre a taxa de desenvolvimento e crescimento de varizes esofágicas tem importantes implicações na otimização dos intervalos entre as endoscopias, o que tem uma implicação econômica. Intervalos curtos podem sobrecarregar desnecessariamente as unidades de endoscopia, enquanto intervalos muito longos podem aumentar o risco de os pacientes apresentarem HDA entre os exames. Na faixa etária pediátrica outra preocupação é o fato da EDA ter que ser realizada, em grande parte dos casos, sob anestesia geral.

Os dados disponíveis na literatura não trazem informações suficientes para estabelecer a evolução natural da OEHP e, conseqüentemente, não há um protocolo baseado em evidências para o manejo da hipertensão portal secundária a essa patologia de base. O objetivo deste trabalho é estudar a hipertensão porta secundária à OEHP, com ênfase no aparecimento de varizes gastresofágicas, fatores associados ao primeiro episódio de HDA e resultados da profilaxia endoscópica primária e secundária.

Este trabalho será apresentado sob a forma de artigo científico, enquadrando-se nas determinações do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – área de concentração Saúde da Criança e Adolescente, que permite esse formato. Sua estruturação foi elaborada na seguinte maneira:

1. Considerações iniciais
2. Revisão da literatura
3. Objetivos
4. Métodos
5. Resultado e discussão – Artigo
6. Considerações finais
7. Anexos

Referências

1. Sarin SK, Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. Clin Liver Dis. 2006;10(3):627-51.
2. Pietrobattista A, Luciani M, Abrales JG, Candusso M, Pancotti S, Soldati M, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. World J Gastroenterol. 2010;16(48):6123-7.
3. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. J Hepatol. 2014;60(2):421-41.
4. Miraglia R, Luca A, Maruzzelli L, Spada M, Riva S, Caruso S, et al. Measurement of hepatic vein pressure gradient in children with chronic liver diseases. J Hepatol. 2010;53(4):624-9.
5. Itha S, Yachha SK. Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42(2):196-200.
6. Ferri PM, Rodrigues Ferreira A, Fagundes ED, Xavier SG, Dias Ribeiro D, Fernandes AP, et al. Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilias in Brazilian children and adolescents with diagnoses of portal vein thrombosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(5):599-604.
7. Giouleme O, Theocharidou E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57(4):419-25.
8. Dell'Era A, Iannuzzi F, Fabris FM, Fontana P, Reati R, Grillo P, et al. Impact of portal vein thrombosis on the efficacy of endoscopic variceal band ligation. Dig Liver Dis. 2014;46(2):152-6.
9. 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(3):666-72.
10. Poddar U, Thapa BR, Singh K. Band ligation plus sclerotherapy versus sclerotherapy alone in children with extrahepatic portal venous obstruction. J Clin Gastroenterol. 2005;39(7):626-9.
11. Poddar U, Bhatnagar S, Yachha SK. Endoscopic band ligation followed by sclerotherapy: Is it superior to sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction? J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(2):255-9.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Conceito

A veia porta origina-se da confluência da veia mesentérica superior e a veia esplênica, sendo um vaso sem válvulas que no adulto mede aproximadamente 8 cm. No *porta hepatitis* ela se divide em ramos direito e esquerdo, que se dirigem aos seus respectivos lobos hepáticos, ramificando para formar os pequenos vasos que alcançam os sinusoides. A veia porta é responsável pelo suprimento de 75% do sangue que chega ao fígado, ficando o restante por conta da artéria hepática^{1,2}.

A OEHPV pode ser definida como uma desordem vascular do fígado, caracterizada pela obstrução da porção extra-hepática da veia porta, com ou sem envolvimento da porção intra-hepática ou das veias esplênica ou mesentérica superior. Possui uma prevalência de menos de cinco casos por 10.000 habitantes³. A oclusão inicial da veia porta pelo trombo é seguida da vasodilatação compensatória da artéria hepática e recanalização venosa parcial com a formação de vasos colaterais periportais e/ou intra-hepáticos, formando o que se chama de transformação cavernomatosa da veia porta ou cavernoma portal. Geralmente a sua formação ocorre de seis a vinte dias após a ocorrência da obstrução portal^{4,5}.

O termo trombose da veia porta inclui a trombose isolada da porção intra-hepática da veia porta, geralmente secundária a cirrose ou invasão por carcinoma hepatocelular, e não implica na formação do cavernoma ou desenvolvimento de hipertensão porta. De forma semelhante, a oclusão isolada da veia esplênica ou mesentérica superior não se inclui no conceito de OEHPV^{1,3}. As anormalidades da veia porta como estenoses, agenesias e atresias, geralmente se associam com *shunts* congênitos e não se encaixam no conceito de OEHPV⁶.

2.2. Etiologia

Em adultos, as principais causas de trombose da veia porta são a cirrose e os tumores hepatobiliares, seguidos de desordens protrombóticas e sepse intra-abdominal⁴. Já na faixa etária pediátrica, a lesão direta da veia porta pelo uso de cateter umbilical ou onfalite e a sepse são as principais etiologias identificadas para a OEHPV. Outras causas são: cirurgia abdominal (principalmente esplenectomia e

transplante de fígado), traumas ou infecções abdominais, cistos e tumores no *porta hepatis*, trombofilias hereditárias ou adquiridas, desidratação, malformações cardíacas e exsanguineotransfusão. No entanto, na maioria dos casos não é possível identificar a causa da OEHP, com relatos de ausência de etiologia identificável em até 80% dos casos, em alguns estudos^{3,4,7,8}.

O cateter umbilical é um dos principais fatores de risco identificáveis. Estima-se uma incidência de 10 a 430 casos de trombose de veia porta em cada 1000 admissões em unidades de cuidados intensivos neonatais^{9,10}. São fatores de risco, relacionados ao cateterismo umbilical, predisponentes a formação de trombos: introdução tardia e tempo de permanência do cateter maior que três dias, posição inadequada (subdiafragmática ou periférica), trauma na introdução do cateter e tipo de soluções infundidas (hiperosmolares)^{2,7,9,11}.

As causas de trombofilias hereditária são representadas pela mutação do gene G1691A do fator V de Leiden, mutação do gene G20210A da protrombina, mutação do gene C677T da metilenetetrahidrofolato redutase, associada com hiperhomocisteinemia, e deficiência primária das proteínas de inibição de coagulação (proteínas C, S e antitrombina). Alguns estudos sugerem que as deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina podem ser resultado do fluxo sanguíneo alterado para o fígado devido a obstrução da veia porta, ao invés de terem uma síntese alterada de base genética. Tal hipótese é fortalecida pela observação de que há aumento dessas proteínas após cirurgias que reestabelecem o fluxo pela veia porta¹²⁻¹⁴.

A mutação do gene G20210A da protrombina está associada a produção excessiva de protrombina, causando um estado pró-trombótico. Já a mutação do gene do fator V de Leiden aumenta a ação do fator V ao ser resistente à inativação causada pela proteína C ativada, com tendência ao aumento de trombina. Os portadores dessa mutação apresentam um risco duas vezes maior de trombose de veia porta, enquanto para a mutação do gene da protrombina esse risco é quatro a cinco vezes maior, aumentando-se em duas vezes o risco se a mutação for encontrada de forma homozigota^{15,16}. O aumento da homocisteína é associada ao risco de trombofilia e considera-se que portadores homozigóticos da mutação do gene C677T da metilenetetrahidrofolato redutase podem ser propensos a desenvolverem hiperhomocisteinemia principalmente na presença de baixos níveis de folato¹⁵.

As causas adquiridas descritas são neoplasias mieloproliferativas (associadas a mutação do JAK2 V617F), síndrome do anticorpo antifosfolípide, hemoglobinúria paroxística noturna, gravidez e pós parto¹⁷.

Os estudos realizados em crianças com OEHPV encontraram as seguintes prevalências de trombofilias: fator V Leiden (0 a 30%), mutação protrombina G20210A (0 a 15%), mutação da metilenetetrahydrofolato redutase (3,3 a 68%), síndrome do anticorpo antifosfolípide (3,3 a 6,3%). Apesar de em alguns estudos ter sido encontrado altos índices de mutação do metilenetetrahydrofolato redutase, na grande maioria não havia aumento da dosagem de homocisteína associada, o que não parece aumentar o risco de trombose. Apesar de relatos de alta prevalência da mutação em adultos com OEHPV (até 39%), a mutação JAK2 V617F parece não ser frequente em crianças e não foi encontrada em nenhum dos pacientes analisados nos estudos pediátricos^{3,13,17-23}.

As trombofilias têm baixa prevalência na pediatria, mas é sugerido que seja feita uma investigação nos pacientes com OEHPV, pois em alguns casos está indicada a anticoagulação profilática contínua ou em casos específicos como gravidez ou imobilização prolongada¹⁷.

2.3. Diagnostico

O diagnóstico da OEHPV é confirmado principalmente através da realização de uma ultrassonografia abdominal, que detecta a presença de um trombo ou cavernoma em localização da veia porta. A realização de Doppler juntamente com a ultrassonografia, aumenta a sensibilidade. No entanto, a sensibilidade do exame é examinador dependente e muitas vezes é necessário mais de uma ultrassonografia para o diagnóstico. Recomenda-se que o exame seja realizado por um radiologista experiente, quando há suspeita de OEHPV, para aumentar a chance do diagnóstico. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética (RNM) também podem ser usadas. A RNM tem uma sensibilidade e acurácia superior a ultrassonografia para avaliar a patência do sistema venoso portal e seus ramos colaterais, o que pode facilitar no planejamento de tratamentos cirúrgicos^{24,25}.

A biópsia hepática deve ser reservada para os casos em que há enzimas hepáticas alteradas e suspeita-se de alguma hepatopatia associada⁴.

2.4. Hipertensão porta

A hipertensão porta é uma consequência da OEHPV e consiste no aumento do gradiente de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior, cujo valor normal é menor que 10 mmHg^{26,27}. A hipertensão porta também tem outras etiologias, que podem ser classificadas de acordo com o sítio anatômico da causa da resistência ao fluxo sanguíneo na veia porta em pré-hepática, hepática e pós-hepática, como pode ser visto no Quadro 1^{2,3}. A OEHPV é uma das principais causas de hipertensão porta na infância, chegando a 75% dos casos^{4,6}.

Quadro 1 – Classificação e principais causas da hipertensão porta segundo o local da obstrução^{2,3}

<u>Pré-hepática</u>	<u>Hepática</u>			<u>Pós-hepática</u>
	<u>Pré-sinusoidal</u>	<u>Sinusoidal</u>	<u>Pós-sinusoidal</u>	
-Obstrução extra-hepática da veia porta	-Fibrose hepática congênita	-Cirrose hepática	-Doença venoclusiva	-Síndrome de Budd-Chiari
-Fístula arteriovenosa esplênica	-Esquistossomose	-Infiltração sinusoidal	-Obstrução das veias hepáticas	-Pericardite constritiva
-Trombose de veia esplênica	-Esclerose hepatoportal			-Insuficiência cardíaca ventricular direita
	-Oclusão neoplásica da veia porta			

Adaptado de: Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2006;82(3):171-8. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. J Hepatol. 2014;60(2):421-41.

Não é necessário medir a pressão em veia porta para o diagnóstico de hipertensão porta, sendo geralmente utilizados sinais indiretos como esplenomegalia, hiperesplenismo e presença de varizes de esôfago²⁸.

2.5. Apresentação clínica

2.5.1. *Episódio agudo inicial*

O episódio agudo de trombose da veia porta pode apresentar-se com dor abdominal, febre ou ascite, mas geralmente é assintomático e, por isso, acaba sendo diagnosticado em sua fase crônica na maioria das vezes, quando já há sinais de hipertensão porta²⁹.

A maioria dos trombos de ocorrência no período neonatal apresenta resolução espontânea, sendo mais frequente quando a obstrução é parcial (70-77%) do que quando há oclusão total pelo trombo (31-48%). O tempo médio para a resolução do trombo é de 63 dias. Nos casos em que há persistência da trombose na veia porta, o quadro pode evoluir para OEHPV ou hipoplasia de lobo esquerdo do fígado^{10,30}.

Não há consenso sobre o tratamento da trombose de veia porta diagnosticada no período neonatal. Monagle *et al.*³¹, em um protocolo sobre terapia antitrombótica em neonatos e crianças, sugerem que após feito o diagnóstico de trombose relacionado ao cateter venoso umbilical, seja realizado 3 a 5 dias de anticoagulação, seguida pela remoção do cateter. Caso a trombose seja observada apenas após a remoção do dispositivo, os casos assintomáticos podem ser acompanhados com suporte clínico e acompanhamento radiológico ou com anticoagulação. A anticoagulação deve ser realizada com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada seguida por heparina de baixo peso molecular, mantida por seis semanas a três meses. A terapia de trombólise não é recomendada, a não ser que haja obstrução de grandes vasos com comprometimento de órgãos ou membros.

Já Saxonhouse *et al.*³⁰ sugerem que seja optado pelo tratamento com anticoagulação nos pacientes com trombose de veia porta que se estende para a veia cava inferior, átrio ou ventrículo direito, sem comprometimento de órgão. Sugere-se manter anticoagulantes até a resolução do trombo ou por seis semanas a três meses, se ainda presente. No caso do comprometimento de órgão devido a trombose, a terapia trombolítica poderia ser considerada.

2.5.2.História natural da OEHP

As manifestações iniciais mais comuns da forma crônica da OEHP em crianças são a esplenomegalia, plaquetopenia ou HDA²⁹. O aparecimento de varizes de esôfago ocorre em 90 a 95% das crianças. Até seis anos de idade cerca de 50% das crianças com OEHP já terão apresentado um episódio de HDA. Essa é a manifestação inicial de até 70% das crianças, sendo geralmente uma experiência assustadora e inesperada para a família e paciente, que em grande parte das vezes era considerado hígido^{4,32}.

A esplenomegalia está presente na maioria das crianças, sendo uma importante manifestação clínica da hipertensão porta. Na maioria das vezes é assintomática, mas pode se apresentar com dor abdominal devido a periesplenite ou infartos esplênicos. Até 30% das crianças desenvolverão o hiperesplenismo, que é detectado pela plaquetopenia, anemia ou leucopenia, podendo elas aparecerem juntas ou não. Algumas vezes esses são os primeiros sintomas da doença, sendo frequente a passagem por um hematologista pediátrico para a investigação dessas alterações antes do diagnóstico de OEHP³².

Diversas outras complicações são descritas no curso da doença, como encefalopatia hepática mínima, síndrome hepatopulmonar, comprometimento do crescimento e colangiopatia portal³².

2.5.3.Complicações

2.5.3.1.Surgimento de Varizes

O surgimento das varizes de esôfago geralmente ocorre quando os valores pressóricos na veia porta são maiores que 10 mmHg, com risco de sangramento acima de 12 mmHg^{26,33}. Ao diagnóstico, cerca de 85-95% dos pacientes com OEHP já apresentam varizes de esôfago³⁴. As varizes gástricas também são comuns e na maioria das vezes são continuações das varizes esofágicas, mas podem ser encontradas de forma isolada³⁵.

A HDA devido a ruptura de varizes é a manifestação inicial de grande parte das crianças com OEHP³⁶. Estima-se que cerca de 70 a 90% das crianças com OEHP apresentarão pelo menos um episódio de HDA durante o acompanhamento, com um risco de sangramento médio de 1,3 episódios por ano^{4,26,27}.

Em crianças com OEHPV há relatos de uma prevalência de varizes retais de 36% a 64%, sendo mais comum que na hipertensão porta por causas intra-hepáticas e com uma tendência de aumento ao longo do tempo de acompanhamento. É descrita uma baixa taxa de episódios de hemorragia devido a ruptura dessas varizes, geralmente ocorrendo em menos de 5% dos casos. Os casos de sangramento podem ser manejados por meio de escleroterapia e ligadura elástica³⁶.

Ao contrário dos pacientes com hipertensão porta secundária a cirrose, aqueles com OEHPV geralmente tem a função hepática preservada e, conseqüentemente, apresentam um melhor prognóstico. A mortalidade desses pacientes está relacionada à hemorragia digestiva pela ruptura de varizes e gira em torno de 1,7 a 5%^{36,37}.

2.5.3.2. Comprometimento hepático

Pacientes com OEHPV geralmente não apresentam comprometimento da função hepática. No entanto, alguns pacientes evoluem com elevação discreta de aminotransferases e hipoalbuminemia que podem ser atribuídas à redução prolongada do fluxo portal^{7,38}. Há relatos também de leve heterogeneidade do parênquima hepático ao exame ultrassonográfico, que também pode ser resultante da isquemia crônica do tecido devido à obstrução do fluxo em veia porta⁷.

Os pacientes com hepatopatia crônica, principalmente os cirróticos, acabam desenvolvendo complicações ao longo do tempo. As mais importantes são ascite, síndrome hepatopulmonar e encefalopatia hepática. A ascite é raramente associada à OEHPV devido à falta de comprometimento intrínseco do fígado, mas pode ocorrer de forma transitória associada aos episódios de sangramento ou após longo tempo de doença^{4,38}.

2.5.3.3. Síndrome hepatopulmonar

A síndrome hepatopulmonar é uma desordem caracterizada pela doença hepática / hipertensão porta, dilatação vascular intrapulmonar e hipoxemia arterial. Em 2015, Borkar *et al.*³⁹ encontraram uma prevalência de 13% de síndrome hepatopulmonar em crianças com OEHPV e de 40% em crianças com cirrose. A manifestação em pacientes com OEHPV também foi mais branda, sendo o baqueteamento digital o único sinal encontrado, enquanto os cirróticos apresentaram também dispneia e cianose. Este estudo conclui que a hipertensão porta por si tem

um papel no surgimento da síndrome hepatopulmonar, mas que a disfunção hepática é um fator de risco adicional importante.

2.5.3.4. Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática é uma disfunção cerebral causada pela insuficiência hepática em pacientes cirróticos, que se manifesta com um amplo espectro de anormalidades neurológicas e psiquiátricas, que variam de subclínicas ao coma. A encefalopatia hepática mínima é aquela em que não se detectam sintomas clínicos, mas há alteração em testes psicométricos ou neuropsicológicos. Ao contrário da hipertensão porta por cirrose, os pacientes com OEHPV apresentam geralmente a função e enzimas hepáticas normais, sendo a encefalopatia hepática uma entidade raramente descrita nesses pacientes. No entanto, alguns estudos vêm descrevendo nesses pacientes, a presença de encefalopatia hepática mínima, associada a aumento de amônia sérica e citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α)⁴⁰⁻⁴³. São descritas alteração nos testes de velocidade de processamento, atenção e memória recente⁴¹. Acredita-se que o mecanismo para o aparecimento da encefalopatia na OEHPV seria o surgimento espontâneo de colaterais hepatofugais, que fariam o sangue passar para a circulação sistêmica com toxinas, sem passar pela metabolização do fígado⁴⁰.

D'Antiga *et al.*⁴¹, em 2014, descreveram uma prevalência de 45% de encefalopatia hepática mínima em crianças com OEHPV, chamando atenção para o fato de ser uma condição facilmente negligenciada na prática clínica, por ser detectada apenas por testes específicos. Já em 2017 El-Karakasy *et al.*⁴⁰, encontraram uma prevalência de 20% de encefalopatia hepática mínima, descrevendo que em 75% destes pacientes, houve melhora nos testes psicométricos após o tratamento com lactulose. Esses estudos demonstram que deve ser dada atenção a esse aspecto do manejo dos pacientes com OEHPV, já que aparentemente a prevalência de encefalopatia hepática mínima é significativa e pode ter um impacto negativo na qualidade de vida e potencial intelectual destes pacientes.

2.5.3.5. Comprometimento do crescimento

O comprometimento do crescimento é descrito na OEHPV, com registros desses pacientes apresentarem peso e estatura em escore-z menores que controles saudáveis da mesma idade e gênero. As causas para essa alteração ainda não são

completamente conhecidas⁴⁴. As duas principais teorias são a alteração da mucosa intestinal pela hipertensão porta e a alteração do eixo hormonal⁴⁵. Em 2010, Sidhu *et al.*⁴⁵ encontraram que pacientes com OEHPV apresentam tendência a menor quantidade de lactase, sacarase e maltase na mucosa intestinal, quando comparados a controles saudáveis, apesar da capacidade de absorção ter se mantido normal.

Borkar *et al.*⁴⁶, em 2015, demonstraram que pacientes com hipertensão porta apresentam duodenopatia portal na microscopia (atrofia de vilosidades, capilares dilatados e muscular da mucosa fina) e permeabilidade paracelular do intestino delgado anormal, com afrouxamento das junções celulares apertadas. Já Mir *et al.*⁴⁴, em 2016, sugerem que a resistência ao hormônio do crescimento tem participação importante, devido ao achado de níveis altos de GH e baixos de IGF1 e IGFBP3 em crianças com OEHPV, quando comparadas a controles. A explicação seria que a redução do fluxo portal resulta na pouca oferta de insulina para o fígado, que é o principal sítio produtor de IGF1. Esse estudo também conseguiu demonstrar que após a realização de cirurgias de derivações portossistêmicas, a maioria dos pacientes com OEHPV apresentam melhora importante em seus escore-z de altura.

2.5.3.6. Colangiopatia portal

Os portadores de OEHPV podem desenvolver também a colangiopatia portal que consiste na obstrução das vias biliares devido a anormalidades anatômicas e funcionais, associadas a veias colaterais ingurgitadas no hilo hepático^{47,48}. A drenagem venosa do ducto biliar é dividida em dois plexos: o epicoledocianos (veias de *Saint*), que se estende como uma rede ao redor do ducto biliar e ductos hepáticos principais, e o paracoledocianos (veias de *Petren*), que fica paralelo ao ducto biliar e conectado a veia gástrica, pancreática duodenal e porta⁴⁹.

Devido a obstrução do fluxo na veia porta e aparecimento de colaterais, esses plexos venosos são também convertidos em colaterais, causando pressão e abaulamento das paredes finas e flexíveis dos ductos biliares⁴⁹. Consequentemente, ocorre a dilatação das vias biliares, com segmentos de estenose, que impedem a correta drenagem da bile. A maioria dos pacientes (70-100%) com OEHPV apresentam achados radiológicos da colangiopatia portal, mas apenas 5-38% apresentam sintomas. As manifestações clínicas que podem aparecer com a evolução do quadro são icterícia, prurido, colestase, barro biliar, coledocolitíase, elevação de enzimas canaliculares, dor abdominal e até mesmo cirrose biliar secundária^{47,49}.

O diagnóstico pode ser feito através de exames de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada e colangiorressonância. Os pacientes sintomáticos podem necessitar de dilatação biliar ou colocação de drenos biliares e, no caso da falha destes, pode ser necessária a realização de derivações portossistêmicas para a resolução do quadro⁴⁸.

2.6. Abordagem das Varizes de Esôfago Secundárias a OEHP

2.6.1. História da evolução das varizes

O primeiro episódio de HDA ocorre em média aos 4,7 a 5,3 anos de idade^{37,50,51}. Estima-se que após o episódio inicial esses pacientes apresentam em média um episódio de HDA por ano, se não for realizada nenhuma profilaxia secundária. Até a erradicação endoscópica, estima-se que haverá nova HDA em 25% das crianças. Mesmo após a erradicação de varizes com métodos endoscópicos, haverá novo episódio de sangramento em cerca de 30% durante o seguimento a longo prazo³².

Anteriormente acreditava-se que com o crescimento da criança e surgimento de *shunts* espontâneos, haveria uma redução da frequência de sangramento das varizes. No entanto, não houve confirmação dessa teoria em estudos de seguimento⁵².

Ao diagnóstico, até 70% das crianças já possuem varizes gástricas, sejam elas gastresofágicas ou isoladas. O tratamento endoscópico das varizes de esôfago controla os vasos colaterais da região gastroesofágica, mas a persistência da hipertensão porta propicia o aumento de varizes gástricas isoladas e varizes ectópicas (duodeno, reto e vesícula), além de poder piorar a gastropatia da hipertensão porta (GHP), sendo todos possíveis locais de sangramento^{29,53}.

2.6.2. Detecção ou diagnóstico das varizes

Uma questão importante durante o seguimento dos pacientes com hipertensão porta é o momento de indicar a realização de uma EDA, para a pesquisa de varizes de esôfago naqueles pacientes que nunca tiveram HDA. Em adultos há inúmeros estudos randomizados e controlados sobre fatores preditores de varizes, que são baseados em sua quase totalidade em pacientes cirróticos. Dentre as variáveis descritas estão a contagem de plaquetas, tamanho do baço, albumina,

elastografia transiente do fígado ou do baço. Em crianças os dados são limitados, muitas vezes extrapolados de dados dos cirróticos adultos ou proveniente de estudos retrospectivos. Nos estudos pediátricos, um grande problema são os poucos dados sobre os pacientes com OEHP, já que a maioria das crianças incluídas nos estudos tem cirrose como etiologia para a hipertensão porta⁵⁴.

Dentre os fatores preditivos para a presença de varizes encontrados em estudos com crianças cirróticas estão: esplenomegalia ao exame clínico⁵⁵, albumina baixa ($<3,5$ g/dL)⁵⁵, contagem de plaquetas baixa (<119.000 mm³)⁵⁶, o índice esplênico (medida longitudinal do baço do paciente dividida pelo maior valor de referência para a faixa etária) elevado ($>1,18$)⁵⁶ e a razão contagem de plaquetas/índice esplênico (<88)⁵⁶.

Outros estudos analisaram juntos os pacientes com hipertensão porta de diversas etiologias, sendo o grupo da OEHP geralmente pequeno nessas amostras. Dessa forma, esses estudos acabam descrevendo fatores preditivos que podem estar representando muito mais os pacientes cirróticos. Um destes estudos propôs uma fórmula de predição clínica da presença de varizes em crianças com hipertensão porta, utilizando-se valores de plaqueta, albumina e escore-z do tamanho do baço⁵⁷. Essa fórmula foi testada posteriormente em um grupo de 108 crianças com HP, sendo apenas 10 com OEHP, não sendo feita uma análise separada do funcionamento da fórmula para elas⁵⁸.

Uma metanálise publicada em 2017 pela *Cochrane* avaliou testes não invasivos (contagem de plaquetas, tamanho do baço e razão plaqueta/tamanho do baço) para a detecção de varizes de esôfago em pacientes com doença hepática crônica ou OEHP. Foram incluídos 67 estudos em adultos e 4 estudos em crianças, que foram avaliados separadamente. Os quatro estudos pediátricos incluídos avaliaram 277 crianças com hipertensão porta de diversas etiologias, sendo apenas 23 com OEHP. Todos os estudos avaliaram a contagem de plaquetas e após metanálise foi encontrado que um valor menor que 115.000 mm³ tem uma sensibilidade de 0,71 e especificidade de 0,83 para a detecção de varizes de qualquer tamanho. Apenas dois estudos avaliaram a relação plaqueta/ escore-z do tamanho do baço, com 197 crianças, sendo apenas 5 com OEHP. Foi encontrado que valores menores que 25 de relação plaqueta/ escore-z do tamanho do baço tem uma sensibilidade de 0,74 e especificidade de 0,64 para a detecção de varizes de qualquer tamanho⁵⁹.

Alcântara *et al.*⁶⁰ em 2013 analisaram parâmetros ultrassonográficos preditores da presença de varizes de esôfago em 53 crianças com hipertensão porta, sendo 18 delas com OEHPV. Nesse grupo foi encontrado que o espessamento da parede da vesícula biliar ($>3,3\text{mm}$) e a presença de varizes na vesícula seriam bons preditores. Já no grupo de pacientes com doença hepática crônica foi encontrado que a presença de *shunts* esplenorrenais espontâneos e uma maior espessura do omento menor seriam indicativos da presença de varizes de esôfago.

2.6.3. Fatores de risco de sangramento

O sangramento das varizes ocorre devido a erosão ou ruptura da parede do vaso. Alguns fatores podem precipitar o sangramento, como a exposição a refluxo gastroesofágico, ingestão de anti-inflamatórios e quadros febris²⁹.

Em adultos com hipertensão porta por cirrose, os fatores de risco para o sangramento de varizes já foram muito estudados, sendo os principais: varizes de médio e grosso calibres, presença de manchas vermelhas sobre as varizes, presença de ascite, nota de *Child-Pugh* maior que 7, cirrose alcoólica, varizes gastroesofágicas e valores do gradiente de pressão em veia porta maior que 12 mmHg⁶¹⁻⁶³.

Os estudos em pediatria são mais escassos e em sua grande maioria analisaram pacientes com cirrose por atresia de vias biliares. Duché *et al.*⁶⁴, em 2010, analisaram 139 crianças com atresia de vias biliares e encontraram que os fatores endoscópicos de risco de HDA eram: varizes de grosso calibre, manchas vermelhas sobre as varizes e a presença de varizes com extensão para cárdia. O mesmo grupo⁶⁵ em 2017 analisou a profilaxia primária em 1300 crianças com hipertensão porta de diversas etiologias, sendo 1076 por cirrose de diversas etiologias (734 atresias de vias biliares) e 224 não cirróticas (155 OEHPV). Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com pacientes com atresia de vias biliares e outro com os demais pacientes com hipertensão porta (incluindo as OEHPV). Concluiu-se que os sinais endoscópicos de risco para sangramento são semelhantes em ambos os grupos: varizes de grosso calibre e médio calibres, manchas vermelhas e varizes gastroesofágicas com extensão para cárdia.

Em 2013, Wanty *et al.*⁶⁶ publicaram a análise do seguimento de 83 crianças com atresia de vias biliares (AVB). Após análise univariada e multivariada, foi encontrado que varizes de esôfago de grosso calibre, manchas vermelhas e valor baixo de fibrinogênio ($<150\text{ mg/dL}$) estariam associados ao risco destes pacientes

apresentarem HDA. Poucos pacientes apresentavam varizes gástricas ou gastroesofágicas e não foi encontrada relação delas com o risco de sangramento. Já Pimenta *et al.*⁶⁷, em 2017, avaliaram 103 crianças com cirrose por diversas causas e, após análise multivariada, encontraram que a presença de varizes gástricas e manchas vermelhas sobre as varizes de esôfago estariam associadas aos episódios de HDA.

Não existem estudos baseados apenas em crianças com OEHP, para avaliar se os fatores de risco de sangramento são semelhantes aos encontrados em adultos ou crianças com outras etiologias de hipertensão porta. O conhecimento desses fatores de risco é importante para a correta indicação e execução da profilaxia primária, evitando-se procedimentos desnecessários e reduzindo o risco de um episódio de HDA. Após a descrição do meso-Rex e sua utilização cada vez mais frequente e com mais indicações, a história natural das varizes na OEHP vem sendo modificada, tornando-se cada vez mais difícil realizar esse tipo de pesquisa. No entanto, esse conhecimento ainda é importante, levando-se em consideração que nem todas as crianças são elegíveis para o procedimento cirúrgico e necessitarão de um acompanhamento a longo prazo.

2.6.4. Abordagem endoscópica e medicamentosa das VE

A utilização de betabloqueadores não seletivos como o propranolol é muito comum para a profilaxia primária e secundária de sangramento em adultos cirróticos. O seu mecanismo baseia-se no bloqueio de receptores β_1 e β_2 , que resultam da redução do débito cardíaco e vasoconstrição esplênica, respectivamente. No entanto, em crianças não há estudos que comprovem a sua eficácia. A maioria dos estudos relata a dificuldade em alcançar a redução da frequência cardíaca de 25%, com uma variação grande da dose necessária para isso (1 a 8 mg/kg/dia). Além disso, existe a contraindicação do seu uso em crianças com história de broncoespasmo, comum na infância, o que limita muito a sua utilização. Outras preocupações com o uso de betabloqueadores seriam risco de hipoglicemia, redução da tolerância a exercícios, alterações comportamentais e risco de hipotensão grave durante um episódio de HDA^{28,68}. Alberti *et al.*⁵² relataram o uso de betabloqueadores em 52 crianças com OEHP, sendo 52% em profilaxia primária, com falha no controle das varizes em 58% deles e evidência de atingir a frequência cardíaca desejada em apenas 15%.

A EDA com escleroterapia ou ligadura elástica de varizes é utilizada como forma de tratamento do episódio agudo de sangramento, assim como para a profilaxia primária e secundária da HDA⁵³. A escleroterapia consiste na injeção de agentes esclerosantes (Ethamolin) intra ou perivariz. Já a ligadura elástica é realizada com a colocação de uma banda elástica apertada na variz com sua consequente trombose³³.

É possível também associar as duas técnicas, iniciando-se pela ligadura elástica nas primeiras sessões e terminando com a escleroterapia das pequenas varizes que restam, geralmente difíceis de serem tratadas pela ligadura. O uso da escleroterapia no final também acrescenta a vantagem de conseguir bloquear as colaterais paraesofágicas e veias perfurantes, reduzindo o risco de recorrência⁶⁹.

Na comparação entre ligadura e escleroterapia, a primeira requer menos sessões até a erradicação das varizes e apresenta menos complicações, mas ambas apresentam índices semelhantes de erradicação das varizes^{6,70}. Com base nessas vantagens, recomenda-se a ligadura elástica quando possível. No entanto, em crianças pequenas, geralmente menores que 10 kg, o aparelho com o equipamento de ligadura é grande para a passagem pela orofaringe, sendo então preferível realizar a escleroterapia³³.

São complicações relatadas do tratamento endoscópico de varizes: perfuração esofagiana, mediastinite, úlceras pós escleroterapia, febre, estenose do esôfago, fístulas broncoesofágicas e refluxo gastroesofágico⁵³.

Para o tratamento de varizes gástricas que sangram, já foi descrito em crianças o tratamento com injeção de cianoacrilato, que é um agente adesivo que promove a obliteração dos vasos³⁵. As varizes gástricas sangram menos frequentemente que as VE antes do início do tratamento profilático, mas esse fato muda após a erradicação das VE, tornando-se mais comum os episódios de HDA desse foco³⁶.

2.6.5. Abordagem da HDA

O tratamento da OEHVP tem como objetivos o manejo do episódio agudo de HDA, a prevenção da ocorrência do primeiro episódio de sangramento (profilaxia primária) e a prevenção da recorrência da HDA (profilaxia secundária). São descritos métodos endoscópicos, cirúrgicos e medicamentosos.

Ainda não há um consenso estabelecido para a condução da hipertensão porta secundária a OEHVP em crianças, já que são poucos os estudos direcionados

ao tema. Em adultos, existem diversos trabalhos com recomendações para o manejo da hipertensão porta, sendo a maioria deles baseados em pacientes com cirrose. As condutas na pediatria acabam sendo extrapoladas dos protocolos de adultos e da experiência de cada centro⁷.

2.6.5.1.Episódio de hemorragia aguda

O tratamento do episódio agudo é baseado na restituição do volume sanguíneo e nas medidas para cessar o sangramento. Está indicada a transfusão de hemácias quando hemoglobina menor que 7g/dL, com cuidado para evitar o excesso volume que pode propiciar ressangramento. A colocação de uma sonda nasogástrica é útil para monitorar o volume do sangramento. Drogas vasoativas, como o octreotida, devem ser iniciadas o mais rápido possível, pois contribuem para reduzir o sangramento devido a seu efeito de vasoconstrição esplâncnica. A realização de uma endoscopia, geralmente em 24 horas, contribui para interromper o sangramento com a realização de escleroterapia ou ligadura elástica. No caso de sangramento de difícil controle, pode ser necessária a passagem de um balão de *Sengstaken* e até mesmo uma cirurgia de urgência²⁸. Durante o episódio agudo de HDA, a utilização do tratamento endoscópico associada a vasoconstritores esplênicos (octreotida, vasopressina) teve um impacto importante em reduzir a mortalidade, com taxas de controle de sangramento de 94-97%⁵³.

2.6.5.2.Profilaxia secundária

Após o episódio inicial de HDA, iniciam-se as sessões endoscópicas de tratamento das varizes de esôfago, como forma de profilaxia secundária de novos sangramentos. Elas são realizadas a cada duas a quatro semanas até a erradicação, sendo geralmente necessárias aproximadamente 3 a 5 sessões de ligadura elástica ou 4 a 8 sessões de escleroterapia^{32,37,70,71}.

Em adultos cirróticos está bem estabelecido que a combinação do uso de betabloqueadores juntamente com a ligadura elástica endoscópica é a melhor opção. A ligadura elástica deve ser realizada de forma isolada apenas se houver contraindicação ao uso de betabloqueadores. Os betabloqueadores não seletivos podem ser usados de forma isolada em pacientes com cirrose que não desejam ou não tem condições de se submeter ao tratamento endoscópico⁷².

A maioria dos estudos em pediatria sobre profilaxia secundária são séries de casos e sugerem a importância da profilaxia secundária em reduzir novos episódios de sangramento⁷¹. A profilaxia secundária endoscópica foi avaliada, por Pimenta *et al.*⁵¹, em 2017, em 85 crianças com hipertensão porta, sendo 43,5% deles com OEHPV. A erradicação das varizes foi alcançada em 81,2% dos pacientes, sendo semelhante entre os métodos de escleroterapia e ligadura. No entanto, os pacientes submetidos a ligadura tiveram menores taxas de ressangramento (26,5% contra 52,9%) e necessitaram de menos sessões para erradicação das varizes (3,5 contra 5) quando comparados ao grupo submetido à escleroterapia. Foi observado também aumento de varizes de fundo e da GHP após a erradicação das varizes de esôfago.

Após revisão da literatura, Kim *et al.*⁷¹, em 2013, sugerem que para crianças com cirrose, a ligadura elástica endoscópica é a melhor estratégia de profilaxia secundária. A escleroterapia deve ser utilizada quando a ligadura não for possível, já que a última é mais eficaz e tem menos complicações. Já para crianças com OEHPV, sugere-se considerar o *shunt* meso-Rex, que reestabelece o fluxo intra-hepático fisiológico.

No consenso do Encontro Satélite Pediátrico do Baveno VI de 2015 também foi proposto a realização do meso-Rex para a profilaxia secundária em crianças com OEHPV. Como alternativas, quando a técnica cirúrgica não é possível, sugere-se a ligadura elástica ou a escleroterapia (em crianças pequenas para a ligadura) ou a derivação esplenorrenal distal³².

No Quadro 2, encontram-se os principais trabalhos publicados em pediatria sobre profilaxia endoscópica secundária em pacientes com OEHPV^{37,69,70,73-80}, sendo a maioria deles avaliando pacientes tratados com escleroterapia. Nesses estudos a taxa de erradicação das VE variou de 42 a 100% nos pacientes submetidos a ligadura elástica e 88% a 96% nos pacientes que utilizaram escleroterapia. A média de sessões para erradicar nas crianças que utilizaram ligadura elástica foi menor (3 a 6), quando comparada à escleroterapia (4,4 a 8). Já as recidivas encontradas nesses estudos variaram de 6,6% a 25,7% na ligadura elástica e 10 a 40% na escleroterapia. Os episódios de ressangramento ocorreram também mais nos estudos com crianças submetidas a escleroterapia (7% a 27,8%), quando comparadas a crianças submetidas a ligadura 3% a 14%.

Quadro 2 - Estudos de profilaxia secundária endoscópica em pacientes com OEHP

Estudo	Nº	Método endoscópico	Ressan-gramento	Erradicação das VE	Sessões para erradicar	Recidiva VE
Karrer <i>et al.</i> ⁷³ (1994)	7	LEVE	14%	42%	6	-
Stringer & Howard ⁷⁴ (1994)	36	Esclero	27,8%	-	-	-
Yachha <i>et al.</i> ⁷⁵ (1997)	50	Esclero	Precoce: 26% Tardio: 0	88%	8	10%
Zargar <i>et al.</i> ⁷⁰ (2002)	49	Esclero (24) x LEVE (25)	25% x 4%	91,7% x 96%	6,1 x 3,9	10% x 17,4%
Zargar <i>et al.</i> ⁷⁶ (2004)	69	Esclero	11,9%	91,3%	6,3	13,5%
Poddar <i>et al.</i> ⁷⁷ (2005)	136	Esclero (106) x LEVE + esclero (30)	Precoce: 11% x 3% Tardia: 1,9% x 0	96% x 100%	4,4 x 3	10% x 6,6%
Itha e Yachha ⁷⁸ (2006)	163	Esclero	7% (todas VG)	-	7,7	40%
Poddar <i>et al.</i> ³⁷ (2007)	157	Esclero	Precoce: 13% Tardio: 2%	95%	5	14%
Maksoud-Filho <i>et al.</i> ⁷⁹ (2009)	50	Esclero	60%(8% de VE)	-	-	-
Poddar <i>et al.</i> ⁶⁹ (2011)	161	Esclero (60) x Esclero +LEVE (101)	11% x 4%	95% x 100%	6,9 x 5,2	38,6% x 25,7%
Wani <i>et al.</i> ⁸⁰ (2011)	31	Esclero	22,6%	94,5%	6,2	-

Legenda: LEVE (Ligadura elástica de varizes de esôfago); OEHP (Obstrução extra-hepática da veia porta); Esclero (escleroterapia); DIH (Doença Intra-hepática); AVB (Atresia de vias biliares); VE (Varizes de esôfago); HP (Hipertensão porta); VG (Variz gástrica)

2.6.5.1. Profilaxia primária

Em adultos, desde 1990 com a publicação do Consenso de Baveno I⁸¹, há encontros periódicos de especialistas para discussão e revisão sobre a condução da hipertensão porta e elaboração de recomendações sobre o tema. O último disponível é o Consenso de Baveno VI⁷², de 2015, que, assim como os anteriores, baseia-se em adultos com hipertensão porta devido a cirrose em sua maioria. As principais recomendações de profilaxia primária deste consenso são: indicação do tratamento endoscópico ou com beta bloqueadores não seletivos em pacientes com varizes de médio e grosso calibre; indicação de beta bloqueadores não seletivos para varizes de fino calibre e manchas vermelhas; sugestão do uso de beta bloqueadores não seletivos para varizes de pequeno calibre sem sinais aumentados de risco de sangramento. Para a pesquisa e acompanhamento das varizes, sugere-se a repetição da EDA a cada 2-3 anos se sem varizes inicialmente e a cada 1-2 anos se varizes de fino calibre, dependendo da doença de base e sua atividade.

Não há um consenso sobre a realização de profilaxia primária para HDA em pediatria nos pacientes com hipertensão porta. O motivo para tal fato é o número limitados de estudos na literatura abordando o tema, sendo, portanto, difícil definir a segurança e eficácia dos métodos de profilaxia primária (endoscópicos, medicamentosos e cirúrgicos) e estabelecer qual seria o padrão endoscópico que justificaria uma intervenção. Além disso os relatos são de uma mortalidade muito baixa no primeiro episódio de sangramento em crianças (menor que 1%), o que pode contribuir para a falta de estudos no tema. Os poucos estudos sobre a profilaxia primária em pediatria são em sua maioria retrospectivos e mostram que a escleroterapia e ligadura elástica são efetivas para reduzir o sangramento de varizes^{28,52,65,82}.

Gonçalves *et al.*⁸³, em 2000, publicaram o único estudo randomizado, controlado e prospectivo sobre o efeito da profilaxia primária com escleroterapia em crianças com hipertensão porta de diversas etiologias. A amostra foi randomizada em dois grupos: 50 crianças que receberam profilaxia primária com escleroterapia e 50 crianças no grupo controle foram apenas seguidas, sem tratamento. Com um período médio de seguimento de 36 meses, 24% dos pacientes em profilaxia tiveram algum episódio de HDA, contra 48% do grupo controle. Em 6% das crianças do grupo em profilaxia o foco do sangramento foram varizes de esôfago, contra 42% do grupo

controle. No grupo em escleroterapia, foi notado que houve aumento da incidência de gastropatia da hipertensão portal e aumento de episódios de sangramento de outros focos que não o esôfago.

O uso da profilaxia primária com betabloqueadores foi avaliada em 26 crianças com cirrose por Pimenta *et al.*⁸⁴, em 2016. O uso da medicação foi contraindicado em 34,6% da amostra, sendo indicada a profilaxia com endoscopia. Dentre as 17 crianças que recebem betabloqueadores, 35,6% apresentaram um episódio de hemorragia digestiva e 41,2% tiveram que suspender a medicação devido a efeitos colaterais (tonteira, hipotensão e broncoespasmo).

Kim *et al.*⁷¹ em 2013 sugerem que apesar de não haver uma recomendação formal para profilaxia primária em pediatria, ela deveria ser considerada na presença de varizes de médio e grosso calibre, manchas vermelhas, varizes gástricas ou gastropatia da hipertensão porta. Sugere-se optar pela ligadura elástica como método de profilaxia primária.

Duché *et al.*⁶⁵, em 2017, analisaram a profilaxia primária endoscópica em 1300 crianças com hipertensão porta de diversas etiologias e concluiu que a mortalidade e morbidade do primeiro episódio de HDA são significativos, principalmente nos cirróticos. Além disso encontrou que os sinais endoscópicos de risco para sangramento são semelhantes aos dos adultos: varizes de grosso calibre, varizes de médio calibre com mancha vermelha e varizes gastroesofágicas.

Em 2017, Jeanniard-Malet *et al.*⁸² publicaram um estudo em que foi aplicado um questionário a 28 centros médicos na França, Canadá, Suíça e Bélgica, para saber qual era a conduta adotada por eles em relação a profilaxia primária em crianças com hipertensão porta. Apesar de não haver um consenso para a realização de EDA para a pesquisa de varizes, foi encontrado que ela é realizada por 85% desses centros para crianças com atresia de vias biliares e para 100% das crianças com OEHPV. Todos esses centros relataram a conduta de oferecer profilaxia primária para crianças com alto risco de sangramento, que foi definido como varizes esofágicas de médio calibre com mancha vermelha, varizes de esôfago de grosso calibre e varizes esofágicas com extensão para a pequena curvatura do estômago. Apenas 20% dos centros utilizam betabloqueadores para a profilaxia primária, sendo a grande preferência por métodos endoscópicos, principalmente com a ligadura elástica quando possível.

No Quadro 3, encontram-se os principais trabalhos publicados^{79,83,85-88} em pediatria sobre profilaxia endoscópica primária, com a descrição das taxas de sangramento, erradicação de varizes, número de sessões para erradicar e recidivas das varizes.

Quadro 3 - Estudos de profilaxia primária endoscópica em pediatria

Estudo	Nº	Causa da HP	Método endoscópico	Sangramento	Erradicação das VE	Sessões para erradicar	Recidiva VE
Maksoud <i>et al.</i> ⁸⁵ (1991)	26	OEHP DIH	Esclero	42,3%	92,3%	4,7	-
Gonçalves <i>et al.</i> ⁸³ (2000)	100	DIH (91%) OEHP (9%)	Esclero x grupo controle	Esclero: 24% / VE:6% Controle: 48% / VE:42%	94%	-	-
Celinska-Cedro <i>et al.</i> ⁸⁶ (2003)	31	DIH (52%) OEHP (48%)	LEVE	0	90,3%	2	9,7%
Duché <i>et al.</i> ⁸⁷ (2008)	13	DIH (AVB)	Esclero	8%	61,5%	4,2	25%
Maksoud-Filho <i>et al.</i> ⁷⁹ (2009)	32	OEHP	Esclero	0	-	-	-
Duché <i>et al.</i> ⁸⁸ (2013)	36	DIH (AVB)	LEVE (15) Esclero (16) Ligadura + esclero (5)	Geral: precoce 6% tardia 3,7%	Geral: 75%	Geral: 4,2	Geral: 37%

Legenda: LEVE (Ligadura elástica de varizes de esôfago); OEHP (Obstrução extra-hepática da veia porta); Esclero (escleroterapia); DIH (Doença Intra-hepática); AVB (Atresia de vias biliares); VE (Varizes de esôfago); HP (Hipertensão porta)

O tema foi abordado no Encontro Satélite Pediátrico do Baveno VI³² de 2015, sendo sugerido o uso do meso-Rex sempre que possível como abordagem primária da OEHP, principalmente no caso de já existirem complicações. São descritos diversos critérios clínicos e da instituição que garantem uma taxa de sucesso de 90% do procedimento cirúrgico. Os critérios de condições médicas favoráveis são: gradiente de pressão venoso hepático normal e/ou biópsia hepática sem fibrose ou doença hepática subjacente; veia esplênica e mesentérica superior sem trombose; veia jugular interna patente bilateral e simétricas; ausência de trombofilia intrínseca; peso maior que 8Kg; ecodopplercardiograma sem anormalidades cardiovasculares ou hipertensão pulmonar significativa; patência completa do sistema porta intra-hepático. Já os critérios da instituição são: especialistas em transplante de fígado pediátrico, vascular e hepatobiliar; equipe multidisciplinar com hepatologista pediátrico e radiologista intervencionista; experiência prévia de sucesso com meso-Rex. Em relação aos outros métodos de profilaxia, não foi sugerido nenhuma outra alternativa para abordagem de pacientes com OEHP. Nem mesmo em relação aos pacientes com hipertensão porta por cirrose chegou-se a um consenso que apoie a utilização da endoscopia ou betabloqueadores, por falta de evidências suficientes nos estudos disponíveis.

2.6.6. Abordagem cirúrgica

A abordagem cirúrgica da OEHP baseia-se nas derivações portossistêmicas e no *shunt* meso-Rex (ou derivação meso-porta). As derivações portossistêmicas têm o objetivo de desviar o fluxo sanguíneo portal para a circulação sistêmica, reduzindo a pressão na região da veia porta e, conseqüentemente, em suas colaterais. Diversas técnicas foram descritas, sendo as principais a esplenorrenal distal, a esplenorrenal proximal e a mesocava. Já no *shunt* meso-Rex, o fluxo venoso da veia porta é reestabelecido, permitindo a passagem do sangue pelo fígado. Por esse motivo vem sendo considerada uma técnica curativa para os pacientes com OEHP e oferecida como primeira escolha de abordagem cirúrgica nos últimos anos^{89,90}.

No *shunt* meso-Rex, o fluxo venoso da veia porta é redirecionado para a circulação portal esquerda intra-hepática. Utiliza-se a veia jugular interna como enxerto autólogo para fazer a conexão entre a veia mesentérica superior e ramo esquerdo intra-hepático da veia porta. Alternativamente, há trabalhos que usam a veia

mesentérica inferior, veia safena, veia esplênica, veia gástrica esquerda e o remanescente umbilical recanalizado, quando a veia jugular não tem o tamanho adequado⁹¹⁻⁹³. Foi descrita originalmente em 1992 por Ville de Goyet, para tratar a OEHPV de uma criança após transplante, sendo posteriormente utilizada com sucesso nos casos crônicos^{94,95}. O sucesso em prevenir novo episódio de sangramento chega a 95-100% dos casos^{89,92}.

Por reestabelecer o fluxo na veia porta, é descrita uma superioridade do *shunt* meso-Rex, que proporciona melhor resposta do hiperesplenismo, com aumento da contagem de plaquetas, redução do tamanho do baço e recuperação do crescimento. As derivações portossistêmicas desviam do fígado todo o sangue da veia mesentérica superior e, por isso, não ocorre melhora do coagulograma (RNI e AP), redução da hiperamonemia e melhora da encefalopatia como é visto no *shunt* meso-Rex^{91,95}. O *shunt* meso-Rex pode curar os pacientes com síndrome hepatopulmonar, ao contrário das derivações portossistêmicas, que tendem a piorar o quadro⁹⁴.

A obstrução do ramo esquerdo intra-hepático da veia porta é uma contraindicação para a realização do *shunt* meso-Rex e pode ser avaliada no pré-operatório através de ultrassonografia com Doppler, tomografia, RNM ou portografia. No entanto, esses métodos podem ter dificuldade em demonstrar a patência do ramo esquerdo da veia porta, que só é confirmada com a visualização direta ou portografia direta durante o procedimento cirúrgico^{91,96}. Por esse motivo, a não identificação por imagens pré cirúrgicas do ramo esquerdo da veia porta pode não ser uma contraindicação ao procedimento, já que pode ser apenas uma falha do método de imagem. Sugere-se que nesses pacientes a cirurgia de meso-Rex pode ser tentada, e, no caso de anatomia desfavorável identificada durante o procedimento, realizar a conversão da cirurgia para outra derivação portossistêmica⁹⁷.

Após o procedimento, os pacientes são monitorizados com exames de imagem frequentes, para a detecção de complicações como trombose ou estenose do segmento de enxerto colocado. A taxa de patência da veia é descrito em 81-92%^{89,92}. A estenose do enxerto pode ocorrer de semanas a meses após o procedimento e o local mais comum de ocorrer é a anastomose do enxerto com o ramo esquerdo da veia porta. A correção pode ser realizada com dilatação por angioplastia, com ou sem colocação de *stents*⁹⁷.

Após a abordagem cirúrgica, está indicado o uso de medicações anticoagulantes, com o objetivo de prevenir a trombose do *shunt*. No entanto, não existe um protocolo definido na literatura e a escolha fica a cargo de cada equipe. É descrito o uso de antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico e dipiridamol) ou heparina seguida de warfarin. Alguns pacientes com OEHPV apresentam trombofilias associadas, o que poderia predispor-los à trombose pós cirurgia^{12,27}. Bhat *et al.*¹² encontraram que pacientes com antitrombina baixa tiveram um risco maior de trombose pós cirurgia de meso-Rex, mas sem associação com nenhuma outra trombofilia pesquisada.

A esplenectomia isolada não está indicada nos pacientes com OEHPV, pois só resolve os problemas relacionados ao hiperesplenismo e pode exacerbar o sangramento das varizes e expor a criança a sepse pela susceptibilidade a germes capsulados. Além disso, pode atrapalhar uma futura derivação esplenorrenal distal^{32,91}.

Quando se cogita a abordagem cirúrgica da OEHPV, é consenso que as derivações portossistêmicas são reservados para os casos em que não é viável a realização do meso-Rex. O *shunt* esplenorrenal distal (ou cirurgia de Warren) é geralmente a escolha e nele há a desconexão da veia esplênica distal do sistema porta e anastomose com a veia renal esquerda. Após a cirurgia, há redução tamanho do baço e do hiperesplenismo, além do aumento da contagem de plaquetas e leucócitos^{27,90}.

Guerin *et al.*⁹⁸, em 2009, descreveram o aparecimento de nódulos hepáticos no seguimento de sete crianças submetidas a derivações portossistêmicas, correspondendo a 18% da amostra. A biópsia desses nódulos foi realizada em cinco pacientes, sendo encontrado dois adenomas hepáticos e três hiperplasias nodular focais. A justificativa para esses nódulos seria que as derivações portossistêmicas propiciariam anormalidades da arquitetura vascular (hiperplasia sinusoidal e arterialização dos espaços porta) que favoreceriam lesões regenerativas. Nos pacientes submetidos ao meso-Rex não houve o aparecimento de nódulos durante o seguimento, fato que eles justificam pelo procedimento reperfundir o parênquima hepático.

O tratamento convencional da OEHPV é a prevenção dos episódios de HDA através do controle endoscópico das varizes, seja com escleroterapia ou ligadura elástica. Indicava-se o tratamento cirúrgico apenas quando o tratamento endoscópico

falhava em controlar os episódios de sangramento. No entanto, após a descrição da técnica do *shunt* meso-Rex, muitos especialistas vêm antecipando a indicação cirúrgica, até mesmo para pacientes em profilaxia primária ou logo após o diagnóstico^{12,96}.

Shneider *et al.*³² publicaram em 2016 um consenso de especialistas que se reuniram no Encontro Satélite do Baveno VI Pediátrico de 2015. Levando em consideração a morbidade associada à OEHPV e os resultados fisiológicos do *shunt* meso-Rex, sugere-se que este procedimento cirúrgico deve ser considerado como primeira opção de abordagem nas crianças com OEHPV com evidência de cavernoma, principalmente se elas já apresentaram alguma complicação. A conclusão desse estudo é que deveria ser oferecido o *shunt* meso-Rex para crianças com OEHPV como profilaxia primária e secundária, se houver um cirurgião experiente, com a anatomia favorável do paciente avaliada antes e durante a cirurgia e com uma equipe multidisciplinar treinada para avaliação pós operatória e manejo de complicações (trombose e estenose).

2.7. Qualidade de vida

O risco de morte por HDA em crianças com OEHPV é descrito como pequeno, reduzindo-se muito após a erradicação das varizes. No entanto, vários fatores interferem na qualidade de vida desses pacientes. A esplenomegalia geralmente impõe limitações a atividades físicas de impacto, pelo risco de ruptura do baço. Os episódios de sangramento muitas vezes requerem a transfusão de hemoderivados, expondo a criança ao risco de adquirir doenças, como o HIV e as hepatites B e C²⁷. Além disso, pode haver dor abdominal devido a periesplenite (inflamação e espessamento da capsula do baço) e infartos esplênicos⁹⁹.

Em 2010, Krishna *et al.*¹⁰⁰ avaliaram a qualidade de vida em crianças com OEHPV. Foram formados três grupos para comparação, com pacientes estáveis: 50 crianças em profilaxia secundária endoscópica antes da erradicação das varizes; 50 crianças após profilaxia já com as varizes erradicadas; e 12 crianças após cirurgia (10 derivações portossistêmicas com esplenectomia e 2 desvascularizações com esplenectomia). Foi usado um grupo controle de 50 crianças saudáveis. Foi aplicado o questionário PedsQL, com 23 itens abrangendo os campos físico, emocional, social e funcionalidade na escola. Todos os três grupos de pacientes com OEHPV

apresentaram resultado sugestivo de pior qualidade de vida em todas as áreas quando comparados ao grupo controle. As crianças com OEHPV com esplenomegalia volumosa de todos os grupos tiveram também uma pontuação mais baixa na qualidade de vida, quando comparadas às com esplenomegalia leve ou moderada. Os motivos sugeridos seriam a capacidade de a esplenomegalia causar: saciedade precoce, desconforto abdominal e limitação de atividades pelo risco de lesão esplênica (esportes/brincadeiras de contato e atividades físicas pesadas). O grupo de crianças após cirurgia demonstrou uma tendência de melhor pontuação em relação aos outros grupos de OEHPV.

2.8. Conclusão

A OEHPV tem como uma de suas principais manifestações o surgimento de varizes de esôfago, que propiciam episódios de HDA na maioria dos pacientes ao longo do tempo. O *shunt* meso-Rex vem apresentando-se como a opção curativa para a OEHPV, sendo indicado mesmo para crianças que nunca tiveram HDA, como forma de evitar as diversas complicações que impactam a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, não são todas as crianças que tem uma anatomia favorável para o sucesso da cirurgia e nem todos os locais que acompanham esses pacientes tem condições tecnológicas e de experiência para oferecer esse tratamento. Dessa forma, mesmo que o *shunt* meso-Rex seja descrito como primeira opção para essas crianças, o conhecimento sobre a profilaxia endoscópica primária e secundária é importante, para a melhor abordagem daqueles pacientes que não podem se beneficiar da cirurgia.

Este estudo irá descrever os pacientes com OEHPV acompanhados no serviço de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, avaliar os fatores de risco associados à HDA e analisar a profilaxia endoscópica, com o objetivo de contribuir com o conhecimento sobre o tema, para uma futura definição do melhor manejo das crianças não candidatas a cirurgia.

Referências

1. Kumar A, Sharma P, Arora A. Review article: portal vein obstruction--epidemiology, pathogenesis, natural history, prognosis and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(3):276-92.
2. Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3):171-8.
3. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol.* 2014;60(2):421-41.
4. Giouleme O, Theocharidou E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(4):419-25.
5. Kuy S, Dua A, Rieland J, Cronin DC. Cavernous transformation of the portal vein. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):529.
6. Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Rouassant S-H, Nares-Cisneros J, Zárate-Mondragón F, González-Ortiz B, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Ann Hepatol.* 2013;12(S1):s3-s24.
7. El-Karaksy HM, El-Koofy N, Mohsen N, Helmy H, Nabil N, El-Shabrawi M. Extrahepatic portal vein obstruction in Egyptian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):105-9.
8. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(1):22-40.
9. Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: risk factors, course, and outcome. *J Pediatr.* 2006;148(6):735-9.
10. Morag I, Shah PS, Epelman M, Daneman A, Strauss T, Moore AM. Childhood outcomes of neonates diagnosed with portal vein thrombosis. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(6):356-60.
11. Lv Y, He C, Guo W, Yin Z, Wang J, Zhang B, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Extrahepatic Portal Venous Obstruction in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(2):233-41.
12. Bhat R, Lautz TB, Superina RA, Liem R. Perioperative strategies and thrombophilia in children with extrahepatic portal vein obstruction undergoing the meso-Rex bypass. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(5):949-55.
13. Pietrobattista A, Luciani M, Abrales JG, Candusso M, Pancotti S, Soldati M, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol.* 2010;16(48):6123-7.
14. Mack CL, Superina RA, Whittington PF. Surgical restoration of portal flow corrects procoagulant and anticoagulant deficiencies associated with extrahepatic portal vein thrombosis. *J Pediatr.* 2003;142(2):197-9.
15. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase

C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(8):621-47.

16. Garcia-Pagan JC, Buscarini E, Janssen HLA, Leebeek FWG, Plessier A, Rubbia-Brandt L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179-202.

17. Ferri PM, Rodrigues Ferreira A, Fagundes ED, Xavier SG, Dias Ribeiro D, Fernandes AP, et al. Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilias in Brazilian children and adolescents with diagnoses of portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(5):599-604.

18. Seixas CA, Hessel G, Siqueira LH, Machado TF, Gallizoni AM, Annichino-Bizzacchi JM. Study of hemostasis in pediatric patients with portal vein thrombosis. *Haematologica.* 1998;83(10):955-6.

19. El-Karakasy H, El-Koofy N, El-Hawary M, Mostafa A, Aziz M, El-Shabrawi M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. *Ann Hematol.* 2004;83(11):712-5.

20. Pinto RB, Silveira TR, Bandinelli E, Röhsig L. Portal vein thrombosis in children and adolescents: the low prevalence of hereditary thrombophilic disorders. *J Pediatr Surg.* 2004;39(9):1356-61.

21. Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(5):630-4.

22. Weiss B, Shteyer E, Vivante A, Berkowitz D, Reif S, Weizman Z, et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol.* 2010;16(39):4968-72.

23. Caropreso M, Campanile R, Maddaluno S, Veropalumbo C, Piscopo C, Castaldo G, et al. Genetic prothrombotic risk factors in children with extrahepatic portal vein obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(3):374.

24. Ferri PM, Ferreira AR, Fagundes ED, Liu SM, Roquete ML, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents: 20 years experience of a pediatric hepatology reference center. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(1):69-76.

25. Achar S, Dutta HK, Gogoi RK. Extrahepatic Portal Vein Obstruction in Children: Role of Preoperative Imaging. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2017;22(3):144-9.

26. McKiernan P, Abdel-Hady M. Advances in the management of childhood portal hypertension. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(5):575-83.

27. de Ville de Goyet J, D'Ambrosio G, Grimaldi C. Surgical management of portal hypertension in children. *Semin Pediatr Surg.* 2012;21(3):219-32.

28. D'Antiga L. Medical management of esophageal varices and portal hypertension in children. *Semin Pediatr Surg.* 2012;21(3):211-8.

29. Arora NK, Das MK. Extra Hepatic Portal Venous Obstruction in Children,. In: Garbuzenko PD, editor. *Portal Hypertension - Causes and Complications.* 1. 1 ed. Croatia: InTech; 2012. p. 41-65.

30. Saxonhouse MA. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):651-73.

31. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
32. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*. 2016;63(4):1368-80.
33. Grammatikopoulos T, McKiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. *Arch Dis Child*. 2017.
34. Grimaldi C, de Ville de Goyet J, Nobili V. Portal hypertension in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(3):260-1.
35. Poddar U, Borkar V, Yachha SK, Srivastava A. Endoscopic management of bleeding gastric varices with N-butyl, 2-cyanoacrylate glue injection in children with non-cirrhotic portal hypertension. *Endosc Int Open*. 2016;4(10):E1063-E7.
36. Poddar U, Borkar V. Management of extra hepatic portal venous obstruction (EHPVO): current strategies. *Trop Gastroenterol*. 2011;32(2):94-102.
37. Poddar U, Thapa BR, Rao KL, 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(9):1354-7.
38. Wojcik BM, Zahid S, Cai S, Englesbe MJ. Progression of noncirrhotic portal hypertension in a pediatric population. *J Clin Exp Hepatol*. 2011;1(3):169-76.
39. Borkar VV, Poddar U, Kapoor A, Ns S, Srivastava A, Yachha SK. Hepatopulmonary Syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension. *Liver Int*. 2015;35(6):1665-72.
40. El-Karakasy HM, Afifi O, Bakry A, Kader AA, Saber N. A pilot study using lactulose in management of minimal hepatic encephalopathy in children with extrahepatic portal vein obstruction. *World J Pediatr*. 2017;13(1):70-5.
41. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, Poledri S, Schiff S, Zancan L, et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(6):689-94.
42. Srivastava A, Yadav SK, Yachha SK, Thomas MA, Saraswat VA, Gupta RK. Pro-inflammatory cytokines are raised in extrahepatic portal venous obstruction, with minimal hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(6):979-86.
43. Srivastava A, Yadav SK, Lal R, Yachha SK, Thomas MA, Saraswat VA, et al. Effect of surgical portosystemic shunt on prevalence of minimal hepatic encephalopathy in children with extrahepatic portal venous obstruction: assessment by magnetic resonance imaging and psychometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(6):766-72.
44. Mir TA, Misgar RA, Laway BA, Shah OJ, Shah ZA, Zargar SA. Prevalence and pattern of growth abnormalities in children with extrahepatic portal vein obstruction: Response to shunt surgery. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(6):763-6.

45. Sidhu GS, Thapa BR, Rawal P, Prasad KK, Nain CK, Nagi B, et al. Brush border enzymes and absorptive capacity in extrahepatic portal venous obstruction in children. *Hepatol Int*. 2010;4(4):762-6.
46. Borkar VV, Poddar U, Kumari N, Singh S, Roy R, Yachha SK. Duodenal morphometry and small bowel permeability in children with portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(2):171-6.
47. Maia MCA, Amaro AP, Oliveira EC, Melo JRdC, Sanches MD, Silva RAPd. Portal cholangiopathy: case report. *Radiol Bras*. 2014;47(1):51–3.
48. Moomjian LN, Winks SG. Portal cavernoma cholangiopathy: diagnosis, imaging, and intervention. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(1):57-68.
49. Suárez V, Puerta A, Santos LF, Pérez JM, Varón A, Botero RC. Portal hypertensive biliopathy: A single center experience and literature review. *World J Hepatol*. 2013;5(3):137-44.
50. Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr*. 2000;136(6):805-8.
51. Pimenta JR, Ferreira AR, Fagundes ED, Bittencourt PF, Moura AM, Carvalho SD. Evaluation of endoscopic secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(1):21-6.
52. Alberti D, Colusso M, Cheli M, Ravelli P, Indriolo A, Signorelli S, et al. Results of a stepwise approach to extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(5):619-26.
53. Lal R, Sarma MS, Gupta MK. Extrahepatic Portal Venous Obstruction: What Should be the Mainstay of Treatment? *Indian J Pediatr*. 2017.
54. Witters P, Hughes D, Karthikeyan P, Ramakrishna S, Davenport M, Dhawan A, et al. King's Variceal Prediction Score: A Novel Noninvasive Marker of Portal Hypertension in Pediatric Chronic Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):518-23.
55. Fagundes ED, Ferreira AR, Roquete ML, Penna FJ, Goulart EM, Figueiredo Filho PP, et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(2):178-83.
56. Alcantara RV, Yamada RM, De Tommaso AM, Bellomo-Brandão MA, Hessel G. Non-invasive predictors of esophageous varices in children and adolescents with chronic liver disease or extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(4):341-6.
57. Gana JC, Turner D, Roberts EA, Ling SC. Derivation of a clinical prediction rule for the noninvasive diagnosis of varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(2):188-93.
58. Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, et al. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2009-16.
59. Colli A, Gana JC, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling SC, et al. Platelet count, spleen length, and platelet count-to-spleen length ratio for the diagnosis

of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD008759.

60. de Alcantara RV, Yamada RM, Cardoso SR, de Fátima M, Servidoni CP, Hessel G. Ultrasonographic predictors of esophageal varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(6):700-3.

61. de Franchis R, Faculty BV. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53(4):762-8.

62. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2915-20.

63. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(2):308.

64. Duché M, Ducot B, Tournay E, Fabre M, Cohen J, Jacquemin E, et al. Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1952-60.

65. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol*. 2017;66(2):320-7.

66. Wanty C, Helleputte T, Smets F, Sokal EM, Stephenne X. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):537-43.

67. Pimenta JR, Ferreira AR, Fagundes ED, Queiroz TC, Baptista RA, de Araújo Moreira EG, et al. Factors Associated With Bleeding Secondary to Rupture of Esophageal Varices in Children and Adolescents With Cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):e44-e8.

68. Ling SC, Walters T, McKiernan PJ, Schwarz KB, Garcia-Tsao G, Shneider BL. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(3):254-61.

69. Poddar U, Bhatnagar S, Yachha SK. Endoscopic band ligation followed by sclerotherapy: Is it superior to sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(2):255-9.

70. 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(3):666-72.

71. Kim SJ, Kim KM. Recent trends in the endoscopic management of variceal bleeding in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013;16(1):1-9.

72. de Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.

73. Karrer FM, Holland RM, Allshouse MJ, Lilly JR. Portal vein thrombosis: treatment of variceal hemorrhage by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg*. 1994;29(8):1149-51.

74. Stringer MD, Howard ER. Longterm outcome after injection sclerotherapy for oesophageal varices in children with extrahepatic portal hypertension. *Gut*. 1994;35(2):257-9.
75. Yachha SK, Sharma BC, Kumar M, Khanduri A. Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(1):49-52.
76. Zargar SA, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AH, Shah NA, et al. Fifteen-year follow up of endoscopic injection sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(2):139-45.
77. Poddar U, Thapa BR, Singh K. Band ligation plus sclerotherapy versus sclerotherapy alone in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(7):626-9.
78. Itha S, Yachha SK. Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(2):196-200.
79. Maksoud-Filho JG, Gonçalves ME, Cardoso SR, Gibelli NE, Tannuri U. Long-term follow-up of children with extrahepatic portal vein obstruction: impact of an endoscopic sclerotherapy program on bleeding episodes, hepatic function, hypersplenism, and mortality. *J Pediatr Surg*. 2009;44(10):1877-83.
80. Wani AH, Shah OJ, Zargar SA. Management of variceal hemorrhage in children with extrahepatic portal venous obstruction-shunt surgery versus endoscopic sclerotherapy. *Indian J Surg*. 2011;73(6):409-13.
81. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M, Fleig W, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol*. 1992;15(1-2):256-61.
82. Jeanniard-Malet O, Duché M, Fabre A. Survey on Clinical Practice of Primary Prophylaxis in Portal Hypertension in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):524-7.
83. Gonçalves ME, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2000;35(3):401-5.
84. Pimenta JR, Ferreira AR, Bittencourt PF, Resende CB, Fagundes ED, Silva IM. Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(4):257-61.
85. Maksoud JG, Gonçalves ME, Porta G, Miura I, Velhote MC. The endoscopic and surgical management of portal hypertension in children: analysis of 123 cases. *J Pediatr Surg*. 1991;26(2):178-81.
86. Celińska-Cedro D, Teisseire M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg*. 2003;38(7):1008-11.
87. Duché M, Habès D, Roulleau P, Haas V, Jacquemin E, Bernard O. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(4):732-7.

88. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, et al. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology*. 2013;145(4):801-7.
89. Chocarro G, Junco PT, Dominguez E, Amesty MV, Nuñez Cerezo V, Hernandez F, et al. Portal Cavernoma in the Era of Mesoportal Shunt (Rex) and Liver Transplant in Children. *Eur J Pediatr Surg*. 2016;26(1):7-12.
90. Botha JF, Campos BD, Grant WJ, Horslen SP, Sudan DL, Shaw BW, et al. Portosystemic shunts in children: a 15-year experience. *J Am Coll Surg*. 2004;199(2):179-85.
91. Lautz TB, Keys LA, Melvin JC, Ito J, Superina RA. Advantages of the meso-Rex bypass compared with portosystemic shunts in the management of extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):83-9.
92. Wei Z, Rui SG, Yuan Z, Guo LD, Qian L, Wei LS. Partial splenectomy and use of splenic vein as an autograft for meso-Rex bypass: a clinical observational study. *Med Sci Monit*. 2014;20:2235-42.
93. Luoto T, Pakarinen M, Mattila I, Rintala R. Mesoportal bypass using a constructed saphenous vein graft for extrahepatic portal vein obstruction--technique, feasibility, and outcomes. *J Pediatr Surg*. 2012;47(4):688-93.
94. Guérin F, Bidault V, Gonzales E, Franchi-Abella S, De Lambert G, Branchereau S. Meso-Rex bypass for extrahepatic portal vein obstruction in children. *Br J Surg*. 2013;100(12):1606-13.
95. Sharif K, McKiernan P, de Ville de Goyet J. Mesoportal bypass for extrahepatic portal vein obstruction in children: close to a cure for most! *J Pediatr Surg*. 2010;45(1):272-6.
96. Bertocchini A, Falappa P, Grimaldi C, Bolla G, Monti L, de Ville de Goyet J. Intrahepatic portal venous systems in children with noncirrhotic prehepatic portal hypertension: anatomy and clinical relevance. *J Pediatr Surg*. 2014;49(8):1268-75.
97. Chaves IJ, Rigsby CK, Schoeneman SE, Kim ST, Superina RA, Ben-Ami T. Pre- and postoperative imaging and interventions for the meso-Rex bypass in children and young adults. *Pediatr Radiol*. 2012;42(2):220-32; quiz 71-2.
98. Guérin F, Porras J, Fabre M, Guettier C, Pariente D, Bernard O, et al. Liver nodules after portal systemic shunt surgery for extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Pediatr Surg*. 2009;44(7):1337-43.
99. Pargewar SS, Desai SN, Rajesh S, Singh VP, Arora A, Mukund A. Imaging and radiological interventions in extra-hepatic portal vein obstruction. *World J Radiol*. 2016;8(6):556-70.
100. Krishna YR, Yachha SK, Srivastava A, Negi D, Lal R, Poddar U. Quality of life in children managed for extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(5):531-6.

3. OBJETIVOS

Os objetivos do estudo foram:

- (1) descrever as características dos pacientes com OEHPV atendidos no ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2017;
- (2) avaliar os fatores endoscópicos e clínicos associados à HDA;
- (3) avaliar os resultados da profilaxia endoscópica primária e secundária, com foco na erradicação e recidiva das varizes de esôfago, eficácia da prevenção de sangramento de varizes de esôfago, número de sessões para erradicar as varizes e complicações;
- (4) comparação entre os métodos de escleroterapia e ligadura elástica nos pacientes submetidos à profilaxia secundária;
- (5) avaliar o crescimento de pacientes com OEHPV ao longo do tempo de acompanhamento no ambulatório.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo

Foram incluídos crianças e adolescentes com OEHPV acompanhadas no ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG) no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2017. Trata-se de um estudo observacional e prospectivo em que foram incluídos pacientes com até 18 anos de idade na época do diagnóstico. O estudo está inserido na rotina já estabelecida do ambulatório de Hepatologia Pediátrica do HC/UFMG e do Setor de Endoscopia Pediátrica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG.

O diagnóstico de OEHPV foi confirmado através de ultrassonografia com doppler dos vasos hepáticos. Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais à época da consulta, para avaliação de bioquímica hepática (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase) e função hepática (atividade de protrombina, albumina), hemograma com plaquetas e outros exames, quando pertinentes ao quadro clínico do paciente. A exclusão de doença hepática associada é realizada através de avaliação clínica, laboratorial e radiológica.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: gênero, idade ao diagnóstico, condições ao nascimento (peso e intercorrências no período perinatal, como infecções, uso do cateter umbilical e história de onfalite), forma de apresentação da doença, alterações ao exame físico, complicações da doença, exames laboratoriais (hemograma com plaquetas, coagulograma, albumina, pesquisa de trombofilia), episódios de HDA, abordagem da profilaxia primária e secundária de HDA e dados de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC).

A avaliação antropométrica foi realizada utilizando-se as curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS) através dos programas: *WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO, 2010* (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>) e *WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009* (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>).

Este estudo tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Anexo 1), a parte prospectiva da evolução da hipertensão porta foi iniciada em 2005 quando da aprovação pelo COEP, com parecer número 474/04, sendo que a coleta dos dados clínicos, laboratoriais e etiológicos da OEHPV foram iniciados em 2009 após aprovação pelo COEP, com parecer número 079/09. O adendo para o projeto de pesquisa de avaliação da hipertensão porta em crianças em adolescentes com obstrução extra-hepática da veia porta foi aprovado pelo COEP em 2016, com CAAE – 53345316.7.0000.5149. O termo de consentimento livre e esclarecido e termo de assentimento foi obtido ao longo do estudo.

4.2. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo: crianças e adolescentes com até 18 anos de idade na época do diagnóstico de OEHPV, acompanhadas no ambulatório de Hepatologia Pediátrica do HC/UFMG no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2017, cujos responsáveis concordaram com a participação no estudo e assinaram o termo de consentimento (Anexo 2 e 3);

4.3. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo: pacientes com outra causa para a hipertensão porta, como a cirrose ou pacientes que não seguiram o protocolo do serviço quanto ao seguimento endoscópico de profilaxia, quando indicado.

4.4. Protocolo do Serviço

Os pacientes com HDA secundária a varizes esofagianas, após a abordagem do quadro agudo, foram encaminhados para realização de profilaxia secundária endoscópica - escleroterapia ou ligadura elástica. A profilaxia endoscópica foi iniciada duas semanas após o episódio de HDA. O evento agudo foi abordado pelo endoscopista da urgência, utilizando como método de controle a escleroterapia. A EDA foi realizada no Setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG por três endoscopistas pediátricos que, na grande maioria das vezes, estavam presentes simultaneamente durante o exame. As varizes foram classificadas conforme a classificação japonesa (*Japanese Research Society*

for *Portal Hypertension*, 2ª edição)¹: grau I (pequeno calibre): varizes pequenas, não tortuosas; grau II (médio calibre): varizes ligeiramente alargadas e tortuosas, ocupando menos de um terço do lúmen do esôfago; grau III (grosso calibre): varizes nodulares, semelhante a contas de rosário, ocupando mais que um terço do lúmen do esôfago. Nos pacientes com varizes de diferentes tamanhos, foi considerada a de maior calibre para classificação.

As varizes gástricas foram classificadas como varizes esofagogástricas com extensão para pequena curvatura (tipo GEV1), varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico (tipo GEV2), varizes isoladas de fundo gástrico (IGV1) ou varizes de fundo gástrico e/ou duodeno (IGV2)².

A presença de sinais de cor avermelhada e de GHP e outras lesões de mucosas foram pesquisadas em cada exame endoscópico. As variáveis gastropatia e sinais da cor avermelhada foram classificadas como presente ou ausente. Os sinais da cor avermelhada são descritos como vergões avermelhados (*red wale markings*) quando há vênulas dilatadas na mucosa, orientadas de maneira longitudinal na superfície das varizes e que lembram marcas de chicote; manchas vermelho-cereja (*cherry-red spots*) quando há pequenos pontos avermelhados, usualmente de 2 mm de diâmetro, na superfície das varizes; manchas hematocísticas quando há formações arredondadas vermelho-carmesim, semelhantes a bolhas de sangue, com diâmetro igual ou maior que 4 mm; ou como hiperemia difusa na superfície das varizes sem qualquer alteração do relevo³. Já a gastropatia foi descrita como leve se houvesse um padrão em mosaico sem presença de sinais avermelhados; grave quando o padrão em mosaico é superposto com sinais avermelhados, ou se algum outro sinal avermelhado está presente. Ectasia vascular antral gástrica foram descritos quando havia agregados de *red spots* arranjados em um padrão linear ou lesões difusas⁴.

A escleroterapia foi realizada com injetor de teflon transparente (diâmetro 23), utilizando a técnica da mão livre. A injeção foi feita intravascular e paravascular e o agente esclerosante utilizado foi o ethamolin a 3%. A quantidade injetada variou entre 1,0 a 2,0 ml por variz, com máximo de 10 ml por sessão, de acordo com o tamanho da mesma. Todas as varizes encontradas foram submetidas à escleroterapia.

A ligadura elástica foi realizada através do aplicador de múltiplos anéis elásticos (*multiband ligator*). A ligadura se iniciou próximo à junção esofagogástrica,

dirigindo-se cefalicamente com uma distância de 5 cm. Em cada sessão, a variz foi ligada utilizando um anel elástico, sendo abordadas todas as varizes encontradas.

Os pacientes foram submetidos ao procedimento endoscópico a cada três semanas, até a erradicação das varizes. Após a erradicação, foram realizadas EDA com intervalos trimestrais nos primeiros seis meses, depois semestrais e, caso mantivessem sem varizes, controles anuais. A EDA foi realizada a qualquer momento em caso de HDA.

A profilaxia primária segue o protocolo da profilaxia secundária em relação à periodicidade em que os exames são feitos. É indicada a ligadura elástica para aqueles pacientes com varizes de esôfago de fino calibre com mancha vermelha ou varizes de médio ou grosso calibre, assim como varizes que se prolongam para a cárdia.

4.5. Definição de termos (variáveis estudadas)

Erradicação: quando todas as varizes visíveis tivessem sido trombosadas pela escleroterapia ou fossem finas demais para sucção na ligadura, ou quando ausentes.

Ressangramento: ocorrência de um episódio de HDA, após início da profilaxia, com repercussão clínica e com necessidade de EDA na urgência.

- precoce: ressangramento durante a profilaxia e antes da erradicação (não associados a complicações do procedimento endoscópico).

- tardio: ressangramento após a erradicação.

Recidiva: reaparecimento de variz com necessidade de abordagem endoscópica em paciente que já havia erradicado.

Aparecimento de gastropatia da HP: surgimento de gastropatia em paciente que não a tinha na primeira EDA antes da profilaxia.

Aparecimento de varizes gástricas: surgimento de variz de fundo gástrico (GEV2, IGV1, IGV2) em paciente que não a tinha na primeira EDA antes da profilaxia.

4.6. Metodologia de Análise de dados

Na avaliação de fatores associados à HDA, os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo com HDA: pacientes que apresentaram primeiro episódio de HDA sem terem realizados profilaxia para evitar a ruptura das varizes de esôfago, endoscópica ou medicamentosa.

- Grupo sem HDA: pacientes com presença de varizes de esôfagogástricas, sem terem recebido profilaxia primária para evitar a ruptura das varizes presentes, endoscópica ou medicamentosa.

Os dados clínicos e endoscópicos para essa análise foram coletados no episódio agudo no grupo HDA e, no grupo sem HDA na data da primeira endoscopia digestiva alta em que foram observadas varizes de esôfago. Foram avaliados os achados endoscópicos: calibre das varizes, presença de manchas avermelhadas sobre as varizes, varizes gástricas e presença da gastropatia da hipertensão porta. Nos exames laboratoriais: contagem de plaquetas, coagulograma e albumina. Foram excluídos da análise pacientes com dados incompletos sobre a endoscopia inicial.

Os dados antropométricos foram colhidos ao longo do tempo de acompanhamento dos pacientes no ambulatório, sendo analisados peso, estatura e IMC da primeira e última consulta, para análise da presença de comprometimento do crescimento na OEHPV. Foram excluídos da avaliação antropométrica pacientes com alguma comorbidade que pudesse estar relacionada ao comprometimento do crescimento (deficiência de GH, uso crônico de corticoide e síndrome genéticas/múltiplas má formações) e aqueles com dados de peso ou altura incompletos da primeira ou última consulta.

Os dados clínicos e endoscópicos sobre a profilaxia primária e secundária foram coletados para a análise: gênero, idade do início dos sintomas e do início da profilaxia, tempo de seguimento, método endoscópico realizado, erradicação das varizes de esôfago (VE), número de sessões para erradicar, recidiva das VE, episódios de HDA, presença de VG e GHP prévias e surgimento de VG e GHP. Foram excluídos da análise pacientes que iniciaram a profilaxia em outros serviços, sem possibilidade de recuperar os dados ou que tivessem alguma cirurgia para hipertensão porta prévia. Foi realizada a comparação entre a ligadura elástica e escleroterapia nos pacientes que estavam em profilaxia secundária.

4.7. Método Estatístico

Os dados dos pacientes foram coletados em protocolo próprio (Anexo 4). O banco de dados desenvolvido foi analisado no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)[®] versão 20.0. Para caracterizar os grupos foram utilizadas para as variáveis quantitativas média $\pm$ desvio padrão (DP) e mediana (1º quartil; 3º quartil) e para as variáveis categóricas frequências absolutas e porcentagens. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e quartis (1º quartil e 3º quartil) e comparadas pelo teste não-paramétrico de *Mann Whitney*. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média e desvio padrão e comparadas pelo t de *Student*. A comparação da variável categórica foi analisada através dos testes de qui-quadrado de Pearson assintótico (quando 20% do valor esperado entre 1 e 5) e teste qui-quadrado de Pearson exato (quando mais que 20% do valor esperado entre 1 e 5). A probabilidade de significância será considerada significativa quando inferior a 0,05 ($p \leq 0,05$). Para os resultados das variáveis categóricas nos testes qui-quadrado que foram significativos e essas variáveis tinham mais do que 2 categorias, foram calculados os valores dos resíduos ajustados padronizados, foram considerados diferença significativa quando os valores dos resíduos foram maiores ou igual a +1,96 e menores ou igual a -1,96.

O método estatístico para análise multivariada quanto aos fatores associados a HDA foi o de regressão logística. Todas as variáveis com valor de $p \leq 0,20$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Para esse propósito, as variáveis contínuas serão transformadas em categóricas com base na literatura. Ajustou-se o modelo de regressão logística com todas as variáveis significativas ao nível de 0,20. Passo a passo serão retiradas as variáveis com maiores valores de p, até restar no modelo final todas as variáveis significativas ao nível de 0,05. A medida de associação utilizado foi o risco relativo (RR) que foi estimado pela *odds ratio* (OR) com intervalo de 95% de confiança das variáveis associadas ao primeiro episódio de HDA. A qualidade de ajuste foi avaliada pelo teste de Hosmer & Lemeshow.

Referências

1. Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc*. 2010;22(1):1-9.
2. Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(10):1244-9.
3. Abby Philips C, Sahney A. Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4(3):186-95.
4. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol*. 1994;21(3):461-7.

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

Artigo:

**Avaliação da hipertensão porta em crianças e
adolescentes com obstrução extra-hepática da
veia porta**

Avaliação da hipertensão porta em crianças e adolescentes com obstrução extra-hepática da veia porta

RESUMO

Introdução: O sangramento das varizes de esôfago (VE) é uma das principais consequências da hipertensão porta resultante da Obstrução Extra-hepática da Veia Porta (OEHP). Não existem estudos que avaliem os fatores associados ao episódio de hemorragia digestiva alta (HDA) em crianças com OEHP e poucos estudos avaliam a profilaxia primária e secundária endoscópica. É importante o conhecimento sobre estes temas para uma melhor abordagem desses pacientes.

Objetivos e Métodos: Este estudo tem como objetivo descrever as características dos pacientes com OEHP, avaliando os fatores endoscópicos e clínicos associados à HDA e os resultados da profilaxia endoscópica primária e secundária. Trata-se de uma coorte de crianças e adolescentes com até 18 anos de idade com diagnóstico de OEHP acompanhadas no ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2017.

Resultados: Foram incluídos 72 pacientes, 51,4% do gênero masculino. A manifestação clínica inicial em 48,6% destes pacientes foi a esplenomegalia levando ao hiperesplenismo, seguida da HDA em 43%. Cinquenta pacientes (69,4%) apresentaram algum episódio de HDA durante o seguimento, com mediana de idade do primeiro sangramento de 4,81 anos (Q1;Q3: 2,09;7,34). Após análise multivariada, foi encontrado que as VE de médio e grosso calibres estão associadas ao risco de sangramento, com OR de 18 (IC 2,5%-97,5%: 4,33-74,76). A profilaxia primária foi realizada em 14 pacientes através da ligadura elástica, com erradicação das VE em 85,7%, mediana de 3,5 sessões para erradicar, 14,3% de sangramento durante seguimento e recidiva das varizes em 41,7%. Já a profilaxia secundária foi realizada em 41 pacientes, sendo 58,5% através da escleroterapia. Houve erradicação das VE em 90,2% dos casos, com uma mediana de 4 sessões. Ocorreu recidiva e ressangramento das VE em respectivamente 45,9% e 34,1% das crianças.

Conclusão: As VE de médio e grosso calibres foram associadas ao risco de HDA em pacientes com OEHP. O tamanho limitado da amostra pode ser um fator

que limita extrapolações ou conclusões definitivas, apesar de seguirem a mesma tendência de estudos em pacientes cirróticos. Estudos que avaliem a profilaxia primária e secundária de HDA e os fatores de risco para o seu acontecimento são importantes para melhorar a condução da OEHP, quando a cirurgia de meso-Rex não é possível.

Palavras chave: obstrução extra-hepática da veia porta, hipertensão portal, profilaxia primária, profilaxia secundária, hemorragia digestiva alta, varizes esofágicas, criança e adolescentes.

INTRODUÇÃO

A Obstrução extra-hepática da veia porta (OEHVP) pode ser definida como uma desordem vascular do fígado, caracterizada pela obstrução da porção extra-hepática da veia porta, com ou sem envolvimento da porção intra-hepática ou das veias esplênica ou mesentérica superior¹. Na faixa etária pediátrica, os principais fatores associados ao surgimento da OEHVP são o uso de cateter umbilical, onfalite, seps neonatal, cirurgia abdominal, infecções abdominais, trombofilias hereditárias ou adquiridas, desidratação, malformações cardíacas e malformações congênitas da veia porta. No entanto, na maioria dos casos não é possível identificar a etiologia da OEHVP, com relatos de ausência de causa identificável em até 80% dos casos, em alguns estudos¹⁻⁴. O diagnóstico da OEHVP é confirmado através da realização de uma ultrassonografia abdominal com Doppler dos vasos hepáticos, que detecta a presença de um trombo ou cavernoma em localização da veia porta^{5,6}.

A esplenomegalia, hiperesplenismo e aparecimento de varizes de esôfago (VE) são as principais manifestações da hipertensão porta resultante da OEHVP^{4,7}. A ruptura de VE resulta na hemorragia digestiva alta (HDA), que ocorre pela primeira vez nessas crianças em média aos 4,7 a 5,3 anos de idade⁸⁻¹⁰. Estima-se que após o episódio inicial, esses pacientes apresentam em média um episódio de HDA por ano, se não for realizada nenhuma profilaxia⁷. A endoscopia digestiva alta com escleroterapia ou ligadura de varizes é utilizada como forma de tratamento do episódio agudo de sangramento, assim como para profilaxia primária e secundária¹¹.

A profilaxia primária e secundária da HDA foi abordada no Encontro Satélite Pediátrico do Baveno VI, sendo proposto a realização do *shunt* cirúrgico meso-Rex sempre que possível como abordagem primária da OEHVP, principalmente no caso em que já existirem complicações da OEHVP, como hiperesplenismo e HDA⁷. No *shunt* meso-Rex o fluxo venoso da veia porta é redirecionado para a circulação portal, utilizando-se a veia jugular interna como enxerto autólogo para fazer a conexão entre a veia mesentérica superior e ramo esquerdo intra-hepático da veia porta. Por reestabelecer o fluxo na veia porta, é considerada uma cirurgia curativa¹²⁻¹⁴. No entanto, nem sempre a realização da cirurgia é disponível nos serviços, além de situações anatômicas e técnicas em que ele não pode ser realizado. Antes da

definição do meso-Rex como principal tratamento, a abordagem endoscópica como profilaxia secundária na hemorragia digestiva alta foi relatada em vários estudos^{7,15}.

Assim, este estudo tem como objetivo descrever os pacientes com OEHPV acompanhados no serviço de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG desde 2005 avaliando os fatores endoscópicos e clínicos associados à HDA e os resultados da profilaxia endoscópica primária e secundária realizada nesses pacientes.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram incluídos crianças e adolescentes com OEHPV acompanhadas no ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2017. Trata-se de um estudo observacional e prospectivo em que foram incluídos pacientes com até 18 anos de idade na época do diagnóstico. O estudo está inserido na rotina já estabelecida do ambulatório de Hepatologia Pediátrica do HC/UFMG e do Setor de Endoscopia Pediátrica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG. O diagnóstico de OEHPV foi confirmado através de ultrassonografia com Doppler dos vasos hepáticos. Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais à época da consulta, para avaliação de bioquímica hepática (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase) e função hepática (atividade de protrombina, albumina), hemograma com plaquetas e outros exames, quando pertinentes ao quadro clínico do paciente. A exclusão de doença hepática associada é realizada através de avaliação clínica, laboratorial e radiológica.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: gênero, idade ao diagnóstico, condições ao nascimento (peso e intercorrências no período perinatal, como infecções, uso do cateter umbilical e história de onfalite), forma de apresentação da doença, alterações ao exame físico, complicações da doença, exames laboratoriais (hemograma com plaquetas, coagulograma, albumina, pesquisa de trombofilia), episódios de HDA, abordagem da profilaxia primária e secundária de HDA e dados de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC).

A avaliação antropométrica foi realizada utilizando-se as curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS) através dos programas: WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO, 2010

(<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>) e WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>).

Foram excluídos do estudo: pacientes com outra causa para a hipertensão porta, como a cirrose ou que não se enquadraram ou não seguiram regularmente o protocolo do serviço quanto ao seguimento endoscópico de profilaxia.

Na avaliação de fatores associados à HDA, os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo com HDA: pacientes que apresentaram primeiro episódio de HDA sem terem realizados profilaxia para evitar a ruptura das VE, endoscópica ou medicamentosa.

- Grupo sem HDA: pacientes com presença de varizes de esofagogástrica, sem terem recebido profilaxia primária para evitar a ruptura das varizes presentes, endoscópica ou medicamentosa.

Os dados clínicos e endoscópicos para essa análise foram coletados no episódio agudo no grupo HDA e, no grupo sem HDA na data em que primeiro foi observada a presença de VE à endoscopia digestiva alta. Foram avaliados os achados endoscópicos: calibre das varizes, presença de manchas avermelhadas sobre as varizes, varizes gástricas e presença da gastropatia da hipertensão porta. Nos exames laboratoriais: contagem de plaquetas, coagulograma e albumina. Foram excluídos da análise pacientes com dados incompletos sobre a endoscopia inicial.

Foram excluídos da avaliação antropométrica pacientes com alguma comorbidade que pudesse estar relacionada ao comprometimento do crescimento (deficiência de GH, uso crônico de corticoide e síndrome genéticas/múltiplas má formações) e aqueles com dados de peso ou altura incompletos da primeira ou última consulta.

Os dados clínicos e endoscópicos sobre a profilaxia primária e secundária foram coletados para a análise de: gênero, idade do início dos sintomas e do início da profilaxia, tempo de seguimento, método endoscópico realizado, erradicação das VE, número de sessões para erradicar, recidiva das VE, episódios de HDA, presença de VG e GHP prévias e surgimento de VG e GHP. Foram excluídos da análise pacientes que iniciaram a profilaxia em outros serviços, sem possibilidade de recuperar os dados ou que tivessem alguma cirurgia para hipertensão porta prévia.

PROTOCOLO

Os pacientes com HDA secundária a varizes esofágicas, após a abordagem do quadro agudo, foram encaminhados para realização de profilaxia secundária endoscópica - escleroterapia ou ligadura elástica. A profilaxia endoscópica foi iniciada duas semanas após o episódio de HDA. O evento agudo foi abordado pelo endoscopista da urgência, utilizando como método de controle a escleroterapia. A endoscopia digestiva alta (EDA) foi realizada no Setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG por três endoscopistas pediátricos que, na grande maioria das vezes, estavam presentes simultaneamente durante o exame. As varizes foram classificadas conforme a classificação japonesa (*Japanese Research Society for Portal Hypertension*, 2ª edição)¹⁶: grau I (pequeno calibre): varizes pequenas, não tortuosas; grau II (médio calibre): varizes ligeiramente alargadas e tortuosas, ocupando menos de um terço do lúmen do esôfago; grau III (grosso calibre): varizes nodulares, semelhante a contas de rosário, ocupando mais que um terço do lúmen do esôfago. Nos pacientes com varizes de diferentes tamanhos, foi considerada a de maior calibre para classificação.

As varizes gástricas foram classificadas como varizes esofagogástricas com extensão para pequena curvatura (tipo GEV1), varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico (tipo GEV2), varizes isoladas de fundo gástrico (IGV1) ou varizes de fundo gástrico e/ou duodeno (IGV2)¹⁷.

A presença de sinais de cor avermelhada e de gastropatia da hipertensão porta e outras lesões de mucosas foram pesquisadas em cada exame endoscópico. As variáveis gastropatia e sinais da cor avermelhada foram classificadas como presente ou ausente. Os sinais da cor avermelhada são descritos como vergões avermelhados (*red wale markings*) quando há vênulas dilatadas na mucosa, orientadas de maneira longitudinal na superfície das varizes e que lembram marcas de chicote; manchas vermelho-cereja (*cherry-red spots*) quando há pequenos pontos avermelhados, usualmente de 2 mm de diâmetro, na superfície das varizes; manchas hematocísticas quando há formações arredondadas vermelho-carmesim, semelhantes a bolhas de sangue, com diâmetro igual ou maior que 4 mm; ou como hiperemia difusa na superfície das varizes sem qualquer alteração do relevo¹⁸. Já a gastropatia foi descrita como leve se houvesse um padrão em mosaico sem presença de sinais avermelhados; grave quando o padrão em mosaico é superposto com sinais

avermelhados, ou se algum outro sinal avermelhado está presente. Ectasia vascular antral gástrica foram descritos quando havia agregados de *red spots* arranjados em um padrão linear ou lesões difusas¹⁹.

A escleroterapia foi realizada com injetor de teflon transparente (diâmetro 23), utilizando a técnica da mão livre. A injeção foi feita intravascular e paravascular e o agente esclerosante utilizado foi o ethamolin a 3%. A quantidade injetada variou entre 1,0 a 2,0 ml por variz, com máximo de 10 ml por sessão, de acordo com o tamanho da mesma. Todas as varizes encontradas foram submetidas à escleroterapia. A ligadura elástica foi realizada através do aplicador de múltiplos anéis elásticos (*multiband ligator*). A ligadura se iniciou próximo à junção esofagogástrica, dirigindo-se cefalicamente com uma distância de 5 cm. Em cada sessão, a variz foi ligada utilizando um anel elástico, sendo abordadas todas as varizes encontradas.

Os pacientes foram submetidos ao procedimento endoscópico a cada três semanas, até a erradicação das varizes. Após a erradicação, foram realizadas EDA com intervalos trimestrais nos primeiros seis meses, depois semestrais e, caso mantivessem sem varizes, controles anuais. A EDA foi realizada a qualquer momento em caso de HDA. A profilaxia primária segue o protocolo da profilaxia secundária em relação à periodicidade em que os exames são feitos. É indicada a ligadura elástica para aqueles pacientes com VE de fino calibre com mancha vermelha ou varizes de médio ou grosso calibre, assim como varizes que se prolongam para a cárdia.

DEFINIÇÃO DE TERMOS (VARIÁVEIS ESTUDADAS)

Erradicação: quando todas as varizes visíveis tivessem sido trombosadas pela escleroterapia ou fossem finas demais para sucção na ligadura, ou quando ausentes.

Ressangramento: ocorrência de um episódio de HDA, após início da profilaxia, com repercussão clínica e com necessidade de EDA na urgência.

- precoce: ressangramento durante a profilaxia e antes da erradicação (não associados a complicações do procedimento endoscópico).

- tardio: ressangramento após a erradicação.

Recidiva: reaparecimento de variz com necessidade de abordagem endoscópica em paciente que já havia erradicado.

Aparecimento de gastropatia da hipertensão porta: surgimento de gastropatia em paciente que não a tinha na primeira EDA antes da profilaxia.

Aparecimento de varizes gástricas: surgimento de variz de fundo gástrico (GEV2, IGV1, IGV2) em paciente que não a tinha na primeira EDA antes da profilaxia.

MÉTODO ESTATÍSTICO

Os dados dos pacientes foram coletados em protocolo próprio. O banco de dados desenvolvido foi analisado no programa SPSS® versão 20.0. Para caracterizar os grupos foram utilizadas para as variáveis quantitativas média $\pm$ desvio padrão e mediana (1º quartil; 3º quartil) e para as variáveis categóricas frequências absolutas e porcentagens. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e quartis (1º quartil e 3º quartil) e comparadas pelo teste não-paramétrico de Mann Whitney. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média e desvio padrão e comparadas pelo teste t de *Student*. A comparação da variável categórica foi analisada através dos testes de qui-quadrado de Pearson assintótico (quando menos de 20% do valor esperado entre 1 e 5) e teste Qui-quadrado de Pearson exato (quando mais que 20% do valor esperado entre 1 e 5). A probabilidade de significância será considerada significativa quando inferior ou igual a 0,05 ($p \leq 0,05$). Para os resultados das variáveis categóricas nos testes qui-quadrado que foram significativos e essas variáveis tinham mais do que 2 categorias, foram calculados os valores dos resíduos ajustados padronizados e foram considerados diferença significativa quando os valores dos resíduos foram maiores ou igual a +1,96 e menores ou igual a -1,96.

O método estatístico utilizado para a análise multivariada quanto aos fatores associados à HDA foi o de regressão logística. Todas as variáveis com valor de $p \leq 0,20$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. Para esse propósito, as variáveis contínuas foram transformadas em categóricas com base na literatura. Ajustou-se o modelo de regressão logística com todas as variáveis significativas ao nível de 0,20. Passo a passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de p, até restar no modelo final todas as variáveis significativas ao nível de 0,05. A medida de associação utilizado foi o Risco Relativo (RR) que foi estimado pela *odds ratio* (OR) com intervalo de 95% de confiança das variáveis associadas ao primeiro episódio de HDA. A qualidade de ajuste foi avaliada pelo teste de Hosmer & Lemeshow.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, com pareceres número 474/04 e 79/09 e CAAE – 53345316.7.0000.5149. O termo de consentimento livre e esclarecido e termo de assentimento tem sido obtido ao longo do estudo.

RESULTADOS

Foram analisados 72 pacientes, sendo 37 (51,4%) do gênero masculino. A mediana de idade do primeiro sinal ou sintoma de OEHPV foi de 2,65 anos (Q1;Q3: 1,08; 5,02), sendo a esplenomegalia com hiperesplenismo a manifestação inicial em 48,6% destes pacientes, seguida pela HDA em 43%, dor abdominal em 5,6%, achado ocasional em ultrassonografia em 1,4% e coagulograma alterado em 1,4%. A mediana de idade da primeira consulta foi de 4,79 anos (Q1;Q3: 2,38; 8,54). Nos pacientes que tiveram a esplenomegalia com hiperesplenismo como primeira manifestação, a mediana de idade em anos do primeiro sintoma foi de 1,90 (Q1;Q3: 0,92; 4,14). Quarenta pacientes (55,6%) já chegaram ao ambulatório tendo apresentado algum episódio de hemorragia digestiva alta, sendo que neles a mediana de idade do sangramento foi 3,87 anos (Q1;Q3: 1,77; 5,89). Ocorreu óbito de um paciente durante o seguimento devido a episódio grave de HDA. O tempo de seguimento médio desses pacientes foi de 8,90 anos (DP 5,60).

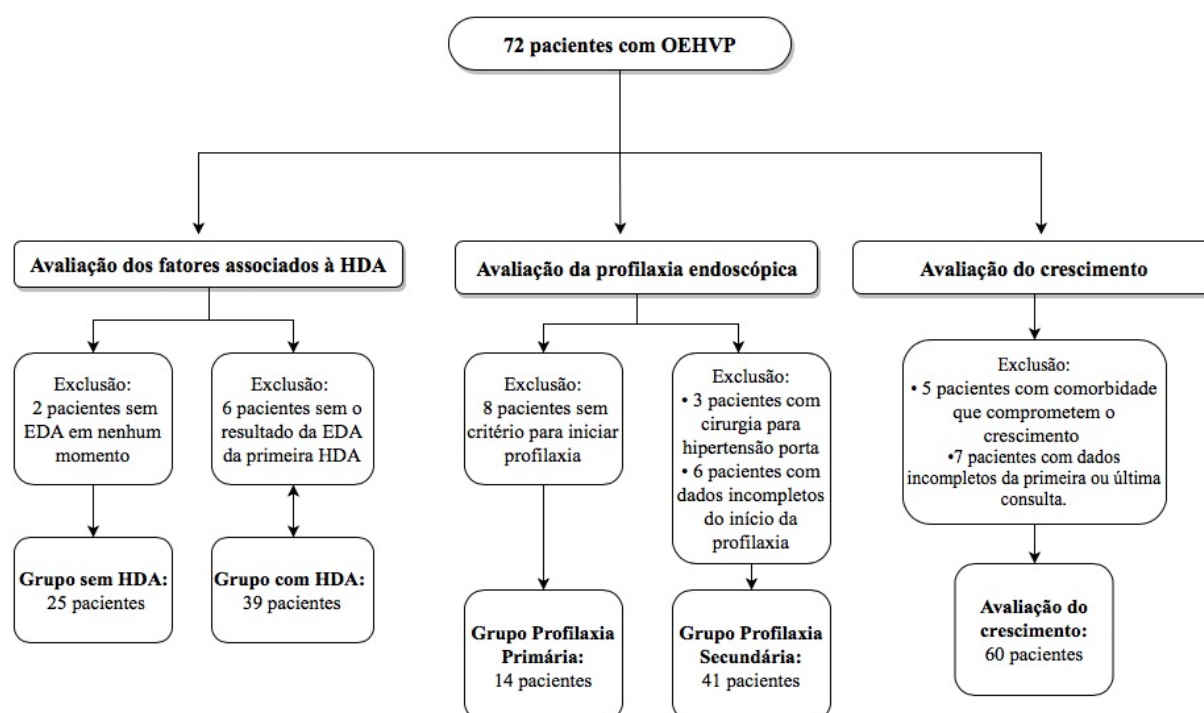
A esplenomegalia estava presente ao exame físico inicial em 68 crianças (94,4%), sendo que dos 4 pacientes sem o baço palpável, 3 tinham sido esplenectomizados previamente em outro serviço antes do encaminhamento. Já a plaquetopenia foi identificada em 39 pacientes (54,2%) na primeira consulta. Três chegaram ao ambulatório após serem submetidos a cirurgias devido a hipertensão porta, sendo 2 esplenectomias isoladas e 1 esplenectomia associada a desconexão ázigo porta.

O cateterismo umbilical foi o principal fator de risco identificado nestes pacientes, estando presente na história de 31 (43,1%), seguido pela sepse neonatal com 23 (31,9%). Outros fatores de risco identificados foram: trombofilia em 5 (6,9%), má formações congênitas em 3 (4,2%), infecção abdominal em 3 (4,2%), desidratação em 3 (4,2%) e cirurgia abdominal em 2 (2,8%). Não foi encontrado nenhum fator de risco em 30 pacientes (41,7%).

Durante o acompanhamento, um paciente desenvolveu síndrome hepatopulmonar tipo I. Apenas um paciente não desenvolveu esplenomegalia ao longo do seguimento. A plaquetopenia ($< 150.000 \text{ mm}^3$) persistente foi detectada em 88,9%, enquanto que 37,5% apresentaram leucopenia (global de leucócitos $< 3.000 \text{ mm}^3$). Em 94,4% dos pacientes foram encontradas VE durante o tempo de acompanhamento. A gastropatia da hipertensão porta, as varizes gástricas e a duodenopatia da hipertensão porta apareceram em 88,9%, 80,6% e 4,2% dos pacientes respectivamente.

Foi realizada uma avaliação do crescimento, dos resultados da profilaxia endoscópica e dos fatores associados à HDA. Na Figura 1 encontra-se especificado a quantidade de pacientes em cada análise e os motivos da exclusão de alguns deles de avaliações específicas.

Figura 1 - Distribuição dos pacientes nas avaliações dos fatores associados à HDA, do crescimento e da profilaxia endoscópica



Foram incluídos na análise do crescimento 60 pacientes (Gráficos 1 e 2). Na primeira consulta a média do escore-z de estatura foi de -0,21 (DP 1,36) e de IMC

-0,07 (DP 1,14), enquanto que na última consulta foi respectivamente -0,07 (DP 1,28) e 0,04 (DP 1,05). Apenas 3 pacientes (5%) encontravam-se abaixo do escore-z -2 de estatura na primeira consulta, mantendo a mesma percentagem na última. O tempo de seguimento dos pacientes avaliados foi de 8,62 anos (DP 5,39).

Gráfico 1 – Escore-z de estatura na primeira e última consulta

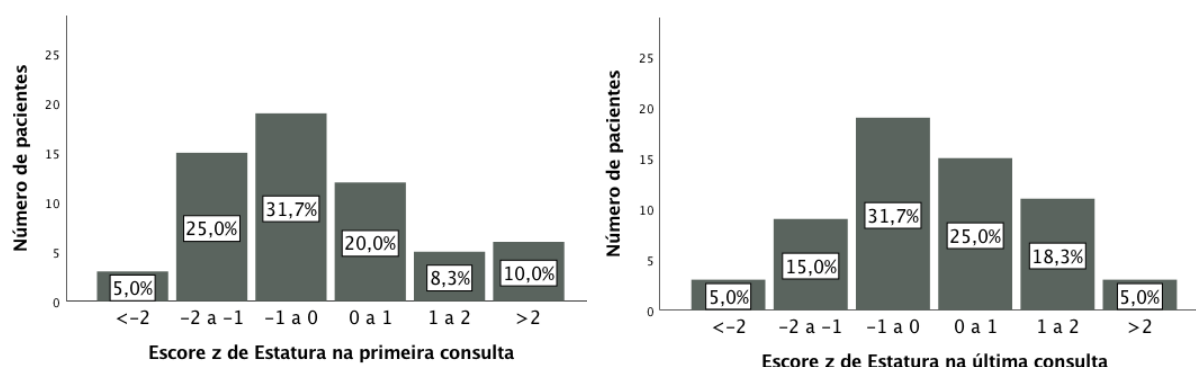
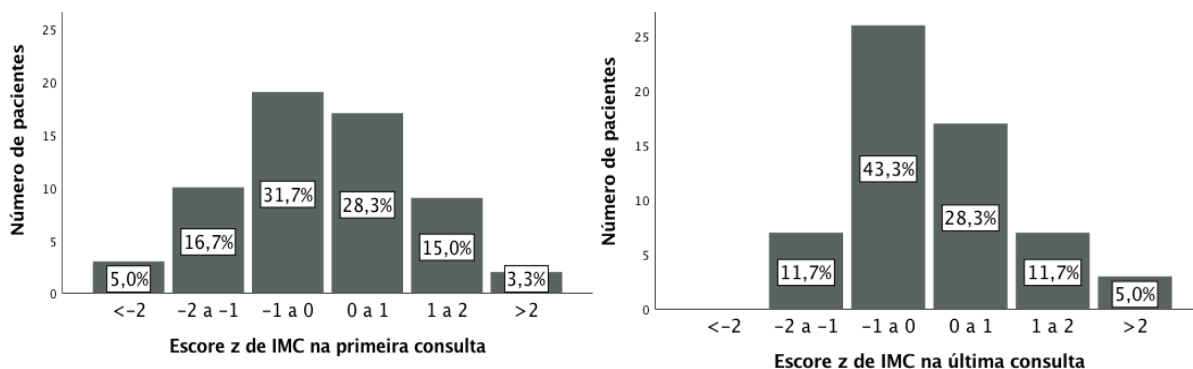


Gráfico 2 – Escore-z de IMC na primeira e última consulta



Os pacientes foram divididos em dois grupos para a comparação dos fatores de risco associados ao episódio inicial de HDA, sendo analisados 64 pacientes que preenchiam critério de inclusão. Os dados dos dois grupos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação entre fatores clínicos, endoscópicos e laboratoriais relacionados ao episódio de HDA: Grupo HDA x Grupo Não HDA. (n= 64)

Fator	Grupo com HDA (n=39)	Grupo sem HDA (n=25)	p
Gênero n(%)			
-Masculino	17 (43,6%)	15 (60%)	0,200 ¹
-Feminino	22 (56,4%)	10 (40%)	
Idade da primeira EDA Mediana (Q1;Q3)	4,4 (2,1 ; 6,5)	4,6 (3,1 ; 9,9)	0,109 ²
Calibre da VE n(%)			
-fino	3 (7,7%)*	15 (60%)**	≤ 0,0001 ¹
-médio	21 (53,8%)**	7 (28%)*	
-grosso	15 (38,5%)**	3 (12%)*	
-fino	3 (7,7%)	15 (60%)	≤ 0,0001 ¹
-médio/grosso	36 (92,3%)	10 (40%)	
Mancha Vermelha n(%)			
-sim	15 (38,5%)	6 (24%)	0,229 ¹
-não	24 (61,5%)	19 (76%)	
Variz Gástrica n(%)			
-sim	22 (56,4%)	5 (20%)	0,004 ¹
-não	17 (43,6%)	20 (80%)	
GHP n(%)			
-sim	12 (30,8%)	10 (40%)	0,448 ¹
-não	27 (69,2%)	15 (60%)	
Plaquetas Mediana (Q1;Q3)	113.000 (78.500 ; 161.500)	118.000 (85.500 ; 170.000)	0,835 ²
RNI Mediana (Q1;Q3)	1,2 (1,1 ; 1,4)	1,1 (1,0 ; 1,4)	0,393 ²
Albumina Média ± DP	4,0 ± 0,7	4,3 ± 0,4	0,100 ³

¹ teste Qui-quadrado assintótico; ² teste Mann Whitney; ³ teste t Student; *Resíduo ajustado padronizado ≤ -1,96; ** Resíduo ajustado padronizado ≥ +1,96

Após análise de regressão logística multivariada, apenas a presença de VE de médio e grosso calibre foi associada com o episódio de hemorragia digestiva alta, com OR de 18, IC de 4,33-74,76 e p<0,0001 (Tabela 2 e 3).

Tabela 2 - Avaliação dos fatores relacionados ao primeiro episódio de HDA através da análise univariada

	OR	IC 2,5% - 97,5%	p
Gênero	1,94	0,70 - 5,38	0,203
Idade da primeira EDA	1,33	0,48 - 3,65	0,584
Calibre VE	18	4,33 - 74,76	<u><0,0001</u>
Mancha Vermelha	1,98	0,64 - 6,08	0,233
Variz Gástrica	5,18	1,61 - 16,62	<u>0,006</u>
GHP	0,67	0,23 - 1,91	0,449
Plaquetas	0,72	0,24 - 2,16	0,556
Albumina	0,48	0,18 - 1,26	<u>0,137</u>
RNI	0,77	0,25 - 2,36	0,646

Tabela 3 - Modelo final da regressão logística multivariada dos fatores associados ao primeiro episódio de HDA

	OR	IC 2,5% - 97,5%	p
VE médio e grosso calibres	18	4,33-74,76	<0,0001

Cinquenta pacientes apresentaram algum episódio de HDA durante o seguimento, com idade do primeiro sangramento de 4,81 (Q1;Q3: 2,09; 7,34), sendo indicada profilaxia secundária para este grupo. Dos 22 pacientes sem HDA, quatorze tiveram indicação de iniciar profilaxia primária e foram encaminhadas para acompanhamento endoscópico. Nove pacientes foram excluídos da análise da profilaxia secundária, sendo 3 por cirurgia para hipertensão porta prévia e 6 por dados incompletos. O resultado da análise destes dois grupos encontra-se na Tabela 4.

No grupo da profilaxia secundária, o sítio de sangramento foram as VE em 84,4% dos episódios de HDA em que foi feito EDA antes do início da profilaxia, seguido pelas varizes gástricas em 6,7% e GHP em 2,2%. Após a erradicação das VE o ressangramento passou a ter como foco as VG em 47,2%, a GHP em 8,3% e as VE em 8,3% dos episódios de HDA em que foi feito EDA. O sítio do sangramento não foi identificado pela endoscopia em 6,7% dos casos antes do início da profilaxia e em 36,1% dos casos após a erradicação das VE.

Tabela 4 - Características dos pacientes em profilaxia primária e secundária endoscópica. (n= 55)

	Profilaxia Primária (n=14)	Profilaxia Secundária (n=41)	Total (n=55)
Gênero n(%)			
- Masculino	8 (57,1%)	20 (48,8%)	28 (50,9%)
- Feminino	6 (42,9%)	21 (51,2%)	27 (49,1%)
Idade primeiros sintomas (anos) Mediana (Q1;Q3)	1,6 (0,8 ; 4,1)	2,1 (1,1 ; 4,2)	2,0 (1,0 ; 4,2)
Idade de início da Profilaxia (anos) Mediana(Q1;Q3)	6,3 (3,6 ; 14,1)	5,1 (2,4 ; 7,3)	5,1 (3,1 ; 9,0)
Método n(%)			
- Ligadura	14 (100%)	17 (41,5%)	31 (56,4%)
- Escleroterapia	0	24 (58,5%)	24 (43,6%)
Erradicação das VE n(%)	12 (85,7%)	37 (90,2%)	49 (89,1%)
Número de sessões para erradicar Mediana (Q1;Q3)	3,5 (2,0 ; 4,0)	4,0 (3,3 ; 6,0)	4,0 (3,0 ; 6,0)
Recidiva das VE n(%)	5 (41,7%)	17 (45,9%)	22 (44,9%)
Tempo para recidiva (anos) Mediana (Q1;Q3)	1,8 (0,9 ; 2,6)	1,7 (0,9 ; 3,4)	1,8 (0,9 ; 2,7)
Sangramento n(%)	2 (14,3%)	14 (34,1%)	16 (29,1%)
- Precoce	2 (100%)	13 (92,9%)	15 (93,8%)
-Tardia	0	1 (7,1%)	1 (6,2%)
Presença VG prévia n(%)	0	11 (26,8%)	11 (20%)
Surgimento de VG n(%)	8 (57,1%)	16 (53,3%)	24 (54,5%)
Presença GHP prévia n(%)	9 (64,3%)	13 (31,7%)	22 (40%)
Surgimento de GHP n(%)	4 (80%)	26 (92,9%)	30 (90,9%)
Tempo de seguimento (anos) Média ± DP	5,7 ± 3,1	9,1 ± 5,8	8,2 ± 5,4

Foi realizada uma comparação entre os pacientes submetidos a escleroterapia e aqueles que passaram por ligadura elástica durante a profilaxia secundária. O resultado desta análise encontra-se na Tabela 5.

Tabela 5 - Comparação da Ligadura x Escleroterapia na profilaxia secundária

	Ligadura (n=17)	Escleroterapia (n=24)	p
Gênero n(%)			0,853 ¹
-Masculino	8 (47,1%)	12 (50%)	
-Feminino	9 (52,9%)	12 (50%)	
Idade surgimento dos sintomas Mediana (Q1;Q3)	2,0 (0,6 ; 5,8)	2,1 (1,1 ; 4,1)	0,822 ²
Idade profilaxia Média ± DP	6,9 ± 3,5	4,4 ± 2,8	0,013 ³
Erradicação das VE n(%)	16 (94,1%)	21 (87,5%)	0,629 ⁴
Número de sessões para erradicar Mediana (Q1;Q3)	4,0 (2,3 ; 4,0)	6,0 (4,0 ; 7,0)	0,003 ²
Recidiva das VE n(%)	8 (50%)	9 (42,9%)	0,666 ¹
Tempo para recidiva Mediana (Q1;Q3)	1,9 (1,0 ; 5,4)	1,5 (0,8 ; 2,5)	0,541 ²
Ressangramento n(%)	1 (5,9%)	13 (54,2%)	0,001 ¹
- Precoce	1 (100%)	12 (92,3%)	1,0 ⁴
- Tardio	0	1 (7,7%)	
Presença VG prévia n(%)	3 (17,6%)	8 (33,3%)	0,309 ⁴
Surgimento de VG n(%)	7 (50%)	9 (56,3%)	0,732 ¹
Presença GHP prévia n(%)	6 (35,3%)	7 (29,2%)	0,678 ¹
Surgimento de GHP n(%)	10 (90,9%)	16 (94,1%)	1,000 ⁴
Tempo de seguimento Média ± DP	7,1 ± 4,6	10,5 ± 6,2	0,057 ³
Necessidade de cirurgia	1 (5,9%)	3 (12,5%)	0,629 ⁴

¹ teste Qui-quadrado assintótico; ² teste Mann Whitney; ³ teste t de Student; ⁴ teste Qui-Quadrado exato

A ligadura elástica precisou de menos sessões até a erradicação e foi associada a um menor número de episódios de ressangramentos. Em relação às complicações do tratamento endoscópico, quatro crianças desenvolveram estenose de esôfago após 4 a 10 sessões, sendo três delas submetidas à escleroterapia e uma à ligadura elástica. Em três delas foi necessário a dilatação mecânica, com melhora da estenose. Dois pacientes tiveram queda da banda elástica em menos de 24 horas após a LEVE, com episódio de HDA grave e necessidade de reintervenção endoscópica.

Dois pacientes precisaram de cirurgia de urgência devido a quadro grave de HDA após início da profilaxia secundária com escleroterapia, sendo considerado falha do tratamento endoscópico. Ambos fizeram a cirurgia de desconexão ázigo porta. Um deles não apresentou novos sangramentos, mas o outro já apresentou 5 episódios nos 12 anos após a cirurgia.

DISCUSSÃO

Apesar de a OEHP ser uma das principais causas de hipertensão porta em crianças, ainda existem lacunas no conhecimento sobre a melhor forma de condução nessa faixa etária. Mais estudos envolvendo esse grupo de pacientes devem ser realizados, já que parte da abordagem adotada é extrapolação de pacientes que apresentam cirrose hepática. O objetivo principal do presente estudo foi encontrar fatores endoscópicos associados à HDA, dado ainda não relatado na literatura para OEHP, o que pode ajudar a direcionar a profilaxia das VE.

Em adultos com hipertensão porta por cirrose, já foram descritos os fatores de risco para o sangramento de varizes, sendo os principais: varizes de médio e grosso calibres, presença de manchas vermelhas sobre as varizes, presença de ascite, nota de Child-Pugh maior que 7, cirrose alcoólica, varizes gastroesofágicas e valores do gradiente de pressão em veia porta maior que 12 mmHg²⁰⁻²². Os estudos em pediatria com crianças cirróticas são mais escassos e em sua grande maioria analisaram pacientes com cirrose por Atresia de Vias Biliares. Duché *et al.* em 2010, analisaram 125 crianças com atresia de vias biliares e encontrou que os fatores endoscópicos de risco de HDA eram: varizes de grosso calibre, manchas vermelhas sobre as varizes e a presença de varizes com extensão para cárdia²³. O mesmo grupo em 2017 analisou a profilaxia primária em 1300 crianças com hipertensão porta, sendo 1076 por cirrose de diversas etiologias (734 atresias de vias biliares) e 224 não

cirróticos (155 OEHPV). Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com pacientes com atresia de vias biliares e outro com os demais pacientes com hipertensão porta (incluindo as OEHPV). Concluiu-se que os sinais endoscópicos de risco para sangramento são semelhantes em ambos os grupos: varizes de grosso calibre e médio calibres, manchas vermelhas e varizes gastroesofágicas com extensão para cárdia²⁴.

Em 2013 Wanty *et al.* publicaram a análise do seguimento de 83 crianças com AVB e após análise multivariada, foi encontrado que VE de grosso calibre, manchas vermelhas e valor baixo de fibrinogênio (< 150 mg/dL) estariam associados ao risco destes pacientes apresentarem HDA. Poucos pacientes apresentavam varizes gástricas ou gastroesofágicas e não foi encontrada relação delas com o risco de sangramento²⁵. Já Pimenta *et al.* avaliaram 103 crianças com cirrose por diversos motivos e após análise multivariada encontrou que a presença de varizes gástricas e manchas vermelhas sobre as VE estariam associadas a episódios de HDA²⁶.

O presente estudo é o primeiro a avaliar os fatores de risco associados ao sangramento das VE especificamente em crianças e adolescentes com OEHPV. Neste trabalho, após análise multivariada, as VE de médio e grosso calibre foram associadas ao risco de HDA, com uma chance 18 vezes maior de sangrar. A presença de varizes gástricas foi associada à HDA na análise univariada, mas perdeu a significância após a análise multivariada. O conhecimento desses fatores de risco é útil para se avaliar a indicação e execução da profilaxia primária, seja através do *shunt* meso-Rex ou endoscópica quando a cirurgia não é possível de ser realizada tecnicamente ou não está disponível, evitando-se e reduzindo o risco de um episódio de HDA.

A profilaxia primária endoscópica em pediatria foi descrita em poucos estudos, sendo mais raro ainda em pacientes com OEHPV²⁷⁻³⁰. Maksoud-Filho *et al.* em 2009 avaliaram 32 pacientes com OEHPV que passaram por profilaxia primária com escleroterapia, sendo que nenhum apresentou HDA após a profilaxia. Não foi descrito neste estudo a erradicação e recidiva de VE ou o número de sessões para erradicação²⁹. Outros estudos^{27,28,30} que avaliaram crianças com OEHPV juntamente com hipertensão porta por causas intra-hepáticas, encontraram uma taxa de erradicação de VE de 90 a 94%. Nos pacientes em que foi realizada a ligadura elástica, não ocorreu sangramento ao longo do seguimento³⁰, enquanto que no grupo

submetido a escleroterapia ocorreu uma taxa de sangramento em 24% a 42,3% dos pacientes^{27,28}.

No presente estudo, todos os pacientes da profilaxia primária foram submetidos ao método de ligadura das varizes. Houve a erradicação das varizes na maioria (85,7%) das crianças, mas 41,7% delas apresentaram recidiva, precisando de novos ciclos de profilaxia. O achado de um número significativo de recidiva das varizes reforçam as recomendações do Encontro Satélite Pediátrico do Baveno VI⁷ de avaliar a cirurgia de meso-Rex sempre que possível como abordagem primária da OEHP. No entanto, nem todos os pacientes são elegíveis para a cirurgia e muitos centros não tem esse procedimento disponível. Ampliar o conhecimento sobre a profilaxia primária endoscópica é importante para a melhor condução destes casos e mostra-se eficaz em reduzir os episódios de HDA, apesar da necessidade de acompanhamento periódico, devido a chance de recidiva das varizes.

A profilaxia secundária endoscópica em crianças com OEHP apresenta uma alta taxa de erradicação das VE, aproximando-se dos 88% a 100% descritos em estudos anteriores^{10,29,31-38}. Encontramos uma discreta superioridade da ligadura elástica em relação a escleroterapia quanto à erradicação das VE e ao número médio de sessões para a erradicar, reforçando a tendência já descrita. Estudos prévios descrevem a escleroterapia necessitando de 4,4 a 8 sessões^{10,32-38}, enquanto que a ligadura precisa de 3 a 5,2 sessões^{34,36,37} para erradicar VE. Foi encontrado, no entanto, recidiva das varizes e necessidade de novas sessões em 45,9% dos pacientes, maior que em estudos prévios em pacientes com OEHP, que variavam de 6,6% a 40%^{10,32,34-38}. Essa diferença também foi encontrada em relação aos episódios de ressangramentos das VE e o número encontrado no presente estudo foi mais alto quando comparado ao da literatura, cujos valores variam entre 6,8% a 27,8% na escleroterapia e entre 3% a 14% na ligadura elástica^{1-,29,31-38}.

A erradicação das VE não é garantia de ausência de novas HDA. Muitos pacientes passam a apresentar sangramento de outros focos, como as varizes gástricas, gastropatia da hipertensão porta ou focos não identificados pela endoscopia, uma vez que o problema de base, que é a hipertensão porta, não está resolvido, reforçando a recomendação a favor da realização do *shunt* meso-Rex quando disponível. Na nossa amostra, quase 90% dos pacientes desenvolveram GHP durante o seguimento e 80% apresentaram varizes gástrica. Com o aumento da prevalência de GHP e varizes gástricas houve uma mudança no foco da HDA no

nosso grupo de pacientes. O sítio do sangramento que eram predominantemente as VE antes do início da profilaxia, passou a ser as VG em 47,2% e a GHP em 8,3% dos episódios em que foi feito EDA após a erradicação das VE.

O cateterismo umbilical é uma das principais etiologias descritas na literatura, sendo responsável por até 36% dos casos em estudos prévios^{2,29,39-42}. O nosso estudo encontrou uma história prévia maior de cateterismo umbilical (43,1%), o que pode ser justificado pelo alto número de pacientes prematuros da nossa amostra (36,1%). A apresentação inicial com HDA é frequente e varia na literatura entre 40% a 64,3%^{2,39,40,43} e a idade do primeiro episódio de sangramento é descrita entre 4,7 a 5,3 anos de vida^{8,10,39-41}, ambos os dados reforçados por este estudo.

Apesar de não ser o objetivo principal do estudo, durante o levantamento avaliamos os dados antropométricos dos pacientes, uma vez que muitos estudos já sugeriram a presença de comprometimento do crescimento em crianças com OEHP. Mehrotra *et al.*⁴⁴ em 1997 estudaram 33 crianças com OEHP na Índia, detectando piores índices antropométricos, níveis maiores de GH e menores de IGF-1 quando comparados a controles saudáveis. Neste estudo 54,5% e 42,4% dos pacientes estava abaixo do percentil 5 para altura e peso respectivamente, mas utilizando curvas de referência indianas. De modo similar, Mir *et al.*⁴⁵ avaliaram 30 crianças indianas com OEHP, que quando comparadas a controles, apresentavam percentis mais baixos de altura e peso. Neste estudo, 60% dos pacientes estudados encontrava-se abaixo do percentil 5 de altura. Já dois estudos brasileiros realizados por Bellomo-Brandão *et al.*⁴⁶ em 2003 e Marques *et al.*⁴⁷ em 2017 não encontraram indícios de comprometimento do crescimento nos pacientes avaliados.

Em 2009, Lautz *et al.*⁴⁸ acompanharam o crescimento após cirurgia de meso-Rex de 45 crianças, demonstrando aumento das médias de escore-z de estatura, peso e IMC após a cirurgia. O mesmo grupo⁴⁹ em 2018 publicou a análise de 20 pacientes submetidos a meso-Rex, com a tendência de aumento do escore-z de IMC, peso e estatura um ano após a cirurgia, mas sem diferença estatística. Neste estudo, houve aumento significativo da pré albumina e de IGF-1 após a cirurgia, sugerindo haver algum grau de má nutrição e baixa produção hepática hormonal em pacientes com OEHP.

Os pacientes analisados neste estudo não parecem apresentar comprometimento significativo dos parâmetros antropométricos, já que poucos pacientes se encontram abaixo do limite considerado normal, as médias estão

próximas do escore zero e não houve piora ao longo do tempo de seguimento. A comparação dos trabalhos entre si pode ser prejudicada pelo fato de cada um utilizar uma curva de crescimento como referência. Outro ponto a ser considerado é o perfil dos pacientes, como o número de HDA, para saber se há diferenças entre os estudos que justifiquem resultados discordantes.

CONCLUSÃO

Nesse estudo verificamos que as varizes de médio e grosso calibre foram associadas ao risco de HDA em pacientes com OEHVP, com uma chance 18 vezes maior de sangrar. Apesar do estudo ser uma coorte, o que traz consistência aos achados observados, o tamanho da amostra é um fator limitante e que não permite extrapolações ou conclusões definitivas, apesar de os achados seguirem a mesma tendência de estudos em pacientes cirróticos. A profilaxia endoscópica demonstrou ter altas taxas de erradicação das VE, no entanto, com um número considerável de recidivas, o que indica uma necessidade de seguimento a longo prazo. A erradicação das VE não é garantia de ausência de novas HDA. Ocorre o aumento do sangramento de outros focos, como as VG ou GHP, uma vez que o problema de base, que é a hipertensão porta, não está resolvido. Estudos que avaliem a abordagem endoscópica em relação a profilaxia primária e secundária de HDA e sobre os fatores de risco para o seu acontecimento são importantes para melhorar a condução da OEHVP, quando a cirurgia de meso-Rex não é possível.

Referências

1. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol*. 2014;60(2):421-41.
2. El-Karaksy HM, El-Koofy N, Mohsen N, Helmy H, Nabil N, El-Shabrawi M. Extrahepatic portal vein obstruction in Egyptian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(1):105-9.
3. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(1):22-40.
4. Giouleme O, Theocharidou E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):419-25.
5. Ferri PM, Ferreira AR, Fagundes ED, Liu SM, Roquete ML, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents: 20 years experience of a pediatric hepatology reference center. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(1):69-76.
6. Achar S, Dutta HK, Gogoi RK. Extrahepatic Portal Vein Obstruction in Children: Role of Preoperative Imaging. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2017;22(3):144-9.
7. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*. 2016;63(4):1368-80.
8. Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr*. 2000;136(6):805-8.
9. Pimenta JR, Ferreira AR, Fagundes ED, Bittencourt PF, Moura AM, Carvalho SD. Evaluation of endoscopic secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(1):21-6.
10. Poddar U, Thapa BR, Rao KL, 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(9):1354-7.
11. Lal R, Sarma MS, Gupta MK. Extrahepatic Portal Venous Obstruction: What Should be the Mainstay of Treatment? *Indian J Pediatr*. 2017.
12. Lautz TB, Keys LA, Melvin JC, Ito J, Superina RA. Advantages of the meso-Rex bypass compared with portosystemic shunts in the management of extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):83-9.
13. Wei Z, Rui SG, Yuan Z, Guo LD, Qian L, Wei LS. Partial splenectomy and use of splenic vein as an autograft for meso-Rex bypass: a clinical observational study. *Med Sci Monit*. 2014;20:2235-42.
14. Luoto T, Pakarinen M, Mattila I, Rintala R. Mesoportal bypass using a constructed saphenous vein graft for extrahepatic portal vein obstruction--technique, feasibility, and outcomes. *J Pediatr Surg*. 2012;47(4):688-93.
15. Bhat R, Lautz TB, Superina RA, Liem R. Perioperative strategies and thrombophilia in children with extrahepatic portal vein obstruction undergoing the meso-Rex bypass. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(5):949-55.

16. Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc.* 2010;22(1):1-9.
17. Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol.* 1989;84(10):1244-9.
18. Abby Philips C, Sahney A. Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2016;4(3):186-95.
19. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol.* 1994;21(3):461-7.
20. de Franchis R, Faculty BV. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53(4):762-8.
21. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, et al. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2915-20.
22. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(2):308.
23. Duché M, Ducot B, Tournay E, Fabre M, Cohen J, Jacquemin E, et al. Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1952-60.
24. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol.* 2017;66(2):320-7.
25. Wanty C, Helleputte T, Smets F, Sokal EM, Stephenne X. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(5):537-43.
26. Pimenta JR, Ferreira AR, Fagundes ED, Queiroz TC, Baptista RA, de Araújo Moreira EG, et al. Factors Associated With Bleeding Secondary to Rupture of Esophageal Varices in Children and Adolescents With Cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):e44-e8.
27. Gonçalves ME, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2000;35(3):401-5.
28. Maksoud JG, Gonçalves ME, Porta G, Miura I, Velhote MC. The endoscopic and surgical management of portal hypertension in children: analysis of 123 cases. *J Pediatr Surg.* 1991;26(2):178-81.
29. Maksoud-Filho JG, Gonçalves ME, Cardoso SR, Gibelli NE, Tannuri U. Long-term follow-up of children with extrahepatic portal vein obstruction: impact of an endoscopic sclerotherapy program on bleeding episodes, hepatic function, hypersplenism, and mortality. *J Pediatr Surg.* 2009;44(10):1877-83.

30. Celińska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg.* 2003;38(7):1008-11.
31. Stringer MD, Howard ER. Longterm outcome after injection sclerotherapy for oesophageal varices in children with extrahepatic portal hypertension. *Gut.* 1994;35(2):257-9.
32. Yachha SK, Sharma BC, Kumar M, Khanduri A. Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(1):49-52.
33. Wani AH, Shah OJ, Zargar SA. Management of variceal hemorrhage in children with extrahepatic portal venous obstruction-shunt surgery versus endoscopic sclerotherapy. *Indian J Surg.* 2011;73(6):409-13.
34. 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(3):666-72.
35. Zargar SA, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AH, Shah NA, et al. Fifteen-year follow up of endoscopic injection sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(2):139-45.
36. Poddar U, Thapa BR, Singh K. Band ligation plus sclerotherapy versus sclerotherapy alone in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(7):626-9.
37. Poddar U, Bhatnagar S, Yachha SK. Endoscopic band ligation followed by sclerotherapy: Is it superior to sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction? *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(2):255-9.
38. Itha S, Yachha SK. Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(2):196-200.
39. Pinto RB, Silveira TR. Portal vein thrombosis in children and adolescents: report of 14 cases *Revista AMRIGS.* 2002;46(1,2):47-52.
40. Weiss B, Shteyer E, Vivante A, Berkowitz D, Reif S, Weizman Z, et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol.* 2010;16(39):4968-72.
41. Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(5):630-4.
42. Alberti D, Colusso M, Cheli M, Ravelli P, Indriolo A, Signorelli S, et al. Results of a stepwise approach to extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(5):619-26.
43. Gürakan F, Eren M, Koçak N, Yüce A, Ozen H, Temizel IN, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children: etiology and long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(4):368-72.

44. Mehrotra RN, Bhatia V, Dabadghao P, Yachha SK. Extrahepatic portal vein obstruction in children: anthropometry, growth hormone, and insulin-like growth factor I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25(5):520-3.
45. Mir TA, Misgar RA, Laway BA, Shah OJ, Shah ZA, Zargar SA. Prevalence and pattern of growth abnormalities in children with extrahepatic portal vein obstruction: Response to shunt surgery. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):763-6.
46. Bellomo-Brandão MA, Morcillo AM, Hessel G, Cardoso SR, Servidoni MeF, da-Costa-Pinto EA. Growth assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction and portal hypertension. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(4):247-50.
47. Marques P, Brandão M, Hessel G, Alcantara R, Ferreira M, Lomazi E. Evaluation of growth and nutritional status in children and adolescents with extrahepatic portal vein obstruction and portal hypertension. *Rev Nutri.* 2017;30(4):455-61.
48. Lautz TB, Sundaram SS, Whittington PF, Keys L, Superina RA. Growth impairment in children with extrahepatic portal vein obstruction is improved by mesenterico-left portal vein bypass. *J Pediatr Surg.* 2009;44(11):2067-70.
49. Lautz TB, Eaton S, Keys L, Ito J, Polo M, Wells JCK, et al. Metabolic profile of children with extrahepatic portal vein obstruction undergoing meso-Rex bypass. *J Surg Res.* 2018;223:109-14.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por reestabelecer o fluxo na veia porta, o *shunt* meso-Rex é considerado atualmente uma abordagem de melhor resultado na hipertensão porta da OEHP, já que age na redução do gradiente da hipertensão porta, cujas diversas manifestações impactam negativamente na qualidade de vida desses pacientes. No entanto, esse procedimento requer uma equipe experiente e uma estrutura que não está disponível em todos os serviços, além de muitos pacientes não serem candidatos ao procedimento devido a uma anatomia desfavorável.

A falta de estudos sobre os fatores de risco associados ao episódio de HDA em crianças com OEHP é uma lacuna no conhecimento que impacta na condução destes pacientes. Neste estudo, as varizes de médio e grosso calibre foram associadas ao risco de HDA nessas crianças. O tipo do estudo realizado e o tamanho limitado da amostra não permitem extrapolações ou conclusões definitivas, apesar de seguirem a mesma tendência de estudos em pacientes cirróticos. Dessa forma, mais estudos são necessários para confirmação destes achados.

Da mesma forma, estudos sobre a profilaxia primária e secundária nestes pacientes são importantes, já que na impossibilidade da realização da cirurgia de meso-Rex, os procedimentos endoscópicos vêm se demonstrando seguros e capazes de reduzir episódios de sangramento de VE em crianças. Assim, estudos que avaliem a abordagem endoscópica em relação à profilaxia primária e secundária da HDA e os fatores de risco para o seu acontecimento são importantes para melhorar a condução da OEHP, quando a cirurgia de meso-Rex não é possível.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1 - Pareceres do Comitê de Ética



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

Projeto: CAAE – 53345316.7.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina- UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 09 de março de 2016, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da hipertensão porta em crianças e adolescentes com obstrução extra hepática da veia porta"** bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

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

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



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

Parecer nº. ETIC 079/09

Interessado(a): Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 08 de abril de 2009, o projeto de pesquisa intitulado "**Trombose de veia porta: casuística e distúrbios de coagulação associados**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

7.2. Anexo 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Título: Avaliação da Hipertensão Porta em Crianças e Adolescentes com Obstrução Extra Hepática da Veia Porta.

INVESTIGADORES: DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DRA. ANA PAULA PEREIRA DE OLIVEIRA

Nome do Indivíduo:

Data:

Convite para participar do estudo

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

Proposta de Pesquisa

O principal objetivo desta pesquisa é descrever a evolução da hipertensão porta nos pacientes com obstrução extra hepática da veia porta, com ênfase nos episódios de hemorragia digestiva alta e no tratamento endoscópico de profilaxia primária e secundária. Será realizada através de consulta a prontuários e acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo, sem interferência na forma de atendimento ou tratamento. Os itens avaliados já estão incorporados na avaliação rotineira dos pacientes em seguimento no Ambulatório (coleta de sangue, realização de endoscopia e ultrassonografia) e o estudo usará esses dados colhidos sem interferência na rotina já estabelecida.

Seus direitos

A participação de seu (a) filho (a) neste estudo é voluntária. A sua aceitação, ou não aceitação, em participar da pesquisa, não mudará em nada a forma que seu (a) filho (a) é tratado (a) e acompanhado (a). Você continuará recebendo a mesma atenção que já recebe. Para se retirar do estudo, você pode entrar em contato com a Dra. Ana Paula Pereira de Oliveira (31-997033209) ou Alexandre Rodrigues Ferreira (31-987579241). Você será informado (a) de qualquer achado novo obtido durante o desenvolvimento deste projeto que possa afetar a disponibilidade do seu (a) filho (a) em participar do estudo.

Procedimento

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

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

Riscos

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

Benefícios

Não haverá nenhum benefício direto por seu (a) filho (a) estar participando deste estudo. Não será fornecida remuneração aos pacientes participantes. Entretanto, sua participação deve nos ajudar a melhorar o conhecimento da evolução natural da hipertensão porta em crianças e adolescentes com obstrução extra hepática da veia porta. Consequentemente, tentar definir o manejo da profilaxia primária e secundária da hemorragia digestiva alta na faixa etária pediátrica.

Custos

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

Confidencialidade

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

Questões

Sinta-se à vontade 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. Ana Paula Pereira de Oliveira (31-997033209) ou Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-987579241). Se em qualquer período, durante ou após a pesquisa, você desejar discutir o estudo ou os direitos do seu (a) filho (a) nesta pesquisa, com alguém que não esteja associado com o projeto proposto, você poderá entrar em contato com o coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais. A COEP

funciona no Campus da UFMG - Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005 e o número do telefone de contato é (31) 3409-4592.

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

Título: Avaliação da Hipertensão Porta em Crianças e Adolescentes com Obstrução Extra Hepática da Veia Porta.

INVESTIGADORES: DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DRA. ANA PAULA PEREIRA DE OLIVEIRA

Nome de indivíduo:

Data:

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

Eu, _____,

RG _____, responsável legal por _____, RG _____ concordo com

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

Data:

Assinatura do Pai, Mãe ou Responsável

DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR

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

Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável

7.3. Anexo 3- Termo de Assentimento

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação da Hipertensão Porta em Crianças e Adolescentes com Obstrução Extra Hepática da Veia Porta.

INVESTIGADORES: DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DRA. ANA PAULA PEREIRA DE OLIVEIRA

Nome do Indivíduo:

Data:

Convite para participar do estudo

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa que envolve todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de Obstrução Extra Hepática da Veia Porta atendidas no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. O motivo da pesquisa é saber mais sobre a evolução da hipertensão porta nestes pacientes.

Proposta de Pesquisa

O principal objetivo desta pesquisa é descrever a evolução da hipertensão porta nos pacientes com obstrução extra hepática da veia porta, com ênfase nos episódios de hemorragia digestiva alta e no tratamento endoscópico de profilaxia primária e secundária. Será realizada através de consulta a prontuários e acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo, sem interferência na forma de atendimento ou tratamento. Os itens avaliados já estão incorporados na avaliação rotineira dos pacientes em seguimento no Ambulatório (coleta de sangue, realização de endoscopia e ultrassonografia) e o estudo usará esses dados colhidos sem interferência na rotina já estabelecida.

Seus direitos

A sua participação neste estudo é voluntária. A sua 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. Ana Paula Pereira de Oliveira (31-997033209) ou 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 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 estar participando deste estudo. Não será fornecida remuneração aos pacientes participantes. Entretanto, sua participação deve nos ajudar a melhorar o conhecimento da evolução natural da hipertensão porta em crianças e adolescentes com obstrução extra hepática da veia porta. Consequentemente, tentar definir o manejo da profilaxia primária e secundária da hemorragia digestiva alta na faixa etária pediátrica.

Custos

Não haverá nenhum custo adicional pela sua participação neste estudo.

Confidencialidade

As anotações sobre os exames clínicos e testes laboratoriais serão mantidos em segredo de acordo com a legislação atual. Em todas as anotações o seu nome só será conhecido pelos pesquisadores; não será utilizado 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. Ana Paula Pereira de Oliveira (31-997033209) ou Dr. Alexandre Rodrigues Ferreira (31-987579241). Se em qualquer período, durante ou após a pesquisa, você desejar discutir o estudo ou os seus direitos nesta pesquisa, com alguém que não esteja associado com o projeto proposto, você poderá entrar em contato com o coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais. A COEP funciona no Campus da UFMG

- Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005 e o número do telefone de contato é (31) 3409-4592.

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA

Título: Avaliação da Hipertensão Porta em Crianças e Adolescentes com Obstrução Extra Hepática da Veia Porta.

INVESTIGADORES: DR. ALEXANDRE RODRIGUES FERREIRA

DRA. ANA PAULA PEREIRA DE OLIVEIRA

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 Assentimento.

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

7.4. Anexo 4 - Banco de dados de OEHPV

PROTOCOLO – ESTUDO DE OEHPV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Nome: _____ Registro _____
 Endereço: _____ Telefone: _____
 Sexo: ____ (1-M 2- F) Data de nasc: ____/____/____ Peso nasc: _____ Data 1ª consulta: ____/____/____
 Sinal/sintoma de apresentação: _____
 Data de apresentação: ____/____/____

Fatores de risco: 1- cateter umbilical 2- onfalite 3- sepse 4-
 cirrose 5- distúrbio coagulação (protrombótico) 6- desidratação 7- trauma / infecção
 / cirurgia abdominal. Qual? _____

Exame físico: ☐ esplenomegalia ☐ hepatomegalia ☐ circulação colateral
☐ ascite ☐ outras _____

Sintomas: ☐ HDA ☐ distensão abdominal ☐ dor abdominal recorrente
☐ peritonite ☐ diarreia recorrente ☐ malformação congênita

1ª consulta: Peso: _____ Est: _____	____/____/____: Peso: _____ Est: _____
____/____/____: Peso: _____ Est: _____	____/____/____: Peso: _____ Est: _____
____/____/____: Peso: _____ Est: _____	____/____/____: Peso: _____ Est: _____
____/____/____: Peso: _____ Est: _____	____/____/____: Peso: _____ Est: _____
____/____/____: Peso: _____ Est: _____	____/____/____: Peso: _____ Est: _____
____/____/____: Peso: _____ Est: _____	____/____/____: Peso: _____ Est: _____
____/____/____: Peso: _____ Est: _____	____/____/____: Peso: _____ Est: _____
____/____/____: Peso: _____ Est: _____	____/____/____: Peso: _____ Est: _____

Data da 1ª EDA: ____/____/____ Hemoderivados (data): ____/____/____

Ultra-sonografia (____/____/____): _____

Ultra-sonografia (____/____/____): _____

Tratamento: _____

Profilaxia: _____

EDA	1ª			
Indicação (1) pesquisa de varizes (2) seguimento HN (3) urgência (4) profilaxia 1ª (5) profilaxia 2ª				
Varizes esôfago (VE) • Ausente (0) • Pequena (1) • Média (2) • Grosso (3)				
Houve progressão?				
Sinais avermelhados (VE) • Vergões (1) • Manchas vermelho-cereja (2) • Manchas hematócísticas (3) • Hiperemia difusa na superfície das varizes (4)				
Esofagite (1) Sim/(2) não				
Varizes Gástricas (VG) • Ausente (1) • VE com extensão gástrica (2) • Varizes fúndicas convergindo para o cárdia e associadas a varizes esofagianas (3) • VG sem VE (4)				
Gastropatia hipertensão porta (0) Ausente (1) Leve (2) Moderada				
Varizes de duodeno (1) Sim (2) não				
Outras alterações				
Profilaxia 1ª? (1) Sim (2) Não Qual?				
Profilaxia 2ª? (1) Sim (2) Não Qual?				
Mudança de conduta com EDA?				
HDA entre os intervalos das EDAs?				
Uso de outros medicamentos?				
Exame realizado na urgência HDA • Localização do sítio da HDA • Tipo de abordagem endoscópica • Número de varizes abordadas				

EPISÓDIOS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA				
Data				
Sítio da hemorragia				
Necessidade de hemoderivados?				
Tratamento				
Complicações da HDA				
Outras medicações				
Tempo de hospitalização				

EPISÓDIOS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA				
Data				
Sítio da hemorragia				
Necessidade de hemoderivados?				
Tratamento				
Complicações da HDA				
Outras medicações				
Tempo de hospitalização				

EPISÓDIOS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA				
Data				
Sítio da hemorragia				
Necessidade de hemoderivados?				
Tratamento				
Complicações da HDA				
Outras medicações				
Tempo de hospitalização				

