

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

**ABORDAGEM DA HIPERTENSÃO PORTA
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Julio Rocha Pimenta

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

2015

JULIO ROCHA PIMENTA

**ABORDAGEM DA HIPERTENSÃO PORTA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

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, Minas Gerais, Brasil

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Pimenta, Julio Rocha.
P644a Abordagem da Hipertensão Porta em crianças e adolescentes
[manuscrito]. / Julio Rocha Pimenta. - - Belo Horizonte: 2015.
121f.
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. 2. Varizes Esofágicas e Gástricas. 3.
Prevenção de Doenças. 4. Criança. 5. Adolescente. 6. Dissertações
Acadêmicas. I. Ferreira, Alexandre Rodrigues. II. Universidade Federal
de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WI 720

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Vice-reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-reitor de Pesquisa: Profa. Adelina Martha dos Reis

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Ana Cristina Côrtes Gama

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Cláudia Regina Lindgren Alves

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Jorge Andrade Pinto

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Humberto José Alves

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Colegiado

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Juliana Gurgel

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Prof^a Roberta Maia de Castro Romanelli

Prof^a. Débora Marques de Miranda

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Alexandre Rodrigues Ferreira, pelo exemplo de dedicação, competência e compromisso. Pelo incentivo constante durante todos esses anos de convivência.

À Lilian, esposa companheira e espectadora fiel desta importante etapa profissional.

Ao Grupo da Gastroenterologia Pediátrica, pela convivência. Agradeço em especial à Dra. Mariza, Profa. Eleonora e Thaís.

Aos amigos Regiane, Eduardo e Camilo, muito obrigado! Vocês foram importantíssimos durante essa jornada.

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

Ao meu Pai, pelos constantes ensinamentos éticos, pessoais e profissionais.

A minha querida mãe e irmãos, sempre presentes.

LISTA DE ABREVIACÕES

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CPR	Clinical Prediction Rule
EDA	Endoscopia digestiva alta
FHC	Fibrose hepática congênita
HDA	Hemorragia digestiva alta
HP	Hipertensão porta
MELD	Model for end-stage liver disease
PELD	Pediatric end-stage liver disease
RNI	Razão normalizada internacional
SAZ	Tamanho do baço em escore Z
OEHPV	Obstrução extra hepática da veia porta
VE	Varizes de esôfago
VG	Varizes gástricas
VPN	Valor preditivo negativo
GHP	Gastropatia da hipertensão porta
LEVE	Ligadura elástica via endoscópica
EVL	Endoscopic variceal ligation
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da UFMG
BA	Biliary atresia
AH	Autoimmune hepatitis
PSC	Primary sclerosing cholangitis
CC	Cryptogenic cirrhosis

AC	Autoimmune cholangitis
GV	Gastric varices
IAG/HC/UFMG	Instituto Alfa de Gastroenterologia/Hospital das Clinicas da Universidade Federal de Minas Gerais
GEV1S	Varizes esofagogástricas com extensão para a pequena curvatura
GEV2S	Varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico
IGV1S	Varizes isoladas de fundo gástrico
IGV2S	Varizes de fundo gástrico e/ou duodeno
DP	Desvio padrão

LISTA DE TABELAS

Considerações iniciais / Revisão da literatura

Tabela 1: Classificação da hipertensão porta segundo o local da obstrução-----	17
Tabela 2: Fatores de risco relatados em adultos cirróticos por diversos autores para HDA por ruptura de VEs -----	32
Tabela 3: Achados endoscópicos na primeira EDA: comparação entre os grupos < 2 anos e > 2 anos -----	33
Tabela 4: Progressão de varizes -----	34
Tabela 5: Achados endoscópicos na primeira EDA nos grupos profilaxia primária e secundária -----	36
Tabela 6: Achados encontrados na primeira EDA em pacientes com atresia biliar-----	38

Artigo 1: Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents

Table 1: Description of 17 children and adolescents with cirrhosis who underwent propranolol prophylaxis.-----	66
Table 2: Description of 13 children and adolescents with cirrhosis who underwent endoscopic prophylaxis.-----	67
Table 3: Summary of primary prophylaxis.-----	67
Table 4: Literature review of primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic children using β -blocker or endoscopic variceal ligation (EVL).-----	68

Artigo 2: Fatores endoscópicos e laboratoriais associados ao episódio de hemorragia digestiva alta secundária a ruptura de varizes de esôfago em pacientes cirróticos na criança e adolescente.

Tabela 1: Comparação entre fatores clínicos, endoscópicos e laboratoriais relacionados ao episódio de hda em pacientes cirróticos: grupo hda x grupo não hda. N= 103 -----**79**

Tabela 2: Fatores relacionados ao episódio de HDA com $p < 0,20$: análise por regressão logística multivariada -----**81**

Tabela 3: Regressão logística multivariada, modelo final. Fatores associados ao primeiro episódio de HDA -----**81**

Tabela 4: Comparação de fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos relacionados ao episódio de hda em 34 pacientes com diagnóstico de atresia biliar: grupo hda x grupo não hda.-----**82**

Tabela 5: Comparação de fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos relacionados ao episódio de hda em 33 pacientes com diagnóstico de hepatite autoimune: grupo hda x grupo não hda.-----**83**

Artigo 3: Profilaxia secundária endoscópica em crianças e adolescentes com varizes de esôfago

Tabela 1: Características dos pacientes no início do tratamento: cirróticos x não cirróticos-----**98**

Tabela 2: Profilaxia secundária: comparação entre cirróticos e não cirróticos, n=85-----**100**

Tabela 3: Resultados da profilaxia secundária de acordo com a etiologia da hp, n=85.-----**101**

Tabela 4: Comparação entre ligadura elástica e escleroterapia-----**102**

SUMÁRIO

ABORDAGEM DA HIPERTENSÃO PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
Referências bibliograficas	15
REVISÃO DA LITERATURA.....	17
Hipertensão Porta – conceito	17
Causas e classificação da hipertensão porta na faixa etária	
pediátrica.....	17
Diagnóstico da hipertensão porta na faixa etária pediátrica	18
Classificação das varizes esofageanas, gástricas e da	
gastropatia da hipertensão porta	20
História natural das varizes de esôfago	22
Métodos não invasivos de predição de varizes esofageanas	24
Recomendações atuais de triagem endoscópica	27
Métodos não invasivos preditores de progressão de varizes	
esofagenanas	28
Recomendações atuais para profilaxia primária.....	29
Fatores preditivos para ruptura de varizes esofageanas	30
Recomendações atuais para profilaxia secundária	39
Uso do propranolol na profilaxia primária e secundária	40
Referências bibliográficas	43

OBJETIVOS	53
MÉTODOS.....	53
Desenho do estudo.....	53
Crterios de incluso de pacientes.....	54
Avaliao clnica, laboratorial e endoscópica	54
Protocolo utilizado para pesquisa e acompanhamento dos	
pacientes com hipertensáo porta.....	56
Análise estatística	58
Aspectos éticos	60
ARTIGO 1	
Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band	
ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents.....	61
Introduction.....	63
Objective	64
Methods	64
Results	65
Discussion.....	67
References	71
ARTIGO 2	
Avaliao de fatores clnicos, laboratoriais e endoscópicos associados a	
hemorragia digestiva alta secundária a ruptura de varizes de esôfago em	
crianças e adolescentes cirróticos.....	73
Introdução	75
Pacientes e métodos	75

Participantes.....	76
Protocolo	76
Análise estatística e aspectos éticos	77
Resultados	78
Discussão	84
Conclusão	86
Referencias Bibliográficas	88
ARTIGO 3	
Profilaxia secundária endoscópica em crianças e adolescentes com varizes de esôfago	91
Introdução	93
Pacientes e Métodos	94
Resultados	97
Discussão	103
Conclusão	106
Referencias Bibliográficas	106
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	109
APÊNDICES E ANEXOS	110

ABORDAGEM DA HIPERTENSÃO PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O sangramento de varizes esofágicas é a maior causa de morbimortalidade entre crianças e adultos com doença hepática crônica¹.

A maioria dos dados sobre a história natural das varizes esofágicas decorrentes de hipertensão porta (HP) é proveniente de estudos em adultos, e são extrapolados para a prática pediátrica. As diferenças fisiológicas entre crianças e adultos podem dificultar a generalização de conclusões de estudos realizados em adultos para a série pediátrica. Enquanto entre os adultos a hipertensão porta é causada basicamente pela cirrose, nas crianças parcela considerável dos casos é representada pela obstrução extra-hepática da veia porta (OEHP), e em menor proporção a fibrose hepática congênita (FHC - causa pré-sinusoidal de hipertensão porta), ambos com a função hepatocelular preservada. Ao contrário de adultos, em crianças as complicações cardíacas e pulmonares relacionadas com a cirrose estão ausentes, devendo ainda ser considerado que a resposta hemodinâmica ao sangramento ou aos fármacos também pode ser diferenciada entre as faixas etárias²⁻⁶.

No entanto, se entre os adultos existe a preocupação com a realização de exames desnecessários, na faixa etária pediátrica essa preocupação é ainda mais importante, pelo fato da endoscopia digestiva alta (EDA) ter que ser realizada, em grande parte dos casos, sob anestesia geral. Várias questões importantes têm sido levantadas na prática diária com os pacientes pediátricos durante a rotina de atendimento ambulatorial. A triagem endoscópica para instituição da profilaxia primária é útil em crianças e adolescentes? O intervalo de 2 anos para pacientes sem varizes e um ano para pacientes com varizes de pequeno calibre é adequado para a faixa etária pediátrica? As recomendações atuais sobre profilaxia secundária são adequadas para o perfil de pacientes acompanhados no ambulatório? Quais fatores de risco estão associados aos episódios de hemorragia digestiva alta (HDA)^{3,7,8}? A escassez de dados na faixa etária pediátrica foi fator importante para a pesquisa na área. Assim a decisão de realizar este trabalho visou uma tentativa de conhecer melhor a história da hipertensão porta em crianças e adolescentes. Além disso, a escassez de estudos em crianças justificou uma análise longitudinal detalhada dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Hepatologia da Faculdade de

Medicina da UFMG e do Instituto Alfa de Gastroenterologia – local onde as endoscopias digestivas são realizadas.

Este trabalho será apresentado no formato que se enquadra nas determinações do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – área de concentração Saúde da Criança e Adolescente, que permitem que as dissertações de mestrado e teses de doutorado sejam apresentadas sob a forma de artigos científicos. Sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

- 1- Revisão da literatura
- 2- Objetivos
- 3- Métodos
- 4- Resultados – artigos
- 5- Considerações finais
- 6- Anexos e apêndices

Referências bibliográficas

- 1- Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:538-45.
- 2- Sokal EM, VanHoorebeeck N, VanObbergh L et al. Upper gastrointestinal tract bleeding in cirrhotic children candidates for liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 326-8.
- 3- Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, Lorenz JM, Squires RH, Superina RA, Thompson AE, Mazariegos GV. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant*. 2012 Aug;16(5):426-37.
- 4- Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24:438-42.
- 5- Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J Hepatol* 2003; 38:361-3.

6- Alvarez F, Bernard O., Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983; 103:696-702.

7- Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, Jacquemin E, Bernard O. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology*. 2013 Oct; 145(4):801-7.

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

REVISÃO DA LITERATURA

Hipertensão Porta – conceito

A síndrome clínica chamada de hipertensão porta (HP) é caracterizada por um aumento da pressão no sistema porta, levando à formação de colaterais que desviam parte do fluxo sanguíneo portal para a circulação sistêmica¹. Considerando-se que a pressão normal no sistema portal varia entre 5 e 10 mmHg, observa-se o surgimento das complicações da hipertensão porta quando esses níveis ultrapassam os 12 mmHg, dados obtidos de estudos em adultos, mas também encontrado em um estudo pediátrico². Os sinais e sintomas encontrados na hipertensão porta são resultados diretos ou indiretos da descompressão venosa através de colaterais portossistêmicas, cuja consequência será o aparecimento de esplenomegalia e hiperesplenismo, varizes esofagogástricas e retais, gastropatia da hipertensão porta, encefalopatia hepática e síndrome hepatopulmonar³

Causas e classificação da hipertensão porta na faixa etária pediátrica

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

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

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

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

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

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

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

Diagnóstico da hipertensão porta na faixa etária pediátrica

O diagnóstico clínico da HP é baseado nos sinais e sintomas como esplenomegalia, hiperesplenismo, circulação colateral, presença de ascite, além dos

dados clínicos apresentados como presença de doença hepática crônica prévia em algumas situações, e hemorragia digestiva alta quando a HP encontra-se avançada.

Alguns métodos não-invasivos descritos em estudos realizados em pacientes adultos podem auxiliar no diagnóstico da HP. A ultra-sonografia com doppler avalia o fluxo e a permeabilidade do sistema porta, assim como a presença de trombos ou transformação cavernomatosa^{4,5}.

A medida do gradiente de pressão venosa hepática é um método invasivo utilizado para o diagnóstico de HP, principalmente em adultos, e basicamente em protocolos de pesquisa³. Através de cateterismo da veia femoral ou jugular interna um cateter-balão é introduzido até os ramos periféricos da veia hepática, onde é possível medir a pressão do vaso ocluído e livre. Esse gradiente em indivíduos normais fica entre 5 e 6 mmHg e indica HP quando acima de 10 mmHg^{6,7,8}. O risco maior de ruptura das varizes é relacionado com valores maiores que 12 mmHg. Poucos estudos pediátricos foram realizados utilizando a técnica de medida do gradiente da pressão venosa hepática. Dados obtidos sugerem que valores maiores de 8 mmHg são encontrados na maioria dos pacientes com sinais clínicos de HP, e são compatíveis com os valores obtidos em estudos realizados em adultos. Um fator interessante observado no estudo de Miraglia e colaboradores é que a presença de colaterais pode diminuir o gradiente de pressão venosa em pacientes com HP secundário à atresia biliar, e se esses valores forem obtidos após as formações dos colaterais, essas medidas são mais fidedignas e maiores². A revisão voltada para a faixa etária pediátrica sobre o último consenso de Baveno faz recomendações sobre manter os valores de referência da medida de gradiente da pressão venosa hepática igual aos valores de adultos, já explicitados acima⁹.

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

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

A elastografia transitória (FibroScan™) é uma técnica relativamente nova não invasiva desenvolvida para avaliar fibrose hepática. Parece que também é uma ferramenta útil para confirmar ou descartar o diagnóstico de HP clinicamente significativa. Ainda assim, é imprecisa em cerca de 50 % dos pacientes com cirrose^{10,11}. Na faixa etária pediátrica poucos são os dados que suportem o seu uso como ferramenta diagnóstica de HP, ainda sendo realizados em centros de pesquisa^{12,13,14}.

Alguns marcadores séricos de fibrose hepática também foram estudados desde a década de 1980 como possíveis marcadores para presença de HP, como a laminina sérica e o ácido hialurônico, mas sem comprovação científica e sem aplicabilidade clínica atualmente^{15,16,17,18}.

Classificação das varizes esofageanas, gástricas e da gastropatia da hipertensão porta

Diversas classificações para varizes esofageanas foram descritas na literatura. A classificação japonesa¹⁹ é a mais difundida e amplamente utilizada nos centros de endoscopia, e utiliza como parâmetros o calibre e forma das varizes, classificando-as em três graus:

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

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

- Sinais de cor avermelhada¹⁹:

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

- Varizes gástricas²⁰:

- Varizes esofagogástricas com extensão na pequena curvatura.
- Varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico.
- Varizes isoladas de fundo gástrico.

- Varizes localizadas no antro gástrico, corpo gástrico ou piloro.

- Gastropatia da hipertensão porta²¹:

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

História natural das varizes de esôfago

Muitos estudos têm sido realizados em adultos sobre a história natural das varizes esofágicas, com objetivo de otimizar o intervalo entre os exames endoscópicos e diminuir os riscos inerentes ao procedimento. De fato, a prevalência de varizes esofágicas é variável, de 24 a 80% nas diferentes séries²². O conhecimento sobre a taxa de desenvolvimento e crescimento de varizes esofágicas tem importantes implicações na indicação dos intervalos entre as endoscopias, cujo objetivo é detectar varizes em risco de sangrar antes do primeiro episódio de HDA, para início do tratamento profilático. Intervalos curtos podem sobrecarregar desnecessariamente as unidades de endoscopia, enquanto intervalos muito longos podem aumentar o risco dos pacientes apresentarem HDA entre os exames.

Merli e colaboradores estudaram 206 pacientes cirróticos adultos, verificaram uma taxa de incidência de novas varizes de cerca de 9% ao ano, e em outras séries essas taxas variando de 5 a 10%^{23,24}. Os fatores preditivos independentes relacionados à progressão de varizes foram cirrose de etiologia alcoólica, Child-Pugh B ou C e a

presença de manchas vermelhas nas varizes da primeira EDA. A taxa de sangramento após 2 anos foi significativamente maior nos pacientes com pequenas varizes na primeira EDA do que nos pacientes sem varizes (12% contra 2%; $p < 0,01$). A presença de manchas vermelhas sobre as varizes foi o único fator prognóstico para sangramento. Em relação à progressão de varizes, as taxas relatadas por outros autores variam grandemente: 45% em três anos por Zoli et al., 70% em dois anos por Calès et al. e 15% em 16 meses por Merkel et al.^{25,26,27}. A grande variabilidade dos resultados decorre das diferenças nas populações estudadas e aos diferentes intervalos de seguimento endoscópicos utilizados nos estudos.

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

Em crianças com cirrose, pelo menos dois terços apresentam varizes^{28,29}. Alvarez e colaboradores relataram pelo menos um episódio de HDA decorrente de ruptura de varizes esofágicas em 62% de 108 pacientes com obstrução extra hepática da veia porta³⁰. O primeiro episódio de sangramento ocorreu mais frequentemente entre um e cinco anos de idade, com tendência a recorrência³⁰.

Miga e colaboradores demonstraram que o risco de sangramento aumenta com o tempo em pacientes com atresia biliar, com 40% dos pacientes tendo apresentado hemorragia digestiva até cinco anos de vida³¹. Em um estudo prospectivo em adolescentes com obstrução extra hepática da veia porta, a probabilidade de sangramento foi de 49% até 16 anos e 76% até a idade de 24 anos. A probabilidade de ressangramento foi maior naqueles pacientes com história de primeiro episódio de hemorragia digestiva antes de 12 anos de idade³². Logo, o risco ao longo prazo de sangramento em crianças parece ser considerável. Quando os exames endoscópicos foram comparados em diferentes períodos, não foi encontrada nenhuma evidência de regressão de varizes com o aumento da idade³³.

A recomendação feita por Molleston é que as crianças com cirrose e hipertensão porta, especialmente com esplenomegalia e plaquetopenia, devem ser monitorizados cuidadosamente pelo alto risco de sangramento³⁴, recomendações ainda vigentes.

Métodos não invasivos de predição de varizes esofageanas

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

Os estudos atuais, a maioria deles realizados em pacientes adultos, objetivam, utilizando parâmetros clínicos, laboratoriais e outros métodos não invasivos a determinação de presença de varizes e o risco de sangramento. Grande parte destes estudos utilizaram pacientes cirróticos, sendo a hepatite C a etiologia mais encontrada³⁵.

Diversos critérios foram criados, principalmente a partir de 2003, quando Giannini verificou a relação contagem de plaquetas ($/\text{mm}^3$)/tamanho do baço (mm) como preditor de presença de varizes de esôfago. O ponto de corte de 909 foi atribuído a 100% de VPN para presença de varizes de esôfago³⁵. A partir deste achado, diversos

outros estudos foram realizados e uma revisão sistemática de 2012, que incluiu oito estudos, concluiu baixa confiabilidade deste método para predição de varizes, principalmente pelo baixo número de estudos realizados e pelo perfil dos pacientes, em sua grande maioria composto por cirróticos e com hepatite C³⁶. Assim, a transferência para a faixa etária pediátrica deste e de outros métodos preditivos de VE não são recomendados sem estudos específicos na área. A fisiopatologia da HP e a adaptação corporal frente a HP são diferentes em crianças e adultos, além da hepatite C não se enquadrar entre as principais etiologias causadoras de HP em crianças^{35,36}.

Além da relação contagem de plaqueta/tamanho do baço, outros parâmetros clínicos e laboratoriais foram avaliados, envolvendo contagem de leucócitos totais e contagem de plaquetas. Foi confirmada a hipótese de presença e desenvolvimento de varizes com a progressão da HP e do hiperesplenismo (esplenomegalia, plaquetopenia e leucopenia)³⁷.

Além dos índices hematológicos e do tamanho de baço, em 2009 foi estudado um critério que envolve contagem de plaquetas e concentração de bilirrubinas, o Risk Score ($14,2 - 7,1 \times \log_{10}[\text{plaquetas (}10^9/\text{L)}] + 4,2 \times \log_{10} [\text{bilirrubina (mg/dL)}]$), com sensibilidade e especificidade encontradas para a presença de varizes de esôfago de 82% e 72% respectivamente, estudos provenientes de séries de adultos³⁸.

Devido às diferenças de fisiopatologia e etiologia da HP entre crianças e adultos, surgiu a necessidade de avaliação destes critérios e a criação de outros específicos para a faixa etária pediátrica. A plaquetopenia (valor de corte encontrado de $130000/\text{mm}^3$) e a esplenomegalia foram identificadas por Fagundes como preditores de presença de varizes em crianças e adolescentes com hipertensão porta³⁹. Gana e seus colaboradores, em 2010 apresentaram modelo matemático com boa acurácia para predição de varizes, *Clinical Prediction Rule –CPR*, com a fórmula $((0,75 \times \text{plaquetas})/(\text{SAZ} + 5)) + 2,5 \times$

albumina, com plaquetas medidas na unidade de $10^9/L$, tamanho do baço (SAZ) de acordo com score Z e albumina em g/dL. Em 2011, um estudo multicêntrico foi realizado para validação do modelo CPR e outros critérios preditores de varizes. A plaquetopenia ($< 115000/mm^3$) e o valor de corte para CPR de 115 foram os valores com melhor acurácia para predizer varizes^{40,41}.

Em 2013, Adami estudou a capacidade dos parâmetros clínicos e laboratoriais já existentes em predizer a presença de VE: contagem de plaquetas; tamanho do baço medido por ultrassonografia (esplenometria); presença de esplenomegalia ao exame físico; relação entre plaquetas e tamanho do baço; CPR; Risk Score; classificação e escore Child-Pugh; escore PELD e MELD e teste APRI: $[AST \text{ (ULN)}] / \text{plaquetas}(10^9/L) \times 100$. A contagem de plaquetas, a relação entre plaquetas e escore z do baço, a CPR e o risk score foram os parâmetros que apresentaram boa predição para a presença de VE. Já a esplenomegalia, o teste APRI, a classificação de Child-Pugh, os escores PELD e MELD não foram variáveis capazes de predizer a presença de VE. Quando avaliados para a possibilidade de determinar a presença de varizes passíveis de tratamento endoscópico, neste caso classificadas como de médio ou grosso calibre, a CPR, o risk score, a relação entre plaquetas e escore z do baço foram capazes de identificar essas varizes de esôfago, enquanto a contagem de plaquetas, a esplenomegalia, os escores PELD e MELD e o teste APRI não conseguiram discriminar varizes de esôfago passíveis de tratamento endoscópico⁴².

Alcantara e colaboradores, também em 2013, estudaram fatores preditores de varizes de esôfago em crianças e adolescentes com Hipertensão Porta, cirrótico e não cirróticos envolvendo 53 pacientes divididos em dois grupos: cirrótico e com obstrução extra hepática da veia porta. A presença de shunt esplenorrenal espontâneo e aumento da espessura do omento ao ultrassom abdominal foram relacionados com presença de VEs

no pacientes cirróticos, enquanto que nos pacientes com OEHVP o espessamento da parede da vesícula biliar e a presença de varizes na vesícula biliar se relacionaram com as VEs⁴³.

Recomendações atuais de triagem endoscópica

Em adultos cirróticos, no momento do diagnóstico, 50% já têm varizes de esôfago na primeira EDA. Devido à alta taxa de mortalidade proveniente dos episódios de hemorragia, o Consenso em Hipertensão Porta, para pacientes adultos cirróticos – Baveno III – definiu como recomendação a triagem endoscópica a todos os cirróticos na época do diagnóstico, orientações mantidas até os dias atuais^{23,44}. Nos pacientes em que as varizes não foram visibilizadas, a EDA deve ser repetida com intervalos de dois a três anos. Nos pacientes com varizes esofágicas de pequeno calibre, a EDA é repetida a cada um ou dois anos^{44,45}. Os pacientes que apresentam varizes de médio e/ou grosso calibre são encaminhados para profilaxia primária²³.

Na faixa etária pediátrica há escassez de estudos que regulamentam a triagem endoscópica. Se entre os adultos existe a preocupação com a realização de exames desnecessários, na faixa etária pediátrica essa preocupação é ainda mais importante, pelo fato da EDA ter que ser realizada, em grande parte dos casos, sob anestesia geral. Fagundes concluiu-se que a EDA deve ser realizada em todos os pacientes na faixa etária pediátrica com OEHVP e FHC, devido à alta prevalência de varizes de esôfago nesses pacientes e, nos cirróticos, ficaria limitada à constatação clínica de esplenomegalia³⁹. Alguns outros estudos foram realizados para avaliação e predição de presença de varizes, com objetivo de subsidiar a indicação da EDA e o início de profilaxia, incluindo os estudos de Gana et al de 2010, Gana et al de 2011, Adami de 2013 e Duche de 2013^{40,41,42}.

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

Métodos não invasivos preditores de progressão de varizes esofageanas

Ao avaliar a progressão das varizes de esôfago em pacientes cirróticos, dados recentes publicados no último consenso de hipertensão porta, Baveno V, estimam uma taxa de progressão de varizes de pequeno calibre para médio e/ou grosso calibre na ordem de 10-15% ao ano, taxas semelhantes aos apresentados por Merli em 2003 e Groszmann em 2005, que sugerem taxas de 7 a 10% ao ano e 30% em 3 anos^{24,46}. Sumeet, em 2013, observou progressão mais rápida de varizes de fino para médio ou grosso calibre em pacientes com Child-Pugh B e C, presença de manchas vermelhas e em pacientes com cirrose alcoólica⁴⁷.

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

surgimento de novas varizes foram queda nos níveis de albumina e aumento de concentração sérica de ácido hialurônico⁴⁸.

Quando avaliado a progressão das varizes, 35% dos pacientes (74 pacientes) apresentaram progressão das varizes: 46 no 2º ano e 23 no 4º ano de acompanhamento. A análise univariada demonstrou aumento basal da razão AST/ALT, de bilirrubinas totais, da concentração de ácido hialurônico e diminuição dos valores de plaqueta e albumina como fatores relacionados à progressão das varizes. Na análise multivariada, os níveis de AST/ALT e a plaquetopenia foram os fatores associados à progressão das varizes. A queda das plaquetas em $50000/\text{mm}^3$ foi associada com aumento do risco de evolução das varizes em 88%⁴⁸.

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

Recomendações atuais para profilaxia primária

O sangramento de varizes esofágicas é a maior causa de morbimortalidade entre crianças e adultos com doença hepática crônica. Nestes pacientes, o risco de desenvolver varizes varia de 5 a 20% em dois anos. Com seguimento ao longo prazo, 20 a 50% dos adultos com varizes irão apresentar hemorragia digestiva alta. Após o primeiro episódio de sangramento, o risco de recorrência chega a 70%³⁴. Por estes motivos acima citados, esta indicada a profilaxia endoscópica, visando redução dos episódios de HDA. A presença de varizes de médio e grosso calibres são as que apresentam maiores probabilidades de ruptura^{23,34}.

No último consenso sobre manejo da hipertensão porta, Baveno V, definiu-se que os pacientes adultos cirróticos com varizes esofágicas de pequeno, médio ou grosso calibre, sem história anterior de hemorragia, devem ser tratados profilaticamente com beta-bloqueadores não-seletivos ou ligadura elástica via endoscópica (LEVE)²³. Já a discussão realizada sobre o último consenso de Baveno voltado para crianças e adolescentes também faz recomendações quanto à profilaxia primária para varizes esofageanas. Os pacientes cirróticos com varizes de médio e grosso calibre devem ser encaminhados para a profilaxia primária, com recomendação da terapia endoscópica e com predileção pela ligadura elástica. O início de profilaxia primária em pacientes com varizes de pequeno calibre é recomendado apenas em situações especiais, como a presença de manchas avermelhadas sobre as varizes, e a presença de dificuldade de atendimento médico em casos de HDA devido à distância entre o local de moradia dos pacientes e os hospitais ou centros médicos que suportem o atendimento de casos de HDA⁹. Para os pacientes com diagnóstico de obstrução extra hepática da veia porta, a primeira opção terapêutica indicada é a realização de shunts cirúrgicos, especialmente o Meso-Rex, com a recomendação de ser realizado em centros com experiência em shunts cirúrgicos. A profilaxia endoscópica nestes casos é recomendada apenas quando os procedimentos cirúrgicos não forem possíveis de serem realizados⁹. O papel dos beta-bloqueadores na profilaxia primária, assim como da ligadura elástica ainda carece de estudos^{9,49}.

Fatores preditivos para ruptura de varizes esofageanas

Além dos fatores preditivos para a presença de varizes de esôfago, bastante estudado em adultos e em menor proporção em crianças e adolescentes, outro aspecto de importância semelhante é a avaliação de fatores preditivos para sangramento de varizes

de esôfago, visando indicar profilaxia precoce contra possível e iminente sangramento decorrente de ruptura de VEs.

Os primeiros fatores de risco para sangramento de varizes de esôfago foram descritos e consolidados na literatura em estudos com adultos cirróticos, e englobam a presença de notas CHILD-PUGH acima de 7, ou seja, classificados como B ou C, o tamanho das varizes, de médio ou grosso calibres, presença de ascite e o aumento do gradiente de pressão no sistema porta para valores $>12\text{mmHg}$, dados apresentados em 1988 e confirmados em 2003 por Meckel e diversos outros autores (tabela 2)^{50,51}. A partir destes achados, outros fatores foram observados, como a presença de cirrose alcoólica e a presença de pontos avermelhados sobre as varizes, este fator considerado independente para a ruptura de VEs^{5,23,24,47,52}.

O calibre das varizes foi avaliado por Bosch et al em 2008 como preditor de HDA. Foi observada uma taxa de sangramento secundário à ruptura de varizes englobando os calibres fino, médio e grosso, em um mesmo grupo, na ordem de 4% ao ano, enquanto que, ao analisar isoladamente o grupo de maior risco já identificado na literatura, ou seja, as varizes de médio e grosso calibre, esta taxa de sangramento aumentou para 15% ao ano, confirmando a hipótese de maior probabilidade de sangramento nas varizes de médio ou grosso calibre⁵². Os diversos achados observados como fatores preditivos de hemorragia digestiva alta em adultos cirróticos estão listados na tabela 2.

TABELA 2 – FATORES DE RISCO EM ADULTOS CIRRÓTICOS RELATADOS POR DIVERSOS AUTORES PARA HDA POR RUPTURA DE VES^{23,24,51,52,53,54}

ANO	AUTOR	FATORES DE RISCO PARA SANGRAMENTO
2000	Meckel et al	Child Pugh B ou C Ascite VEs médio ou grosso calibre Medida de gradiente de pressão portal >12 mmHg
2003	Merli et al	Manchas avermelhadas Cirrose alcoólica Child-Pugh B ou C
2008	Bosch et al	Manchas avermelhadas Child-Pugh B ou C VEs médio ou grosso calibre Medida de gradiente de pressão portal >12 mmHg
2010	de Francis	Manchas avermelhadas Child-Pugh B ou C VEs médio ou grosso calibre
2013	Sumeet et al	Child-Pugh B ou C VEs médio ou grosso calibre Manchas avermelhadas
2013	Berzigotti et al	Child-Pugh B ou C VEs médio ou grosso calibre Manchas avermelhadas Medida de gradiente de pressão portal >12 mmHg
2013	Yoschida et al	Manchas avermelhadas VEs médio ou grosso calibre Constipação e tosse severa pode precipitar ruptura de VEs

Em 2013, Yoschida e colaboradores apresentaram, além dos clássicos fatores de risco para ruptura de VEs, o calibre das varizes (médio ou grosso calibre) e a observação de pontos vermelhos sobre as varizes existentes à EDA, a presença de constipação intestinal, vômitos e tosse importante como fatores de risco para precipitar a ruptura de varizes. O uso de antiácidos ou de inibidores de bomba de prótons, segundo este grupo japonês, não está associado com risco de ruptura de VEs⁵⁴.

Estudos pediátricos relacionados aos fatores de risco para HDA são escassos, principalmente quando utilizados métodos não invasivos preditores de ruptura de VEs^{55,56,57,58}.

Duché et al avaliaram os riscos e fatores associados aos episódios de HDA em 139 pacientes com diagnóstico de Atresia Biliar. A EDA foi indicada em 125 pacientes onde foi observado sinais de HP, com uma mediana de idade de 13 meses, sendo nesses pacientes avaliado os dados clínicos, laboratoriais e os fatores de risco de sangramento. Foram separados em dois grupos, um em que a EDA foi realizada antes dos 2 anos de idade e outro após 2 anos de idade (tabela 3). Foi observado que a presença de manchas vermelhas e de gastropatia da HP estão associado a valores elevados de bilirrubina sérica ($>20\mu\text{mol/L}$)⁵⁵.

TABELA 3 – ACHADOS ENDOSCÓPICOS NA PRIMEIRA EDA: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS < 2 ANOS E > 2 ANOS⁵⁵

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

A progressão de calibre das varizes foi avaliada em 64 crianças que realizaram duas ou mais EDAs, sendo que 37% apresentaram progressão de varizes, 28% sem progressão e 14% apresentaram regressão do calibre das varizes (tabela 4)⁵⁵.

TABELA 4: PROGRESSÃO DE VARIZES⁵⁵

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

Estudando todo o grupo que realizou pelo menos uma EDA (125 pacientes), a presença de varizes de grosso calibre foi observada em 17 pacientes, com média de idade de 3,9 anos, de médio calibre em 28 pacientes e média de idade de 4,3 anos, de fino calibre em 48 pacientes e média de idade de 2,3 anos e ausência de varizes em 32 pacientes, com média de idade de 5 anos⁵⁵.

Ao avaliar o primeiro episódio de HDA, foi encontrada uma mediana idade de ocorrência de 17 meses, sendo mais precoce nos pacientes que não apresentaram fluxo biliar após a cirurgia de Kasai. Os fatores de risco encontrados para episódios de HDA foram a presença de VEs de grosso calibre, manchas vermelhas e VGs com projeção para o cárdia^{55,56}.

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

são maiores nos pacientes com Atresia Biliar (20% x 3%), e o primeiro episódio de HDA tende a ocorrer mais precocemente⁵⁵.

Este mesmo grupo francês publicou em 2013 novo estudo com pacientes com diagnóstico de Atresia Biliar, com objetivo de avaliar a eficácia das profilaxias, primária e secundária, em evitar a HDA nos pacientes com varizes classificadas como de alto risco para sangramento: VEs de grosso calibre, médio calibre associado a manchas vermelhas e VGs com projeção para o cárdia. Foram selecionadas 66 crianças que foram divididas em dois grupos: um grupo em que os pacientes já haviam apresentado um primeiro episódio de HDA - grupo profilaxia secundária, e outro grupo em que os selecionados nunca apresentaram HDA – grupo profilaxia primária⁵⁷.

No grupo profilaxia primária, com 36 crianças, a mediana de realização da primeira EDA foi de 15 meses. Nesta primeira EDA foram observadas varizes de médio calibre em 14 pacientes (39%), e de grosso calibre em 22 pacientes (61%). Não foram encontradas varizes de fino calibre. O número de varizes de esôfago presentes na primeira endoscopia, assim como a presença de manchas vermelhas, gastropatia da HP e varizes gástricas encontram-se listadas na tabela 5. Foi necessário, para erradicação das varizes de esôfago, uma média de 4,2 sessões de EDA, com escleroterapia e ligadura elástica realizada. Das 36 crianças deste grupo, apenas 4 apresentaram sangramento, sendo 2 deles entre as primeiras 3 sessões de EDAs, e os outros 2 pacientes o evento de hemorragia não foi relacionado às varizes de esôfago. A erradicação das varizes foi alcançada em 27 dos 36 pacientes, e nenhum destes apresentou HDA após período mediano de 28 meses (1-128 meses). As outras 9 crianças foram submetidas ao transplante hepático antes da erradicação das varizes de esôfago. Além disso, foi observado retorno de varizes em 37% e de sobrevida de 97% em três anos neste grupo de pacientes⁵⁷.

Já no grupo profilaxia secundária, com 30 pacientes, a mediana de idade da realização da primeira EDA foi de 14 meses, e encontrado varizes de médio calibre em 14 pacientes (47%), e de grosso calibre em 16 pacientes (53%). O número de varizes de esôfago presentes na primeira endoscopia, assim como a presença de manchas vermelhas, gastropatia da HP e varizes gástricas encontram-se listadas na tabela 5. A média de sessões de EDA necessária para erradicar as varizes foi de 4,6 sessões. Deste grupo, em 22 pacientes as varizes de esôfago foram erradicadas e, num acompanhamento médio de 37 meses, houve percentual de 45% de reaparecimento de varizes e apenas 2 pacientes (10%) apresentaram novo sangramento⁵⁷.

Este estudo concluiu que tanto a profilaxia primária quanto a secundária diminuem a chance de HDA nos pacientes com atresia biliar⁵⁷.

TABELA 5: ACHADOS ENDOSCÓPICOS NA PRIMEIRA EDA NOS GRUPOS PROFILAXIA PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA⁵⁷

ACHADOS	Grupo profilaxia primária	Grupo profilaxia secundária
	N (%)	
Número de varizes (%)		
1	6 (17%)	6 (20%)
2	14 (39%)	15 (50%)
3	15 (42%)	7 (23%)
4	1 (2%)	2 (7%)
Calibre das varizes de esôfago		
Fino calibre	0	0
Médio calibre	14 (39%)	14 (47%)
Grosso calibre	22 (61%)	16 (53%)
Manchas vermelhas	34 (94%)	27 (90%)
Varizes gástricas com projeção para o cárdia	29 (80%)	25 (83%)
Gastropatia da HP	27 (75%)	19 (63%)

Em outro estudo, Kang e colaboradores, em 2013, também recomendam a LEVE como método de escolha para profilaxia secundária em pacientes pediátricos. Eles demonstraram em seu estudo um benefício em evitar ressangramento por varizes de esôfago ao longo prazo. Avaliaram 37 pacientes que foram divididos em dois grupos, um grupo incluindo doenças hepáticas (n=19), com a Atresia Biliar a condição mais frequentemente encontrada e no outro grupo doenças extrahepáticas (n=18), com a OEHPV como entidade mais prevalente. Em ambos os grupos a LEVE foi extremamente eficaz em evitar novos episódios de HDA, com apenas 4 pacientes apresentando novo episódio de HDA após a erradicação das varizes, no total do grupos⁵⁹.

Já Wanty, em 2013, avaliou 83 pacientes com diagnóstico de Atresia Biliar, destes 78% submetidos à portoenterostomia ao diagnóstico da atresia biliar e com 80% de drenagem biliar não efetiva durante acompanhamento. Dos pacientes avaliados, 80 pacientes realizaram pelo menos uma EDA, com mediana de idade de 8 meses (2-62 meses) da realização da primeira EDA. Dez destes 80 pacientes realizaram a primeira EDA devido à presença de hemorragia digestiva alta. Foi observada na primeira EDA a presença de varizes de esôfago em 73 pacientes. A tabela 6 resume os achados encontrados na primeira EDA, separando em dois grupos: grupo que nunca apresentou sangramento (grupo pesquisa de varizes) e o grupo em que a EDA foi indicada pela presença de HDA (grupo hemorragia). Inclui, além da caracterização das varizes de esôfago, os outros sinais sugestivos de HP severa e com maior risco para HDA: manchas vermelhas, varizes gástricas, varizes de esôfago com projeção para o cárdia e a gastropatia da HP. Durante seguimento, 17 pacientes (20%) apresentaram episódio de HDA em algum momento, com mediana de idade de 9,5 meses (6-50 meses). Além dos achados endoscópicos, outros diversos fatores foram avaliados, e após análise univariada e multivariada, dentre os 23 parâmetros testados, a presença de varizes de grosso calibre,

manchas vermelhas e valores de fibrinogênio < 150mg/dL foram consideradas como fatores de risco para HDA⁵⁸.

TABELA 6: ACHADOS ENCONTRADOS NA PRIMEIRA EDA EM PACIENTES COM ATRESIA BILIAR⁵⁸

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

Como fatores preditivos para ressangramento por varizes de esôfago, poucos estudos também são encontrados na literatura, sendo realizados em pacientes adultos.

Hunter e Hamdy, em 2013, em estudo com 90 pacientes cirróticos, com objeto de determinar o risco de ressangramento dentro de 5 dias e mortalidade dentro de seis semanas após episódio de HDA, concluíram que MELD > 18, sangramento ativo

observado na EDA e manchas brancas na varizes (*White nipple sign*) aumentaram o risco de ressangramento e mortalidade após o episódio de HDA⁶⁰.

Um estudo multicêntrico inglês recente de 2014 envolvendo pacientes cirróticos, maioria por causa etílica (90,6%), comparou eficácia do Carvedilol comparada a Ligadura elástica endoscópica como método para evitar ressangramento de VEs. Grupo total foi compreendido por 64 pacientes, com 33 usando Carvedilol. Não foi demonstrado benefício do uso do Carvedilol sobre LEVE como método para evitar ressangramento pelas varizes de esôfago⁶¹.

Recomendações atuais para profilaxia secundária

Sabe-se que após o primeiro episódio de HDA, o risco de recorrência chega a 70% em pacientes adultos e cirróticos³⁴. Não há dados conclusivos em pediatria, mas estudos mostram taxas de recorrência de até 40%⁶². Diante deste cenário, a profilaxia secundária está bem estabelecida em adultos, com indicação do uso de beta-bloqueador não seletivo associado ao tratamento endoscópico, o que deve ser encorajado tanto nos pacientes que já faziam seu uso como profilaxia primária, quanto em pacientes que nunca o utilizaram, desde que não seja identificada nenhuma contraindicação^{5,23}. Já com relação à faixa etária pediátrica, a revisão do último consenso de hipertensão porta, Baveno V, por especialistas pediátricos, recomendam a utilização de métodos endoscópicos, especialmente a ligadura elástica via endoscópica como forma de erradicação das varizes de esôfago, e relatam que não há dados suficientes na literatura que suportem o uso de beta-bloqueadores como profilaxia secundária na faixa etária pediátrica⁹.

Uso do propranolol na profilaxia primária e secundária

Os betabloqueadores não seletivos reduzem o gradiente de pressão venosa hepática, diminuindo o débito cardíaco e induzindo vasoconstrição esplâncnica, e consequentemente reduzindo a pressão intravasal nas varizes de esôfago, tendo com objetivo final evitar sangramento pela ruptura das varizes. A eficácia destes agentes na prevenção de hemorragia digestiva alta por rupturas de varizes e sua recorrência é estabelecida, e é comparável à da ligadura endoscópica das varizes em estudos e protocolos de adultos^{63,64}. Os betabloqueadores são usados rotineiramente em adultos para a profilaxia primária e profilaxia secundária, mas eles não têm nenhum papel no controle dos episódios agudos de rupturas de varizes^{65,23}.

Os dados sobre o uso de betabloqueadores para o tratamento de crianças com hipertensão porta são escassos, resultante principalmente de série de casos com número limitado de pacientes. A dose para criança descrita na literatura é de 1 a 5 mg/kg/dia, fracionada em duas a três vezes ao dia, visando a redução de 25% da FC em repouso^{66,67}.

Em alguns estudos, incluindo o de Shashidhar et al, com *n* de 17 crianças, o de Ozsoylu et al, com 45 crianças cirróticas e Erkan et al com 13 crianças, foram analisados o efeito do propranolol na profilaxia primária para ruptura de varizes de esôfago, com a dose da medicação ajustada para reduzir o ritmo cardíaco em 25% da linha de base dos pacientes. Durante um período de acompanhamento de 3-5,5 anos 15-24% dos pacientes apresentaram um primeiro episódio de HDA. A incidência anual de HDA nesses estudos foi semelhante à incidência relatada em crianças que não receberam profilaxia^{68,69,70}. Entretanto, Samanta et al, em estudo envolvendo 62 crianças com HP, 21 com HP pré-sinusoidal, os pacientes foram randomizados e receberam carvedilol ou propranolol como profilaxia primária. Apenas 3 crianças (4,8%) tiveram HDA ao longo de um período de acompanhamento de 2 anos⁴⁹.

Os estudos envolvendo uso do propranolol na profilaxia secundária também são escassos. Em 1999, Shashidhar et al publicaram o primeiro estudo prospectivo avaliando o uso de propranolol em crianças com HP⁶⁶. Eles avaliaram 21 crianças usando propranolol, sem terapia endoscópica associada. Destas, quatro já haviam apresentado HDA prévia (2 por varizes esofágicas, um por gastropatia da HP e outro por sangramento periostomia). Um paciente (25%) ressangrou em três anos de

acompanhamento. Efeitos colaterais leves (urticária, tonteira, bradicardia, hipotensão e depressão) ocorreram em sete dos 21 pacientes (33,3%) e não levaram à suspensão da medicação.

Ozsoylu et al, descreveram 15 pacientes pediátricos com HP secundária à cirrose usando propranolol como profilaxia secundária⁶⁹. Todos usaram o propranolol sem associação de terapia endoscópica. A taxa de ressangramento foi de 53,3%, em um tempo médio de seguimento de 5,5 anos. Quando os autores avaliaram a profilaxia secundária de acordo com o Child Pugh, a taxa de ressangramento foi de 20% nos pacientes com Child A e de 70% nos pacientes com Child B e C. Eles concluíram que o propranolol só é efetivo na profilaxia secundária em pacientes com cirrose compensada (Child A).

Ao estudar a evolução de crianças com OEHPV, Gürakan et al citam o uso de propranolol como profilaxia secundária em 6 pacientes⁷¹. Eles observaram que foi preciso associar outro método em todos os casos para evitar ressangramento. Porém, esse estudo não informa taxa de ressangramento nem tempo de seguimento dessas crianças.

Em 2013, dos Santos *et al* realizaram estudo comparando a eficácia da profilaxia secundária endoscópica isolada e em associação com o propranolol. Os pacientes foram divididos em dois grupos, primeiro grupo com 25 pacientes realizando a combinação da profilaxia endoscópica com o uso do propranolol, e um segundo grupo com 18 pacientes recebendo profilaxia endoscópica isolada. Nos dois grupos as varizes de esôfago foram erradicadas e não houve diferenças estatisticamente significativas em qualquer uma das variáveis estudadas ao se comparar a profilaxia endoscópica em associação com propranolol e endoscópica isolada. Apresentaram a conclusão de que a profilaxia secundária endoscópica é um método efetivo para erradicar varizes de esôfago e que o uso de propranolol não modificou os resultados da profilaxia endoscópica⁷².

Os beta-bloqueadores são geralmente bem tolerados por adultos e crianças⁷³. Os efeitos adversos incluem bradicardia, hipotensão, broncoespasmo e hipoglicemia. Em episódios agudos de HDA o propranolol pode inibir o efeito da taquicardia, que é uma medida adaptativa em resposta à perda volêmica, principalmente em crianças, e assim dificultar a avaliação clínica de um possível quadro de choque hipovolêmico. Ainda há relutância em indicar o uso de beta-bloqueador como profilaxia primária ou secundária

em crianças, visto que sua eficácia ainda não foi comprovada e pela presença de efeitos colaterais^{74,75,76}.

Segundo a discussão realizada sobre o último consenso de Baveno V voltado para crianças e adolescentes, o uso do propranolol como profilaxia primária ou secundária, tanto em pacientes cirróticos como em não cirróticos, ainda não está indicado. Deve ser evitado o uso das drogas enquanto estudos mais consistentes ainda não demonstrarem evidências de doses, eficácia e segurança. O uso do propranolol fica, então, restrito aos centros de pesquisa. Recomenda ainda que mais estudos são necessários para elucidar o papel dos betabloqueadores na hipertensão porta na faixa etária pediátrica⁹.

Referências bibliográficas

- 1- Pinto RB, Vieira SMG, Silveira TR. Hipertensão porta. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria - Diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro. MEDSI 2003:683-702.
- 2- Miraglia R, Luca A, Maruzzelli L, et al. Measurement of hepatic vein pressure gradient in children with chronic liver diseases. *J Hepatol* 2010; 53: 624–629.
- 3- Schneider BL. Portal hypertension. In: Suchy FJ, Sokal RJ, Balistreri WF editores. *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:130-51.
- 4- De Giacomo C, Tomasi G, Gatti C, et al. Ultrasonographic prediction of the presence and severity of esophageal varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:431-435.
- 5- Patriquin H, Tessier G, Grignon A, et al. Lesser omental thickness in normal children: baseline for detection of portal hypertension. *A J R* 1985;145:693-696.
- 6- Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76
- 7- Shahi HM, Sarin SK. Prevention of first variceal bleeding: an appraisal of current therapies. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2348-58.
- 8- Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003;38:S54-S68
- 9- Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, Lorenz JM, Squires RH, Superina RA, Thompson AE, Mazariegos GV. Portal

- hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant*. 2012 Aug;16(5):426-37
- 10- Ashkenazi E, Kovalev Y, Zuckerman E. Evaluation and treatment of esophageal varices in the cirrhotic patient. *Isr Med Assoc J*. 2013 Feb;15(2):109-15.
 - 11- Vizutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-7.
 - 12- Goldschmidt I, Brauch C, Poynard T, Baumann U. Spleen Stiffness Measurement by Transient Elastography to Diagnose Portal Hypertension in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 197–203.
 - 13- Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, et al. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr* 2012;171:353–60.
 - 14- Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, et al. Application and limitations of transient liver elastography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:109–13.
 - 15- Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis - a histological classification of the severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2006; 44(1): 111–117.
 - 16- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2005;115(2):209–218.

- 17- Mal F, Hartmann DJ, Trinchet JC, Lacombe F, Ville G, Beaungrand M. Serum laminin and portal pressure in alcoholic cirrhosis. A study in 39 patients. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 1988;12 (11): 841–844.
- 18- Gressner AM, Tittor W, Negwer A, Pick-Kober KH. Serum concentrations of laminin and aminoterminal propeptide of type III procollagen in relation to the portal venous pressure of fibrotic liver diseases. *Clinica Chimica Acta* 1986; 161(3): 249–258.
- 19- Tajiri, T., et al., General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc*, 2010. 22(1): p. 1-9.
- 20- Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification and management. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1244-9.
- 21- Spina GP et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September, 1992. *Journal of Hepatology*, 1994; 21:461-7.
- 22- Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J Hepatol* 2003; 38:361-3
- 23- de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010 Oct;53(4):762-8.
- 24- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, de Santis A, Merckel C et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38:266-72

- 25- Zoli M, Merckel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A et al. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:503-8
- 26- Calès P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, et al, Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 31:1298-1302
- 27- Merckel C, Angeli P, Marin R, Zanella P, Felders M, Bernardinello E, et al. Beta-blockers in the prevention of aggravation of esophageal varices in patients with cirrhosis and small esophageal varices: interim analysis of a controlled clinical trial. *Hepatology* 1998; 28:453
- 28- Sokal EM, VanHoorebeeck N, VanObbergh L et al. Upper gastrointestinal tract bleeding in cirrhotic children candidates for liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 326-8.
- 29- Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24:438-42.
- 30- Alvarez F, Bernard O., Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983; 103:696-702
- 31- Miga D, Sokol RJ, MacKenzie T, et al. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr* 2001; 139: 291-6.

- 32- Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2000; 136:805-8.
- 33- Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, Lauronen J, Jalanko H, Rintala R, Pakarinen MP. Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May 18.
- 34- Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:538-45.
- 35- Giannini E, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: Proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200-5.
- 36- Chawla S, Katz A, Attar B, Gupta A, Sandhu DS, Agarwal R. Platelet count/spleen diameter ratio to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24:431-436.
- 37- Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: 689-695.

- 38- Park SH, Park TE, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, Kim DJ. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24: 1289-1293.
- 39- Fagundes EDT. Fatores preditivos clínicos e laboratoriais de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta. [Tese de doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. Curso de Medicina, 2006.
- 40- Gana JC, Turner D, Roberts EA, Ling SC. Derivation of a Clinical Prediction Rule for the Noninvasive Diagnosis of Varices in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 188-193.
- 41- Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, Yap J, Morinville V, Brill H, Ling SC. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology* 2011; 141: 2009-2016.
- 42- Adami, M.R., et al., Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol*, 2013. 19(13): p. 2053-9.
- 43- Alcantara RV, et al. Ultrasonographic Predictors of Esophageal Varices. *JPGN* 2013;57:700-703.
- 44- Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33:846-52.

- 45- Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34: 119-128.
- 46- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2254–61.
- 47- Asrani SK, Kamath PS. Natural History of Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013; 15:308-13.
- 48- Fontana RJ, Sanyal AJ, Ghany MG, Lee WM, Reid AE, Naishadham D, Everson GT, Kahn JA, Di Bisceglie AM, Szabo G, Morgan TR, Everhart JE. Factors that determine the development and progression of gastroesophageal varices inpatients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(7):2321-31, 2331.
- 49- Samanta T, Purkait R, Sarkar M, Misra A, Ganguly S. Effectiveness of beta blockers in primary prophylaxis of variceal bleeding in children with portal hypertension. *Trop Gastroenterol.* 2011 Oct-Dec;32(4):299-303.
- 50- Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med.* 1988;319(15):983-9
- 51- Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, Sacerdoti D, Bolondi L, Gatta A. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol.* 2000 Oct;95(10):2915-20.

- 52- Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S68-92.
- 53- Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb;7(2):141-55.
- 54- Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, Mizuguchi Y, Shimizu T, Ueda J, Uchida E. Risk factors for bleeding esophagogastric varices. *J Nippon Med Sch.* 2013;80(4):252-9.
- 55- Duché M, Ducot B, Tournay E, Fabre M, Cohen J, Jacquemin E, Bernard O. Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology.* 2010 Dec;139(6):1952-60
- 56- Duché M, Habès D, Roulleau P, Haas V, Jacquemin E, Bernard O. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc.* 2008 Apr;67(4):732-7.
- 57- Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, Jacquemin E, Bernard O. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology.* 2013 Oct; 145(4):801-7.
- 58- Wanty C, Helleputte T, Smets F, Sokal EM, Stephenne X. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 May;56(5):537-43.

- 59- Kang KS, Yang HY, Ko JS, Seo JK. Long-term Outcomes of Endoscopic Variceal Ligation to Prevent rebleeding. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1657-1660.
- 60- Hunter SS, Hamdy S. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage. *Arab Journal of Gastroenterology*,2013;14:63–67
- 61- Stanley AJ, et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. *Journal of Hepatology* 2014;61:1014-1019
- 62- Itha S, Yachha SK. Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:196-200
- 63- Sarin SK, Gupta N, Jha SK, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding inpatients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010;139:1238-1245.
- 64- Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, et al. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2842-2848.
- 65- Villanueva C, Balanzo J. Variceal bleeding : pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs* 2008;68:2303-2324.
- 66- Shashidar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:12-7.
- 67- Sökücü S, Süoğlu OD, Elkabes B, Saner G. Long-term outcome after sclerotherapy with or without a betablocker for variceal bleeding in children. *Pediatr Int* 2003; 45: 388 – 94.
- 68- Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:12-17.

- 69- Ozsoylu S, Kocak N, Demir H, et al. Propranolol for primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in children with cirrhosis. *Turk J Pediatr* 2000;42:31-33.
- 70- Erkan T, Cullu F, Kutlu T, et al. Management of portal hypertension in children: a retrospective study with long-term follow-up. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;66:213-217.
- 71- Gürakan F, Eren M, Koçak N, Yuce A, Ozen H, Temizel IN, *et al.* Extrahepatic portal vein thrombosis in children: etiology and long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38:368-72.
- 72- dos Santos JM, Ferreira AR, Fagundes ED, Ferreira AP, Ferreira LS, et al. Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):93-88.
- 73- Visscher H, Amstutz U, Sistonen J, et al. Pharmacogenomics of cardiovascular drugs and adverse effects in pediatrics. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;58:228-239.
- 74- Ling SC. Should children with esophageal varices receive beta-blockers for the primary prevention of variceal hemorrhage? *Can J Gastroenterol* 2005;19:661-666.
- 75- Ling SC, Walters T, McKiernan PJ, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:254-261.
- 76- Giouleme O, Theocharidou E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;54(4):419-425.

OBJETIVOS

- Avaliar a profilaxia primária medicamentosa (PPM) e endoscópica (PPE) em crianças e adolescentes cirróticos com hipertensão porta, quanto à prevenção de hemorragia digestiva alta (HDA), atendidos no ambulatório de hepatologia do HC/UFMG e no Setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG (IAG-HC/UFMG).
- Avaliar a existência de fatores preditivos nos achados clínicos, laboratoriais e endoscópicos, associados ao sangramento de varizes de esôfago em crianças e adolescentes cirróticos atendidos no ambulatório de hepatologia do HC/UFMG e no Setor de Endoscopia Digestiva do IAG-HC/UFMG.
- Avaliar a profilaxia secundária endoscópica em crianças e adolescentes cirróticos e não cirróticos atendidos no ambulatório de hepatologia do HC/UFMG e no Setor de Endoscopia Digestiva do IAG-HC/UFMG, quanto à prevenção de novos episódios de HDA, recidiva de varizes e sobrevida.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e descritivo, em crianças e adolescentes com diagnóstico de hipertensão porta, atendidas no período de 2004 a Dezembro de 2014, inserido na dinâmica do Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da UFMG e do Setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG.

Crítérios de inclusão de pacientes

Para a avaliação da profilaxia primária e fatores associados à HDA foram incluídas crianças e adolescentes cirróticos com hipertensão porta, até 18 anos de idade na época do diagnóstico, admitidos até Dezembro de 2014.

Para avaliação da profilaxia endoscópica secundária para HDA foram incluídas crianças e adolescentes com hipertensão porta, cirróticos e não cirróticos, até 18 anos de idade na época do diagnóstico, admitidos até Dezembro de 2014.

Avaliação clínica, laboratorial e endoscópica

O diagnóstico de cirrose e fibrose hepática congênita foi baseado em exame histopatológico. O diagnóstico de obstrução extra hepática da veia porta foi feito através de ultrassonografia e a fibrose hepática congênita foi diagnosticada através da suspeita clínica, da ultrassonografia e exame histopatológico.

As endoscopias digestivas alta (EDA) foram realizadas no Setor de Endoscopia Digestiva do IAG-HC/UFMG por três endoscopistas pediátricos, na grande maioria das vezes, presentes simultaneamente durante o exame. As varizes foram classificadas conforme a classificação japonesa (Japanese Research Society for Portal Hypertension, 2ed, 2010), que utiliza como parâmetros o calibre e forma das varizes, classificando-as em três graus:

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

Nos pacientes com varizes de diferentes tamanhos, foram consideradas a de maior calibre para classificação.

As varizes gástricas, classificadas como varizes esofagogástricas com extensão para pequena curvatura (tipo GEV1S), varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico (tipo GEV2S), varizes isoladas de fundo gástrico (IGV1S) ou varizes de fundo gástrico e/ou duodeno (IGV2S) foram incluídas como “varizes gástricas” (Sarin,1989).

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 foram descritos como vergões avermelhados (*red wale markings*) quando observado 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 haviam pequenos pontos avermelhados, usualmente de 2 mm de diâmetro, na superfície das varizes; manchas hematócísticas quando haviam 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 relevo e incluídos no estudos como “manchas vermelhas”.

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

Protocolo utilizado para pesquisa e acompanhamento dos pacientes com hipertensão porta.

Todos os pacientes com quadro de hipertensão porta, sem história de hemorragia digestiva alta forão encaminhados para triagem endoscópica de varizes. A partir da primeira endoscopia, nos pacientes nos quais não foram visualizadas varizes, a EDA foi repetida em intervalos de dois anos. Nos pacientes com varizes esofágicas de pequeno calibre, a EDA foi repetida a cada ano.

Pacientes com varizes de médio e grosso calibre, e caso apresentassem manchas vermelhas sobre as varizes independentemente do calibre das varizes, foram encaminhados para profilaxia primária; foi indicado o uso de beta bloqueador não seletivo – Propranolol -, caso não possuíssem contraindicações (história prévia de broncoespasmo, diabetes melitus, arritmias cardíacas, entre outras). A dose inicial utilizada foi de 1 mg/kg/dia, fracionada em três vezes ao dia, podendo ser aumentado gradativamente até o máximo de 5 mg/kg/dia ou 320mg/dia (dose máxima em adultos), com o objetivo de reduzir em 25% a frequência cardíaca (FC) inicial em repouso. Os pacientes foram avaliados mensalmente até atingir esse valor e, a partir de então, trimestralmente. Nos paciente em que não foi alcançada a redução de 25% da FC mesmo com a dose máxima, a medicação foi suspensa. Os que possuíram contra indicações à medicação, ou apresentaram efeitos colaterais com seu uso, foram encaminhados para a profilaxia primária endoscópica.

Os pacientes com sangramento digestivo alto secundário a varizes esofageanas, 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.

A escleroterapia foi realizada com injetor de teflon transparente (diâmetro 23), utilizando a técnica da mão livre. A injeção foi realizada intravascular e paravascular e o agente esclerosante utilizado no serviço é o Ethamolin a 3%. A quantidade injetada foi anotada, com máximo de 10ml por sessão, de acordo com o tamanho da mesma. Já a ligadura elástica foi realizada através do aplicador de múltiplos anéis elásticos (*multiband ligator*). A ligadura se inicia próximo à junção esofagogástrica, dirigindo-se cefalicamente com uma distância de 5cm. Em cada sessão, a variz foi ligada utilizando um anel elástico, e abordada todas as varizes encontradas. Foi associada escleroterapia para varizes pequenas, quando a ligadura não era mais tecnicamente possível.

O método de escolha para erradicação das varizes de esôfago foi a ligadura elástica. A escleroterapia foi realizada naqueles em que não foi possível a passagem do endoscópio associado ao kit de ligadura elástica no esfíncter superior do esôfago, na região do cricofaríngeo.

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 continuasse sem varizes, controles anuais. A EDA foi realizada a qualquer momento em caso de HDA.

Termos utilizados na avaliação dos resultados da profilaxia endoscópica, primária ou secundária:

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

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

- precoce: ressangramento durante a profilaxia e antes da erradicação.
- 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 primária ou secundária.

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 primária ou secundária.

Análise estatística

Os dados dos pacientes foram coletados em protocolo próprio (ANEXO 1). O banco de dados desenvolvido foi analisado no programa SPSS 17.

Para caracterizar os grupos envolvidos na avaliação da profilaxia primária, os dados como gênero, idade da primeira endoscopia e de início da profilaxia, etiologia, dados laboratoriais e clínicos, tipo de profilaxia (propranolol ou endoscópica), tempo de seguimento e data da HDA foram pesquisados nos prontuários dos pacientes incluídos. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio padrão (DP) e as variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil 25-75% (IQ 25-75 %).

Para a análise dos fatores associados ao episódio de HDA foi utilizado o delineamento de um estudo observacional e descritivo. Os fatores pesquisados foram gênero, idade, doença de base, idade da endoscopia ou hemorragia digestiva, classificação de Child-Pugh, calibre das varizes de esôfago, presença de manchas vermelhas sobre as varizes, presença de varizes gástricas e gastropatia da HP, estado de

coagulação (contagem de plaquetas e tempo de protrombina), albumina sérica. As variáveis contínuas de distribuição normal foram avaliadas pelo teste t de student e expressas através da média e desvio-padrão (DP). As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%) e comparadas pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. A comparação da distribuição de variável dicotômica foi analisada através do teste de qui-quadrado, com correção de Yates, ou do teste exato de Fisher, bicaudal, se necessário. A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 0,05 ($p < 0,05$). O método estatístico para análise multivariada foi o de regressão logística. Inicialmente, foram usadas variáveis com $p < 0,2$. Passo a passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de p, até restar o modelo final, em que se determinou a *odds ratio* (OR) com intervalo de 95% de confiança das variáveis associadas ao primeiro episódio de HDA.

Já os dados para avaliação da profilaxia secundária foram obtidos também através de pesquisa em prontuário, incluindo gênero, idade ao diagnóstico, etiologia, idade do episódio de HDA, método endoscópico utilizado e os achados endoscópicos. As variáveis contínuas de distribuição normal foram avaliadas pelo teste t de student e expressas através da média e desvio-padrão (DP). As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%) e comparadas pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. A comparação da distribuição de variável dicotômica foi analisada através do teste de qui-quadrado, com correção de Yates, ou do teste exato de Fisher, bicaudal, se necessário. A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Foram analisados os seguintes aspectos – variáveis resposta:

- Impacto da profilaxia primária nos episódios de HDA nos pacientes cirróticos.
- Sangramento secundário às varizes esofágicas: qualquer episódio de HDA causando hematêmese ou melena; causas e fatores associados nos pacientes cirróticos.
- Impacto da profilaxia secundária nos episódios de HDA nos pacientes cirrótico e não cirróticos.

Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado no COEP/UFMG com pareceres nº 474/04, 258/09 e 254/04.

ARTIGO 1

**Evaluation of primary prophylaxis with propranolol
and elastic band ligation in variceal bleeding in
cirrhotic children and adolescents**

Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents

Abstract

Objective: The objective of this study is to evaluate the primary prophylaxis, endoscopic with elastic band ligation and β -blocker prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents with portal hypertension.

Methods: This is a cohort study encompassing 26 cirrhotic patients. β -blocker prophylaxis was performed with propranolol and endoscopic therapy with elastic band ligation. Patients were evaluated by endoscopy, and those who had varicose veins of medium and large caliber or reddish spots, regardless of the caliber of varices, received primary prophylaxis.

Results: Of the 26 patients evaluated, nine (34.6 %) had contraindications to the use of propranolol and were referred for endoscopic prophylaxis. Patients who received endoscopic prophylaxis (elastic bandage) had no bleeding during the follow-up period. Six of the 17 patients (35.3%) who received β -blocker (propranolol), had bled after a median follow-up time of 1.9 years. β -blockage dosage varied from 1mg/kg/day to 3.1mg/kg/day and seven patients (41.2%) had the propranolol suspended due to fail of the β -blockage or adverse effects, such as drowsiness, bronchospasm and hypotension.

Conclusion: all of the patients that had upper gastrointestinal bleeding in this study were under propranolol prophylaxis. The endoscopic prophylaxis was effective in reducing episodes of bleeding.

Keywords: primary prophylaxis, endoscopic prophylaxis, propranolol prophylaxis, variceal bleeding, cirrhotic, children and adolescents

Introduction

Portal hypertension, usually defined as a portal pressure above 10 mmHg, is a common complication of chronic liver disease in children [1]. In cirrhosis, portal pressure initially elevates as a consequence of an increased resistance to flow mostly due to an architectural distortion of the liver secondary to fibrous tissue and regenerative nodules [2-4]. In addition, intrahepatic increased vascular tone, small vessel portal thrombosis, and splanchnic arteriolar dilatation exacerbate portal hypertension [1-3].

Varices are portosystemic collaterals formed as a result of elevated hepatic venous pressure gradient, which dilates preexisting vascular channels [3, 4]. Variceal bleeding occurs when variceal wall tension is increased beyond the maximum tolerable threshold, as a result of increased variceal vein diameter, decreased wall thickness, and increased intraluminal pressure [3]. In some pediatric hepatology referral centers, more than 50% of cirrhotic children have varices [3, 5].

Endoscopy is the reference standard for diagnosis of esophageal varices. Children who are likely to have portal hypertension and to be at risk of esophageal varices should be screened by endoscopy [6]. Clinical prediction rules to determine the likelihood of varices include spleen size, platelet count, albumin, and platelet/spleen size z-score ratio [6-9]. Patients who have varicose veins of medium and large caliber or reddish spots, regardless of the caliber of varices have been recommended primary prophylaxis[6].

Primary prophylaxis is intended to prevent the first episode of variceal bleeding in an individual who has varices [5]. There is no consensus on whether primary prophylaxis is indicated for cirrhotic children [1, 3]. The efficacy of nonselective β -blocker and endoscopic procedures, such as endoscopic variceal ligation (EVL), as primary prophylaxis of variceal hemorrhage in cirrhotic adults was demonstrated by numerous controlled trials [2, 10, 11]. Primary prophylaxis is also commonly used in cirrhotic children, despite the lack of pediatric data, based on extrapolations of the adult studies to children [1, 3].

Objective

The objective of this study is to evaluate the primary prophylaxis, endoscopic prophylaxis and β -blocker prophylaxis, of variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents with portal hypertension.

Methods

This is a cohort study encompassing 26 cirrhotic patients who underwent primary prophylaxis for upper gastrointestinal bleeding at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais (HC/UFMG), Brazil, between 2004 and 2014. The endoscopic findings were classified based on the “General Rules for Recording Endoscopic Findings of Esophagogastric Varices (2nd edition)” by Japanese Research Society for Portal Hypertension [12]. Patients were evaluated by endoscopy, and those who had varicose veins of medium and large caliber or reddish spots, regardless of the caliber of varices, received primary prophylaxis.

β -blocker prophylaxis was performed with propranolol, 1mg/kg/day initially q8hr, titrated to reduce the basal heart rate by 25% and not exceeding 5mg/kg/day or 320mg/day, and were evaluated every month until this value was reached and every three months thereafter. EVL was performed in patients with contraindications to β -blockers or those who discontinued treatment due to adverse effects or poor compliance. The endoscopic procedure, elastic bandage, was done in accordance to the Protocol of the Service. The elastic bandage was performed using a multi band ligator, under general anesthesia. The ligation started near the gastroesophageal junction, heading 5 cm cephalically. In each session, all the eligible varices found were connected using elastic rings. The procedure was repeated every 3 weeks until eradication of the varices. Follow-up examinations were performed every 3 months during the first 6 months, then after 6 months and, finally, annually, if no varices were found.

Data such as gender, age at first endoscopy and when prophylaxis was started, cause of cirrhosis, laboratory and clinical data, type of prophylaxis (propranolol or endoscopic), follow-up time and date of gastrointestinal bleeding were searched on the patients' medical records.

The patient database was developed and analyzed using the program SPSS 17. Continuous variables with normal distribution were expressed as mean and standard deviation (SD) and continuous variables without normal distribution were expressed as median and 25-75% interquartile range (IQ 25-75%).

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, number 254/04

Results

Of the 26 patients evaluated, 10 (38.4%) were male with a median age of 7.9 years (25% – 3 / 75% 13) at the start of primary prophylaxis and were followed for 2.3 years (25%-1,3 / 75%-3,3). Nine (34.6 %) of them with a median age of 3.2 years (25%-2.1 / 75% - 10.3) had contraindications to the use of propranolol and were referred for endoscopic prophylaxis.

Seventeen started prophylaxis with propranolol and had a median follow-up time of 2.7 years (p25%=1.2 / p75%=3.5). Six patients (35.3%) bled, with a median time of 1.9 years (p25%= 0.6 / p75%=2.9) of propranolol, and three (17.6%) of the patients died during the follow-up period due to acute bleeding when they used propranolol. In seven (41.2%) patients the propranolol prophylaxis were suspended during the study, with a median age of 8,6 years(25% - 6.4 / 75% - 13.1) at the time of suspension, three by not achieved the β -blockage and four by side effects, such as drowsiness, bronchospasm and hypotension. Data of patients who underwent beta blocker prophylaxis are shown in Table 1.

Patients who underwent endoscopic prophylaxis with elastic band ligation are shown in Table 2. Thirteen patients were included in this group and had a median follow-up time of 2.2 years; nine that had contraindications to the use of propranolol and four that have started the prophylaxis with propranolol and beta-blockade showed failure or have had side effects. No bleeding episodes and no deaths in this group were observed. Table 3 shows the summary of results.

TABLE 1 – DESCRIPTION OF 17 CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CIRRHOSIS WHO UNDERWENT PROPRANOLOL PROPHYLAXIS

#	Gender	Diagnosis	Grade of Varices at start of therapy	Age at start of therapy (yr)	Therapy	Follow-up (yr)
1*	M	BA	Medium	13.6	Suspended after 2.7 years (failed β -blockage)	2.7
2*	F	BA	Medium	6.9	Suspended after 1.7 years (unresponsive to a dose of 4.6 mg/kg)	1.7
3	M	Others	Medium	4.7	β -blockage achieved at 3.1 mg/kg	6
4	M	BA	Large	13.8	β -blockage achieved at 1.0 mg/kg	3.5
5	F	Others	Medium	5.1	β -blockage achieved at 2.0 mg/kg	Bleed and died after 2.9
6*	M	PSC	Medium	7.6	Suspended after 6 months (drowsiness)	0.5
7	F	BA	Large	2.9	Suspended after 2.4 months (bronchospasm)	Bleed after 0.4
8	F	Others	Medium	3.5	Suspended after 1.2 years (hypotension and convulsion)	Bleed and died after 3.4
9	M	AH and AC	Medium	13.2	β -blockage achieved at 1.0 mg/kg	4.8
10	F	BA	Large	2.0	β -blockage achieved at 1.0 mg/kg	Bleed after 2.8
11	F	AH and AC	Medium	15.0	β -blockage achieved at 1.9 mg/kg	3.8
12	M	AH	Large	16.9	β -blockage achieved at 1.2 mg/kg	2.2
13	F	ChC	Large	8.2	β -blockage achieved at 1.2 mg/kg	2.3
14	M	BA	Large	1.2	β -blockage achieved at 1.0 mg/kg	Bleed after 1.0
15	F	AH	Medium	10.8	Suspended after 3 years (drowsiness)	3.7
16	M	BA	Large	1.1	β -blockage achieved at 1.0 mg/kg	Bleed and died after 0.4
17*	M	AH and AC	Large	11.2	Suspended after 1.2 years (failed β -blockage)	1.2

BA – Biliary atresia; AH – Autoimmune hepatitis; PSC – Primary sclerosing cholangitis; Choledocal cyst; CC – Cryptogenic cirrhosis; AC – Autoimmune cholangitis; GV – Gastric varices ;M- Male / F- Female.

* - Went to EVL after using β -blocker

TABLE 2 – DESCRIPTION OF 13 CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CIRRHOSIS WHO UNDERWENT ENDOSCOPIC PROPHYLAXIS.

#	Gender	Diagnosis	Grade of Varices at start of therapy	Age at start of therapy (yr)	Follow-up (yr)
1 *	M	BA	Medium	13.8	6.7
18	F	AH and AC	Medium and GV	4.9	10.3
2 *	F	BA	Large	9.1	0.2
6 *	M	PSC	Medium	9.0	2.1
19	F	CC	Large	10.3	2.5
20	F	CC	Large	16.0	2.2
21	M	BA	Large and GV	14.0	1.7
22	F	BA	Large	1.2	2.3
23	F	BA	Large	3.2	2.0
24	F	BA	Large	2.4	0.2
25	F	BA	Medium	2.0	3.0
26	F	CC	Large	2.1	0.3
17 *	M	AH and AC	Large	12.3	2.2

BA – Biliary atresia; AH – Autoimmune hepatitis; PSC – Primary sclerosing cholangitis; CC – Cryptogenic cirrhosis; AC – Autoimmune cholangitis; GV – Gastric varices.

M- Male / F- Female

* - Went to EVL after using β -blocker

TABLE 3 - SUMMARY OF PRIMARY PROPHYLAXIS.

Therapy	N	Gender	Diagnosis	Follow-up (yr)	Bleeding
β -blocker	17	8 F / 9 M	7 BA / 3 AH and AC / 3 others / 2 AH/ 1 PSC / 1 ChC	2.7(median) (p25% 1.2 / p75%= 3.5)	6, after median of 1.9yr, and 3 deaths
EVL	13	9 F / 4 M	7 BA / 3 CC / 1 PSC/ 2 AH and AC	2.2 (median) (p25% 1,7 / p75% 3,5)	0

BA – Biliary atresia; AH – Autoimmune hepatitis; PSC – Primary sclerosing cholangitis; ChC - Choledocal cyst; CC – Cryptogenic cirrhosis; AC – Autoimmune cholangitis.

F- Female; M- Male

Discussion

The Expert Pediatric Opinion on the Report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension states all patients who have medium or large caliber varicose veins, or red spots on varicose veins, regardless of the caliber of esophageal varices should receive primary prophylaxis, preferably by the method of EVL, and that the use of beta blockers as a

way to primary prophylaxis should be restricted to research centers [6]. There are few studies in the pediatric population, in general case series, with small numbers of patients, similar to our study [13,14,15,16]. Pediatrics studies are shown in Table 4.

EVL can prevent variceal bleeding through rubber band ligation of the variceal vessel, causing a mechanical strangulation [5]. EVL is often not a practical option for small children because it is difficult to insert the device-attached endoscopic probe into their small esophageal lumen [17]. The usefulness of primary prophylaxis of bleeding by endoscopic obliteration in children is still unproven [1]. A randomized controlled trial suggested that sclerotherapy is effective as primary prophylaxis for variceal bleeding in children; however, the study showed an increased incidence of congestive hypertensive gastropathy and gastric bleeding after the procedure [18,19]. Sclerotherapy has not been indicated for primary prophylaxis in children, due to its unfavorable adverse effect profile, and it recommends the use of EVL as a way to primary prophylaxis[6]. In this study, none of the 13 patients who received EVL had bled, showcasing be an effective and safe method for the pediatric age group.

Looking for pediatric studies in literature, we found two that use propranolol for primary prophylaxis, with small number of patients and short period of follow-up. *Samanta et al* [13] evaluated 41 patients, most of them with small caliber esophagus varices according the criteria of Conn [20], and had great results, with a low rate of bleeding. The adverse effects have not been addressed, only being cited the absence of hypotension in patients during follow-up. *Shashidhar et all* [14] reported side effects such as urtical rash, dizziness, bradycardia, hypotension and depression in 33% of patients, without interruption of treatment in any case.

TABLE 4 - LITERATURE REVIEW OF PRIMARY PROPHYLAXIS OF VARICEAL BLEEDING IN CIRRHOTIC CHILDREN USING B-BLOCKER OR ENDOSCOPIC VARICEAL LIGATION (EVL).

Reference	Type of Study	N	Varice grading	Intervention	Follow-up time (month)	Variceal Bleeding
Sasaki et al. [15]	Case series	9	Grade II or more or red signs	EVL	6.3 (median)	1 from procedure complication (11.1%)
Shashidhar et al. [14]	Case series	19	Grade I or more	β -blocker	33 (median)	6 (31.5%)
Celinska-Cedro et al. [16]	Case series	22	Grade II or more or enlargement by 1 grade in 6 months	EVL	12.8 (average)	0

Samanta et al. [13]	RCT (Carvedilol versus Propranolol)	41	Conn's staging (63% stage I)	β -blocker	24	2 (4.9%)
This study	Cohort	26	Grade II or more	β -blocker (17) and EVL (13) * 4 in both groups	41 for β - blocker and 26 for EVL (median)	6 β -blocker (35.3 %) 0 EVL

The primary objective of pharmacologic therapy for variceal bleeding is to reduce portal pressure and, consequently, intravariceal pressure [4]. Nonselective β -blockers, such as propranolol, can decrease portal flow, intrahepatic vasoconstriction, and the splanchnic blood flow [4]. In adults, a dose reducing heart rate by 25% decreases the bleeding rate in cirrhosis [1]. In children, the evaluation of heart rate in rest is problematic and the range of drug dosage to reduce it by 25% is very wide, making achievement of proper dosage impractical and time consuming [1]. Other issues regarding the use of β -blockers are the prolonged need for therapy, the risk of bleeding after cessation and the frequent side effects and contraindications [11].

In this study, β -blockage dosage varied from 1mg/kg/day to 3.1mg/kg/day and seven patients (41.2%) had the propranolol suspended due to the fail of β -blockage or adverse effects, such as drowsiness, bronchospasm and hypotension. The dosage of propranolol used at the pediatrics studies were 1 mg/kg/day to 2mg/kg/day, orally [13,14]. Six of the 17 patients (35.3%) who received β -blocker had bled after a median follow-up time of 1.9 years (0.6 – 2.9), and three (17.6%) died due to bleeding. The high rates of side effects such as those presented in this study and the difficulty in reaching the beta blockade are hindering the use of propranolol in pediatric patients, leading to studies with low numbers of patients. The bleeding rate of 35.3% observed in this study is similar to that of 31.5% observed in the study of Shashidhar *et al.* [14]. Samanta *et al.* [13] reported a lower bleeding rate, that was 4.9%. Only these studies have evaluated the bleeding rate of children receiving primary prophylaxis with β -blocker.

Bleeding occurs in approximately 30% of patients with varices [4]. In this study, despite the onset of primary prophylaxis six out of 26 bleed (23.1%). A bleeding episode from esophageal varices is associated with significant adverse sequelae, such as

blood transfusion and intensive care [3]. A mortality ratio of 19% was reported among North American children with liver diseases of various etiologies, within 35 days of variceal bleeding episodes [21]. The mortality of cirrhotic children at the time of first bleeding episode is estimated to be 5%-15% [1]. Three of the six patients (50%) that bled in this series end up dying.

In conclusion, all of the six patients that had upper gastrointestinal bleeding were under propranolol prophylaxis. The high suspension rate (41.2%) due to adverse effects or poor compliance in patients using propranolol makes it impracticable to be used as primary prophylaxis, despite its potential, but not proved, benefits. The endoscopic primary prophylaxis seemed to be safe and effective, since none of the patients who underwent EVL bled or had significant complications during the follow-up.

It's a pilot study case series, with a small number of patients, and aimed to be a larger study. Given the side effects, low adherence and bleeding rate in the propranolol group, we suspended the routine use of propranolol for primary prophylaxis at our institution and all electable children receive EVL.

However, more studies are needed to show the real efficacy and safety of propranolol and endoscopic prophylaxis for variceal bleeding in cirrhotic children.

References

1. D'Antiga, L., Medical management of esophageal varices and portal hypertension in children. *Semin Pediatr Surg*, 2012. 21(3): p. 211-8.
2. Garcia-Tsao, G., et al., Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 2007. 46(3): p. 922-38.
3. Ling, S.C., et al., Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011. 52(3): p. 254-61.
4. Sharara, A.I. and D.C. Rockey, Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*, 2001. 345(9): p. 669-81.
5. Kim, S.J. and K.M. Kim, Recent trends in the endoscopic management of variceal bleeding in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2013. 16(1): p. 1-9.
6. Shneider, B.L., et al., Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant*, 2012. 16(5): p. 426-37.
7. Gana, J.C., et al., A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology*, 2011. 141(6): p. 2009-16.
8. Adami, M.R., et al., Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol*, 2013. 19(13): p. 2053-9.
9. Fagundes, E.D., et al., Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008. 46(2): p. 178-83.
10. Gluud, L.L. and A. Krag, Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: p. CD004544.
11. Sarin, S.K., et al., Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med*, 1999. 340(13): p. 988-93.

12. Tajiri, T., et al., General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc*, 2010. 22(1): p. 1-9.
13. Samanta, T., et al., Effectiveness of beta blockers in primary prophylaxis of variceal bleeding in children with portal hypertension. *Trop Gastroenterol*, 2011. 32(4): p. 299-303.
14. Shashidhar, H., N. Langhans, and R.J. Grand, Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999. 29(1): p. 12-7.
15. Sasaki, T., et al., Endoscopic variceal ligation in the management of gastroesophageal varices in postoperative biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 1998. 33(11): p. 1628-32.
16. Celinska-Cedro, D., et al., 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): p. 1008-11.
17. Kim, S.J., et al., Experiences with endoscopic interventions for variceal bleeding in children with portal hypertension: a single center study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2013. 16(4): p. 248-53.
18. Goncalves, M.E., S.R. Cardoso, and J.G. Maksoud, Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*, 2000. 35(3): p. 401-5.
19. dos Santos, J.M., et al., Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013. 56(1): p. 93-8.
20. Conn HO. Ammonia tolerance in the diagnosis of esophageal varices. A comparison of endoscopic, radiologic and biochemical techniques. *J Lab Clin Med*. 1967;70:442-51.
21. Eroglu, Y., et al., Octreotide therapy for control of acute gastrointestinal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004. 38(1): p. 41-7.

ARTIGO 2

Avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos associados a hemorragia digestiva alta secundária a ruptura de varizes de esôfago em crianças e adolescentes cirróticos.

Avaliação de fatores clínicos, laboratoriais e endoscópicos associados a hemorragia digestiva alta secundária a ruptura de varizes de esôfago em crianças e adolescentes cirróticos.

Resumo

Introdução: O sangramento de varizes de esôfago é a principal causa de morbimortalidade em crianças e adultos com diagnóstico de hipertensão porta. É necessário o conhecimento dos fatores associados ao episódio de hemorragia para uma abordagem mais eficaz dos pacientes com hipertensão porta.

Métodos e objetivos: Trata-se de uma coorte de 103 crianças e adolescentes cirróticos com o objetivo descrever os achados endoscópicos e laboratoriais associados aos episódios de HDA secundário a ruptura de varizes de esôfago. Os pacientes foram divididos em dois grupos, grupo HDA (N=35) para pacientes que apresentaram episódio de hemorragia digestiva alta e grupo Não HDA (N=68), incluindo pacientes sem episódio de hemorragia.

Resultados: Os fatores observados em análise univariada associados ao episódio de hemorragia digestiva alta foram presença de varizes de esôfago de médio e grosso calibre, gastropatia da hipertensão porta, presença de manchas vermelhas sobre as varizes de esôfago, Child Pugh B ou C e hipoalbuminemia ($p < 0,05$). Após análise de regressão logística multivariada, os fatores encontrados foram presença de manchas vermelhas sobre as varizes de esôfago e presença de varizes gástricas.

Conclusão: A presença de varizes gástricas e manchas vermelhas sobre as varizes de esôfago foram relacionados aos episódios de HDA secundário a ruptura de varizes de esôfago. São necessários mais estudos, randomizados e com maior casuística para uma conclusão mais fidedigna sobre os fatores relacionados à HDA.

Palavras-chave: hipertensão porta, varizes de esôfago, hemorragia digestiva alta, crianças e adolescentes.

Introdução

O sangramento de varizes de esôfago é a principal causa de morbimortalidade em crianças e adultos com diagnóstico de hipertensão porta¹. A taxa de mortalidade por episódios agudos de hemorragia digestiva alta (HDA) secundária a ruptura de varizes de esôfago ocorre em 5-19% das crianças²⁻⁷.

Além dos fatores preditivos já estudados na faixa etária pediátrica para surgimento e evolução das varizes de esôfago⁸⁻¹², é necessário o conhecimento de fatores relacionados aos episódios de HDA por ruptura das varizes de esôfago, com o intuito de definir protocolos de profilaxia primária em crianças e adolescentes com cirrose e hipertensão porta. Poucos são os estudos envolvendo crianças e adolescentes¹³⁻¹⁶, e os estudos realizados em adultos abordam, em grande parte deles, etiologias pouco frequentemente encontradas na rotina pediátrica, como cirrose alcoólica e cirrose pelos vírus B e C. As notas de Child-Pugh maiores que 7, cirrose alcoólica, varizes de esôfago de médio e grosso calibres, além da presença de pontos avermelhados sobre as varizes de esôfago são os fatores relacionados nos estudos de adultos com os episódios de HDA¹⁷⁻²². Já nos estudos pediátricos, a atresia biliar é a etiologia presente nos estudos, e os fatores associados aos episódios agudos encontrados foram presença de varizes de esôfago de grosso calibre e a as manchas vermelhas sobre as varizes. Alguns outros fatores como varizes de esôfago com progressão para o cárdia, a presença de gastropatia da hipertensão porta e fibrinogênio < 150mg/dL também têm sido observados nos estudos pediátricos¹³⁻¹⁶.

O presente estudo tem como objetivo descrever os achados clínicos, laboratoriais e endoscópicos, associados aos episódios de HDA secundário a ruptura de varizes de esôfago, em crianças e adolescentes acompanhados no ambulatório de hepatologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG) e no setor de endoscopia digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG (IAG-HC/UFMG).

Pacientes e métodos

Trata-se de uma coorte de 103 crianças e adolescentes com diagnóstico de cirrose hepática e hipertensão porta, seguidos por endoscopia digestiva alta, com presença de varizes de esôfago. Ao longo do acompanhamento, 35 pacientes apresentaram hemorragia digestiva alta e 68 pacientes com varizes de esôfago não apresentaram sangramento.

Participantes

Foram incluídos pacientes entre zero e 18 anos de idade com cirrose hepática que foram submetidos à EDA e que apresentavam varizes de esôfago.

Para avaliação dos fatores associados à HDA foram estudados dois grupos:

- Grupo com HDA (N=35 pacientes): pacientes com idade menor que 18 anos, com diagnóstico de cirrose e hipertensão porta, e que apresentaram primeiro episódio de HDA sem terem realizados profilaxia para evitar a ruptura das varizes de esôfago, endoscópica ou medicamentosa.
- Grupo sem HDA (grupo Não HDA, N=68 pacientes): pacientes com idade menor que 18 anos, com diagnóstico de cirrose, hipertensão porta e presença de varizes de esôfago-gástrica, sem terem recebido profilaxia primária para evitar a ruptura das varizes presentes, endoscópica ou medicamentosa.

As duas etiologias mais encontradas no estudo, atresia biliar e hepatite autoimune, também foram analisadas isoladamente seguindo os mesmos critérios dos grupo HDA e grupo Não HDA.

Protocolo

O diagnóstico de cirrose foi baseado na avaliação clínica, laboratorial e histológica.

Todo paciente com diagnóstico de cirrose hepática foi encaminhado para triagem endoscópica de varizes de esôfago. Quando na primeira endoscopia os pacientes não apresentam varizes de esôfago, a endoscopia digestiva alta foi repetida a cada dois anos, e os que apresentavam varizes esôfago-gástrica foi repetida anualmente.

As varizes foram classificadas conforme a classificação japonesa²³: 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 GEV1S), varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico (tipo GEV2S), varizes isoladas de fundo gástrico (IGV1S) ou varizes de fundo gástrico e/ou duodeno (IGV2S)²⁴. No presente estudo todos os tipos de

varizes gástricas, GEV1S, GEV2S, IGV1S e IGV2S foram agrupados como varizes gástricas.

A presença de sinais de cor avermelhada e de gastropatia da hipertensão porta e outras lesões de mucosas foram pesquisadas. 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 relevo²³. 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 difusas, confirmados por biópsia, no antro gástrico²⁵.

Os pacientes do grupo HDA foram submetidos à endoscopia digestiva alta no episódio agudo e encaminhados para a profilaxia endoscópica secundária.

Os dados foram coletados do episódio agudo e do início da profilaxia secundária no grupo HDA e, no grupo seguimento na data em que foi observada presença de varizes de esôfago à endoscopia digestiva alta. Os dados coletados incluíam achados endoscópicos como: calibre das varizes, presença de manchas avermelhadas sobre as varizes, varizes gástricas, presença da gastropatia da hipertensão porta, e exames laboratoriais incluindo, contagem de plaquetas, coagulograma, albumina e dosagem de bilirrubinas. A classificação de Child-Pugh também foi avaliada no início da profilaxia endoscópica secundária para o grupo HDA e no grupo seguimento no momento em que foi evidenciado presença de varizes de esôfago.

Análise estatística e aspectos éticos

O banco de dados foi desenvolvido e analisado no programa SPSS 17. As variáveis contínuas de distribuição normal foram avaliadas pelo teste t de student e expressas através da média e desvio-padrão (DP). As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-

75% (IQ25-75%) e comparadas pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. A comparação da distribuição de variável dicotômica foi analisada através do teste de qui-quadrado, com correção de Yates, ou do teste exato de Fisher, bicaudal, se necessário. A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

O método estatístico para análise multivariada foi o de regressão logística, através do programa SPSS 17. Inicialmente, foram usadas variáveis com $p < 0,2$ (Tabela 1), sendo elas: idade da HDA/EDA, calibre das varizes de esôfago, manchas vermelhas, varizes gástricas, gastropatia da HP, classificação de Child Pugh, albumina e bilirrubinas totais. Passo a passo foram retiradas as variáveis com maiores valores de p , até restar o modelo final, em que se determinou a *odds ratio* (OR) com intervalo de 95% de confiança das variáveis associadas ao primeiro episódio de HDA (Tabelas 2 e 3).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número 474/04. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido.

Resultados

Foram avaliados 103 pacientes com diagnóstico de cirrose hepática e que apresentavam varizes de esôfago. Os diagnósticos mais prevalentes no grupo estudado foram atresia biliar (34 pacientes – 33%) e hepatite autoimune (33 pacientes – 32%) (tabela 1).

Nos 35 pacientes do grupo HDA, a mediana de idade para o primeiro episódio de HDA foi de 6,75 anos ($p_{25\%}$: 2,2 anos / $p_{75\%}$: 10,26 anos) sendo o diagnóstico mais prevalente foi a atresia biliar com 12 pacientes (34,3%). A endoscopia digestiva realizada no início da profilaxia secundária evidenciou varizes de fino calibre em cinco pacientes (14,3%), médio calibre em 17 (48,6%) e grosso calibre em 13 (37,1) pacientes. Dos 35 pacientes acompanhados, oito (22,9%) foram a óbito, cinco deles por complicação decorrente de episódio de HDA e três por complicações associadas ao transplante hepático

Ao avaliar os 68 pacientes do grupo Não HDA, a hepatite autoimune com 27 pacientes (39,7%) e a atresia biliar com 22 pacientes (32,4%) foram as etiologias mais presentes. A mediana de idade de realização da endoscopia digestiva alta em que foi observada a presença de varizes de esôfago foi de 8,48 anos ($P_{25\%}$: 2,74 anos / $p_{75\%}$: 13,55 anos). Observado varizes de fino calibre em 39 (57,4%) pacientes, médio calibre

em 17 (25%) pacientes e grosso calibre em 12 (17,6%). Apenas um paciente do grupo não HDA foi a óbito durante o período acompanhado, relacionado a quadro infeccioso.

Após análise univariada encontramos a presença de varizes de médio ou grosso calibres, presença de manchas vermelhas sobre as varizes, varizes gástricas, gastropatia da hipertensão porta, hipoalbuminemia e a classificação de Child-Pugh B ou C como fatores associados ao primeiro episódio de HDA, com significância estatística ($p \leq 0,05$).

TABELA 1- COMPARAÇÃO ENTRE FATORES CLÍNICOS, ENDOSCÓPICOS E LABORATORIAIS RELACIONADOS AO EPISÓDIO DE HDA EM PACIENTES CIRRÓTICOS: GRUPO HDA X GRUPO NÃO HDA. N= 103

FATOR	Grupo HDA N= 35	Grupo Não HDA N= 68	p
Gênero			
Masculino	13 (37,1%)	27 (39,7%)	0,968
Feminino	22 (62,9%)	41 (60,3%)	
Etiologias			
Atresia Biliar	12 (34,3%)	22 (32,4%)	0,981
Hepatite Autoimune	6 (17,1%)	27 (39,7%)	0,035
Cirrose Criptogênica	3 (8,6%)	6 (8,8%)	0,779
Colangite Esclerosante Primária	5 (14,3%)	3 (4,4%)	0,166
Cisto de colédoco	1 (2,8%)	1 (1,5%)	0,786
Sind. Budd Chiari	1 (2,8%)	0	0,733
Deficiência de Alfa 1 Antitripsina	3 (8,6%)	3 (4,4%)	0,682
Outros	4 (11,4%)	6 (8,8%)	0,980
Idade da primeira EDA (anos)			
Mediana	6,75	8,48	0,142
p25% / p75%	2,12 / 10,26	2,74 / 13,55	
Varizes de esôfago (calibre)			
Fino	5	39	
Médio	17	17	
Grosso	13	12	

fino	5	39	0,000
Médio ou grosso	30	29	
Manchas vermelhas			
Sim	21	8	0,000
Não	14	60	
Varizes Gástricas			
Sim	21	6	0,000
Não	14	62	
Gastropatia da HP			
Sim	13	11	0,032
Não	22	57	
Plaquetas (/mm ³)			
Mediana	116000	115000	0,891
p25% / p75%	81000 / 151000	80000 / 157500	
Child Pugh			
A	15	46	
B	14	17	
C	6	5	
A	15	46	0,03
B ou C	20	22	
Albumina (g/dL)			
Mediana	3,0	3,9	0,012
p25% / p75%	2 / 3,7	3,15 / 4,18	
Bilirrubina T (mg/dL)			
Mediana	1,1	1,9	0,160
p25% / p75%	0,8 / 7,1	1,0 / 3,8	
Obitos			
Sim	8	1	0,001
Não	27	67	
Tempo acompanhamento (anos)			
Mediana	5,22	2,6	0,043
p25% / p75%	2,1 / 8,3	1,6 / 5,1	

Após análise de regressão logística multivariada, a presença de varizes gástricas e presença de manchas vermelhas sobre as varizes foram as variáveis associadas com o episódio de hemorragia digestiva alta, com $p=0,007$ e $<0,001$ respectivamente (Tabelas 2 e 3).

TABELA 2: FATORES RELACIONADOS AO EPISÓDIO DE HDA COM $P<0,20$: ANÁLISE POR REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA

	Odds ratio	2,5%	97,5%	p
Idade HDA	0,97	0,87	1,09	0,631
VEs	2,38	0,49	12,70	0,284
Manchas vermelhas	3,19	0,77	13,69	0,109
Varizes gástricas	5,97	1,62	23,92	0,008
Albumina	1,22	0,48	3,18	0,671
Bilirrubinas	1,09	0,98	1,30	0,289
Child Pugh	2,18	0,45	11,17	0,335
GHP	1,78	0,48	6,53	0,379

TABELA 3: REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA, MODELO FINAL. FATORES ASSOCIADOS AO PRIMEIRO EPISÓDIO DE HDA

	Odds Ratio	2,50%	97,50%	p
Manchas Vermelhas	5,06	1,56	16,77	0,007
Varizes gástricas	7,80	2,38	27,58	$<0,001$

As duas etiologias mais prevalentes no estudo, atresia biliar e hepatite autoimune, foram analisadas separadamente .

Os pacientes do grupo atresia biliar apresentaram episódio de hemorragia digestiva alta com mediana de idade de HDA de 2,9 anos e o grupo de hepatite autoimune de 8,4 anos. Todos os pacientes com atresia biliar apresentavam fluxo biliar após cirurgia de Kasai.

TABELA 4- COMPARAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E ENDOSCÓPICOS RELACIONADOS AO EPISÓDIO DE HDA EM 34 PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ATRESIA BILIAR: GRUPO HDA X GRUPO NÃO HDA.

FATOR	Grupo HDA N=12	Grupo Não HDA N=22	p
Gênero			
Masculino	4 (33,3%)	8 (36,4%)	0,842
Feminino	8 (66,6%)	14 (63,6%)	
Idade EDA (HDA)			
Mediana	2,9	2,45	0,717
p25% / p75%	1,75 / 4,51	1,56 / 6,3	
Varizes de esôfago(calibre)			
Fino	3	12	0,04
Médio	3	3	
Grosso	6	7	
Fino	3	12	0,04
Médio ou grosso	9	7	
Manchas vermelhas			
Sim	8	4	0,01
Não	4	18	
Varizes Gástricas			
Sim	7	3	0,02
Não	5	19	
Gastropatia da HP			
Sim	4	4	0,57
Não	8	18	
Plaquetas (/mm ³)			
Mediana	139500	144000	0,959
p25% / p75%	102250 / 180000	107500 / 176250	
Child Pugh			
A	4	17	0,03
B	7	5	
C	1	0	
A	4	17	0,03
B ou C	8	5	
Albumina (g/dL)			
Mediana	2,5	3,9	0,148
p25% / p75%	1,9 / 3,3	3,6 / 4,0	
Bilirrubina T (mg/dL)			
Mediana	1,10	1,40	0,497
p25% / p75%	0,8 / 4,4	0,7 / 4,5	
Obito			
Sim	2	0	0,542
Não	10	22	

Tempo acompanhamento ambulatorial (anos)			
Mediana	6,9	3,8	0,111
p25% / p75%	3,04 / 9,41	1,95 / 6,52	

TABELA 5- COMPARAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS, LABORATORIAIS E ENDOSCÓPICOS RELACIONADOS AO EPISÓDIO DE HDA EM 33 PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE HEPATITE AUTOIMUNE: GRUPO HDA X GRUPO NÃO HDA.

FATOR	Grupo HDA N=6	Grupo Não HDA N=27	p
Gênero			
Masculino	2(33,3%)	11 (40,7%)	0,763
Feminino	4(66,6%)	16 (59,3%)	
Idade EDA (HDA)			
Mediana	8,97	12,3	0,134
p25% / p75%	4,0 / 11,3	10,9 / 14,8	
Varizes de esôfago (calibre)			
Fino	1	17	
Médio	2	8	
Grosso	3	2	
Fino	1	17	0,04
Médio ou grosso	5	10	
Manchas vermelhas			
Sim	5	1	0,000
Não	1	26	
Varizes Gástricas			
Sim	5	1	0,000
Não	1	26	
Gastropatia da HP			
Sim	3	5	0,270
Não	3	22	
Plaquetas (/mm ³)			
Mediana	103000	80000	0,464
p25% / p75%	94000 / 135000	58250 / 116500	
Child Pugh			
A	4	15	
B	1	7	
C	1	5	
A	4	15	0,967
B ou C	2	12	
Albumina (g/dL)			
Mediana	2,9	3,5	0,324
p25% / p75%	2,2 / 3,1	2,8 / 3,93	

Bilirrubina T (mg/dL)			
Mediana	5,8	2,0	0,240
p25% / p75%	4,15 / 6,7	1,35 / 2,95	
Obito			
Sim	3 (2 POR COMP. TX E 1 HDA)	0	0,002
Não	3	27	
Tempo acompanhamento ambulatorial (anos)			
Mediana	1,89	2,06	0,587
p25% / p75%	1,81 / 7,22	1,1 / 5,03	

Os fatores associados com o episódio de HDA no grupo de pacientes com atresia biliar, na análise univariada que apresentaram significância estatística ($p \leq 0,05$) foram presença de varizes de médio e grosso calibre, presença de manchas vermelhas sobre as varizes de esôfago, presença de varizes gástricas e classificação de Child-Pugh B ou C. No grupo de pacientes com hepatite autoimune foram presença de varizes de esôfago de médio ou grosso calibre, presença de manchas vermelhas sobre as varizes e a presença de varizes gástricas.

A análise de regressão logística multivariada realizada no grupo Atresia biliar, que englobou fatores com valor de $p < 0,2$ não demonstrou significância estatística em nenhum fator analisado. Não foi realizada análise multivariada no grupo hepatite autoimune devido ao pequeno número de pacientes que apresentaram sangramento neste grupo.

Discussão

O sangramento de varizes esofageanas é a principal causa de morbimortalidade em pacientes com hipertensão porta, com taxas de mortalidade em crianças variando de 5% a 19%, e taxas não desprezíveis de ressangramento.¹⁻⁷ É importante identificar fatores associados à HDA para que se possa indicar a profilaxia evitando a progressão e ruptura das varizes de esôfago.

Observamos uma maior prevalência de hemorragia digestiva alta decorrente da ruptura de varizes de esôfago em crianças com diagnóstico de Atresia Biliar com uma mediana de idade menor que as outras etiologias. No entanto, ao comparar a idade de

HDA nos pacientes com atresia biliar entre os estudos pediátricos, encontramos uma mediana de idade de HDA maior que os descritos na literatura, que relatam uma variação de 9,5 meses e 17 meses.^{13,16} Essa diferença encontrada foi em decorrência de que em nosso estudo os pacientes com atresia biliar apresentavam fluxo biliar após a cirurgia de Kasai, diferente dos estudos que incluíram crianças sem fluxo biliar^{13,16}.

Os primeiros fatores de risco para sangramento de varizes de esôfago foram descritos e consolidados na literatura em estudos com adultos cirróticos, e englobam a presença de notas CHILD-PUGH acima de 7, tamanho das varizes de médio ou grosso calibres, presença de ascite e o aumento do gradiente de pressão no sistema porta para valores >12mmHg, presença de cirrose alcoólica e presença de pontos avermelhados sobre as varizes^{17,18, 27,28,29,30}. Os estudos pediátricos que englobam este assunto são escassos, e a atresia biliar é o principal foco dos estudos presentes. Na análise univariada do presente estudo, foi observado que a presença de varizes de médio ou grosso calibres, as manchas vermelhas sobre as varizes, as varizes gástricas, gastropatia da hipertensão porta, hipoalbuminemia e a classificação de Child-Pugh B ou C apresentaram associação com significância estatística ao primeiro episódio de sangramento por varizes de esôfago. Tais achados estão de acordo com os encontrados por Duchè *et al* para episódios de HDA que encontrou como fatores de risco para HDA a presença de VEs de grosso calibre, manchas vermelhas e VGs com projeção para o cárdia^{13,14}. Já Wanty *et al*, também em estudo envolvendo atresia biliar demonstraram que as manchas vermelhas, varizes gástricas, varizes de esôfago com projeção para o cárdia e a gastropatia da HP são fatores de risco para HDA por ruptura das varizes de esôfago¹⁶.

Quando da análise multivariada encontramos resultados concordantes com alguns apresentados na literatura pediátrica^{13,14,16}, que descrevem a presença de manchas vermelhas sobre as varizes e as varizes gástricas como indicativas de progressão da hipertensão porta, daí sendo relacionadas a episódios de HDA.

Quando analisamos o grupo atresia biliar isoladamente, as varizes de médio ou grosso calibre, a presença de manchas vermelhas sobre as varizes de esôfago, a presença de varizes gástricas e a classificação de Child Pugh B ou C foram os fatores relacionados à HDA. Alguns destes achados, como a presença de varizes de grosso calibre, manchas vermelhas e varizes gástricas são também encontrados nos estudos pediátricos^{13,16}. Já no grupo HAI, os fatores estatisticamente relacionados com o episódio de HDA foram presença de varizes de esôfago de médio ou grosso calibre,

manchas vermelhas sobre as varizes e as varizes gástricas, achados ainda não descritos na literatura.

A ausência de fatores com significância estatística observados na análise multivariada no grupo atresia biliar pode ser explicado, possivelmente, pelo baixo número de pacientes presentes neste grupo. Devido a este fato, a análise multivariada não foi realizada nos pacientes do grupo de HAI, onde apenas seis pacientes apresentaram HDA neste grupo.

Dos nove óbitos observados no estudo, oito ocorreram no grupo HDA, maioria por complicação de episódios de hemorragia digestiva alta, resultado dentro dos valores encontrados na literatura, que varia de 5 a 19%².

O presente estudo tem a limitação de apresentar um número ainda limitado de paciente, principalmente quando avaliados os grupos isolados, Atresia Biliar e Hepatite Autoimune.

Conclusão

Os fatores encontrados como presença de varizes de esôfago de médio e grosso calibre, a presença de manchas vermelhas sobre as varizes, as varizes gástricas e a presença de gastropatia da hipertensão porta e a classificação de Child Pugh B ou C foram os achados associados ao episódio de HDA na análise univariada.

Após análise multivariada, útil para modelar a probabilidade de um evento ocorrer como função de outros fatores, os achados de presença de varizes gástricas e manchas vermelhas sobre as varizes de esôfago foram os fatores relacionados ao sangramento secundário a ruptura de VEs.

Nos pacientes com atresia biliar, os achados de varizes de médio e grosso calibre, as manchas sobre as varizes, a presença de varizes gástricas e classificação de Child Pugh B ou C foram os achados relacionados com episódio de HDA.

Diante desses achados apresentados, sugerimos a realização de profilaxia primária nos pacientes cirróticos que apresentam os fatores associados à HDA observados no presente estudo.

Assim, conhecendo os fatores associados com hemorragia por ruptura das varizes de esôfago, protocolos mais eficazes podem ser realizados, com o intuito de indicar realização de profilaxia para evitar a hemorragia digestiva alta.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela, sendo necessários mais estudos, randomizados e com maior casuística para uma conclusão mais fidedigna do assunto.

Referencias Bibliográficas

1. Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:538-45
2. Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34: 119-128.
3. Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1989; 24:438-42.
4. McKiernan PJ. Treatment of variceal bleeding. *Gastroenterol Endoc Clin North Am.* 2001;11:789-812.
5. Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2000; 136:805-8.
6. D'Amico G, Pagliaro L, Bosh J. The treatment of portal hypertension:a meta-analytic review. *Hepatology.* 1995; 22:332-54.
7. Carvalho AST, Mendes CMC. Hipertensão porta: tratamento. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC. *Doenças do fígado e das vias biliares.* Rio de Janeiro. Medsi 1999:259-93.
8. Fagundes EDT. Fatores preditivos clínicos e laboratoriais de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta. [Tese de doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. Curso de Medicina, 2006.
9. Gana JC, Turner D, Roberts EA, Ling SC. Derivation of a Clinical Prediction Rule for the Noninvasive Diagnosis of Varices in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 188-193.
10. Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, Yap J, Morinville V, Brill H, Ling SC. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology* 2011; 141: 2009-2016.
11. Adami, M.R., et al., Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol*, 2013. 19(13): p. 2053-9.
12. Alcantara RV, et al. Ultrasonographic Predictors of Esophageal Varices. *JPGN* 2013;57:700-703.

13. Duché M, Ducot B, Tournay E, Fabre M, Cohen J, Jacquemin E, Bernard O. Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology*. 2010 Dec;139(6):1952-60
14. Duché M, Habès D, Roulleau P, Haas V, Jacquemin E, Bernard O. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc*. 2008 Apr;67(4):732-7.
15. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, Jacquemin E, Bernard O. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology*. 2013 Oct; 145(4):801-7.
16. Wanty C, Helleputte T, Smets F, Sokal EM, Stephenne X. Assessment of risk of bleeding from esophageal varices during management of biliary atresia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 May;56(5):537-43.
17. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010 Oct;53(4):762-8.
18. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, de Santis A, Merckel C et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38:266-72.
19. Merckel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, Sacerdoti D, Bolondi L, Gatta A. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2915-20.
20. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S68-92.
21. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;7(2):141-55.
22. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, Mizuguchi Y, Shimizu T, Ueda J, Uchida E. Risk factors for bleeding esophagogastric varices. *J Nippon Med Sch*. 2013;80(4):252-9.
23. Tajiri, T., et al., General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc*, 2010. **22**(1): p. 1-9.)

24. Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification and management. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1244-9.
25. Spina GP et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September, 1992. *Journal of Hepatology*, 1994; 21:461-7.
26. Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J Hepatol* 2003; 38:361-3
27. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988;319(15):983-9
28. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, Sacerdoti D, Bolondi L, Gatta A. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2915-20.
29. Asrani SK, Kamath PS. Natural History of Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15:308-13.
30. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S68-92.

ARTIGO 3

Profilaxia secundária endoscópica em crianças e adolescentes com varizes de esôfago

Profilaxia secundária endoscópica em crianças e adolescentes com varizes de esôfago

Resumo

Objetivos: descrever a eficácia da profilaxia secundária endoscópica na prevenção de hemorragia digestiva alta em de crianças e adolescentes com varizes esofageanas.

Métodos: trata-se de uma coorte, com 85 pacientes menores de 18 anos submetidos à profilaxia secundária com diagnóstico de hipertensão porta, cirróticos e não cirróticos. Foi realizada escleroterapia ou ligadura elástica. Foram avaliados: incidência de ressangramento, número de sessões endoscópicas para erradicação, incidência de surgimento de varizes de fundo gástrico e gastropatia da hipertensão porta.

Resultados: a ligadura elástica foi realizada em 34 pacientes (40%) e a escleroterapia em 51 pacientes (60%). As varizes esofageanas foram erradicadas em 81,2%, após mediana de quatro sessões endoscópicas. As varizes recidivaram em 38 pacientes (55,1%). Trinta e seis pacientes (42,3%) ressangraram: 28(78%) durante a profilaxia e 8 (22%) após erradicação. Varizes gástricas e gastropatia da HP se desenvolveram em 38,7% e 57,9% dos pacientes, respectivamente. As taxas de ressangramento precoce foram mais prevalentes no grupo de pacientes que receberam escleroterapia.

Conclusões: a profilaxia secundária se mostrou eficaz na erradicação das varizes esofageanas e controle de novos episódios de HDA devido à ruptura de varizes esofageanas. A ligadura elástica apresentou resultados semelhantes à escleroterapia. Estudos randomizados são necessários para avaliar a melhor forma de prevenção na infância.

Palavras-chave: hemorragia digestiva alta, profilaxia secundária, crianças e adolescentes.

Introdução

O Sangramento de varizes esofágicas é a principal causa de morbimortalidade em crianças e adultos com hipertensão porta (HP)¹. Apesar dos avanços terapêuticos, a mortalidade por episódios agudos de hemorragia digestiva alta (HDA) secundária a varizes de esôfago ocorre em 5 a 19% das crianças com HP²⁻⁷. As taxas de mortalidade de 19% foram relatadas dentro de 35 dias após o episódio de sangramento de varizes entre as crianças norte-americanas com doença hepática de várias etiologias⁷. Assim, é fundamental estabelecer medidas para prevenir novos episódios de HDA por ruptura de varizes nesses pacientes.

De acordo com o consenso de Baveno V, que envolve pacientes cirróticos na faixa etária adulta, o tratamento com beta-bloqueadores em combinação com ligadura elástica é considerado o método mais eficiente de profilaxia secundária, embora tais resultados e orientações não possam ser extrapolados para os pacientes da faixa etária pediátrica¹⁻⁹.

Os estudos envolvendo profilaxia secundária em crianças e adolescentes são escassos, e de acordo com as recomendações atuais a ligadura elástica endoscópica é tida como método de escolha¹⁰⁻²³. Estudos sobre terapia endoscópica em pacientes pediátricos mostram que tanto a ligadura elástica quanto a escleroterapia têm altas taxas de erradicação das varizes, cerca de 80 a 100%, e as taxas de ressangramento variam de 0 a 30%¹⁰⁻²⁰. Zargar et. al realizaram um estudo pediátrico randomizado comparando ligadura elástica e a escleroterapia em crianças com melhores resultados no grupo ligadura elástica²¹.

Tem-se estabelecido que a profilaxia secundária deve ser sempre utilizada em crianças^{20,22}. No entanto, mais estudos são necessários para determinar a melhor forma de prevenção. O presente estudo teve como objetivo descrever os resultados da terapia endoscópica como profilaxia secundária em crianças e adolescentes com HDA devido a varizes de esôfago em pacientes acompanhados no ambulatório de hepatologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG) e no setor de endoscopia digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG (IAG/HC/UFMG).

Pacientes e Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte de crianças e adolescentes submetidos à profilaxia secundária após um episódio de hemorragia digestiva alta por sangramento de varizes esofageanas. O estudo foi realizado entre 2004 a dezembro de 2014, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Participantes

Os critérios de inclusão utilizados foram: pacientes menores de 18 anos com hipertensão porta e que apresentaram um episódio de HDA por ruptura de varizes esofageanas, e submetidos à profilaxia secundária de acordo com o protocolo estabelecido pelo serviço.

Os critérios de exclusão foram pacientes que não enquadrados no protocolo do serviço quanto à profilaxia secundária.

Oitenta e cinco pacientes com história de HDA por varizes esofageanas foram selecionados.

Protocolo

Os pacientes com HDA secundária a varizes esofageanas, 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 dois 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, 2^a edição)²⁴: 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 GEV1S), varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico (tipo GEV2S), varizes isoladas de fundo gástrico (IGV1S) ou varizes de fundo gástrico e/ou duodeno (IGV2S)²⁵.

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 relevo²³. 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 difusas²⁶.

A escleroterapia foi realizada com injetor de teflon transparente (diâmetro 23), utilizando a técnica da mão livre. A injeção foi feita intravasal e paravasal e o agente esclerosante utilizado foi o ethamolin a 3%. A quantidade injetada variou entre 1,0 a 2,0ml por variz, com máximo de 10ml 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 5cm. Em cada sessão, a variz foi ligada utilizando um anel elástico, sendo abordadas todas as varizes encontradas. Foi associada escleroterapia para varizes pequenas, quando a ligadura não era mais tecnicamente possível.

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.

O acompanhamento clínico foi realizado no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do HC-UFG. O diagnóstico de cirrose e de fibrose hepática congênita foi baseado na avaliação clínica, histológica, bioquímica e ultrassonográfica. O diagnóstico de obstrução extra-hepática da veia porta foi confirmado através de ultrassom. 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. Os pacientes com cirrose foram classificados de acordo com o Child-Pugh no momento do início da profilaxia secundária.

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.
- 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.

Análise estatística e aspectos éticos

O banco de dados foi desenvolvido e analisado no programa SPSS 17. As variáveis contínuas de distribuição normal foram avaliadas pelo teste t de student e expressas através da média e desvio-padrão (DP). As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-

75% (IQ25-75%) e comparadas pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. A comparação da distribuição de variável dicotômica foi analisada através do teste de qui-quadrado, com correção de Yates, ou do teste exato de Fisher, bicaudal, se necessário. A probabilidade de significância foi considerada significativa quando inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, com parecer de número 258/09.

Resultados

Características dos pacientes

Foram avaliados 85 pacientes durante o período, sendo 44 (51,8%) do gênero feminino e 41 (48,2%) do gênero masculino. A mediana de idade no primeiro episódio de sangramento foi 5,72 anos (p25 - 2,19 / p75 - 8,75).

A HP foi causada por cirrose em 37 (43,5%) pacientes, obstrução extra-hepática da veia porta (OEHVP) em 37(43,5%) e fibrose hepática congênita (FHC) em 11 (13,0%). As características dos grupos estão descritas na Tabela 1.

A mediana de idade à HDA foi de 6,75 (p25 – 1,87 / p75 – 8,75) anos entre os cirróticos, sendo que nos pacientes com atresia de vias biliares a mediana foi de 2,9 anos (p25 – 1,55 / p75 – 4,59) e nos com hepatite autoimune 8,15 anos (p25 – 6,13/ p75 – 10,46) ($p= 0,264$). No grupo dos não cirróticos a mediana foi de 5,4 anos (p25 - 2,64/ p75 – 8,55) ($p= 0,626$). Nos pacientes com OEHVP e FHC a mediana de idade foi 4,65 (p25 - 2,16/ p75 – 8,01) e 7,5 anos (p25 – 6,53/ p75 – 10,71), respectivamente.

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO INÍCIO DO TRATAMENTO: CIRRÓTICOS X NÃO CIRRÓTICOS

	Cirrose n= 37	Não cirrose N= 48	p
Gênero			0,057
Masculino	13 (35,1%)	28 (58,3%)	
Feminino	24 (64,9%)	20 (41,7%)	
Idade no 1º episódio HDA(anos)			
Mediana	6,75 anos	5,4 anos	
p25% - p75%	1,87 – 8,75	2,64 – 8,55	0,626
Calibre das varizes esofágicas			
Pequeno calibre	6 (16,2%)	6 (12,5%)	
Médio calibre e/ou Grosso calibre	31 (88,8%)	42 (87,5%)	0,860
Varizes gástricas	25 (67,6%)	29 (60,4%)	0,650
Gastropatia da HP	15 (40,5%)	13 (27,1%)	0,281

Naqueles com cirrose, a causa mais frequente foi Atresia Biliar com 14 (37,8%) pacientes, seguido por colangite esclerosante primária em cinco (13,5%) e hepatite autoimune em cinco (13,5%). Todas as outras causas somavam 14 (37,8%) pacientes e incluíram deficiência de alfa 1 antitripsina em 3(8,1%), cirrose criptogênica/sem diagnóstico firmado em 8 (21,6%), síndrome de Budd-Chiari em 1 (2,7%) e cisto de colédoco em 1 (2,7%).

A EDA realizada no início da profilaxia secundária evidenciou varizes esofágicas de pequeno calibre em 12 pacientes (14,1%), médio calibre em 37 pacientes (43,5%) e grosso calibre em 36 pacientes (42,4%). Em 46 pacientes (54,1%) havia sinais sugestivos de sangramento (vergões avermelhados, manchas vermelho-cerejas e manchas hematocísticas). Varizes gástricas foram encontradas em 54 pacientes (63,5%) e gastropatia da HP em 28 pacientes (32,9%).

Avaliação da profilaxia secundária

A profilaxia endoscópica foi realizada em 85 pacientes. Em 16 (18,8%) pacientes a erradicação das varizes não foi alcançada. As varizes de esôfago foram erradicadas em 70,3% no grupo dos cirróticos e em 89,6% dos pacientes do grupo não cirróticos.

Em relação ao método endoscópico utilizado, 51 pacientes (60%) foram submetidos à escleroterapia e 34 (40%) à ligadura elástica. Analisando todo o grupo, a erradicação das varizes de esôfago foi alcançada em 69 pacientes (81,2%), com mediana de número de sessões endoscópicas necessárias para erradicação de 4 sessões (p25 – 2,00 / p75 - 6,0). As varizes recidivaram em 38 (44,7%) pacientes.

Dos 36 (42,4%) pacientes que ressangraram 28 (77,8%) ocorreram entre as sessões endoscópicas de profilaxia secundária (sangramento precoce) e 8 (22,2%) após a erradicação (sangramento tardio). A mediana de tempo entre a erradicação e o ressangramento foi de 1,38 anos (IQ 25-75% = 0,66-2,94). Não ocorreu nenhum sangramento no intervalo entre a abordagem do sangramento agudo e o início da profilaxia secundária.

Varizes fúndicas surgiram em 12 pacientes (38,7%) entre os 31 que não as tinham no início da profilaxia secundária e a gastropatia da HP em 33 pacientes (62,3%) dentre os 53 que não a tinha no início da profilaxia.

Ocorreram 10 óbitos durante o estudo, 9 deles no grupo com cirrose(24,3%): 6 pacientes faleceram por complicações secundárias à HDA, 3 faleceram por complicações pós-transplante hepático. Ainda, dos 10 óbitos obtidos no estudo, em nove deles a escleroterapia foi a técnica utilizada como profilaxia secundária. O único óbito ocorrido no grupo ligadura elástica foi devido à complicações durante transplante hepático.

Os resultados da profilaxia secundária de acordo com o diagnóstico da HP estão descritos nas tabelas 2 e 3.

TABELA 2- PROFILAXIA SECUNDÁRIA: COMPARAÇÃO ENTRE CIRRÓTICOS E NÃO CIRRÓTICOS, N=85

	Cirrose N=37	Não cirrose N=48	Total n=85	Valor de p
Erradicação de varizes	26 (70,3%)	43 (89,6%)	69 (81,2%)	0,047
Nº sessões endoscópicas para erradicação				
Mediana	4,0	5,0	4,0	0,251
p25-p75%	2,0 – 5,75	3,0 – 6,00	2,0 – 6,0	
Recidiva de variz esofágica	14 (53,8%)	24 (55,8%)	38(55,1%)	0,369
Ressangramento:	N=15 (40,5%)	N= 21 (43,8%)	N=36 (42,3%)	
Precoce	13	15	28	0,939
Tardio	2	6	8	0,498
Presença gastropatia no início da profilaxia secundária	15 (40,5%)	13 (27,1%)	28 (32,9%)	0,281
Surgimento de gastropatia durante profilaxia secundária	10 (45,5%)	23 (65,7%)	33 (57,9%)	0,217
Presença de varizes gástricas no início da profilaxia secundária	25 (67,6%)	29 (60,4%)	54 (63,5%)	0,651
Surgimento de varizes gástricas durante profilaxia secundária	7(58,3%)	5 (26,3%)	12 (38,7%)	0,966
Óbito	9(24,3%)	1 (2,1%)	10 (11,8%)	0,004
Tempo de seguimento:				
Mediana (anos)	5,85	7,54	6,64	
IQ 25-75%	3,07-8,95	5,09 – 12,45	3,76 – 9,96	0,072

TABELA 3- RESULTADOS DA PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE ACORDO COM A ETIOLOGIA DA HP, N=85.

	Cirrose n= 37	OEHVP n= 37	FHC n= 11	Total n= 85
Método endoscópico:				
Ligadura	15 (40,5%)	14 (37,8%)	5 (45,5%)	34 (40%)
Escleroterapia	22 (59,5%)	23 (62,2%)	6 (54,6%)	51 (60%)
Erradicação de varizes	26 (70,3%)	34 (91,9%)	9 (81,8%)	69 (81,2%)
Nº sessões endoscópicas:				
Mediana	4,0	5,0	5,0	4,0
p25-p75%	2,0 – 5,75	3,0 – 6,75	3,0 – 5,0	2,0 – 6,0
Recidiva de variz esofágica	14 (53,9%)	18 (52,9%)	6 (66,7%)	38 (55,1%)
Ressangramento:	N=15 (40,5%)	N= 14 (37,8%)	N=7 (63,6%)	N=36 (42,4%)
Precoce	13 (86,7%)	10 (71,4%)	5 (71,4%)	28 (77,8%)
Tardio	2 (13,3%)	4 (28,6%)	2 (28,6%)	8 (22,2%)
Surgimento de gastropatia	10 (45,5%)	16 (57,1%)	7 (100,0%)	33 (57,9%)
Surgimento de varizes fúndicas	7 (58,3%)	5 (27,8%)	0	12 (38,7%)
Óbito	9 (24,3%)	0	1 (9,1%)	10 (11,8%)
Tempo de seguimento:				
Mediana (anos)	5,85	6,59	11,26	6,64
IQ 25-75%	3,07-8,95	3,76 – 10,05	7,75 -13,21	3,76 – 9,96

Avaliação da profilaxia endoscópica quanto ao método utilizado

Ao avaliar o método utilizado para profilaxia secundária, 51 pacientes (60%) foram submetidos à escleroterapia e 34 (40%) à ligadura elástica.

Nos pacientes que realizaram escleroterapia, as varizes foram erradicadas em 41 (80,4%) pacientes, com mediana de 5 sessões endoscópicas. A recorrência de varizes foi observada em 25 (60,9%) dos pacientes, e em 11 deles (44%) ocorreram erradicação das varizes em novas abordagens endoscópicas. Ressangramento com repercussão em 27 (52,9%) pacientes, sendo 23 (85,2%) entre as sessões endoscópicas e 4 (14,8%) após a erradicação.

Naqueles que realizaram ligadura elástica, as varizes foram erradicadas em 28 (82,4%) pacientes após uma mediana de 3,5 sessões endoscópicas. A recorrência de varizes foi observada em 13 (46,4%) deles, e em seis (46,1%) a erradicação foi alcançada posteriormente. Ressangramento ocorreu em nove pacientes (26,5%), sendo 5 (55,6%) entre as sessões endoscópicas e 4 (44,4%) após erradicação.

Os resultados comparativos entre os métodos utilizados para a profilaxia secundária estão listados na Tabela 4

TABELA 4- COMPARAÇÃO ENTRE LIGADURA ELÁSTICA E ESCLEROTERAPIA

	Ligadura elástica n= 34	Escleroterapia n= 51	p
Gênero			
Masculino	14 (41,2%)	27 (52,9%)	0,399
Feminino	20 (58,8%)	24 (47,1%)	
Idade no diagnóstico(anos)			
Mediana	5,9	2,4	
p25-p75%	2,5 – 8,8	1,1 – 5,5	0,005
Número de sessões para erradicação			
Mediana	3,5	5,0	
p25-p75%	2,0 – 5,0	3,0 – 8,0	0,006
Recidiva de variz esofágica	13 (46,4%)	25 (61,0%)	0,344
Tempo para recidiva			
Mediana (meses)	12,98	16,03	0,051
p 25%- p75%	8,94 – 22,17	9,33– 26,13	
Ressangramento	N=9 (26,5%)	27(52,9%)	0,028
Precoce	5	23	0,164
Tardio	4	4	
Surgimento de gastropatia	N=19 13 (68,4%)	N= 38 20 (52,6%)	0,393
Surgimento de varizes fúndicas	N=14 5 (35,7%)	N= 17 7 (41,2%)	0,952

Discussão

A profilaxia secundária visa impedir novos episódios de HDA e já está bem estabelecido que todos os pacientes, tanto adultos como crianças, devem ser tratados^{8,22}. Não se pode extrapolar dados de estudos feitos com adultos para a faixa etária pediátrica por diversas razões^{2,5}: em adultos, a principal causa de HP é cirrose hepática. Nas crianças, metade dos casos é devido à OEHPV, cujo mecanismo de HP é diferente da cirrose e a função hepatocelular está preservada. Além disso, comorbidades são comuns em adultos, podendo aumentar a morbimortalidade nessa faixa etária. Outro fator que difere entre os grupos é a resposta hemodinâmica ao sangramento ou aos fármacos.^{2,5,22} Ainda existem poucos estudos na literatura a respeito da profilaxia secundária na faixa etária pediátrica¹⁰⁻²³, e esse estudo visa contribuir para a experiência da profilaxia secundária endoscópica em crianças e adolescente que apresentaram HDA secundária a varizes de esôfago.

Em relação à abordagem de varizes esofágicas, o consenso de Baveno V define que a primeira escolha para a profilaxia secundária em adultos com cirrose deve ser o uso de betabloqueador não seletivo associado à ligadura elástica⁸. A escleroterapia, apesar de ser eficaz em erradicar as varizes, tem sido menos utilizada por ter mais complicações em relação à ligadura elástica^{8,22}. Na infância, de acordo com a opinião de experts pediátricos sobre o consenso de Baveno V, a profilaxia secundária deve ser realizada com terapia endoscópica sendo a ligadura elástica o método de escolha, sendo que a terapia medicamentosa com betabloqueador ainda necessita de estudos para ser indicada²².

Quanto à melhor época para começar a profilaxia secundária, é preconizado, em adultos cirróticos, iniciá-la no sexto dia após o sangramento de varizes esofágicas⁸. Isso porque as primeiras duas semanas são consideradas de alto risco para ressangramento⁶. No nosso estudo, a profilaxia secundária foi iniciada duas semanas após o episódio de HDA, sendo o motivo desse intervalo em decorrência da formação de ulcerações e escaras na fase aguda da abordagem endoscópica, que demoram cerca de duas a três semanas para cicatrizar, o que poderia aumentar o risco de complicações. Não observamos episódios de sangramento entre o episódio agudo de HDA e o início da profilaxia secundária, demonstrando que em criança o intervalo de duas semanas pode ser seguro para o início da profilaxia secundária em crianças.

Em relação à profilaxia endoscópica com escleroterapia, vários estudos demonstram sua eficácia na prevenção de novos episódios de HDA em crianças com HP¹⁰⁻¹⁴. Poddar et al acompanharam 207 crianças com OEHV e as varizes foram erradicadas em 95% dos casos, após média de 4,5 sessões endoscópicas¹⁰. Itha et al descreveram 163 com OEHV submetidos à profilaxia secundária com escleroterapia e conseguiram erradicar as varizes esofágicas em 80% após média de 7,6 sessões endoscópicas¹¹. No presente estudo, a escleroterapia conseguiu erradicar as varizes esofageanas em 80% dos pacientes, após mediana de 5 sessões, semelhante aos dados da literatura na faixa pediátrica. Em relação à recidiva de variz esofágica, é descrito na literatura pediátrica uma frequência entre 10 a 40% dos casos após uso de escleroterapia como profilaxia secundária¹⁰⁻¹⁴, no entanto encontramos uma taxa maior de recidiva de variz esofágica foi observada em 61% dos pacientes. A taxa de ressangramento encontrada (52,9%) no nosso estudo também foi mais elevada do que o que é descrito na literatura (0 a 12%)¹⁰⁻¹⁴.

Da mesma forma como já foi observado em outros estudos^{10,11}, houve grande incidência de surgimento de gastropatia da HP e de varizes de fundo gástrico após a erradicação das varizes esofágicas com escleroterapia. Nos achados estão de acordo com Itha et al que acompanharam 163 crianças com OEHV submetidas à profilaxia secundária com escleroterapia¹¹, e Poddar et al que acompanharam 274 crianças com OEHV em profilaxia secundária com escleroterapia¹⁰.

O surgimento de gastropatia da HP e de varizes de fundo gástrico após profilaxia secundária pode ser em decorrência de que a terapia endoscópica não altera a pressão sanguínea no sistema porta, a erradicação das varizes esofágicas pode levar à redistribuição do fluxo sanguíneo a outros sítios do sistema porta, podendo explicar o aumento da incidência de varizes gástricas e gastropatia da HP. No entanto, a HDA decorrente do sangramento desses sítios apresenta abordagem endoscópica mais difícil. Possivelmente, esses pacientes são os que mais podem se beneficiar da terapia medicamentosa, já que o propranolol tem como função reduzir a pressão sanguínea em todo o sistema porta. Porém, mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese.

Em 2002, Mckiernan et al descreveram pela primeira vez o uso do *multiband ligator* em crianças¹⁷. Eles conseguiram erradicar as varizes esofágicas após mediana de duas sessões e a taxa de sucesso foi 92,8%. Já Karrer et al¹⁵ e Fox et al¹⁶ necessitaram de quatro sessões, em média, para erradicação. No presente estudo, a ligadura elástica conseguiu erradicar as varizes em 82% dos pacientes, após mediana de 3,5 sessões

endoscópicas. Na literatura, a recidiva de varizes após a ligadura elástica em crianças é muito variável, entre 9 a 75%¹⁵⁻²⁰, estando nossos achados (46,4%) de acordo com os dados da literatura. A taxa de ressangramento precoce e tardio encontrada foi semelhante ao descrito por outros autores, em torno de 7 a 27%¹⁵⁻²⁰. As taxas de surgimento de gastropatia da hipertensão porta e de varizes gástricas também foram elevadas, com 68,4% e 35,7% respectivamente.

Em adultos, é bem estabelecida a superioridade da ligadura elástica em relação à escleroterapia na profilaxia secundária de varizes esofageanas⁸. Porém, em crianças, poucos são os estudos, e um estudo randomizado comparou os métodos²¹. Zargar et al compararam 25 crianças submetidas à ligadura com 24 crianças submetidas à escleroterapia²¹. Eles observaram que a ligadura elástica necessitou de menor número de sessões endoscópicas para erradicação das varizes ($3,9 \pm 1,1$ x $6,1 \pm 1,7$ / $p < 0,0001$). Além disso, houve menor taxa de ressangramento precoce (4% x 25% / $p 0,049$) e menor número de complicações maiores (úlceras esofágicas, estenose e pneumonia) com a ligadura elástica (4% x 25% / $p 0,049$). Os autores concluíram que a ligadura elástica apresenta vantagens significativas em relação à escleroterapia em termos de eficácia e segurança, devendo ser a primeira escolha para erradicação de varizes²¹.

Apesar do presente estudo não ser randomizado, assim como a maioria dos estudos pediátricos sobre o tema¹⁰⁻²⁰, os grupos submetidos à ligadura elástica e à escleroterapia foram semelhantes. Os dois métodos foram igualmente eficazes para erradicação das varizes de esôfago, porém com diferença estatisticamente significativa em relação ao número de sessões para erradicação ($p=0,006$), com a ligadura elástica promovendo uma erradicação mais precoce, estando de acordo com o descrito por Zagar et al²¹. As recidivas, surgimento de varizes gástricas e de gastropatia da HP não apresentaram diferenças entre os grupos ligadura elástica e escleroterapia. As taxas de ressangramento precoce no grupo escleroterapia foram maiores quando comparada ao grupo ligadura elástica, assim como demonstrado em outros estudos^{8,21}.

Além disso, observamos uma maior taxa de erradicação de varizes de esôfago nos pacientes não cirróticos, com erradicação alcançada em 89,6% nesse grupo, enquanto nos cirróticos, 70,3%. A erradicação foi alcançada em menor número nos pacientes cirróticos provavelmente devido à progressão de doença / cirrose e consequente piora de função hepática e evolução da hipertensão porta.

Ocorreram 10 óbitos durante o estudo, nove deles no grupo com cirrose: seis pacientes faleceram por complicações secundárias à HDA, três por complicações pós-

transplante hepático. Nenhum óbito ocorreu devido à complicações do exame endoscópico ou relacionado à técnica empregada, demonstrando a segurança da profilaxia endoscópica.

Conclusão

A profilaxia secundária endoscópica se mostra eficaz no controle de novos episódios de HDA devido à ruptura de varizes esofágicas tanto em pacientes cirróticos ou não cirróticos. No entanto, o surgimento de gastropatia da HP e varizes fúndicas são claramente evidenciados após a erradicação das varizes de esôfago, tanto nos pacientes que fizeram ligadura elástica como naqueles submetidos à escleroterapia. Encontramos no presente estudo uma alta taxa de recidiva de varizes de esôfago e ressangramento, acima dos valores descritos na literatura.

Não houve diferença estatística entre os métodos endoscópicos quanto à erradicação, recidiva, surgimento de varizes gástricas e gastropatia da hipertensão porta, porém com erradicação mais precoce no grupo ligadura elástica. Apenas as taxas precoces de ressangramento no grupo escleroterapia foram estatisticamente superiores quando comparadas ao grupo ligadura elástica. Assim, tanto a ligadura elástica como a escleroterapia são métodos aceitáveis para profilaxia secundária na infância.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela, já que se trata de um estudo não randomizado. São necessários mais estudos, randomizados e com maior casuística para uma conclusão mais fidedigna do assunto.

Dessa forma, mantemos no serviço as orientações para profilaxia secundária indicadas na última revisão do Consenso Baveno V realizada por experts pediátricos.

Referencias Bibliográficas

- 1- Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:538-45
- 2- Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34: 119-128.

- 3- Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1989; 24:438-42.
- 4- McKiernan PJ. Treatment of variceal bleeding. *Gastroenterol Endoc Clin North Am*. 2001;11:789-812.
- 5- Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2000; 136:805-8.
- 6- D'Amico G, Pagliaro L, Bosh J. The treatment of portal hypertension:a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995; 22:332-54.
- 7- Carvalho AST, Mendes CMC. Hipertensão porta: tratamento. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC. *Doenças do fígado e das vias biliares*. Rio de Janeiro. Medsi 1999:259-93.
- 8- De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* (2010), doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004.
- 9- Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003;38:S54-S68.
- 10- Poddar U, Thapa BM, Singh K. Frequency of gastropathy and gastric varices in children with extrahepatic portal venous obstruction treated with sclerotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1253–56.
- 11- Itha S, Yachha SK. Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:196-200
- 12- Zargar SA, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AH, et al. Fifteen-year follow up of endoscopic injection sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 139–45.
- 13- Poddar U, Thapa BR, Singh K. Endoscopic sclerotherapy in children: experience with 257 cases of extrahepatic portal venous obstruction. *Gastrointest Endosc* 2003;57:683-6.
- 14- 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; 24:49-52.

- 15- Karrer FM, Holland RM, Michael JA, Lilly JR. Portal vein Thrombosis: treatment of variceal hemorrhage by endoscopic ligation. *J Pediatr Surg* 1994; 8:1149-51.
- 16- Fox VL, Carr-Locke DL, Connors PJ, Leichtner AM. Endoscopic ligation of esophageal varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 20:202-08.
- 17- McKiernan PJ, Beath SV, Davison SM. A prospective study of endoscopic esophageal variceal ligation using a multiband ligator. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:207-11.
- 18- Hall R, Lilly JR, Stiegmann GV. Endoscopic esophageal varix ligation: technique and preliminary results in children. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 1222-23.
- 19- Price MR, Sartorelli KH, Karrer FM, Narkewicz MR, Sokol RJ, et al. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1056-59.
- 20- Pokharna RK, Kumar S, Khatri PC, Chahar CK. Endoscopic variceal ligation using multiband ligator. *Indian Pediatr*. 2005;42:131-4.
- 21- Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, *et al*. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology*. 2002; 36:666-72.
- 22- Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, Lorenz JM, Squires RH, Superina RA, Thompson AE, Mazariegos GV. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant*. 2012 Aug;16(5):426-37.
- 23- dos Santos, J.M., et al., Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013. **56**(1): p. 93-8.
- 24- Tajiri, T., et al., General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc*, 2010. **22**(1): p. 1-9.
- 25- Sarin SK, Kumar A. Gastric varices: profile, classification and management. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1244-9.
- 26- Spina GP et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September, 1992. *Journal of Hepatology*, 1994; 21:461-7

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados apresentados indicamos a profilaxia primária com ligadura elástica para os pacientes cirróticos com varizes de esôfago, principalmente quando associado à presença de manchas vermelhas e varizes gástricas. A observação etiológica se faz importante, com atenção especial aos pacientes com atresia biliar, que tendem a apresentar sangramento mais precoce quando comparado a outras etiologias.

A profilaxia secundária tem se mostrado segura e eficaz na prevenção de novos episódios de HDA, sendo indicada em todos os pacientes com varizes de esôfago que já apresentaram um episódio de HDA.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela, já que se trata de um estudo não randomizado. São necessários mais estudos, randomizados e com maior casuística para uma conclusão mais fidedigna do assunto e evolução do conhecimento e entendimento da história natural das varizes esofágicas e da hipertensão porta.

Ao longo dos próximos anos esperamos aumento da casuística de todos os grupos descritos em nosso serviço, aumentando assim o poder dos resultados apresentados e contribuindo para conclusões mais expressivas para a literatura pediátrica.

O aumento da casuística dos grandes centros e dos trabalhos publicados possibilitará diminuição da dependência dos estudos provenientes de pacientes adultos, com melhores recomendações para a faixa etária pediátrica.

APÊNDICES E ANEXOS

Anexo 1 – Banco de dados Hipertensão porta

PROCOLO – HIPERTENSÃO PORTA

Nº _____

Nome: _____ Data de nascimento: ___/___/___
 Endereço: _____ Telefone: _____
 Registro SAME: _____ Sexo: _____ (1-Masc / 2- Fem) Data da 1ª consulta: ___/___/___
 Diagnóstico: _____ HP: () 1- cirrose/ 2-TVP sem cirrose/ 3- FHC
 Data da 1ª EDA: ___/___/___ Complicações: () esplenomegalia () plaquetopenia () ascite
 () encefalopatia () outros _____

(1) Seguimento

(2) Profilaxia primária

(3) Profilaxia secundária

Ultra-sonografia	Data:
Trombose de veia porta	Sim () Não ()
Achados	

Data da EDA	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª
Indicação: (1) pesquisa de varizes; (2) seguimento HN; (3) urgência;					
Varizes esôfago (VE): (0) Ausente; (1) Pequena; (2) Média; (3) Grosso.					
Sinais avermelhados (VE): (1) Vergões; (2) Manchas vermelho-cereja; (3) Manchas hematócísticas; (4) Hiperemia difusa na superfície das Varizes.					
Esofagite: (1) Sim; (2) não					
Varizes Gástricas (VG): (1) Ausente; (2) VE com extensão gástrica; (3) Varizes fúndicas convergindo para o cárdia e associadas a varizes esofagianas; (4) VG sem VE.					
Gastropatia da hipertensão porta: (0) Ausente; (1) Leve; (2) Moderada					
Outras alterações					
Uso de medicamentos?					
Data dos exames laboratoriais					
Plaquetas					
TAP RNI					
Albumina					
Bilirrubinas BT/BD					
Baço palpável?					
Child					

PROFILAXIA PRIMÁRIA () 1 – Não / 2 – Sim - Data: ____/____/____ Nº _____

Contra-indicações para propranolol?	() Sim () Não
Alternativa para profilaxia primária	() Ligadura () Escleroterapia () Outras () Nenhuma
Exames laboratoriais e clínico: 1º coluna – início da profilaxia; demais 6/6 meses	
Data	
ALT / AST	
GGT	
Plaquetas	
TAP	
RNI	
Albumina	
Bilirrubinas (total/direta)	
Child	
Esplenomegalia	
Ascite	
Encefalopatia	

Profilaxia com propranolol	
FC pré-tratamento	
Data	
FC em tratamento	
Dose do propranolol	mg/dia
	mg/kg/dia
Efeitos colaterais	
Tempo para atingir o beta-bloqueio	Data que atingiu o bloqueio: _____ Tempo: _____
Suspensão?	() Não () Sim Motivo: _____ Data: ____/____/____
Profilaxia endoscópica	
Procedimento	() ligadura () escleroterapia () ambos
Nº de sessões	LEVE _____ Escleroterapia _____
Erradicou varizes?	() sim () não
Complicações	() não () sim Qual? _____
HDA entre as sessões?	() sim () não
Recidiva (novas varizes depois da erradicação)	() sim () não

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

Sítio da hemorragia	(1) Varizes esofágicas (2) Varizes gástricas (3) Gastropatia da HP (4) Não identificado (5) sem EDA (6) outro _____
Necessidade de hemoderivados?	(1) Sim (2) Não Volume _____
Tratamento	(1) Farmacológico: qual e dose _____ Tempo de duração _____ Complicações _____ (2) Escleroterapia: agente e volume injetado _____ Complicações _____ (3) Ligadura elástica - quantas ligas _____ complicações _____ (4) Outro _____
Complicações da HDA	
Outras medicações	
Tempo de hospitalização	

SEGUIMENTO DA PROFILAXIA () (1) Primária / (2) Secundária

Nº _____

Data da EDA	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª
Indicação: (1) sessão de profilaxia; (2) acompanhamento pós-profilaxia; (3) urgência.							
Varizes esôfago (VE): (0) Ausente; (1) Pequeno; (2) Médio; (3) Grosso							
Sinais avermelhados (VE) (1) Vergões (2) Manchas vermelho-cereja (3) Manchas hematócísticas (4) Hiperemia difusa superficial							
Houve progressão? (1) Sim/ (2) Não.							
Conduta: (1)Ligadura elástica (2) escleroterapia (Anotar o nº da sessão; anotar quantos cordões foram ligados ou quantos mL de ethamolin foram injetados)							
Varizes Gástricas (VG): (1) Ausente; (2) VE com extensão gástrica; (3) Fúndicas, convergindo para o cárdia e associadas a VE ; (4) VG sem VE							
Gastropatia da hipertensão porta: (0)Ausente (1)Leve (2)Moderada							
Varizes de duodeno: (1)Sim (2)Não							
Esofagite: (1)Sim / (2)não.							
Outras alterações:							
Exame realizado na urgência da HDA - Localização do sítio da HDA							
Uso de medicamentos?							
Data dos exames laboratoriais							
Plaquetas							
TAP							
RNI							
Albumina							
Bilirrubinas BT/BD							
Baço palpável?							
Child							

PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE HDA POR VEs () 1-Não / 2-Sim - Data: __/__/__ Nº _____

HDA durante a profilaxia?	(1) Sim - Data: __/__/__ (2) Não.
Ressangramento após erradicação das VEs:	(1) Sim - Data: __/__/__ Sítio do sangramento: (1) VE, (2) VG, (3) GHP. (2) Não.
Recidiva das VEs após erradicação?	(1) Sim - Data: __/__/__ Tempo após término da profilaxia: _____meses (2) Não.

II. Efeitos colaterais com procedimentos endoscópicos:

Realizou ligadura elástica? () (1) Sim / (2) Não.	Efeitos colaterais? () (1) Sim/ (2) Não. Quais: _____
Realizou escleroterapia? () (1) Sim/ (2) Não.	Efeitos colaterais? () (1) Sim/ (2) Não. Quais: _____

III. Propranolol:

Uso de propranolol?	(1) Sim (2) Não. Contra-indicação: _____
Data de início:	
Dose (mg/kg/dia):	
Redução 25% da FC? (1) Sim/ (2) Não.	
Efeitos colaterais?	(1) Sim Quais? _____ (2) Não.
Uso de outros medicamentos?	

Anexo 2 – Classificação de Child Pugh

Avaliação clínica e Laboratorial	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Encefalopatia	Ausente	1 e 2	3 e 4
Ascite	Ausente	Discreta	Moderada
Bilirrubina total (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Bilirrubina total (mg/dL) para colestase	<4	4-10	>10
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tempo de Protrombina (prolong.em seg)	1 a 3	4 a 6	>6

Child-Pugh A: 5-6

Child-Pugh B: 7-9

Child-Pugh C: 10-15

Termos de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Senhores Pais ou Responsáveis;

Seu filho (a) apresenta Hipertensão Porta e apresenta risco de apresentar varizes de esôfago e/ou hemorragia digestiva (sangramento), ou já apresentou essa hemorragia, com aparecimento de vômitos com sangue ou fezes bem escuras por causa de varizes no esôfago. Após o primeiro episódio, a chance de um novo sangramento é muito grande.

Por isso, são feitos tratamentos durante a endoscopia digestiva alta (ligadura elástica ou escleroterapia) para tentar acabar com as varizes para que sangramentos não ocorram. Além disso, pode ser prescrito propranolol (medicamento para diminuir a frequência de batimento do coração), para tentar diminuir a chance de sangrar.

Estamos realizando um estudo com objetivo descrever a evolução de crianças e adolescentes que tem Hipertensão Porta e estão fazendo esses tratamentos para evitar o sangramento e gostaríamos de convidar seu filho (a) a participar do estudo.

Seu filho (a) realiza endoscopia digestiva com tratamento necessário (escleroterapia ou ligadura elástica) de acordo com a rotina já existente neste ambulatório. Este estudo vai apenas descrever os resultados desses tratamentos, dos exames e do acompanhamento nas consultas, não havendo risco adicional para o paciente. Como existem poucos estudos em crianças e adolescentes, sua participação pode contribuir para aumentar os conhecimentos médicos nessa área.

Serão colhidos dados sobre seu filho (a) para preencher um protocolo (questões sobre a doença, exames feitos, tratamentos realizados e efeitos colaterais apresentados). Essa coleta será feita através do prontuário médico e através de perguntas feitas ao senhor (a) e ao paciente.

As informações coletadas serão utilizadas apenas para pesquisa. A participação do paciente não é obrigatória e a desistência pode ser comunicada a qualquer momento. Caso haja recusa na participação desse estudo, o paciente continuará recebendo os mesmos cuidados que normalmente lhe são fornecidos, sem nenhum prejuízo.

Favor preencher as seguintes informações, caso concorde com a participação do seu filho (a):

Confirmo que estou ciente das explicações fornecidas e que é de minha livre vontade que concordo com a participação de _____ neste estudo: “HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES”.

Admito que não estou recebendo nenhum tipo de incentivo financeiro por esta participação e que me foi fornecida uma segunda via deste termo, bem como uma via específica para o meu filho(a), já devidamente preenchida.

Belo Horizonte, ____/____/____

() pai, () mãe ou () responsável

Paciente (7 a 12 anos)

Pesquisador responsável

Em caso de dúvida, estaremos à disposição para maiores esclarecimentos.

Julio Rocha Pimenta – tel (31) 8797-3012

Alexandre Ferreira – tel: (31) 8874-9235

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP) – tel (31) 3409-4592
Av. Antônio Carlos, nº 6627 Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005.
Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG – CEP 31270-901.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) paciente,

Você tem Hipertensão Porta e apresenta risco de apresentar varizes de esôfago e/ou hemorragia digestiva (sangramento), ou já apresentou essa hemorragia, com aparecimento de vômitos com sangue ou fezes bem escuras por causa de varizes no esôfago. Após o primeiro episódio, a chance de um novo sangramento é muito grande.

Por isso, são feitos tratamentos durante a endoscopia digestiva alta (ligadura elástica ou escleroterapia) para tentar acabar com as varizes para que sangramentos não ocorram. Além disso, pode ser prescrito propranolol (medicamento para diminuir a frequência de batimento do coração), para tentar diminuir a chance de sangrar.

Estamos realizando um estudo com objetivo descrever a evolução de crianças e adolescentes que tem Hipertensão Porta e estão fazendo esses tratamentos para evitar o sangramento e gostaríamos de convidá-lo a participar do estudo.

Você realiza endoscopia digestiva com tratamento necessário (escleroterapia ou ligadura elástica) de acordo com a rotina já existente neste ambulatório. Este estudo vai apenas descrever os resultados desses tratamentos, dos exames e do acompanhamento nas consultas, não havendo risco adicional para o paciente. Como existem poucos estudos em crianças e adolescentes, sua participação pode contribuir para aumentar os conhecimentos médicos nessa área.

As informações coletadas serão utilizadas apenas para pesquisa. Sua participação não é obrigatória e sua desistência pode ser comunicada a qualquer momento. Caso haja recusa na participação desse estudo, você continuará recebendo os mesmos cuidados que normalmente lhe são fornecidos, sem nenhum prejuízo.

Favor preencher as seguintes informações, caso concorde em participar do estudo:

Eu, _____, confirmo que estou ciente das explicações fornecidas e que é de minha livre vontade que concordo em participar de este estudo: "HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES".

Admito que não estou recebendo nenhum tipo de incentivo financeiro por esta participação e que me foi fornecida uma segunda via deste termo, bem como uma via específica para meus pais ou responsáveis, já devidamente preenchida.

Belo Horizonte, ____/____/____

Paciente (13 até 18 anos)

Pesquisador responsável

Em caso de dúvida, estaremos à disposição para maiores esclarecimentos.

Julio Rocha Pimenta – tel (31) 8797-3012

Alexandre Ferreira – tel: (31) 8874-9235

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP) – tel (31) 3409-4592
Av. Antônio Carlos, nº 6627 Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005.

Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG – CEP 31270-901

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Senhores Pais ou Responsáveis;

Seu filho (a) apresenta Hipertensão Porta e apresenta risco de apresentar varizes de esôfago e/ou hemorragia digestiva (sangramento), ou já apresentou essa hemorragia, com aparecimento de vômitos com sangue ou fezes bem escuras por causa de varizes no esôfago. Após o primeiro episódio, a chance de um novo sangramento é muito grande.

Por isso, são feitos tratamentos durante a endoscopia digestiva alta (ligadura elástica ou escleroterapia) para tentar acabar com as varizes para que sangramentos não ocorram. Além disso, pode ser prescrito propranolol (medicamento para diminuir a frequência de batimento do coração), para tentar diminuir a chance de sangrar.

Estamos realizando um estudo com objetivo descrever a evolução de crianças e adolescentes que tem Hipertensão Porta e estão fazendo esses tratamentos para evitar o sangramento e gostaríamos de convidar seu filho (a) a participar do estudo.

Seu filho (a) realiza endoscopia digestiva com tratamento necessário (escleroterapia ou ligadura elástica) de acordo com a rotina já existente neste ambulatório. Este estudo vai apenas descrever os resultados desses tratamentos, dos exames e do acompanhamento nas consultas, não havendo risco adicional para o paciente. Como existem poucos estudos em crianças e adolescentes, sua participação pode contribuir para aumentar os conhecimentos médicos nessa área.

Serão colhidos dados sobre seu filho (a) para preencher um protocolo (questões sobre a doença, exames feitos, tratamentos realizados e efeitos colaterais apresentados). Essa coleta será feita através do prontuário médico e através de perguntas feitas ao senhor (a) e ao paciente.

As informações coletadas serão utilizadas apenas para pesquisa. A participação do paciente não é obrigatória e a desistência pode ser comunicada a qualquer momento. Caso haja recusa na participação desse estudo, o paciente continuará recebendo os mesmos cuidados que normalmente lhe são fornecidos, sem nenhum prejuízo.

Favor preencher as seguintes informações, caso concorde com a participação do seu filho (a):

Confirmo que estou ciente das explicações fornecidas e que é de minha livre vontade que concordo com a participação de _____ neste estudo: “HISTÓRIA NATURAL DAS VARIZES ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES”.

Admito que não estou recebendo nenhum tipo de incentivo financeiro por esta participação e que me foi fornecida uma segunda via deste termo, bem como uma via específica para o meu filho(a), já devidamente preenchida.

Belo Horizonte, ____/____/____

()pai, ()mãe ou ()responsável

Pesquisador responsável

Em caso de dúvida, estaremos à disposição para maiores esclarecimentos.

Julio Rocha Pimenta – tel (31) 87973012

Alexandre Ferreira – tel: (31) 8874-9235

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP) – tel (31) 3409-4592
Av. Antônio Carlos, nº 6627 Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005.

Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG – CEP 31270-901.

Pareceres Comitê de Ética



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

Parecer nº. ETIC 258/09

**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 04 de agosto de 2009, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da profilaxia secundária da hemorragia digestiva alta devido ao sangramento de varizes esofageanas em crianças e adolescentes com hipertensão porta.**" 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**



Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 254/04

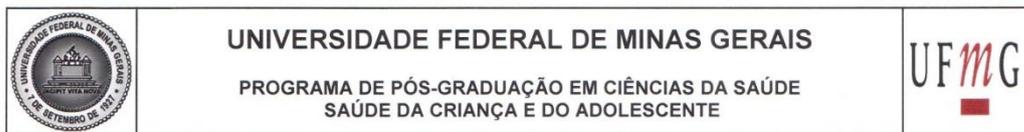
**Interessado: Prof. Dr. Francisco José Pena
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 05 de novembro de 2004, após atendidas as solicitações à diligência o projeto de pesquisa intitulado « **O Propanolol na Profilaxia Primária da Hemorragia Digestiva Alta de Crianças e Adolescentes com Hipertensão Porta** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG



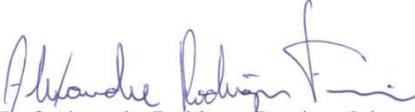
FOLHA DE APROVAÇÃO

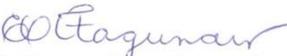
ABORDAGEM DA HIPERTENSÃO PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

JÚLIO ROCHA PIMENTA

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 Ciências da Saúde.

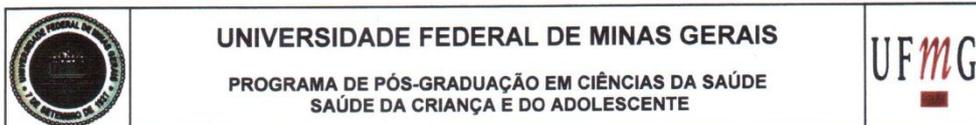
Aprovada em 08 de junho de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador
UFMG


Prof. Eleonora Druve Tavares Fagundes
UFMG


Prof. Paulo Fernando Souto Bittencourt
FHEMIG

Belo Horizonte, 08 de junho de 2015.



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO JÚLIO ROCHA PIMENTA

Realizou-se, no dia 08 de junho de 2015, às 18:30 horas, sala 105, 1º andar (Sala de Telessaúde) Ala Oeste do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada “**ABORDAGEM DA HIPERTENSÃO PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**”, apresentada por **JÚLIO ROCHA PIMENTA**, número de registro 2013654760, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador (UFMG), Eleonora Druve Tavares Fagundes (UFMG) e Paulo Fernando Souto Bittencourt (FHEMIG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 08 de junho de 2015.



Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira (Doutor)



Profª. Eleonora Druve Tavares Fagundes (Doutora)



Prof. Paulo Fernando Souto Bittencourt (Doutor)


 CONFERE COM ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação
 Faculdade de Medicina - UFMG