

PRISCILA MENEZES FERRI

**TROMBOSE DE VEIA PORTA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
casuística e trombofilias associadas**

BELO HORIZONTE

2011

PRISCILA MENEZES FERRI

**TROMBOSE DE VEIA PORTA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
casuística e trombofilias associadas**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obter o título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2011

F388t Ferri, Priscila Menezes.
Trombose de veia porta em crianças e adolescentes [manuscrito]:
casuística e trombofilias associadas. / Priscila Menezes Ferri. - - Belo
Horizonte: 2011.

140f.: il.

Orientador: Alexandre Rodrigues Ferreira.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Trombose Venosa/diagnóstico. 2. Trombose Venosa/complicações.
3. Hipertensão Portal. 4. Veia Porta. 5. Causalidade. 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. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria

Profa. Benigna Maria de Oliveira

Coordenadora *pro tempore* do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

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

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

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

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Michelle Ralil da Costa (representante discente)

Dedico este trabalho aos meus pais que me permitiram crescer, acreditando que tudo é possível, desde que sejamos honestos e responsáveis e que concretizar sonhos só depende de nossa vontade.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira, pelos ensinamentos, orientação, incentivo e, sobretudo, pela confiança demonstrada ao longo de todos esses anos.

A Profª Mariza Roquete, pelo exemplo e pela disposição incansável de ensinar.

A Profª Eleonora, por seu apoio e incentivo sempre presentes desde minha vida acadêmica na Faculdade de Medicina.

Ao Dr. Daniel Ribeiro, a Profª Sandra Xavier, a Profª Ana Paula Fernandes e a Profª Karina Gomes, pela dedicação à pesquisa, respeito e contribuição técnica em todas as fases deste trabalho.

Aos companheiros de residência e especialização, por compartilharem dificuldades e alegrias ao longo de todos esses anos de convívio.

A todos os professores e amigos que formam o grupo de gastroenterologia pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais.

A Maria Teresa e a Priscilla, pela amizade, pelos momentos de descontração e pela ajuda na organização do trabalho.

A minhas irmãs, Natalia e Raissa, pelo carinho.

Aos amigos e parentes, que torceram de perto ou de longe pela concretização e sucesso desta minha empreitada.

Em especial, ao Shinfay, que esteve presente em todos os momentos desse trabalho, por ter me ajudado de várias formas a chegar até aqui.

Por fim, a Deus pela oportunidade de estudar, trabalhar e poder ajudar ao próximo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AS-PCR	Reação em cadeia da polimerase alelo-específico
AST	Aspartato aminotransferase
BMHT	Betaína homocisteína metiltransferase
DNA	Ácido desoxirribonucléico
dNTPs	Desoxirribonucleotídeos fosfatados
DO	Densidade ótica
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FVL	Fator V de Leiden
GEV1S	Varizes esofagogástricas com extensão na pequena curvatura
GEV2S	Varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico
GGT	Gama glutamiltransferase
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HDA	Hemorragia digestiva alta
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IGV1S	Varizes isoladas de fundo gástrico
IGV2S	Varizes de fundo gástrico e/ou duodeno
JAK2	Janus Kinase 2
LEVE	Ligadura elástica de varizes esofágicas
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato redutase
PC	Proteína C
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PS	Proteína S
PT	Protrombina
q.s.p.	Quantidade suficiente para
RFLP	Polimorfismo do Tamanho do Fragmento de Restrição
RNI	Relação Normalizada Internacional
rpm	Rotações por minuto
SAF	Síndrome do anticorpo antifosfolípides
TIPS	<i>Shunt</i> porto-sistêmico intra-hepático transjugular
TVPO	Trombose de Veia Porta
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassom

LISTA DE TABELAS

MÉTODOS

Tabela 1-	<i>Primers</i> utilizados na reação em cadeia da polimerase	21
Tabela 2-	Concentrações dos reagentes utilizados na reação em cadeia da polimerase	22
Tabela 3-	Programas utilizados no termociclador PX2 Thermal Cycler	24

ARTIGO 1

Tabela 1-	Manifestação clínica inicial observada em 55 pacientes	88
Tabela 2-	Fatores de risco envolvidos na etiologia da TVPO	88
Tabela 3-	Resultados da avaliação laboratorial	90
Tabela 4-	Varizes esofágicas encontradas na primeira avaliação endoscópica	92
Tabela 5-	Achados endoscópicos no seguimento dos pacientes	92
Tabela 6-	Método endoscópico utilizado na profilaxia secundária	93

ARTIGO 2

Tabela 1-	Avaliação laboratorial geral dos pacientes	118
Tabela 2-	Resultados de dosagem de ácido fólico, vitamina B12 e homocisteína em 25 pacientes	119
Tabela 3-	Resultado da avaliação genética de 21 pacientes	119

LISTA DE FIGURAS

MÉTODOS

- Figura 1-** AS-PCR para a detecção da V617F-JAK2 27
- Figura 2-** Detecção da V617F-JAK2 por AS-PCR 29

REVISÃO DA LITERATURA

- Figura 1-** Metabolismo da homocisteína 44
- Figura 2-** Fórmula sugerida para avaliação da deficiência dos anticoagulantes naturais 46
- Figura 3** Mecanismo proposto para a redução das concentrações das proteínas pró e anticoagulantes em pacientes com trombose de veia porta 47

LISTA DE QUADROS

REVISÃO DA LITERATURA

- Quadro 1** Estudos da literatura que envolvem casuísticas de TVPO em crianças e adolescentes 38
- Quadro 2** Estudos da literatura com pesquisa de trombofilias em crianças e adolescentes com TVPO 39

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	12
1.1	Referências bibliográficas.....	14
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivo geral.....	15
2.2	Objetivos específicos	15
3	MÉTODOS	16
3.1	Pacientes.....	16
3.2	Tratamento clínico e endoscópico.....	16
3.3	Questões éticas.....	20
3.4	Análise estatística	20
3.5	Avaliação laboratorial das trombofilias	20
3.5.1	Investigação da mutação do fator V (G1691A), da protrombina (G20210A) e da metilenotetrahidrofolato redutase (C677T)	21
3.5.2	Detecção da mutação V617F-JAK2 pelo método de PCR alelo-específico (AS-PCR)	25
3.5.2.1	Extração de DNA	25
3.5.2.2	Análise molecular.....	26
4	REVISÃO DA LITERATURA – TROMBOSE DE VEIA PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	30
4.1	Introdução.....	30
4.2	Objetivos	31
4.3	Materiais e métodos.....	31
4.4	Anatomia e embriologia hepáticas	32
4.5	Hipertensão Porta e Trombose de Veia Porta	33
4.6	Fisiopatologia.....	34
4.7	Etiologia	35
4.7.1	Cateterismo umbilical	40
4.7.2	Sepse de foco abdominal.....	40

4.8	Trombofilias	41
4.8.1	Trombofilias Hereditárias.....	42
4.8.1.1	Mutação do Fator V de Leiden.....	42
4.8.1.2	Mutação da protrombina.....	43
4.8.1.3	Mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e hiperhomocisteinemia.....	43
4.8.1.4	Deficiência das proteínas inibidoras da coagulação	45
4.8.2	Trombofilias adquiridas	48
4.8.2.1	Neoplasias mieloproliferativas.....	48
4.8.2.2	Síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAF).....	50
4.9	Manifestações clínicas	51
4.10	Complicações	52
4.10.1	Atraso do crescimento	52
4.10.2	Hiperesplenismo	53
4.10.3	Varizes esofagogástricas e retais	53
4.10.4	Biliopatia portal.....	54
4.11	Diagnóstico.....	55
4.12	Tratamento	57
4.12.1	Quadros agudos	57
4.12.2	Quadros crônicos	58
4.12.2.1	Anticoagulação.....	59
4.12.2.2	Hemorragia digestiva alta e varizes esofagogástricas	60
4.12.2.3	Biliopatia portal.....	63
4.12.2.4	Tratamento cirúrgico	64
4.13	Prognóstico	65
4.14	Considerações finais	65
4.15	Referências Bibliográficas	67

5	ARTIGO 1- TROMBOSE DE VEIA PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: EXPERIÊNCIA DE 20 ANOS DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HEPATOLOGIA PEDIÁTRICA.....	80
5.1	INTRODUÇÃO.....	83
5.2	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	84
5.2.1	Pacientes.....	84
5.2.2	Tratamento endoscópico.....	85
5.2.3	Questões éticas.....	87
5.2.4	Análise estatística.....	87
5.3	RESULTADOS.....	87
5.3.1	Manifestação clínica inicial.....	88
5.3.2	Fatores de risco.....	88
5.3.3	Alterações ao exame clínico e laboratorial.....	89
5.3.4	Episódios de hemorragia digestiva alta (HDA).....	91
5.3.5	Abordagem endoscópica e profilaxia secundária da HDA.....	92
5.3.6	Tratamento cirúrgico.....	93
5.4	DISCUSSÃO.....	94
5.5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102
6	ARTIGO 2 – FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS E GENÉTICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES BRASILEIROS COM DIAGNÓSTICO DE TROMBOSE DE VEIA PORTA	107
6.1	INTRODUÇÃO.....	111
6.2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	113
6.2.1	Pacientes.....	113
6.2.2	Questões éticas.....	114
6.2.3	Avaliação laboratorial.....	114
6.2.3.1	Investigação da mutação do fator V (G1691A), da protrombina (G20210A) e da MTHFR (C677T).....	114
6.2.3.2	Investigação da mutação da Janus Kinase 2 (V617F-JAK2).....	115

6.2.4	Análise estatística	116
6.3	RESULTADOS	116
6.3.1	Manifestação inicial	116
6.3.2	Fatores de risco na história pregressa	116
6.3.3	Episódios de hemorragia digestiva alta	117
6.3.4	Avaliação clínica e laboratorial	117
6.3.5	Investigação de trombofilias.....	118
6.4	DISCUSSÃO	120
6.5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	129
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	135
8	ANEXO 1 – PROTOCOLO – ESTUDO DE TROMBOSE DE VEIA PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES	136
9	ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA 140	

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Trombose de veia porta (TVPO) se refere à obstrução total ou parcial do fluxo sanguíneo nesta localização, secundária à formação de trombos.^{1,2} Nos últimos anos, o número de diagnósticos vem aumentando, possivelmente pela maior disponibilidade de métodos propedêuticos, principalmente a ultrassonografia com Doppler.¹⁻⁶ Essa entidade se mostra importante na faixa etária pediátrica por ser causa importante de hipertensão porta, com elevadas taxas de morbidade devido a sua principal complicação - a hemorragia digestiva alta (HDA).

Grande parte dos pacientes com evolução crônica do quadro é assintomática ou se apresenta com sintomas inespecíficos e/ou achados no exame clínico até o primeiro episódio de hemorragia digestiva alta.² A etiologia da TVPO é variada e, na grande maioria dos casos, ocorre uma associação de fatores locais e sistêmicos, incluindo as trombofilias.^{2-5,7-13} O tratamento varia de acordo com a forma de apresentação – aguda ou crônica – e a presença ou não das complicações associadas à TVPO.^{1,14}

O Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, criado na década de 70 pelo Prof. Francisco José Penna, agrega hoje diversos profissionais entre professores, alunos de pós-graduação e residentes. O ambulatório de hepatologia, parte deste serviço, é referência em todo o estado de Minas Gerais e atende crianças e adolescentes sob a supervisão da Prof^a. Mariza Leitão Valadares Roquete e do Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira. A contribuição de todos no desenvolvimento do trabalho com os pacientes e também em pesquisas é ponto fundamental deste grupo.

A decisão de realizar este trabalho foi consequente à necessidade de conhecer melhor o perfil dos pacientes com diagnóstico de Trombose de Veia Porta em acompanhamento em nosso serviço e possibilitar melhorias futuras no diagnóstico e tratamento destes.

Este trabalho será apresentado no formato que se enquadra nas determinações do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente. Essas recomendações permitem que as dissertações de mestrado e teses de doutorado sejam apresentadas sob a forma de artigo(s) científico(s), visando ao aumento da divulgação e do alcance dos estudos científicos realizados no âmbito da Faculdade de Medicina da UFMG. Sendo assim, sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

1. Objetivos.
2. Metodologia utilizada
3. Revisão sobre o tema
4. Casuística e resultados gerais (ARTIGO 1): “Trombose de veia porta em crianças e adolescentes: experiência de um serviço de referência em hepatologia pediátrica”. Artigo a ser submetido à publicação no *Jornal de Pediatria*.
5. Avaliação genética e laboratorial de trombofilias (ARTIGO 2): “Fatores de risco adquiridos e genéticos em crianças e adolescentes brasileiros com diagnóstico de trombose de veia porta”. Artigo a ser submetido à publicação no *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*.
6. Seção de comentários finais.
7. Anexos.

1.1 Referências bibliográficas

- 1 Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis* 2010 Mar;42(3):163-70.
- 2 Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol* 2006 Feb 28;12(8):1165-74.
- 3 Wang JT, Zhao HY, Liu YL. Portal vein thrombosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005 Nov;4(4):515-8.
- 4 Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007;7:34.
- 5 Gürakan F, Eren M, Kocak 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 Apr;38(4):368-72.
- 6 Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001 Jun;219(3):645-50.
- 7 Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis -- new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Jan 1;21(1):1-9.
- 8 Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002 Feb;22(1):43-58.
- 9 Kocher G, Himmelmann A. Portal vein thrombosis (PVT): a study of 20 non-cirrhotic cases. *Swiss Med Wkly* 2005 Jun 25;135(25-26):372-6.
- 10 Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000 Mar;31(3):587-91.
- 11 Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, et al. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Jul;17(7):745-51.
- 12 Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001 Nov;49(5):720-4.
- 13 Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med* 1979 Oct;48(192):627-39.
- 14 Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di ML, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010 Jan 14;16(2):143-55.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever as formas de manifestação clínica, a presença de fatores etiológicos, as alterações laboratoriais e o tratamento instituído em crianças e adolescentes com diagnóstico de Trombose de Veia Porta do Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar fatores etiológicos presentes na história prévia dos pacientes.
- Descrever as formas de manifestação clínica, as principais alterações laboratoriais e a evolução e abordagem da hipertensão porta.
- Avaliar a prevalência de trombofilias nesta população.
- Comparar os resultados da nossa população com aqueles encontrados em outras casuísticas exclusivamente pediátricas já publicadas.

3 MÉTODOS

3.1 Pacientes

Trata-se de estudo descritivo de uma série de casos de crianças e adolescentes com diagnóstico de TVPO atendidas no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2010. O diagnóstico de TVPO foi estabelecido por ultrassonografia em que foi observada transformação cavernomatosa da veia porta. A exclusão de doença hepática associada foi realizada através de avaliação clínica, laboratorial e radiológica.

3.2 Tratamento clínico e endoscópico

O acompanhamento clínico foi realizado no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica, no Anexo São Vicente do Hospital das Clínicas da UFMG. São realizadas, em média, quatro consultas anuais por paciente. Todos os pacientes são submetidos a exames de sangue à época da consulta, para avaliação de bioquímica hepática (enzimas hepáticas, atividade de protrombina, albumina e bilirrubina), hemograma com plaquetas e outros exames, quando pertinentes ao quadro clínico do paciente.

O tratamento endoscópico foi realizado no Serviço de Endoscopia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Todo paciente com sangramento digestivo alto, após a abordagem da urgência foi encaminhado, em caráter eletivo, para realização de profilaxia secundária endoscópica - escleroterapia ou ligadura elástica de varizes esofágicas (LEVE).

O exame foi realizado sempre em um mesmo dia da semana, por dois endoscopistas pediátricos que estavam presentes simultaneamente durante o exame. As varizes foram classificadas conforme a classificação japonesa (*Japanese Research Society for Portal Hypertension*, 1980), que utiliza como parâmetros o calibre e a 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, bem como a presença de varizes gástricas, gastropatia da hipertensão porta e outras lesões de mucosas foram pesquisadas em cada exame endoscópico, sendo classificadas em:

- Sinais de cor avermelhada:

- Vergões avermelhados (*red wale markings*) – 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 (*cherry-red spots*) – são pequenos pontos avermelhados, usualmente de 2 mm de diâmetro, na superfície das varizes.
- Manchas hematocísticas – 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 gástricas:

- Varizes esofagogástricas com extensão na pequena curvatura (tipo GEV1S).

- Varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico (tipo GEV2S).

- Varizes isoladas de fundo gástrico (IGV1S).

- Varizes localizadas no antro gástrico, corpo gástrico ou piloro (IGV2S).

- Gastropatia da hipertensão porta:

- 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 *red spots* arranjados em um padrão linear ou lesões difusas. Pode ser observada em outras condições que não na hipertensão porta.

A escleroterapia é realizada nos menores de dois anos de idade, com injetor de teflon transparente (diâmetro 23) da marca Wilson-cook, utilizando a técnica da mão livre. A injeção é realizada intra e para vasal e o agente esclerosante utilizado foi ethamolin a 3%. A quantidade injetada varia entre 1,0 a 1,5mL por variz, de acordo com o tamanho da mesma. É realizada uma injeção em cada variz, iniciando logo

acima da junção esofagogástrica e, então, proximalmente, com intervalos de 2 cm de distância. Todas as varizes encontradas são submetidas à escleroterapia.

A ligadura elástica foi realizada através do aplicador de múltiplos anéis elásticos (*multiband ligator*) nos maiores de dois anos de idade. É formado por um sistema em que se acopla uma catraca à manopla do endoscópio, responsável pelas múltiplas liberações de elásticos durante o procedimento. Os anéis elásticos são ativados individualmente por um fio-gatilho que passa dentro do canal de biópsia do endoscópio. A ligadura se iniciou próxima à junção esofagogástrica e se dirigia cefalicamente com uma distância de 5 cm. Em cada sessão, cada variz é ligada utilizando-se um anel elástico, sendo abordadas todas as varizes encontradas. A ligadura elástica não é realizada em menores de 2 anos por motivos técnicos (impossibilidade de passagem do aparelho com o kit de ligadura pelo esfíncter esofágico superior – região cricofaríngea).

Nos pacientes que estão realizando a profilaxia através de ligadura elástica, pode ser necessário associar a escleroterapia para varizes pequenas, em que a ligadura não é mais tecnicamente possível.

Os pacientes foram submetidos ao procedimento endoscópico a cada três semanas, até a erradicação das varizes. Após a erradicação, foram realizadas endoscopias com intervalos trimestrais nos primeiros seis meses, depois semestrais e, caso mantido o desaparecimento das varizes, controles anuais, ou a qualquer momento, se sangramento.

3.3 Questões éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG em abril de 2009, ETIC número 079/09.

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

3.4 Análise estatística

O banco de dados (protocolo - anexo 01) foi desenvolvido e analisado nos *softwares* Excel 2007[®] (Microsoft) e SPSS 15[®] (SPSS Inc.). As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas através da média e desvio padrão, e as sem distribuição normal foram expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%).

3.5 Avaliação laboratorial das trombofilias

A avaliação geral incluiu dosagem de vitamina B12, ácido fólico, homocisteína e pesquisa de anticoagulante lúpico e anticorpo anticardiolipina. Os níveis de ácido fólico e vitamina B12 foram obtidos através de quimiluminescência e homocisteína foi avaliada por método colorimétrico utilizando-se espectrofotometria. A presença do anticorpo anticardiolipina foi avaliada através da técnica ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) e do anticoagulante lúpico através de metodologia coagulométrica utilizando-se veneno de víbora de Russel e Kaolin.

3.5.1 Investigação da mutação do fator V (G1691A), da protrombina (G20210A) e da metilenotetrahidrofolato redutase (C677T)

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A investigação da mutação do fator V (G1691A), da protrombina (G20210A) e da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) foi realizada pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguida de digestão com endonucleases de restrição para análise do polimorfismo de tamanhos de fragmentos de restrição (RFLP). Os protocolos utilizados para as reações de PCR e RFLP foram otimizados previamente no Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Farmácia da UFMG.¹ Foram utilizados *primers* ou iniciadores sintetizados pela Invitrogen®, cujas sequências (Tabela 1) foram descritas por Huber *et al.*², para detecção das mutações G1691A (fator V) e G20210A (protrombina) e por Froost *et al.*³, para detecção da mutação C677T (MTHFR). Nas reações de PCR, foram utilizados desoxirribonucleotídeos fornecidos pela GIBCO BRL®, tampão (15 mM de MgCl₂, 500 mM de KCl, 100 mM de Tris HCl pH 8,4 e 1% de Triton-100) e Taq polimerase da Phoneutria®. As concentrações dos reagentes empregados na reação de PCR encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 1 – Primers utilizados na reação em cadeia da polimerase

Mutação	Primer Forward	Primer Reverse
PT [*]	5'-TCT AGA AAC AGT TGC CTG GC-3'	5'-ATA GCA CTG GGA GCA TTG AAG C-3'
MTHFR ^{&}	5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3'	5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3'
FVL [†]	5'-TCAGGCAGGAACAACACCAT-3'	5'-GGTTACTTC AAG GACAAA ATACCTGTA AAGCT-3'.

PT- Protrombina MTHFR- Metilenotetrahidrofolato redutase FVL - Fator V de Leiden

* Huber *et al.*²

& Froost *et al.*³

Tabela 2 - Concentrações dos reagentes utilizados na reação em cadeia da polimerase

Reagente	Fragmento do gene a ser amplificado		
	FVL	PT	MTHFR
MgCl ₂ *	1,5mM	1,5mM	1,5mM
dNTPs	0,2 mM	0,2 mM	0,2 mM
Primer forward	1,0 µM	1,0 µM	0,1 µM
Primer reverse	1,0 µM	1,0 µM	0,1 µM
Taq polimerase	1U	1U	1U
DNA ^{&}	20µg	20µg	20µg
Água q.s.p	20 µL	20 µL	20 µL

PT - protrombina; MTHFR- metilenotetrahidrofolato redutase; FVL- fator V de Leiden; q.s.p - quantidade suficiente para

* Foi utilizado tampão 10 vezes concentrado fornecido pela Phoneutria®

[&] Não foi realizada quantificação espectrofotométrica para todos os DNAs. Portanto, as quantidades mencionadas correspondem a estimativas.

As condições de amplificação para o fragmento do fator V consistiram em 40 ciclos de desnaturação a 94°C por 1 minuto, anelamento a 55°C por 1 minuto e extensão a 72°C por 1 minuto, precedida de um passo inicial de desnaturação a 95 °C por 10 minutos e finalizado com um passo de 72°C por 5 minutos, 4°C por 5 minutos e permanência por até 24 horas a 10°C (Tabela 3). O produto de PCR de 241 pb foi submetido à digestão a 37°C por no mínimo 4 horas, com a enzima *Hind III*. A presença do polimorfismo cria uma sequência que a enzima *Hind III* reconhece e cliva o fragmento em duas partes, uma de 209 pb e outra de 32 pb. Indivíduos heterozigotos apresentam 3 fragmentos (241, 209 e 32 pb) e homozigotos para o polimorfismo dois fragmentos (209 e 32 pb).

As condições de amplificação para o fragmento da MTHFR consistiram de 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 1 minuto, anelamento a 64°C por 30 segundos e extensão a 72°C por 1 minuto, precedida de um passo inicial de desnaturação a 94°C por 3 minutos e finalizado com um passo de 72°C por 10 minutos, 4 °C por 5 minutos e permanência por até 24 horas a 10°C (Tabela 3). O produto de PCR de 198 pb foi submetido à digestão a 37°C durante o mínimo de 4 horas, com a enzima *Hinf I*. A presença da mutação cria uma sequência que a enzima *Hinf I* reconhece e cliva o fragmento em duas partes, uma de 175 pb e outra de 23 pb. Indivíduos heterozigotos apresentam 3 fragmentos (198, 175, 23 pb).

As condições de amplificação do fragmento da protrombina consistiram de 40 ciclos de desnaturação a 94 °C por 1 minuto, anelamento a 55 °C por 1 minuto e extensão a 72 °C por 1 minuto, precedida de um passo inicial de desnaturação a 95 °C por 10 minutos e finalizado com um passo de 72 °C por 5 minutos, 4°C por 5 minutos e permanência por até 24 horas a 10 °C (Tabela 3). O produto de PCR de 345 pb foi submetido à digestão a 37°C durante o mínimo de 4 horas, com a enzima *Hind III*. A presença da mutação cria uma sequência que a enzima *Hind III* reconhece e cliva o fragmento em duas partes, uma de 322 pb e outra de 23 pb. Indivíduos heterozigotos apresentam 3 fragmentos (345, 322 e 23 pb) e homozigotos para a mutação possuem 2 fragmentos (322 e 23 pb). Em todas as análises moleculares foram incluídos DNAs de indivíduos sabidamente portadores das mutações, como controle da PCR e digestão enzimática.

Tabela 3 - Programas utilizados no termociclador PX2 Thermal Cycler

Fragmento do gene a ser amplificado			
Etapas	PT	MTHFR	FVL
Desnaturação inicial	95° - 10 min	94° - 3 min	95° - 10 min
Desnaturação	94° - 1 min	94° - 1 min	94° - 1 min
Anelamento	57° - 1 min	64° - 30 seg	55° - 1 min
Extensão	72° - 1 min	72° - 1 min	72° - 1 min
Nº de ciclos	40 ciclos	35 ciclos	40 ciclos
Extensão final	72° - 5 min	72° - 10 min	72° - 5 min

PT - protrombina; MTHFR - metilenotetrahidrofolato redutase; FVL - fator V de Leiden

Eletoforese

Os fragmentos resultantes de digestão foram detectados por eletroforese em géis de poliacrilamida a 6% e a 8% (G20210A).

Em cada canaleta do gel, foram aplicados 5 µL de uma mistura preparada com 5 µL do produto da digestão e 5 µL de tampão de corrida da amostra, diluído 2X. Além disso, em uma canaleta foram aplicados 5 µL de padrão de peso molecular de 1 Kb (Invitrogen®).

Cada eletroforese foi realizada utilizando-se fonte de corrente elétrica (*EC - Apparatus Corporation*), em conjunto com cubas pequenas *OLW*. A eletroforese foi conduzida por aproximadamente 40 minutos, com a voltagem variando de 75 a 110 Volts, utilizando-se TBE 1X como tampão.

Após a eletroforese, os géis foram submetidos ao procedimento de coloração pelo nitrato de prata.

3.5.2 Detecção da mutação V617F-JAK2 pelo método de PCR alelo-específico (AS-PCR)

3.5.2.1 Extração de DNA

O DNA utilizado como material primário neste estudo foi extraído de leucócitos de sangue venoso colhido em EDTA (ácido etilenodiaminotetracético). As amostras de DNA foram extraídas usando o *kit QIAamp DNA Blood Mini Kit*[®] (QIAGEN, Hilden, Germany), seguindo rigorosamente as instruções do fabricante.

Isolamento de DNA de alto peso molecular pelo *QIAamp DNA Blood Mini Kit*[®]

Em um tubo tipo *ependorf* de 1,5 mL, 20 µL de proteinase K foram adicionados a um volume de 200 µL de sangue venoso. Em seguida, foram acrescentados 200 µL do tampão de lise de hemácias (tampão AL), essa solução foi misturada no vórtex por 15 segundos e incubada por 10 minutos, a 56°C. Foram adicionados 200 µL de etanol absoluto e novamente a solução misturada no vórtex por 15 segundos para a retirada de gotículas da tampa do tubo. Em seguida a mistura foi transferida para uma coluna de sílica posicionada em um tubo coletor e centrifugada a 8000 rpm, durante 1 minuto. O tubo coletor foi descartado e, à coluna de sílica posicionada em um novo tubo coletor foram adicionados 500 µL de tampão AW1. Após 1 minuto de centrifugação a 8000 rpm, o líquido filtrado foi desprezado. Novamente o tubo coletor foi descartado e, à coluna de sílica posicionada em um novo tubo coletor foram adicionados 500 µL de tampão AW2. Após 3 minutos de centrifugação a

14000 rpm, o líquido filtrado foi desprezado. A coluna de sílica foi posicionada em novo tubo coletor e centrifugada a 14000 rpm, durante 1 minuto e, em seguida, posicionada em novo tubo coletor, ao qual foram adicionados 200 µL de tampão de eluição (tampão AE). Após 1 minuto de incubação à temperatura ambiente, procedeu-se à centrifugação a 8000 rpm, durante 1 minuto e o filtrado foi armazenado a -20°C, para posterior pesquisa da mutação.

Quantificação do DNA

A quantificação do DNA foi realizada por leituras a 260 nm, utilizando-se um espectrofotômetro Biophotometer® (*Eppendorf*). Considerou-se uma unidade de densidade ótica (DO) como equivalente a 50 µg/mL para DNA de dupla fita.⁴ A pureza das amostras foi avaliada por leitura a 280 nm (faixa de absorção das proteínas), considerando-se como pura uma amostra de DNA com valor DO 260/DO 280 entre 1,8 e 2,0.

3.5.2.2 Análise molecular

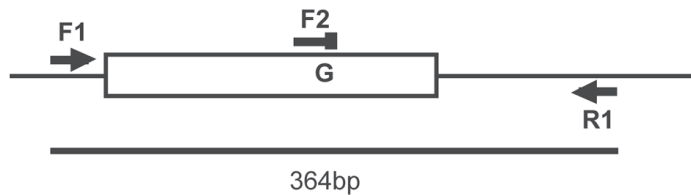
A análise molecular foi realizada no Setor de Biologia Molecular do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG).

As amostras dos pacientes incluídos no estudo foram avaliadas para a detecção da mutação V617F-JAK2 pelo método de PCR alelo-específico (AS-PCR), que possibilita a discriminação entre as duas variantes alélicas. O método consiste em um sistema de três iniciadores, sendo um anti-senso comum, um senso específico para a mutação e outro iniciador senso que amplifica tanto o DNA selvagem quanto o mutado e serve de controle interno para a reação.

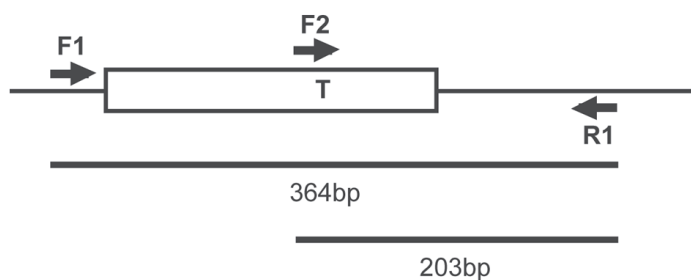
Foram utilizados iniciadores previamente descritos por Baxter e cols.⁵ para a amplificação do exon 14 do gene JAK2. Para maximizar a especificidade do iniciador específico para a mutação, os autores introduziram um pareamento incorreto (*mismatch*) no antepenúltimo nucleotídeo da porção 3'. O princípio do método e as seqüências dos iniciadores usados são mostrados na Figura 1.

A

Seqüência selvagem



Seqüência com a V617F-JAK2



B

Nome	Seqüência (5'→3')
F1	ATCTATAGTCATGCTGAAAGTAGGAGAAAG
F2	AGCATTTGGTTTTAAATTATGGAGTATaT <u>I</u>
R1	CTGAATAGTCCTACAGTGTTTTCAGTTTCA

Figura 1: AS-PCR para a detecção da V617F-JAK2.

A. Princípio do método. Uma seqüência selvagem gera um produto de 364 pb, resultado da amplificação entre os iniciadores F1 e R1. Uma seqüência com a V617F gera o mesmo produto de 364 pb, pela amplificação entre os iniciadores F1 e R1, e um produto de 203 pb, resultado da amplificação entre os iniciadores F2 e R1.

B. Nomes e seqüências dos iniciadores utilizados. Pareamento incorreto intencional no iniciador F2, evidenciado em letra minúscula e nucleotídeo genótipo-específico sublinhado.

Foram amplificados 100 ng de DNA substrato num volume final de 50 μ L, contendo 50 mM de KCl, 10 mM de Tris-HCl e pH 8.3 (tampão Invitrogen); 1,5 mM $MgCl_2$ (Invitrogen[®]); 200 μ M de cada dNTP (Pharmacia[®]); iniciador R1 (1 μ M), iniciadores F1 e F2 (0,5 μ M de cada); 2 U de *Taq* DNA-polimerase Platinum (Invitrogen[®]) e água deionizada estéril para completar o volume.

As condições de reação usadas para a AS-PCR foram as sugeridas por Baxter *et al*⁵ sem modificações adicionais.

A reação consistiu de incubação inicial a 94°C por 10 minutos, seguida de 36 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 segundos; anelamento a 58°C por 30 segundos e extensão a 72°C por 30 segundos, com etapa de extensão final de 72°C por 6 minutos. Foi utilizado um termociclador Mastercycler Gradient[®] (Eppendorf).

Os resultados foram avaliados em gel de agarose 3%, contendo 0.5 µg/mL de brometo de etídeo (Invitrogen[®]) e visualizados sob luz ultravioleta.

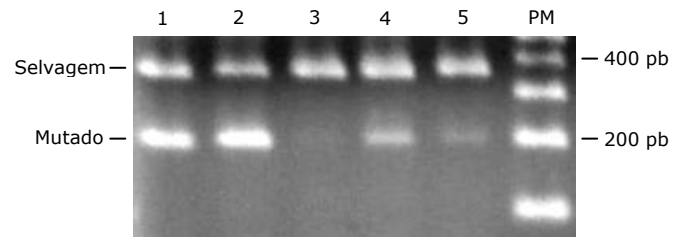
Em todos os experimentos foram utilizados controles negativos e controles positivos e controles de reação (contendo todos os componentes da reação de PCR com exceção do DNA substrato).

Nos indivíduos sem a mutação, foi visualizada uma banda única de 364 pb, também utilizada como controle interno da reação, com o objetivo de descartar falsos negativos. Nos indivíduos com a mutação V617F, foram visualizadas duas bandas: uma gerada pelo mesmo produto de 364 pb e outra, de 203 pb, correspondente ao alelo mutado. A Figura 2 exemplifica os resultados da AS-PCR para a detecção da V617F-JAK2.

O limite de detecção do alelo mutado foi de 1%, observado a partir de curva de diluição gerada usando DNA plasmidial contendo as sequências mutada e selvagem misturadas em proporções variadas

Figura 2: Detecção da V617F-JAK2 por AS-PCR

Linha 1 – controle positivo para a V617F. **2, 4 e 5** - pacientes positivos para a V617F-JAK2; **3** - paciente negativo para a V617F-JAK2; **PM** - controle de peso molecular 100 pb. Agarose 3%.



3.6 Referências bibliográficas

- 1 Godoi, LC; Dusse, LMS; Fernandes, APSM. Estudo molecular e avaliação da hemostasia em familiares assintomáticos de pacientes portadores de mutação de importância em trombofilia [manuscrito]. Dissertação de mestrado em Farmácia, 2002. Universidade Federal de Minas Gerais.
- 2 Huber S, McMaster KJ, Voelkerding KV. Analytical evaluation of primer engineered multiplex polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism for detection of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Mol Diagn* 2000 Aug;2(3):153-7.
- 3 Froost P, Blom HJ, Milos R, Gazette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-3.
- 4 Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. *Molecular cloning: A laboratory manual*. 2nd edition. Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
- 5 Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S *et al*. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *The Lancet* 2005;365:1054-61.

4 REVISÃO DA LITERATURA – TROMBOSE DE VEIA PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

4.1 Introdução

Trombose de veia porta (TVPO) se refere à obstrução total ou parcial do fluxo sanguíneo nesta localização, secundária a formação de trombos. Estes podem se estender até o fígado, envolvendo vasos intra-hepáticos, ou alcançar veias esplênicas e/ou mesentéricas.^{1,2}

O primeiro caso de trombose de veia porta foi descrito em 1868 por Balfour e Stewart³, em um paciente com esplenomegalia, ascite e varizes esofágicas. Nos últimos anos, o número de diagnósticos vem aumentando, possivelmente pela maior disponibilidade de métodos propedêuticos, principalmente a ultrassonografia com Doppler.^{2,4-7} A incidência na população geral é estimada em 1% após estudo realizado por Ogren *et al* em cadáveres.⁸ Essa entidade se mostra importante na faixa etária pediátrica por ser causa importante de hipertensão porta, com elevadas taxas de morbidade devido a sua principal complicação - a hemorragia digestiva alta. Aproximadamente 79% das crianças com diagnóstico de trombose de veia porta apresentarão ao menos um episódio de HDA durante suas vidas.^{9,10}

Grande parte dos pacientes com evolução crônica do quadro é assintomática ou se apresenta com sintomas inespecíficos e/ou achados no exame clínico até o primeiro episódio de hemorragia digestiva alta, podendo, no entanto, haver casos com manifestações graves dependendo da extensão da trombose e dos mecanismos compensatórios hepáticos.²

A etiologia da trombose de veia porta é variada e, na grande maioria dos casos, ocorre uma associação de fatores locais e sistêmicos.^{2,4,5,11-17} A importância dos distúrbios de coagulação dentre estes fatores está se tornando maior à medida que novos estudos e métodos diagnósticos são disponibilizados.^{2,5,6,11,14,15}

O tratamento varia de acordo com a forma de apresentação – aguda ou crônica – e a presença ou não das complicações associadas à TVPO.^{1,18} No quadro agudo a anticoagulação está indicada na maioria dos casos, enquanto no quadro crônico sua indicação ocorre geralmente quando há trombofilias associadas.^{1,18-21} Na evolução crônica, o tratamento se direciona às complicações decorrentes da hipertensão porta secundária à TVPO.^{18,20,22,23}

4.2 Objetivos

O objetivo deste trabalho é a realização de revisão da literatura sobre trombose de veia porta na faixa etária pediátrica, não associada à cirrose hepática, abordando aspectos da etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, complicações e tratamento.

4.3 Materiais e métodos

Revisão bibliográfica da literatura, através de pesquisa nos sites de busca médica Pubmed e Lilacs e também em livros textos sobre a trombose de veia porta. Foram pesquisados artigos de revisão e artigos científicos publicados nos últimos 30 anos, utilizando como palavras chaves trombose de veia porta, hipertensão porta, coagulação, crianças, fatores da coagulação e trombofilias.

4.4 Anatomia e embriologia hepáticas

O fígado é um órgão originário do intestino anterior primitivo, estando presente já na quarta semana de gestação como *pars hepatis*. A sua formação se completa no terceiro mês de gestação. Na vida fetal, a artéria hepática e as veias porta e umbilical são responsáveis por seu fluxo sanguíneo.²⁴ Pode ser dividido em dois lobos maiores (direito e esquerdo) e dois menores (caudado e quadrado), havendo também uma subdivisão funcional em oito segmentos de acordo com a vascularização.

Na vida adulta, sua irrigação é realizada em conjunto pela artéria hepática e pela veia porta. Esta última é formada pela junção da veia mesentérica superior e veia esplênica, com um trajeto de 5 a 8 cm até o hilo hepático (*porta hepatis*), se dividindo então em ramos direito e esquerdo.^{9,25} A veia porta pode receber as veias gástrica esquerda, pancreatoduodenais e cística, levando assim o sangue venoso do intestino, baço, pâncreas e vesícula biliar até o fígado.²⁶

A direção do fluxo sanguíneo no sistema porta é determinada pelo gradiente de pressão, dessa forma, a obstrução da veia porta pode gerar aumento do fluxo ou sua inversão nas conexões entre as tributárias da porta e as veias sistêmicas, sendo esta alteração responsável pela maior parte das manifestações clínicas. Os sítios venosos que podem estar envolvidos são: veia mesentérica inferior e veia cava inferior e suas tributárias; veias gástricas e veia cava superior e suas tributárias; veias retroperitoneais e sistemas cava e ázigos; veias paraumbilicais e subcutâneas^{9,25}.

4.5 Hipertensão Porta e Trombose de Veia Porta

A variação da pressão dentro dos vasos sanguíneos é diretamente proporcional ao fluxo do sistema porta e à resistência ao fluxo (Lei de Ohm). Por outro lado, a resistência ao fluxo é inversamente proporcional ao raio do vaso elevado à quarta potência (Lei de Poiseuille).^{24,27} Diante disto, observa-se que pequenas alterações nos vasos do sistema porta podem gerar grandes aumentos da pressão. A hipertensão porta é definida por uma pressão venosa acima de 10 mmHg.^{28,29}

A veia porta é responsável por dois terços do fluxo sanguíneo hepático, portanto sua obstrução na trombose pode levar a grandes elevações da pressão, sendo classificada como forma extra-hepática de acometimento.¹⁸ A manifestação clínica varia com a extensão e a velocidade de formação do trombo, podendo ser aguda ou crônica.^{1,2,18,22} Na evolução crônica, a hipertensão porta é responsável pela maior parte das complicações observadas na TVPO.^{18,30}

A trombose da veia porta pode ocorrer em qualquer sítio de seu trajeto e em seus ramos, assim como pode se estender para a veia mesentérica superior ou veia esplênica. Jamieson *et al*³¹ propõem uma divisão anatômica com classificação da trombose em quatro grupos: trombose exclusiva da veia porta; extensão da trombose até a veia mesentérica superior; trombose que envolve todo o sistema esplâncnico associado a colaterais grandes; e trombose que envolve todo o sistema esplâncnico, mas com colaterais pequenas. Essa classificação ajuda principalmente nos casos cirúrgicos (transplante hepático), mas pode ter significado etiológico e prognóstico, já que pacientes com envolvimento da veia mesentérica possuem maior risco de infarto intestinal e, por outro lado, menor risco de sangramento de varizes

esofagogástricas.³² Orloff *et al*³³ estudaram duzentos adultos jovens e crianças, determinando o local da obstrução, e observaram que 67% dos pacientes apresentavam obstrução exclusiva da veia porta, enquanto 28% tinham comprometimento das veias porta e esplênica e em 5% a trombose acometia as veias porta e mesentérica superior.

Outra classificação separa os quadros de trombose de veia porta relacionados à cirrose hepática dos não relacionados, havendo diferenças quanto às complicações, evolução e prognóstico entre estes dois grupos.^{1,19}

4.6 Fisiopatologia

A obstrução da veia porta leva à redução em até dois terços do fluxo sanguíneo. Interessantemente, enquanto a obstrução aguda pode resultar em insuficiência hepática grave e até óbito, a obstrução com evolução crônica é geralmente bem tolerada pelos pacientes, que permanecem assintomáticos por longos períodos.²

Essa condição pode ser explicada pela existência de alguns mecanismos compensatórios, que tentam manter o fluxo sanguíneo hepático. O primeiro mecanismo é a vasodilatação reflexa imediata da artéria hepática, que também é observada durante procedimentos cirúrgicos onde a veia hepática é clampada.^{2,4,11} O segundo mecanismo decorre da formação de vasos colaterais que envolvem e ultrapassam a região trombosada, formando, após aproximadamente três a cinco semanas, uma neoformação venosa denominada “cavernoma” ou “transformação cavernomatosa”.^{2,12,34,35} Estas alterações podem ainda ser insuficientes para aliviar a pressão no sistema porta, o que pode levar então à formação dos fluxos hepatofugos através dos *shunts* espontâneos.³⁶ Estes últimos podem se tornar

proeminentes, apresentar manifestações clínicas e até necessitar de correção cirúrgica.⁹

Além desses mecanismos compensatórios, o fígado consegue manter um funcionamento adequado por certo tempo mesmo com fluxo sanguíneo reduzido. Essa redução estimula a apoptose de alguns hepatócitos em regiões com menor fluxo de forma gradual e aumenta a atividade mitótica em regiões melhor irrigadas. A perda gradual de hepatócitos pode resultar na ocorrência de quadros leves a moderados de insuficiência hepática nos estágios avançados da doença.³⁷

4.7 Etiologia

Vários fatores causais são possíveis na trombose de veia porta. A avaliação da etiologia da trombose vem sendo melhorada em paralelo à evolução da propedêutica médica disponível, incluindo o perfil genético.²

Em estudos no período de 1979 a 1997, até metade dos pacientes permanecia sem esclarecimento da etiologia da TVPO, o que vem sendo reduzido atualmente com uma causa provável sendo descoberta em até 80% dos pacientes adultos rigorosamente investigados.^{11,38,39}

A teoria atual é de que haja associação de fatores pró-trombóticos e fatores locais desencadeantes.^{2,5,9,11,14,18} As causas de TVPO podem ser agrupadas em três categorias: (1) lesão direta da veia porta com conseqüente formação de trombo; (2) malformação vascular que inclui estenose da veia porta ou até sua atresia; (3) estados de hipercoagulabilidade que favorecem a formação de

trombos.^{2,4,11,12,14,25,34,40} Os que não se enquadram nestes grupos são denominados de TVPO idiopática (causa não identificada).

Em adultos fatores que levam a hipercoagulabilidade são a principal causa da TVPO não associada à cirrose hepática ou ao câncer.¹ Foram descritas como fatores de risco locais situações que aumentam a resposta inflamatória intra-abdominal como, por exemplo, pancreatite aguda ou crônica, diverticulite, apendicite, doenças inflamatórias intestinais, abscessos hepáticos, colangite e cirurgias.^{1,8,14,18,41}

Dentre os fatores hereditários, as mutações do fator V de Leiden, do gene da protrombina e da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) associada à hiperhomocisteinemia, mostraram ser importantes fatores de risco por criarem um estado de hipercoagulabilidade.^{1,18,42-44} A redução das proteínas anticoagulantes naturais representadas pela proteína C, proteína S e antitrombina III também pode ser um fator causal.^{14,42,45-47} É necessário cuidado na diferenciação de uma deficiência primária (confirmada por estudos em familiares) do quadro secundário, cujos mecanismos de ocorrência não são totalmente esclarecidos. Robson *et al*⁴⁸ sugerem que há ativação do sistema de coagulação relacionado à produção excessiva de trombina no *cavernoma* e/ou nas derivações portossistêmicas havendo maior consumo destes fatores. Já Fisher *et al*⁴⁹ sugerem dois possíveis mecanismos complementares. Primeiro, a redução do fluxo sanguíneo hepático poderia levar a algum grau de atrofia hepática com redução da síntese das proteínas da coagulação. E, segundo, haveria maior consumo destas com a formação dos *shunts*.

As trombofilias adquiridas são representadas pelas doenças sistêmicas como a síndrome do anticorpo antifosfolípide, hemoglobinúria paroxística noturna e

neoplasias mieloproliferativas. Este último grupo engloba a policitemia vera, trombocitose essencial e a mielofibrose idiopática e tem sido encontrada em até 30% dos casos de TVPO sem doença hepática associada em adultos no ocidente.^{47,50,51} A descoberta recente da mutação da Janus Kinase 2 (V617F-JAK2) facilitou o diagnóstico nestes pacientes.⁵²⁻⁵⁷

Por fim, situações fisiológicas que aumentam fatores pró-coagulantes como a gestação e o pós parto e, também, o uso de contraceptivos ou reposição hormonal com estrógenos podem atuar como possíveis causas ou fatores desencadeantes da trombose em indivíduo predisposto.^{1,4,14,23,41}

Nas crianças, as principais causas detectadas são a lesão direta da veia porta (onfalite e cateterismo da veia umbilical) e sepse com foco abdominal.^{4,9,12} Outras causas possíveis são trauma abdominal, trauma cirúrgico, cistos e tumores no *porta hepatis*, sepse neonatal, desidratação, má formações cardiovasculares e exsanguineotransfusão.^{2,4,9,11} Apesar disso, a maioria dos casos na infância ainda permanece como idiopáticos.^{20,28,58}

Importância maior tem sido dada atualmente aos distúrbios de coagulação nessa faixa etária, seja como possível causa ou fator predisponente. No entanto, são poucos os estudos disponíveis na literatura avaliando casuísticas pediátricas e a presença das trombofilias hereditárias ou adquiridas em crianças, com resultados controversos, sendo necessários mais estudos sobre esses fatores.^{6,14,28,59-64} Diante deste fato e da característica multifatorial da TVPO, também em crianças, é indicada a pesquisa destas alterações em todos os pacientes.^{60,65,66,67}

O quadro 1 mostra os principais trabalhos na literatura que estudaram as características de casuísticas pediátricas, incluindo fatores como apresentação inicial, fatores de risco, exame físico, avaliação laboratorial geral, ocorrência de hemorragia digestiva alta e tratamento endoscópico e, em alguns casos, avaliação da presença de trombofilias. Já o quadro 2 resume os principais trabalhos nesta faixa etária que avaliaram especificamente a presença de diferentes trombofilias.

Quadro 1- Estudos da literatura que envolvem casuísticas de TVPO em crianças e adolescentes

Autoria	<i>n</i>	Data de publicação	Itens avaliados	Observações
Alvarez <i>et al</i> ¹⁰	108	1983	Apresentação inicial, fatores de risco na história pregressa, exame físico, avaliação laboratorial geral [§] e hemorragia digestiva alta.	
Yamada <i>et al</i> ⁶⁸	26	1999	Apresentação inicial, fatores de risco, exame físico e avaliação laboratorial geral [§] .	Incluiu pacientes com doenças hepáticas associadas.
Gürakan <i>et al</i> ⁶	12	2004	Apresentação inicial, fatores de risco, exame físico, avaliação laboratorial geral [§] , hemorragia digestiva alta e tratamento endoscópico.	Avaliou presença de deficiência de PC, PS, AT III em todos os pacientes. Pesquisa de mutação FVL em 2 pacientes.
El-Hamid <i>et al</i> ⁶⁰	108	2008	Apresentação inicial, fatores de risco, exame físico, avaliação laboratorial geral [§] , hemorragia digestiva alta e tratamento endoscópico.	Pesquisa de trombofilias em 30 pacientes. Avaliação incluiu mutação da JAK2.

Autoria	<i>n</i>	Data de publicação	Itens avaliados	Observações
Weiss <i>et al</i> ⁶⁹	30	2010	Apresentação inicial, fatores de risco, exame físico, avaliação laboratorial geral [§] , hemorragia digestiva alta e tratamento endoscópico.	Pesquisa de trombofilias nos 30 pacientes. Avaliação incluiu mutação da JAK2. Em apenas 2 pacientes.

[§] Enzimas hepáticas, função hepática, coagulograma e hemograma completo

n: número de pacientes

PC: Proteína C; PS: Proteína S, AT III: antitrombina III; FVL: mutação do Fator V de Leiden; JAK2: Janus Kinase 2

Quadro 2-- Estudos da literatura com pesquisa de trombofilias em crianças e adolescentes com TVPO

Autoria	<i>n</i>	Data de publicação	Itens avaliados	Observações
Dubuisson <i>et al</i> ⁶⁴	20	1997	PC, PS, AT III	
Uttenreuther-Fischer <i>et al</i> ⁶³	23	1997	PC, PS, AT III, FVL	
Seixas <i>et al</i> ⁶¹	20	1998	PC, PS, AT III, FVL	
Heller <i>et al</i> ⁴⁴	24	2000	PC, PS, AT III, FVL, mutação da protrombina e da MTHFR	
Yachha <i>et al</i> ⁶⁹	19	2001	PC, PS, anticardiolipina	
Pinto <i>et al</i> ²⁸	14	2004	PC, PS, AT III, FVL, mutação da protrombina e da MTHFR	
El-Karakasy <i>et al</i> ⁶²	40	2004	PC, PS, AT III, FVL, mutação da protrombina	
Sharma <i>et al</i> ⁷⁰	61	2006	FVL, mutação da protrombina	Estudo incluiu 12 adultos e 49 crianças

n: número de pacientes

PC: Proteína C; PS: Proteína S, AT III: antitrombina III; FVL: mutação do Fator V de Leiden, MTHFR: metilenotetrahidrofolato redutase.

Algumas considerações serão feitas abaixo sobre as principais causas de trombose de veia porta em crianças. As trombofilias serão abordadas separadamente.

4.7.1 Cateterismo umbilical

Cateterismo umbilical tem sido cada vez mais utilizado à medida que o suporte de vida neonatal tem avançado, permitindo sobrevivência de recém-nascidos pré-termos até mesmo extremos. É visto como fator de risco para a TVPO, já comprovado em estudos, algumas vezes apresentando até mesmo resolução espontânea com desaparecimento do trombo.^{7,10,25,40,71-74} Características do paciente que podem aumentar as chances de TVPO são o baixo peso ao nascer (<1,5Kg), estados de choque, distúrbios da coagulação e hipóxia.^{6,7} Fatores de risco relacionados ao cateterismo são a introdução tardia, tempo de permanência prolongado (acima de três dias), posição inadequada (subdiafragmática ou periférica), trauma na introdução do cateter e tipo de soluções infundidas (cálcio / hemoconcentrados).^{7,36}

Há recomendação de que, em casos suspeitos, o cateter seja retirado o mais rápido possível e o recém-nascido acompanhado do ponto de vista clínico e radiológico (US abdome), diante da possibilidade de regressão espontânea.⁷

4.7.2 Sepses de foco abdominal

Estudos retrospectivos demonstraram associação de quadros de sepse intra-abdominal e TVPO em até 40% dos pacientes, principalmente em recém-nascidos submetidos a cateterismo umbilical.¹⁷ Não se sabe, nestes casos, a contribuição de cada um dos fatores, no entanto há também estudos comprovando trombose de veia

porta em pacientes com sepse abdominal mesmo sem cateterismo umbilical.^{11,36,72,75,76}

4.8 Trombofilias

A hemostasia envolve a interação de reação vascular inicial (vasoconstrição); a adesão, ativação e agregação plaquetária (formação do tampão plaquetário); e a formação de trombina através da cascata de coagulação. É controlada por mecanismos anticoagulantes representados pelas proteínas anticoagulantes naturais e pelo sistema fibrinolítico. O equilíbrio das forças a favor e contra a formação de um trombo é o estado normal, controlado por este delicado sistema.²

A trombofilia pode ser definida como um distúrbio do equilíbrio supracitado a favor da formação do trombo. Pode ser hereditária ou adquirida.^{2,77}

As trombofilias hereditárias relacionadas à coagulação são representadas pela mutação do gene da protrombina, mutação do Fator V de Leiden, deficiências primárias das proteínas inibidoras da coagulação – proteínas C, S e antitrombina III – e pela mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) associada à hiperhomocisteinemia. Dentre as condições adquiridas, que criam no organismo um ambiente protrombótico, estão as neoplasias mieloproliferativas, a síndrome do anticorpo antifosfolípide, hemoglobinúria paroxística noturna, gestação e puerpério, entre outras.

4.8.1 Trombofilias Hereditárias

4.8.1.1 Mutação do Fator V de Leiden

O fator V de Leiden ocorre devido a uma mutação na posição 1691 do gene do fator V, com substituição de arginina por glutamina na posição 506 da molécula, e foi descrita em 1994.⁷⁸

Essa substituição leva à formação de um fator V resistente à neutralização pela proteína C ativada, um anticoagulante natural.^{79,80} Tem um padrão autossômico dominante de herança genética e é considerado, dentre as trombofilias, a mais importante nos casos de trombose.^{79,81,82}

A mutação apresenta grande variação de prevalência em diferentes regiões do mundo, fato atribuído à presença de maior número de casos associados a certas etnias.^{46,83-86} Em países europeus, estudos mostram alta prevalência, com heterozigose em 2,9 a 6 % da população geral.^{78,82,84,86,87} No oriente, por outro lado, a prevalência situa-se em torno de 1%.^{83,88}

Nos pacientes com trombose de veia porta a prevalência desta mutação também segue essa tendência apenas com maior porcentagem de casos em relação à população geral, variando de 3 a 14%.^{42,46,62,63,84,89,90}

Quando comparado à população geral, o risco de trombose no portador da mutação é de 3 a 7 vezes maior nos heterozigotos e 50 a 100 vezes maior nos homozigotos.²

4.8.1.2 Mutação da protrombina

Foi inicialmente descrita em 1996 por Poort *et al*⁹¹ e ocorre devido a uma troca de guanina para adenosina no nucleotídeo 20210 no gene da protrombina que se localiza no cromossomo 11.

A protrombina gerada é resistente   degradação, o que mant m sua concentração elevada no plasma, ocasionando uma tendência pr -coagulante.^{91,92} A mutação é autoss mica dominante.

A prevalência na população geral varia de zero a 2% e também sofre variações geográficas, sendo mais frequente no sul europeu.^{82,87,93} Em pacientes com trombose em local não especificado a prevalência está entre zero e 6% e na trombose de veia porta se situa entre zero e aproximadamente 20 %.⁹¹ é rara na  ndia e frequente em países europeus.^{14,43,46,87,94,95} Heterozigotos tem até 30% de aumento da protrombina no plasma e o risco de trombose   três vezes maior em rela o   população sem a mutação.^{91,96}

4.8.1.3 Mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e hiperhomocisteinemia

A mutação 677 C-T da metilenotetrahidrofolato redutase resulta da substituição de uma alanina na posição 222 para valina. A enzima torna-se termolábil e tem a o reduzida.⁹⁷

A menor atividade desta enzima reduz a produção de metiltetrahidrofolato que, no metabolismo, atua doando o grupo metil   metionina sintase, catalisadora da transformação da homocisteína em metionina.⁹⁸ Dessa altera o resultam níveis elevados de homocisteína. A via metabólica está representada a seguir:

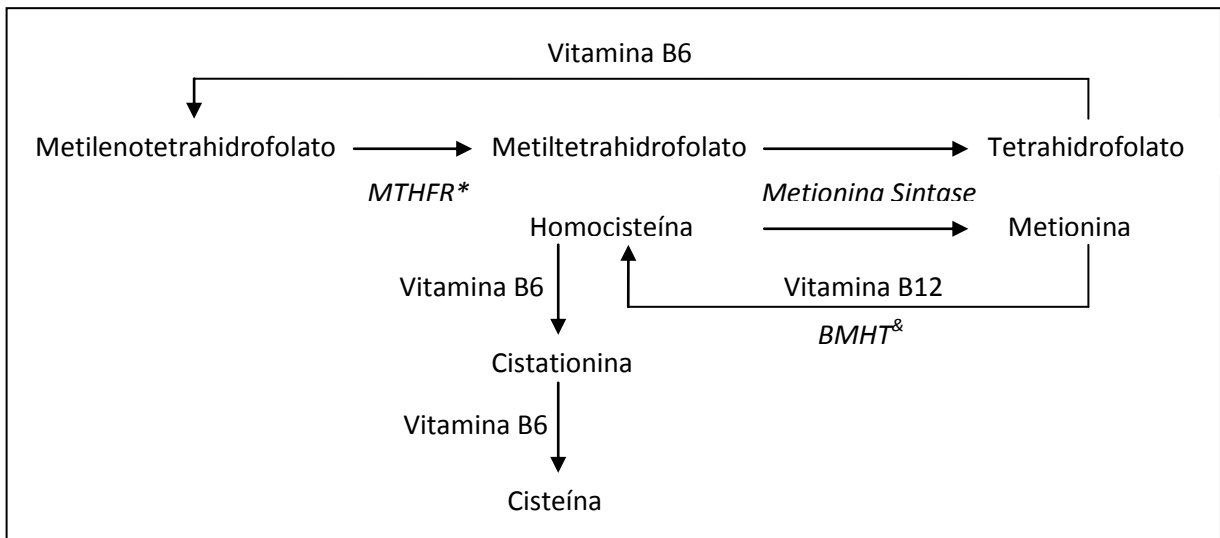


Figura 1 – Metabolismo da homocisteína.

* MTHFR: Metileno-tetra-hidrofolato redutase. ® BMHT: Betaína homocisteína metiltransferase.

FONTE: Buchel *et al*⁹⁸, 2005.

A vitamina B6 (piridoxina) e a vitamina B12 são importantes cofatores, podendo a hiperhomocisteinemia resultar também da deficiência destas.^{98,99} Ácido fólico atua estabilizando a enzima termolábil, podendo neutralizar o efeito da mutação, sendo por isso utilizado no tratamento, associado à piridoxina.^{97,100,101} A hiperhomocisteinemia é considerada fator de risco independente para doenças vasculares e também é reconhecida como fator de risco para trombose.^{101,102,103}

Prevalência da homozigose em estudos nas populações canadense, alemã e americana está entre 5 e 12% e da heterozigose em até 50%.^{104,105}

Relatos de caso na literatura iniciaram a suspeita de sua relação com a trombose de veia porta e estudos de prevalência mostraram uma associação em zero a 11% dos casos.^{43,44,106,107}

A presença isolada da mutação, isto é, na ausência de hiperhomocisteinemia, não parece aumentar o risco de trombose da veia porta, sendo indicada a avaliação conjunta da mutação e dos níveis de vitamina B12, ácido fólico e homocisteína.^{43,47}

4.8.1.4 Deficiência das proteínas inibidoras da coagulação

A proteína C é sintetizada no fígado e sua produção é dependente de vitamina K. No processo de hemostasia é ativada pela trombina e atua como reguladora inibindo ou inativando os fatores V e VIII ativados. Várias mutações já foram descritas, sendo a heterozigose responsável por decréscimo de até 50% da sua função e a homozigose por até 95%.^{2,108}

O defeito genético tem baixa prevalência na população geral (0,2%) e na população com diagnóstico de trombose venosa ocorre em 3% dos casos.² Na TVPO já foi encontrada em até 9% dos casos em estudos da literatura.⁴³

A proteína S atua como cofator da proteína C ativada na inativação dos fatores V e VIII. É também sintetizada no fígado, megacariócitos e em células endoteliais, necessitando da vitamina K para sua produção.² Sua deficiência é considerada como fraco fator de risco para trombose – duas vezes maior que a população geral. Na TVPO foi descrita em 2 a 30 % dos casos nas diferentes casuísticas.⁴³

A antitrombina III é um inibidor de protease com alto potencial de controlar várias etapas da cascata de coagulação, por meio da inibição da trombina e outros fatores da coagulação, e é potencializada pela heparina.¹⁰⁹ A prevalência de sua deficiência hereditária na população é 0,02 a 0,2%, enquanto em pacientes com trombose venosa ocorre em 1% dos casos.² Na TVPO também é pouco frequente, sendo descrita em zero a 4,5% dos casos.⁴³

Considerável debate existe sobre as deficiências destes fatores anticoagulantes naturais (proteína C, S e antitrombina III) na tentativa de esclarecer se são causa ou consequência da trombose de veia porta.^{2,14,28,42,47,49,89}

É um desafio para o médico tentar interpretar se a redução é secundária a uma disfunção hepática ou indica uma deficiência verdadeira, herdada geneticamente. Poucos são os estudos com avaliação da presença das mutações também em familiares, o que torna difícil esta conclusão.^{47,49,64,82} Os avanços recentes na avaliação genética poderão auxiliar esse esclarecimento.

Na tentativa de criar uma avaliação prática nestes casos, Pabinger *et al*¹⁰ sugeriram o uso da fórmula abaixo.

$$\frac{\text{Nível de Proteína C, S ou antitrombina (fator testado)}}{(\text{fator II} + \text{fator X}) \div 2}$$

Figura 2- Fórmula sugerida para avaliação da deficiência dos anticoagulantes naturais.
FONTE - Pabinger *et al*¹⁰, 1992.

Caso o resultado seja inferior a 70%, isso pode indicar uma deficiência no fator testado desproporcional à redução da síntese protéica hepática, representada pelos fatores II e X. Tal equação foi utilizada por Janssen *et al*⁴² em seu estudo, com casuística de 92 pacientes adultos com trombose de veia porta, cuja conclusão foi de que a deficiência hereditária de proteína C e mutação do Fator V de Leiden podem ser importantes fatores de risco para TVPO em adultos.

Hoje já existem algumas hipóteses na tentativa de esclarecer o mecanismo da deficiência destas proteínas. Robson *et al*⁴⁸ sugerem que há ativação do sistema de coagulação relacionado à produção excessiva de trombina no *cavernoma* e/ou nas derivações portossistêmicas havendo maior consumo destes fatores.

Já Fisher *et al*⁴⁹ sugerem dois possíveis mecanismos complementares. Primeiro, a redução do fluxo sanguíneo hepático poderia levar a algum grau de atrofia hepática com redução da síntese das proteínas da coagulação. E, segundo, haveria maior consumo destas com a formação dos *shunts*.

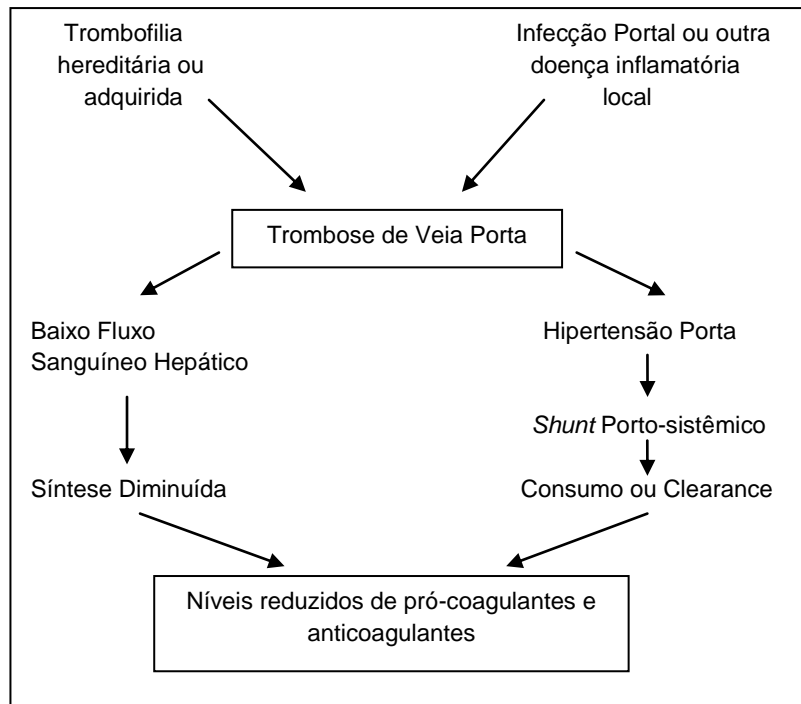


Figura 3 – Mecanismo proposto para a redução das concentrações das proteínas pró e anticoagulantes em pacientes com trombose de veia porta.

FONTE: Fisher *et al*⁴⁹, 1999, modificado.

Estudo importante foi realizado em crianças por Mack *et al*¹¹ que avaliou a alteração destes fatores em crianças submetidas a *shunt* cirúrgico – mesentérico-portal esquerdo (*Rex Shunt*) – antes e após o mesmo. Os autores encontraram uma melhora dos níveis de proteína C e S após a cirurgia, que visa corrigir o fluxo hepático, apoiando a hipótese da deficiência secundária das proteínas anticoagulantes.

Diante destes estudos, o fenômeno da deficiência secundária das proteínas anticoagulantes deve ser cuidadosamente considerado no acompanhamento dos pacientes com trombose de veia porta.

4.8.2 Trombofilias adquiridas

4.8.2.1 Neoplasias mieloproliferativas

As neoplasias mieloproliferativas decorrem de alterações clonais de células tronco hematopoiéticas caracterizadas pela proliferação de uma ou mais linhagens mielóides (granulocítica, eritróide e/ou megacariocítica) na medula óssea. A proliferação está associada a uma maturação celular relativamente normal, resultando em um aumento do número de granulócitos, hemácias e/ou plaquetas no sangue periférico e são três os tipos que se relacionam aos quadros de trombose: policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose.⁴³

O diagnóstico se baseia em critérios maiores e menores, sendo estes específicos para cada uma das doenças. Englobam a dosagem de hemoglobina, do hematócrito e a contagem de plaquetas; a presença da recém incluída mutação na Janus Kinase 2; biópsia de medula óssea; eritropoetina sérica, entre outros.¹¹²

Estão frequentemente associadas à trombose de veia porta em adultos, no entanto nesta situação o diagnóstico torna-se mais difícil pela presença do hiperesplenismo, hemodiluição e possíveis sangramentos.^{43,51,113,114,115}

A patogenia da hipercoagulabilidade nas neoplasias mieloproliferativas não é bem conhecida, mas parece se relacionar com a ativação de neutrófilos, plaquetas e fatores da coagulação.^{116,117,118,119}

Recentemente incorporada aos critérios diagnósticos da Organização Mundial de Saúde de neoplasias mieloproliferativas, a detecção da mutação V617F da Janus Kinase 2 (JAK2) trouxe um grande avanço nestes casos, pois é um método pouco invasivo e de mais fácil execução quando comparado aos demais.^{95,112,117,118} Apesar disso, é importante salientar que a mutação pode estar ausente em pacientes com neoplasia mieloproliferativa, não sendo útil, portanto, para exclusão de tal diagnóstico.^{52,53,56,113}

Trata-se de uma mutação pontual, decorrente da substituição de uma guanina por timina no *exon* 14 do gene JAK2, levando à substituição de uma valina por fenilalanina na posição 617 da proteína (JAK2 V617F). Essa tirosina quinase se torna ativa, independente de citocinas, e interage com receptores normalmente ligados à JAK2, dentre eles os receptores da eritropoetina e do fator estimulante da formação de colônias de granulócitos. Acredita-se que estes complexos sejam responsáveis pela estimulação à maior proliferação celular.^{43,52,114,116,117,118}

Essa mutação foi observada em aproximadamente 95% dos pacientes com diagnóstico de policitemia vera, 50 a 70% dos pacientes com trombocitemia essencial e 40 a 50% quando o diagnóstico era mielofibrose.^{52,55} Em adultos com diagnóstico de trombose de veia porta foi detectada em 17,2 a 39% pacientes, indicando a presença de neoplasia mieloproliferativa nestes.^{113,117,120}

Sua prevalência nos pacientes com trombose de veia porta na faixa etária pediátrica ainda não foi bem definida, assim como sua importância, com poucos estudos publicados até o momento com casuísticas pequenas.^{59,60}

4.8.2.2 Síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAF)

A síndrome de anticorpos antifosfolípidos está relacionada à presença de autoanticorpos dirigidos contra fosfolípidos ou complexos de proteínas e fosfolípidos. São representados pelos anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM, anti- β_2 -glicoproteína I IgG ou IgM e anticoagulante lúpico.^{43,121} A doença se apresenta clinicamente com trombose arterial e/ou venosa, trombocitopenia e abortos múltiplos e/ou partos prematuros.¹²¹

Os critérios diagnósticos são relacionados ao quadro clínico – presença de trombose vascular (arterial ou venosa) e das complicações gestacionais – e avaliação laboratorial dos autoanticorpos. Os autoanticorpos devem ser titulados em duas ocasiões distintas, com intervalo mínimo de três meses e menor que cinco anos. São significativos se encontrados em títulos moderados a altos.¹²²

O mecanismo da trombose associada a esta síndrome não é claro, mas estudos sugerem que os autoanticorpos possam ter ação inibitória sobre as proteínas C e S *in vivo* e que lesão endotelial direta, com ativação de células endoteliais e plaquetas também possa ocorrer.¹²³

Inicialmente relatos de casos despertaram o interesse da associação da SAF com a trombose de veia porta, sendo descrita como primeira manifestação desta em alguns casos.^{121,124,125}

A prevalência da SAF em pacientes com trombose de veia porta varia de 5 a 23% segundo dados da literatura.⁴³

4.9 Manifestações clínicas

A trombose de veia porta pode se apresentar em qualquer idade, desde a infância até a vida adulta. A manifestação clínica pode variar desde ausência de sintomas até hematêmese de grande volume.^{2,4-6,9,25} Há duas categorias de apresentação: aguda e crônica, sendo diferenciadas pelas características clínicas do paciente e os achados radiológicos.^{19,21,22}

O quadro agudo é pouco comum em crianças e se apresenta como dor abdominal aguda, náuseas, febre e hematoquezia, geralmente devido à ocorrência de trombose mesentérica e isquemia intestinal.^{1,4,5,126} Ao exame físico o paciente pode apresentar distensão abdominal e irritação peritoneal caso exista infarto intestinal com perfuração.^{13,126} Alguns pacientes podem também apresentar ascite, que geralmente é transitória.^{5,11} A proporção de pacientes com trombose aguda que posteriormente desenvolvem complicações relacionadas à trombose crônica não é conhecida.

As manifestações iniciais mais comuns do quadro crônico em adultos e crianças são a hemorragia digestiva alta ou a presença de esplenomegalia em exame clínico de rotina. Melena isolada também pode ocorrer, mas é menos frequente. Outras manifestações incluem dor abdominal, fadiga, anorexia, perda de peso e complicações relacionadas ao hiperesplenismo (anemia, plaquetopenia e leucopenia).^{2,4,5,9,11,25,127}

Ascite é rara quando não há doença hepática subjacente, ocorrendo com maior frequência em pacientes com longa evolução da doença e/ou após episódios de hemorragia digestiva alta.^{5,11,19,128}

Ao exame físico pode-se notar esplenomegalia e palidez cutâneo-mucosa. Hepatomegalia não é comum caso não exista hepatopatia associada. Síndrome hepatopulmonar e encefalopatia hepática podem raramente ocorrer.^{6,128}

4.10 Complicações

4.10.1 Atraso do crescimento

Crianças com diagnóstico de trombose de veia porta podem apresentar déficit de crescimento.^{4,9,12} O mecanismo que leva a este quadro não está claro, no entanto existem duas hipóteses principais. A primeira é que a anemia crônica – secundária a perdas por sangramento e/ou hiperesplenismo –, a congestão venosa abdominal, com má absorção secundária, e a distensão abdominal possam levar à redução da taxa de crescimento.^{4,9,12,129,130} A segunda hipótese se fundamenta na redução do suprimento sanguíneo hepático, resultando em privação de hormônios hepatotróficos com conseqüente déficit no crescimento.^{12,129,130}

Estudos sugerem que os cuidados pediátricos e o tratamento adequado de complicações como as varizes esofagogástricas poderiam assegurar um bom crescimento a essas crianças.²⁴ Apesar de poucas evidências, um fato que apóia tal hipótese é o aumento na velocidade de crescimento observado em crianças submetidas a *shunts* cirúrgicos.^{4,130} Kato *et al*¹²⁹ estudaram retrospectivamente o efeito do shunt portossistêmico no crescimento de 12 crianças, seis delas apresentando doença hepática associada, e observaram melhora no crescimento destas crianças após o procedimento. No entanto, estudo mais recente não demonstrou alteração do crescimento.²⁴

4.10.2 Hiperesplenismo

Ocorre na grande maioria dos casos crônicos.^{2,4,9,11,25} É evidenciado pela leucopenia e trombocitopenia em até 40 a 80% dos pacientes.⁶ As plaquetas tem sua função preservada.

Pode evoluir para quadro grave de pancitopenia, sendo em alguns casos necessário *shunt* cirúrgico com ou sem esplenectomia para a melhora desta alteração.²

4.10.3 Varizes esofagogástricas e retais

Apesar das baixas taxas de mortalidade associadas a sangramento por varizes esofagogástricas, esta ainda é a principal complicação e forma de apresentação da trombose de veia porta. Contribui como importante fator de morbidade e causa de internações dos pacientes, sendo que cerca de 90 a 95% dos pacientes apresentam varizes de esôfago e 35 a 40 %, varizes gástricas.^{2,11,16}

Podem já estar presentes até um mês após a TVPO aguda, sendo importante o *screening* com endoscopia alta em todos os pacientes.^{1,5}

Em estudo que acompanhou pacientes no período de 1960 a 1979, óbitos relacionados a sangramento ocorreram em 13 a 20% dos casos.¹⁷ Atualmente a taxa de mortalidade está entre 2 e 5%, possivelmente pela melhor abordagem terapêutica.^{6,11,16}

O sangramento geralmente ocorre nos primeiros anos de vida e não parece diminuir com o avançar da idade. Adolescentes que não receberam tratamento adequado apresentam risco elevado de sangramento na segunda década de vida.¹³¹

A gravidade dos sangramentos por varizes esofagogástricas é menor em pacientes com trombose de veia porta sem doença hepática associada em comparação aos cirróticos, assim como a gastropatia da hipertensão porta é menos frequente nos primeiros.^{16,22,126}

As varizes anorretais estão presentes em 80 a 90% dos pacientes adultos com obstrução da veia porta, devendo ser investigadas sempre em pacientes com hemorróidas.^{1,10} Raramente sangram, porém, quando o fazem, levam a quadros graves.

4.10.4 Biliopatia portal

Alterações na via biliar extra-hepática podem ser encontradas em até 80% dos pacientes com evolução crônica da trombose de veia porta que apresentam a formação do *cavernoma*.¹³² Vários mecanismos foram sugeridos para explicar tais alterações, incluindo compressão da via biliar pelas varizes periportais, compressão pelo próprio *cavernoma*, fibrose e até isquemia.¹³³ Pode haver então estenose e formação de cálculos em ductos biliares. Manifesta-se geralmente na idade adulta, tendo uma evolução silenciosa e progressiva, sendo detectada mais comumente após sua complicação mais comum: a cirrose biliar.^{128,133}

A icterícia e a dor são geralmente consequências de colangite.^{9,132,133} Em avaliação de imagem pode ser notada massa hilar. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada geralmente revela o diagnóstico em 80 a 100% dos pacientes acometidos, apesar da aparência das alterações no exame poderem mimetizar colangiocarcinoma.^{2,12} Hemobilia devido à ruptura de varizes pode ocorrer espontaneamente ou como resultado de intervenção endoscópica.¹³⁴

4.11 Diagnóstico

Como não há sintomas específicos da trombose de veia porta, exames de imagem devem ser realizados em todos os casos suspeitos.⁴ Deve-se suspeitar do quadro em crianças com esplenomegalia, sem hepatomegalia e com hematêmese e testes de função hepática normais. Os exames de imagem incluem o ultrassom com Doppler, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a angiografia.^{2,4,9}

O ultrassom com Doppler é considerado eficaz, menos invasivo e menos dispendioso, por isso é o método de primeira escolha para a investigação.^{2,4,6,7,9,11,25} Suas sensibilidade e especificidade são, no entanto, examinador-dependentes. É o mais utilizado em pediatria, apresentando alta sensibilidade (94 a 100%) e especificidade (90 a 96%).^{4,6,9,12} Os achados podem ser a presença de trombo ecogênico no lúmen da veia porta, dilatação dos vasos próximos à região ocluída, presença de colaterais e não identificação da veia porta.¹³⁵ A presença de neoformação vascular na região do trombo (*cavernoma*) ocorre nos casos crônicos.^{2,4,6,9,11}

Recentemente testado, o ultrassom endoscópico mostrou sensibilidade de 81% e especificidade de 93% no diagnóstico de TVPO, no entanto com limitações pela presença de uma área que não pode ser investigada – região distal da veia mesentérica superior e a porção intrahepática da veia porta.¹³⁶

Tomografia computadorizada já não é um exame tão operador-dependente e se mostra mais específico no diagnóstico, no entanto é também menos sensível e mais invasivo quando comparado ao ultrassom com Doppler.^{35,135} Pode fornecer

informações sobre a condição dos vasos, avaliar a presença de nódulos hepáticos e mostrar a extensão do trombo.^{4,34} É muito pouco utilizada em crianças.

Outros métodos como a ressonância magnética, esplenoportografia e portografia arterial não são recomendados de rotina por serem muito caros e/ou invasivos. Porém, podem auxiliar em casos de dúvida no diagnóstico.^{4,9,137}

Avaliação da função hepática se mostra normal na maioria dos pacientes, exceto naqueles de evolução prolongada com alterações hepáticas secundárias e nos casos de biliopatia portal.⁹ Pode ocorrer redução de fatores de coagulação, ocasionando alteração do tempo de protrombina e atividade de protrombina, possivelmente devido aos mecanismos já citados associados à redução das proteínas anticoagulantes naturais.^{48,49}

A biópsia hepática é normal na maior parte das crianças sem cirrose associada.^{37,128} Todos os pacientes devem ser submetidos à endoscopia digestiva alta para avaliação da presença de varizes esofagogástricas e programação de abordagem terapêutica quando necessária.⁹

A pesquisa de fatores associados deve ser realizada em todos os pacientes, mesmo se algum fator local causal for encontrado, devido à natureza multifatorial da TVPO.^{1,18,66} Esta deve incluir pesquisa de trombofilias adquiridas ou hereditárias para que, se necessário, seja instituído tratamento adequado.⁶⁶ No diagnóstico diferencial deve-se pensar em outras causas de esplenomegalia e pancitopenia, como doenças onco-hematológicas e infecto-parasitárias.⁹

4.12 Tratamento

O tratamento da trombose de veia porta varia de acordo com o tempo de início do quadro (agudo ou crônico), apresentação clínica, fatores etiológicos associados e idade dos pacientes.

Os objetivos do tratamento devem ser: (1) reverter ou prevenir progressão da trombose do sistema porta e (2) tratar as complicações já presentes, principalmente as varizes esofagogástricas e alterações biliares.^{11,18} Resolução espontânea acontece em poucos casos e em frequência menor do que a observada nos pacientes que recebem tratamento.^{5,13}

4.12.1 Quadros agudos

A anticoagulação é recomendada nos casos de trombose aguda com relatos de recanalização total ou parcial em até 80% dos pacientes.¹³⁸ Quanto mais cedo for instituída a anticoagulação, melhor a resposta, com relatos de recanalização em até 69% dos pacientes quando iniciada na primeira semana após o diagnóstico, reduzindo para 25% dos pacientes com início na segunda semana.^{19,23,139} Não há aumento do risco de sangramentos segundo estudos com uso de anticoagulação e esse tratamento pode prevenir a ocorrência de isquemia mesentérica, a extensão da trombose e, conseqüentemente, a hipertensão porta.^{4,11,138}

O tempo mínimo de tratamento indicado na maior parte dos estudos é seis meses, devido ao risco de recorrência da trombose e a heparina é o anticoagulante mais utilizado.^{4,11,13,19,138} Após duas a três semanas, esta pode ser substituída por antagonista de vitamina K, mantendo-se o RNI entre dois e três.^{1,22}

Terapia trombolítica é outra opção podendo ser utilizada de forma sistêmica, através da artéria mesentérica superior, da veia porta ou por via transhepática.^{4,11,138,140,141}

Não há estudos sobre quando a terapia trombolítica deve ser preferida à anticoagulação, mas há estudo demonstrando eficácia da primeira quando a terapia com heparina não obteve sucesso.¹⁴² Portanto, este tratamento fica reservado aos pacientes com TVPO grave e sem resposta à anticoagulação.¹

Naqueles pacientes em que um distúrbio de coagulação com tendência à trombose ou fator local persistente que predisponha à trombose de veia porta seja encontrado, pode haver benefício da anticoagulação a longo prazo.^{11,19,99} São necessários estudos maiores para comprovação deste fato.

O quadro agudo é raro em crianças, mas pode ocorrer em recém-nascidos submetidos a cateterismo umbilical ou com lesão abdominal que leve a trombose de veia porta.^{7,25,71} Nestes casos deve-se inicialmente avaliar o grau de acometimento do vaso. Se não houver sinais de isquemia intestinal, é necessário proceder à remoção do cateter umbilical (nos recém-nascidos) e iniciar terapia trombolítica ou anticoagulante sistêmico, com duração mínima de tratamento de seis meses.⁹ Se ocorrerem sintomas de isquemia intestinal, deve-se indicar tratamento cirúrgico através de remoção transjugular do trombo ou laparotomia com trombectomia.¹²

4.12.2 Quadros crônicos

O tratamento do quadro crônico envolve principalmente o controle das complicações existentes, já que não está bem estabelecido o uso da anticoagulação nestes

pacientes.^{2,11,19,76} Esse fato está associado à preocupação em usar os anticoagulantes na existência de varizes esofagogástricas e plaquetopenia.¹¹

4.12.2.1 Anticoagulação

Apesar de não estabelecido seu benefício, a anticoagulação vem sendo estudada principalmente em adultos. Condat *et al*¹³⁸ realizaram uma análise retrospectiva com 136 pacientes portadores de trombose de veia porta sem cirrose associada, sendo que 84 pacientes receberam anticoagulação. Não houve diferença no número de episódios de sangramento, nível de hemoglobina à admissão por hemorragia digestiva alta e da necessidade de transfusão de hemoconcentrado nos pacientes em uso ou não de anticoagulantes. O estudo apresentou algumas limitações como grupos heterogêneos e falta de informações sobre comorbidades dos pacientes que poderiam aumentar os riscos de sangramento. No entanto, o uso da anticoagulação nesses pacientes foi associado à redução significativa de novos episódios de trombose e nenhuma das mortes relacionadas a sangramento ocorreu em pacientes recebendo anticoagulante.

O benefício da anticoagulação parece advir da prevenção da propagação do trombo, sem aumento do risco de sangramentos. Dessa forma, novas considerações devem ser feitas, avaliando os pacientes de acordo com suas comorbidades, grau de hiperesplenismo e condições das varizes esofagogástricas, e escolhendo aqueles que se beneficiariam da anticoagulação a longo prazo, reduzindo a propagação do trombo e/ou sua recidiva.^{1,2,11} A principal indicação são pacientes com diagnóstico de trombofilia ou história familiar importante de trombose.^{1,19,21}

4.12.2.2 Hemorragia digestiva alta e varizes esofagogástricas

O manejo da hemorragia digestiva alta nas últimas duas décadas está sendo cada vez mais estudado e definido.^{11,143,144} É baseado em grande parte em estudos realizados em pacientes adultos com quadro de hipertensão porta e cirróticos de várias etiologias. O uso em crianças deste tratamento é suportado por poucos estudos existentes nessa faixa etária e nos estudos em adultos, necessitando-se de novas pesquisas. Pode ser dividido de acordo com a condição dos pacientes:

- Pacientes com alto risco de sangramento, mas que nunca sangraram: profilaxia primária;
- Pacientes em vigência de sangramento agudo;
- Pacientes com varizes esofagogástricas e história prévia de hemorragia digestiva alta: profilaxia secundária.

O tratamento endoscópico pode ser realizado através da escleroterapia e/ou ligadura elástica das varizes.

(1) Profilaxia primária:

Beta-bloqueadores se mostraram eficazes em reduzir a ocorrência do primeiro episódio de sangramento em adultos, assim como em estudo recente a ligadura elástica das varizes mostrou eficácia comparável ao uso destes, tornando a escleroterapia obsoleta para este fim devido à maior incidência de complicações.^{6,11,19,41,145,146,147,148}

A ação dos betabloqueadores se dá através da redução do débito cardíaco e também da vasoconstrição esplâncnica, com redução do fluxo portal e,

conseqüentemente, da pressão portal.¹⁴⁹ Estudos mostraram redução de risco de sangramento de 30% para 15% em pacientes com varizes de esôfago de grosso calibre.¹⁴⁹ Clinicamente a dose de medicação é controlada através da redução da frequência cardíaca em no mínimo 25% do basal, apesar dessa medida não significar em todos os casos a redução da pressão no sistema venoso porta.¹⁴⁹

O uso destes tratamentos em crianças como profilaxia primária é ainda controverso e sem consenso na literatura devido à escassez de estudos, mas já existe a tendência de se adotar os mesmos.^{9,30,146,150}

(2) Sangramento agudo:

O tratamento do quadro agudo deve ser realizado o mais rápido possível. Os pacientes devem ser encaminhados ao hospital onde se realizará a avaliação inicial com ressuscitação cardiorrespiratória quando necessário, avaliando-se também a necessidade de transfusão de hemoconcentrados.⁹

O uso de droga vasopressora (octreotide) de forma contínua pode ser necessário (dose de 1 a 5 mcg/kg/h) para controle do sangramento.^{5,9,11} Considerações tem sido feitas em alguns estudos sobre o uso desta devido ao risco teórico de indução da progressão do trombo conseqüente à redução no fluxo sanguíneo esplâncnico.^{2,34} No entanto, até o momento os benefícios tem se mostrado maiores que os riscos, mantendo-se a indicação do tratamento quando necessário.^{5,9,11}

O tratamento endoscópico deverá ser tentado através de escleroterapia ou ligadura elástica.³⁰ Se mesmo assim persistir o sangramento, existe a opção de uso do balão

de Sengstaken-Blackmore, antes de ser utilizado o tratamento cirúrgico de urgência.^{9,30,151}

(3) Profilaxia secundária:

Os betabloqueadores tem eficácia comprovada também na profilaxia secundária em adultos, reduzindo o número de episódios de sangramento, mas o uso em crianças ainda é restrito a estudos, que, apesar de poucos, tem mostrado eficácia do medicamento também nesta faixa etária.^{2,5,11,152} A dose varia de 1 a 6 mg/kg/dia, sendo ajustada de acordo com a frequência cardíaca atingida.¹⁵² O objetivo também é reduzir em 25% a frequência de repouso. O fármaco mais utilizado é o propranolol, devendo ser considerados ao início do tratamento a possibilidade de efeitos adversos e contra-indicações. É bem estabelecida a limitação do uso naqueles pacientes com quadros de hiperreatividade brônquica e certas arritmias cardíacas por piora destas condições com uso do mesmo.¹⁵⁰

O tratamento endoscópico e suas melhorias ao longo dos anos permitiram grandes avanços no tratamento das varizes esofagogástricas. A ligadura elástica de varizes em adultos mostrou eficácia similar ao uso de betabloqueador em estudos recentes.¹⁵³ Em crianças esta última vem também sendo preferida à escleroterapia devido à menor incidência de complicações.^{151,154,155}

Poucos estudos compararam a escleroterapia e a ligadura elástica em crianças, sendo o maior deles realizado por Zargar *et al.*¹⁵⁴ Neste estudo foi avaliada a taxa de ressangramento em 49 crianças randomicamente selecionadas para escleroterapia ou ligadura elástica. A taxa foi superior no grupo submetido à escleroterapia. Apesar disso, após a erradicação das varizes, a taxa de ressangramento mostrou-se maior

no grupo da ligadura elástica com um valor de p , no entanto, sem significância estatística.

Hoje a ligadura elástica das varizes tem se mostrado um procedimento seguro (menor incidência de complicações) e efetivo (menor intervalo de tempo para erradicação de varizes, menor número de sessões necessárias e menor taxa de ressangramento) para a profilaxia secundária em crianças.^{30,154,155}

É recomendado seguimento das crianças submetidas à terapia endoscópica com avaliações anuais após a erradicação das varizes por quatro anos, devido ao maior risco de ressangramento nesse período.¹⁵¹

4.12.2.3 Biliopatia portal

Intervenções de urgência são indicadas apenas nos casos com manifestações de obstrução biliar.^{2,9,11} A terapia endoscópica tem sido a primeira escolha (esfincterotomia endoscópica) nos pacientes com varizes próximas ao colédoco, com menor risco de sangramento em comparação aos procedimentos cirúrgicos.¹⁵⁶ Estes, no entanto, podem ser necessários (colecistectomia, hepático-jejunostomia).^{9,11} *Stenting* biliar também mostrou eficácia em estudos recentes na resolução de estenoses do ducto biliar.¹¹

Os *shunts* porto-sistêmicos devem ser pensados para aqueles pacientes assintomáticos, com longa duração da doença, na tentativa de evitar a progressão do quadro biliar e suas complicações.^{11,131}

4.12.2.4 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico está indicado nos casos de sangramento recorrente mesmo após tratamento endoscópico adequado; na esplenomegalia volumosa e/ou hiperesplenismo grave; retardo no crescimento em crianças e biliopatia portal sintomática.^{9,11,157,158}

Devido à alta mortalidade observada após realização dos *shunts* porto-sistêmicos em adultos, em conjunto às baixas taxas de mortalidade por sangramento e eficácia do tratamento endoscópico e farmacológico, atualmente esse tratamento tem sido utilizado apenas como última escolha nesta faixa etária.^{11,17,158}

O objetivo dos *shunts* é descomprimir o sistema venoso portal, reduzindo sua pressão e conseqüentemente o risco de sangramentos e outras complicações. Uma importante complicação da redução da pressão portal é o desencadeamento de encefalopatia hepática pela redução do fluxo sanguíneo hepático.¹²⁹

Além dos *shunts*, outros procedimentos cirúrgicos podem ser indicados: TIPS (*shunt* porto-sistêmico intra-hepático transjugular), esplenectomia e descompressão gastro-esplênica.

O surgimento de novas técnicas cirúrgicas tem melhorado os resultados obtidos com os *shunts* em crianças. Hoje ainda há preferência à derivação esplenorrenal distal na maioria dos serviços, mas o *Rex shunt* tem surgido como técnica importante.^{129,157,158} Neste último, a região trombosada da veia é ultrapassada com enxerto venoso interposto entre a veia mesentérica superior e veia portal esquerda, restaurando dessa forma o fluxo fisiológico do sangue destinado ao fígado.¹⁵⁸ A restauração desse fluxo fisiológico pode levar à correção dos fatores de coagulação

sintetizados no fígado, à reversão de alterações neurocognitivas desencadeadas por encefalopatia hepática leve associada à TVPO e promover melhor crescimento pômdero-estatural.^{111,159}

Essa técnica deve ser considerada quando for necessária a realização da derivação porto-sistêmica em crianças com trombose de veia porta sem cirrose devido a sangramentos repetidos, sem resposta aos demais tratamentos, ou a complicações graves.^{9,25}

4.13 Prognóstico

O prognóstico está diretamente relacionado à existência de doenças associadas.^{16,138} Em adultos, a taxa de sobrevida gira em torno de 38 a 60% em 10 anos, com a maior parte dos óbitos relacionados à doença de base (por exemplo, cirrose, tumores malignos).⁴

A mortalidade por sangramento de varizes em pacientes com trombose de veia porta, mas sem cirrose, é de aproximadamente 2 a 5%, muito menor que a observada em pacientes cirróticos que está entre 30 e 70%.⁴

Em crianças, o prognóstico geralmente é melhor devido à baixa incidência de doenças associadas, havendo uma taxa de sobrevida em 10 anos maior que 70%.¹⁷

4.14 Considerações finais

A TVPO é considerada condição de grande morbidade nas crianças, levando a internações hospitalares frequentes, absenteísmo escolar e impacto emocional sobre as crianças e seus familiares.^{9,128} O prognóstico nos pacientes não cirróticos

tem melhorado cada vez mais com os avanços na abordagem da hipertensão porta, incluindo a erradicação endoscópica das varizes esofageanas e a profilaxia medicamentosa.^{2,9,11}

Hoje é mundialmente aceito que a trombose de veia porta ocorre por uma associação de predisposição à trombose e um fator desencadeante para a formação do trombo (Teoria Multifatorial).^{2,5,9,11} Uma minoria dos casos parece apresentar fatores causais hereditários, o que atualmente só pode ser confirmado por investigação cuidadosa do paciente e membros da família.^{28,49,63} Apesar disso, entender os fatores genéticos predisponentes à TVPO se mostrou importante para identificar subgrupos de pacientes nos quais a trombofilia hereditária atua na patogênese e auxiliar na decisão sobre o uso e duração de anticoagulação nos casos necessários.^{11,77,89,99}

Sobre a anticoagulação, novas considerações devem ser feitas e novos estudos são necessários para avaliar seu uso nos casos crônicos e o benefício do uso em pacientes com trombose de veia porta que serão submetidos a cirurgias, durante a gravidez e em outras situações que sabidamente predisponham à trombose.^{14,42}

Com a continuidade das pesquisas sobre as alterações genéticas, o número de mutações com predisposição à trombose irá provavelmente aumentar e poderemos alcançar um momento em que a TVPO verdadeiramente idiopática se tornará incomum.

4.15 Referências Bibliográficas

- 1 Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis* 2010 Mar;42(3):163-70.
- 2 Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol* 2006 Feb 28;12(8):1165-74.
- 3 Balfour GW, Stewart G. Case of enlarged spleen complicated with ascites, both depending upon varicose dilatation and thrombosis of the portal vein. *Edinburgh Med J* 1869 14, 589-599.
- 4 Wang JT, Zhao HY, Liu YL. Portal vein thrombosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005 Nov;4(4):515-8.
- 5 Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007 Aug;7:34.
- 6 Gurakan F, Eren M, Kocak 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 Apr;38(4):368-72.
- 7 Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001 Jun;219(3):645-50.
- 8 Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006 Apr 7;12(13):2115-9.
- 9 Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006 May;82(3):171-8.
- 10 Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983 Nov;103(5):696-702.
- 11 Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis -- new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Jan 1;21(1):1-9.
- 12 Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002 Feb;22(1):43-58.
- 13 Kocher G, Himmelmann A. Portal vein thrombosis (PVT): a study of 20 non-cirrhotic cases. *Swiss Med Wkly* 2005 Jun 25;135(25-26):372-6.

- 14 Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000 Mar;31(3):587-91.
- 15 Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, et al. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Jul;17(7):745-51.
- 16 Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001 Nov;49(5):720-4.
- 17 Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med* 1979 Oct;48(192):627-39.
- 18 Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di ML, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010 Jan 14;16(2):143-55.
- 19 de 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 Jul;43(1):167-76.
- 20 Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M, et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006 Jun;26(5):512-9.
- 21 García-Pagán JC, Hernandez-Guerra M, Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin Liver Dis* 2008 Aug;28(3):282-92.
- 22 Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Nov 1;30(9):881-94.
- 23 Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009 Feb;67(2):46-53.
- 24 Bellomo-Brandao MA, Morcillo AM, Hessel G, Cardoso SR, Servidoni MF, da-Costa-Pinto EA. Growth assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction and portal hypertension. *Arq Gastroenterol* 2003 Oct;40(4):247-50.
- 25 Aguirre BS, Sanz MCG., Morcillo AC. Trombosis de la vena porta. *Ana Esp Pediatr* 2001 Dec;55 (6), 565-568.
- 26 Gardner E, Gray DJ, O Rahilly R. *Anatomy, a regional study of human structure*. 4a ed. Philadelphia: 1975.
- 27 Toppa NH, Andrade MC. Princípios gerais da histopatologia hepática. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC, editors. *Doenças do fígado e vias biliares na infância*. 1a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1996. p. 129-48.

- 28 Pinto RB, Silveira TR, Bandinelli E, Rohsig L. Portal vein thrombosis in children and adolescents: the low prevalence of hereditary thrombophilic disorders. *J Pediatr Surg* 2004 Sep;39(9):1356-61.
- 29 Carvalho AST, Mendes CMC. Hipertensão porta: tratamento. In: Penna FJ, Mota JAC, Roquete MLV, Ottoni CMC, editors. *Doenças do fígado e das vias biliares na infância*. 1a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p. 259-94.
- 30 Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 Nov;37(5):538-45.
- 31 Jamieson NV. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. *Transplantation* 2000 May 15;69(9):1772-4.
- 32 Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001 Dec 6;345(23):1683-8.
- 33 Orloff MJ, Orloff MS, Girard B, Orloff SL. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt. *J Am Coll Surg* 2002 Jun;194(6):717-28.
- 34 Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000 May;32(5):865-71.
- 35 Weltin G, Taylor KJ, Carter AR, Taylor CR. Duplex Doppler: identification of cavernous transformation of the portal vein. *AJR Am J Roentgenol* 1985 May;144(5):999-1001.
- 36 Pacifico L, Panero A, Colarizi P, Matrunola M, Simonetti AF, Chiesa C. Neonatal *Candida albicans* septic thrombosis of the portal vein followed by cavernous transformation of the vessel. *J Clin Microbiol* 2004 Sep;42(9):4379-82.
- 37 Bilodeau M, Aubry MC, Houle R, Burnes PN, Ethier C. Evaluation of hepatocyte injury following partial ligation of the left portal vein. *J Hepatol* 1999 Jan;30(1):29-37.
- 38 Stringer MD, Heaton ND, Karani J, Olliff S, Howard ER. Patterns of portal vein occlusion and their aetiological significance. *Br J Surg* 1994 Sep;81(9):1328-31.
- 39 Orozco H, Takahashi T, Mercado MA, Prado E, Chan C. Surgical management of extrahepatic portal hypertension and variceal bleeding. *World J Surg* 1994 Mar;18(2):246-50.
- 40 Guimarães H, Castelo L, Guimarães J, Cardoso A, d'Orey C, Mateus M, et al. Does umbilical vein catheterization to exchange transfusion lead to portal vein thrombosis? *Eur J Pediatr* 1998 Jun;157(6):461-3.
- 41 Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006 Sep;3(9):505-15.
- 42 Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and

- deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000 Oct 1;96(7):2364-8.
- 43 Bittencourt PL, Couto CA, Ribeiro DD. Portal vein thrombosis and budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis* 2009 Feb;13(1):127-44.
 - 44 Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Gunther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors - a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol* 2000 Nov;111(2):534-9.
 - 45 Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002 Jun;70(2):126-32.
 - 46 Bhattacharyya M, Makharia G, Kannan M, Ahmed RP, Gupta PK, Saxena R. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India. *Am J Clin Pathol* 2004 Jun;121(6):844-7.
 - 47 Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005 Mar;41(3):603-8.
 - 48 Robson SC, Kahn D, Kruskal J, Bird AR, Kirsch RE. Disordered hemostasis in extrahepatic portal hypertension. *Hepatology* 1993 Oct;18(4):853-7.
 - 49 Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut* 2000 Apr;46(4):534-9.
 - 50 Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988 Apr;94(4):1063-9.
 - 51 Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005 May;129(4):553-60.
 - 52 James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005 Apr 28;434(7037):1144-8.
 - 53 Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005 Apr 28;352(17):1779-90.
 - 54 Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005 Mar 19;365(9464):1054-61.

- 55 Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005 Apr;7(4):387-97.
- 56 Zhao R, Xing S, Li Z, Fu X, Li Q, Krantz SB, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005 Jun 17;280(24):22788-92.
- 57 Harmanci O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: etiology, clinical outcomes. *World J Gastroenterol* 2007 May 14;13(18):2535-40.
- 58 Pugliese RPS, Porta G, D'Amico EA, et al. Risk factors in children and adolescents with portal vein thrombosis (PVT) and portal hypertension. *Hepatology* 1998 28, 551A.
- 59 Weiss B, Shteyer E, Vivante A, Berkowitz D, Reif S, Weizman Z, et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol* 2010 Oct 21;16(39):4968-72.
- 60 Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 Nov;47(5):630-4.
- 61 Seixas CA, Hessel G, Siqueira LH, Machado TF, Gallizoni AM, Annichino-Bizzacchi JM. Study of hemostasis in pediatric patients with portal vein thrombosis. *Haematologica* 1998 Oct;83(10):955-6.
- 62 El-Karakasy H, El-Koofy N, El-Hawary M, Mostafa A, Aziz M, El-Shabrawi M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. *Ann Hematol* 2004 Nov;83(11):712-5.
- 63 Uttenreuther-Fischer MM, Vetter B, Hellmann C, Otting U, Ziemer S, Hausdorf G, et al. Paediatric thrombo-embolism: the influence of non-genetic factors and the role of activated protein C resistance and protein C deficiency. *Eur J Pediatr* 1997 Apr;156(4):277-81.
- 64 Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *J Hepatol* 1997 Jul;27(1):132-5.
- 65 Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics* 1995 Aug;96(2 Pt 1):291-4.
- 66 Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002 Jul;88(1):155-6.

- 67 Chillemi C, D'Antiga L, Guariso G, et al. Coagulation disorders in children with portal vein thrombosis. *Dig.Liver Dis* 2006. 38, A1-37.
- 68 Yamada RM, Antunes MM, Cardoso SR, Servidoni MF, Hessel G. Portal vein thrombosis in children: clinical and laboratory study of 26 cases. *Arq Gastroenterol* 1999 Jan;36(1):49-53.
- 69 Yachha SK, Aggarwal R, Sharma BC, Misra RN, Aggarwal A, Naik SR. Functional protein C and anti-cardiolipin antibody in children with portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol* 2001 Mar;20(2):47-9.
- 70 Sharma S, Kumar SI, Poddar U, Yachha SK, Aggarwal R. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India. *Indian J Gastroenterol* 2006 Sep;25(5):236-9.
- 71 Sakha SH, Rafeey M, Tarzamani MK. Portal venous thrombosis after umbilical vein catheterization. *Indian J Gastroenterol* 2007 Nov;26(6):283-4.
- 72 Yadav S, Dutta AK, Sarin SK. Do umbilical vein catheterization and sepsis lead to portal vein thrombosis? A prospective, clinical, and sonographic evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993 Nov;17(4):392-6.
- 73 Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, et al. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr* 1997 Nov;131(5):760-2.
- 74 Stringer DA, Krysl J, Manson D, Babiak C, Daneman A, Liu P. The value of Doppler sonography in the detection of major vessel thrombosis in the neonatal abdomen. *Pediatr Radiol* 1990;21(1):30-3.
- 75 Gürakan F, Kocak N, Yuce A, Ozen H. Extrahepatic portal venous obstruction in childhood: etiology, clinical and laboratory findings and prognosis of 34 patients. *Acta Paediatr Jpn* 1997 Oct;39(5):595-600.
- 76 Dorffel T, Wruck T, Ruckert RI, Romaniuk P, Dorffel Q, Wermke W. Vascular complications in acute pancreatitis assessed by color duplex ultrasonography. *Pancreas* 2000 Aug;21(2):126-33.
- 77 Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA, Sanyal AJ, et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008 Jan;6(1):2-9.
- 78 Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de RH, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994 May 5;369(6475):64-7.
- 79 Mahmoud AE, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. *Gut* 1997 Jun;40(6):798-800.
- 80 Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant

- response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Feb 1;90(3):1004-8.
- 81 Zoller B, Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994 Jun 18;343(8912):1536-8.
- 82 Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009 Jul;7 Suppl 1:301-4.
- 83 Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995 Oct 28;346(8983):1133-4.
- 84 Lucotte G, Mercier G. Population genetics of factor V Leiden in Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2001 Mar;27(2):362-7.
- 85 Valla DC. Portal vein thrombosis and prothrombotic disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 Nov;14(11):1051-2.
- 86 Beauchamp NJ, Daly ME, Hampton KK, Cooper PC, Preston FE, Peake IR. High prevalence of a mutation in the factor V gene within the U.K. population: relationship to activated protein C resistance and familial thrombosis. *Br J Haematol* 1994 Sep;88(1):219-22.
- 87 Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 1999 Jan;116(1):144-8.
- 88 Garewal G, Das R, Trehan U. Factor V Leiden: prevalence in the indigenous population and cases of thrombosis in North India. *Br J Haematol* 1997 Jun;97(4):940.
- 89 Shah SR, DasGupta A, Sharma A, Joshi A, Desai D, Abraham P, et al. Thrombophilic conditions in non-cirrhotic portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol* 2005 Sep;24(5):205-10.
- 90 Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000 Feb;31(2):345-8.
- 91 Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996 Nov 15;88(10):3698-703.
- 92 Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, Matthay RA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Nov;158(5 Pt 1):1369-73.
- 93 Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998 Apr;79(4):706-8.

- 94 Koshy A, Jeyakumari M. Prothrombin G20210A gene variant is not associated with idiopathic portal vein thrombosis in an area endemic for portal vein thrombosis. *Ann Hematol* 2006 Feb;85(2):126-8.
- 95 Madonna P, de S, V, Coppola A, Cerbone AM, Di MG. G20210A prothrombin gene mutation and other thrombophilic polymorphisms in patients with portal or hepatic venous thrombosis. *Gastroenterology* 2001 Mar;120(4):1059-60.
- 96 Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A gene variant. *Ann Intern Med* 1998 Jul 15;129(2):89-93.
- 97 Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995 May;10(1):111-3.
- 98 Buchel O, Roskams T, Van DB, Nevens F, Pirenne J, Fevery J. Nodular regenerative hyperplasia, portal vein thrombosis, and avascular hip necrosis due to hyperhomocysteinemia. *Gut* 2005 Jul;54(7):1021-3.
- 99 Walker AP. Portal vein thrombosis: what is the role of genetics? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Jul;17(7):705-7.
- 100 Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996 Jan 1;93(1):7-9.
- 101 Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991 Apr 25;324(17):1149-55.
- 102 Pathare A, Alkindi S, Albalushi T, Bayoumi R, Dennison D, Muralitharan S. Heterozygous methylene tetrahydrofolate reductase mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with deep vein thrombosis. *Clin Lab Haematol* 2004 Apr;26(2):143-6.
- 103 den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996 Mar 21;334(12):759-62.
- 104 DeLoughery TG, Evans A, Sadeghi A, McWilliams J, Henner WD, Taylor LM, Jr., et al. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation* 1996 Dec 15;94(12):3074-8.
- 105 Simioni P, Tormene D, Spiezia L, Tognin G, Rossetto V, Radu C, et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006 Oct;32(7):700-8.

- 106 Audemar F, Denis B, Blaison G, Mazurier I, Peter A, Serbout R. [Left branch portal vein thrombosis associated with hyperhomocysteinemia]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 Dec;23(12):1388-91.
- 107 Kanbay M, Karakus S, Yilmaz U. Portal vein thrombosis due to hyperhomocysteinemia caused by vitamin B-12 deficiency. *Dig Dis Sci* 2005 Dec;50(12):2362-3.
- 108 Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Nov;126(11):1337-48.
- 109 Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Hemostasis and Thrombosis. 4a ed ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2001.
- 110 Pabinger I, Allaart CF, Hermans J, Briet E, Bertina RM. Hereditary protein C-deficiency: laboratory values in transmitters and guidelines for the diagnostic procedure. Report on a study of the SSC Subcommittee on Protein C and Protein S. Protein C Transmitter Study Group. *Thromb Haemost* 1992 Oct 5;68(4):470-4.
- 111 Mack CL, Superina RA, Whittington PF. Surgical restoration of portal flow corrects procoagulant and anticoagulant deficiencies associated with extrahepatic portal vein thrombosis. *J Pediatr* 2003 Feb;142(2):197-9.
- 112 Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007 Aug 15;110(4):1092-7.
- 113 Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008 May 15;111(10):4922-9.
- 114 Dentali F, Squizzato A, Brivio L, Appio L, Campiotti L, Crowther M, et al. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood* 2009 May 28;113(22):5617-23.
- 115 Teofili L, de S, V, Leone G, Micalizzi P, Iovino MS, Alfano G, et al. Hematological causes of venous thrombosis in young people: high incidence of myeloproliferative disorder as underlying disease in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1992 Mar 2;67(3):297-301.
- 116 Thurmes PJ, Steensma DP. Elevated serum erythropoietin levels in patients with Budd-Chiari syndrome secondary to polycythemia vera: clinical implications for the role of JAK2 mutation analysis. *Eur J Haematol* 2006 Jul;77(1):57-60.

- 117 Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006 Dec;44(6):1528-34.
- 118 Vannucchi AM. JAK2 mutation and thrombosis in the myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2010 Jan;5(1):22-8.
- 119 Mellano-Rodrigo E, Varez-Larran A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006 Feb;91(2):169-75.
- 120 Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guardascione MA, et al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007 Jan;5(1):55-61.
- 121 Hirohata Y, Murata A, Abe S, Otsuki M. Portal vein thrombosis associated with antiphospholipid syndrome. *J Gastroenterol* 2001 Aug;36(8):574-8.
- 122 Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 Feb;4(2):295-306.
- 123 Malia RG, Kitchen S, Greaves M, Preston FE. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 1990 Sep;76(1):101-7.
- 124 De Clerck LS, Michielsen PP, Ramael MR, Janssens E, Van Maercke YM, Van Marck EA, et al. Portal and pulmonary vessel thrombosis associated with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1991 Dec;18(12):1919-21.
- 125 Kaushik S, Federle MP, Schur PH, Krishnan M, Silverman SG, Ros PR. Abdominal thrombotic and ischemic manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: CT findings in 42 patients. *Radiology* 2001 Mar;218(3):768-71.
- 126 Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010 Jan;51(1):210-8.
- 127 Suchy FJ. *Textbook of pediatrics*. 16a ed. Philadelphia: Saunders; 2000.
- 128 Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003 Dec;23(6):434-9.
- 129 Kato T, Romero R, Koutouby R, Mittal NK, Thompson JF, Schleien CL, et al. Portosystemic shunting in children during the era of endoscopic therapy: improved postoperative growth parameters. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 Apr;30(4):419-25.

- 130 Bucuvalas JC, Cutfield W, Horn J, Sperling MA, Heubi JE, Campaigne B, et al. Resistance to the growth-promoting and metabolic effects of growth hormone in children with chronic liver disease. *J Pediatr* 1990 Sep;117(3):397-402.
- 131 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 Jun;136(6):805-8.
- 132 Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M, et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003 Jun;37(6):1302-8.
- 133 Chandra R, Kapoor D, Tharakan A, Chaudhary A, Sarin SK. Portal biliopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 Oct;16(10):1086-92.
- 134 Mutignani M, Shah SK, Bruni A, Perri V, Costamagna G. Endoscopic treatment of extrahepatic bile duct strictures in patients with portal biliopathy carries a high risk of haemobilia: report of 3 cases. *Dig Liver Dis* 2002 Aug;34(8):587-91.
- 135 Sobhonslidsuk A, Reddy KR. Portal vein thrombosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2002 Mar;97(3):535-41.
- 136 Lai L, Brugge WR. Endoscopic ultrasound is a sensitive and specific test to diagnose portal venous system thrombosis (PVST). *Am J Gastroenterol* 2004 Jan;99(1):40-4.
- 137 Glockner JF, Forauer AR, Solomon H, Varma CR, Perman WH. Three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of vascular complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2000 May;174(5):1447-53.
- 138 Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001 Feb;120(2):490-7.
- 139 Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Dec;6(12):1412-7.
- 140 Hegenbarth K, Fickert P, Aschauer M, Horina JH, Stauber RE, Trauner M. Successful management of acute portal vein thrombosis by low molecular weight heparin and oral anticoagulation. *Am J Gastroenterol* 2002 Jun;97(6):1567-8.
- 141 Henao EA, Bohannon WT, Silva MB, Jr. Treatment of portal venous thrombosis with selective superior mesenteric artery infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *J Vasc Surg* 2003 Dec;38(6):1411-5.
- 142 Schafer C, Zundler J, Bode JC. Thrombolytic therapy in patients with portal vein thrombosis: case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 Oct;12(10):1141-5.

- 143 Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001 Aug 30;345(9):669-81.
- 144 Dagher L, Burroughs A. Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 Jan;13(1):81-8.
- 145 Lebrec D. Drug therapy for portal hypertension. *Gut* 2001 Sep;49(3):441-2.
- 146 Ozsoylu S, Kocak N, Demir H, Yuce A, Gurakan F, Ozen H. Propranolol for primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in children with cirrhosis. *Turk J Pediatr* 2000 Jan;42(1):31-3.
- 147 Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, Jalan R, Hislop WS, Mills PR, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002 Sep;123(3):735-44.
- 148 McKiernan PJ, Beath SV, Davison SM. A prospective study of endoscopic esophageal variceal ligation using a multiband ligator. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 Feb;34(2):207-11.
- 149 López-Méndez E, Uribe M. Beta blockers in portal hypertension. Are they really a good option? *Ann Hepatol* 2006 Apr;5(2):86-91.
- 150 Schreiber RA. Propranolol and portal hypertension: should kids be on the block? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 Jul;29(1):10-1.
- 151 Zargar SA, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AH, Shah NA, et al. Fifteen-year follow up of endoscopic injection sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 Feb;19(2):139-45.
- 152 Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 Jul;29(1):12-7.
- 153 Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002 Oct;123(4):1013-9.
- 154 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 Sep;36(3):666-72.
- 155 Celinska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg* 2003 Jul;38(7):1008-11.

- 156 Sezgin O, Oguz D, Altintas E, Saritas U, Sahin B. Endoscopic management of biliary obstruction caused by cavernous transformation of the portal vein. *Gastrointest Endosc* 2003 Oct;58(4):602-8.
- 157 de Ville de Goyet J, Alberti D, Falchetti D, Rigamonti W, Matricardi L, Clapuyt P, et al. Treatment of extrahepatic portal hypertension in children by mesenteric-to-left portal vein bypass: a new physiological procedure. *Eur J Surg* 1999 Aug;165(8):777-81.
- 158 Ates O, Hakguder G, Olguner M, Akgur FM. Extrahepatic portal hypertension treated by anastomosing inferior mesenteric vein to left portal vein at Rex recessus. *J Pediatr Surg* 2003 Oct;38(10):E10-E11.
- 159 Mack CL, Zelko FA, Lokar J, Superina R, Alonso EM, Blei AT, et al. Surgically restoring portal blood flow to the liver in children with primary extrahepatic portal vein thrombosis improves fluid neurocognitive ability. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3):e405-e412.

5 ARTIGO 1- TROMBOSE DE VEIA PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: EXPERIÊNCIA DE 20 ANOS DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HEPATOLOGIA PEDIÁTRICA

Resumo

Objetivo: descrever o grupo de crianças e adolescentes com trombose de veia porta (TVPO) sem doença hepática associada do Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, com ênfase no diagnóstico, forma de apresentação, complicações clínicas e na abordagem da hipertensão porta.

Métodos: trata-se de estudo descritivo de uma série de casos de crianças e adolescentes atendidos de janeiro de 1990 a dezembro de 2010. O diagnóstico de TVPO foi estabelecido por ultrassonografia.

Resultados: dos 55 pacientes analisados, 30 (54,5%) eram do gênero masculino. Em 29 pacientes (52,7%) não foi identificado nenhum fator de risco para TVPO. A forma de apresentação predominante foi a hemorragia digestiva alta (52,7%). Em 20 pacientes (36,4%), a manifestação inicial foi esplenomegalia. Durante todo o período de seguimento, 39 pacientes (70,9%) apresentaram pelo menos um episódio de hemorragia digestiva alta. A média de idade dos pacientes neste primeiro episódio foi de $4,6 \pm 3,4$ anos. O exame endoscópico, seja realizado na urgência ou eletivamente para pesquisa de varizes esofágicas, mostrou sua presença em 100% dos pacientes avaliados. O tratamento endoscópico profilático foi realizado com ligadura elástica de varizes (LEVE) em 31,3% dos pacientes. Apenas um evoluiu para óbito devido a sangramento refratário.

Conclusões: a trombose de veia porta é uma das causas mais importantes de hemorragia digestiva alta em crianças. Deve-se suspeitar de TVPO em toda criança com esplenomegalia afebril e/ou hematêmese, sem hepatomegalia e com testes de

função hepática normais. Desta forma, uma abordagem diagnóstica e terapêutica adequada é desejável na tentativa de reduzir a morbimortalidade.

Palavras-chave: trombose de veia porta, hipertensão porta, obstrução de veia porta extra-hepática, varizes esofagogástricas, crianças.

Abstract

Objective: to describe a group of patients with portal vein thrombosis (PVT) without associated hepatic disease of the Pediatric Hepatology Clinic of the Hospital das Clínicas of UFMG, with emphasis on diagnosis, presentation form and clinical complications, and the approach of portal hypertension.

Methods: this is a descriptive study of a series of children and adolescents cases assisted from January 1990 to December 2010. The PVT diagnosis was established by ultrasound.

Results: of the 55 studied patients, 30 (54.5%) were male. In 29 patients (52.7%), none of the risk factors for PVT was observed. The predominant form of presentation was the upper gastrointestinal bleeding (52.7%). In 20 patients (36.4%), the initial manifestation was splenomegaly. During the whole following period of the study, 39 patients (70.9%) showed at least one episode of upper gastrointestinal bleeding. The mean age of patients in the first episode was 4.6 ± 3.4 yrs old. The endoscopic procedure carried out in the urgency or electively for search of esophageal varices showed its presence in 100% of the evaluated patients. The prophylactic endoscopic treatment was performed with endoscopic band ligation of varices (EBL) in 31.3% of patients. Only one died due to refractory bleeding.

Conclusions: the portal vein thrombosis is one of the most important causes of upper gastrointestinal bleeding in children. In all non febrile children with splenomegaly and/or hematemesis and without hepatomegaly and with normal hepatic function tests, it should be suspect of PVT. Thus, a diagnostic and treatment appropriate approach is desirable in an attempt to reduce morbidity and mortality.

Key-words: portal vein thrombosis, portal hypertension, obstruction of extrahepatic portal vein, esophagogastric varices, children.

5.1 INTRODUÇÃO

Trombose de veia porta (TVPO) se refere à obstrução total ou parcial do fluxo sanguíneo nesta localização, secundária à formação de trombos. Estes podem estender-se até o fígado, acometendo vasos intra-hepáticos, ou alcançar veias esplênicas e/ou mesentéricas.^{1,2} O primeiro caso de trombose de veia porta foi descrito em 1868 por Balfour e Stewart, em um paciente com esplenomegalia, ascite e varizes esofágicas.³ Nos últimos anos, o número de diagnósticos vem aumentando, possivelmente pela maior disponibilidade de métodos propedêuticos, principalmente a ultrassonografia com Doppler.^{1,4-7} A incidência na população geral é estimada em 1% após estudo realizado por Ogren *et al*⁸ em cadáveres.

Em adultos, fatores que levam a hipercoagulabilidade são a principal causa da TVPO não associada à cirrose hepática ou câncer.² Dentre os fatores de risco locais foram descritas situações que aumentam a resposta inflamatória intra abdominal como pancreatite aguda ou crônica, diverticulite, apendicite, doenças inflamatórias intestinais, abscessos hepáticos, colangite e cirurgias.^{2,8-11} Já em crianças e adolescentes, as principais causas detectadas são: a lesão direta da veia (onfalite e cateterismo da veia umbilical) e sepse com foco abdominal.^{4,12,13} Outras causas possíveis são trauma abdominal, trauma cirúrgico, cistos e tumores no *porta hepatitis*, sepse neonatal, desidratação, má formações cardiovasculares e exsanguineotransfusão.^{1,4,12,14} A maioria dos casos permanece idiopática.^{15,16,17}

Essa entidade se mostra importante na faixa etária pediátrica por ser uma das causas mais frequentes de hipertensão porta, com elevadas taxas de morbidade devido a sua principal complicação - a hemorragia digestiva alta. Aproximadamente 79% das crianças com diagnóstico de trombose de veia porta apresentarão ao

menos um episódio de hemorragia digestiva alta durante suas vidas.^{12,18} Na literatura são poucos os relatos que abordam a TVPO em crianças e adolescentes, parte deles também sendo descrições de casuísticas e parte estudando características específicas da doença como as trombofilias.^{6,16,19-26}

Diante da escassez de estudos na faixa etária pediátrica e da importância do tema, este estudo tem como objetivo descrever as características clínicas, diagnósticas, evolução e abordagem da hipertensão porta em crianças e adolescentes com diagnóstico de trombose de veia porta acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

5.2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.2.1 Pacientes

Trata-se de estudo descritivo de uma série de casos de crianças e adolescentes com diagnóstico de TVPO atendidas no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2010. O diagnóstico de TVPO foi estabelecido por ultrassonografia onde foi observada transformação cavernomatosa da veia porta. A exclusão de doença hepática associada foi realizada através de avaliação clínica, laboratorial e radiológica.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: gênero, idade ao diagnóstico, condições ao nascimento (peso e intercorrências no período perinatal, como infecções, uso do cateter umbilical e história de onfalite), forma de apresentação da doença, alterações ao exame físico, complicações da doença, exames laboratoriais e abordagem da profilaxia secundária da hemorragia digestiva alta devido a varizes esofagogástricas.

5.2.2 Tratamento endoscópico

Todo paciente com sangramento digestivo alto, após a abordagem da urgência, foi encaminhado em caráter eletivo para realização de profilaxia secundária endoscópica - escleroterapia ou ligadura elástica.

O tratamento endoscópico foi realizado no Serviço de Endoscopia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, sempre em um mesmo dia da semana, por dois endoscopistas pediátricos que estavam presentes simultaneamente durante o exame. As varizes foram classificadas conforme a classificação japonesa (*Japanese Research Society for Portal Hypertension*, 1980), 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.

As varizes gástricas foram classificadas como varizes esofagogástricas com extensão na pequena curvatura (tipo GEV1S); varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico (tipo GEV2S); varizes isoladas de fundo gástrico (IGV1S); ou varizes localizadas no antro gástrico, corpo gástrico ou piloro (IGV2S).

A classificação da gastropatia da hipertensão porta foi leve, quando observado 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; ou ectasia vascular antral gástrica que é uma entidade endoscópica e histopatológica caracterizada por agregados de *red spots*

arranjados em um padrão linear ou lesões difusas. Esta última pode ser observada em outras condições que não na hipertensão porta.

A escleroterapia foi realizada nos menores de dois anos de idade ou naqueles onde tecnicamente não foi possível a passagem do aparelho junto com o *kit* de ligadura elástica, com injetor de teflon transparente (diâmetro 23) da marca Wilson-cook, utilizando a técnica da mão livre. A injeção foi realizada intra e para vasal e o agente esclerosante utilizado foi ethamolin a 3%. A quantidade injetada variou entre 1,0 a 1,5 mL por variz, de acordo com o tamanho da mesma com volume total máximo de 10 mL. Foi realizada uma injeção em cada variz, iniciando logo acima da junção esofagogástrica e, então, proximalmente, com intervalos de 2 cm de distância. Todas as varizes encontradas foram submetidas à escleroterapia.

A ligadura elástica foi realizada através do aplicador de múltiplos anéis elásticos (*multiband ligator*). Tinha início próximo à junção esofagogástrica e se dirigia cefalicamente com uma distância de 5 cm. Em cada sessão, cada variz era ligada utilizando-se um anel elástico, sendo abordadas todas as varizes encontradas. Não foi utilizada em menores de dois anos por motivos técnicos (diâmetro do esfíncter esofágico superior – região cricofaríngea). Nos pacientes onde não era mais tecnicamente possível a realização da ligadura, a escleroterapia era realizada para erradicação das varizes.

Os pacientes foram submetidos ao procedimento endoscópico a cada três semanas, até a erradicação das varizes. Após a erradicação, foram realizadas endoscopias com intervalos trimestrais nos primeiros seis meses, depois semestrais e, caso não reaparecessem as varizes, controles anuais, ou a qualquer momento, se sangramento.

5.2.3 Questões éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG em abril de 2009, ETIC número 079/09. Os pais ou responsáveis e as crianças/adolescentes foram informados da importância da pesquisa, seus objetivos, segurança na condução dos exames e garantia de sigilo dos dados, através do termo de esclarecimento e consentimento.

5.2.4 Análise estatística

Os dados foram analisados com auxílio dos *softwares* Excel 2007[®] (Microsoft) e SPSS 15[®] (SPSS Inc.) e foram avaliados através do cálculo de frequência simples. As variáveis contínuas sem distribuição normal serão expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ25-75%).

5.3 RESULTADOS

Foram avaliadas 55 crianças com diagnóstico de trombose de veia porta, sem hepatopatia associada, 30 pacientes eram do gênero masculino (54,5%) e 25 (45,5%) do gênero feminino. A idade ao diagnóstico variou de 1 mês a 13,8 anos, com média de 3,7 anos, mediana 2,6 anos (IQ 1-5,5) e desvio padrão 3,5 anos. O tempo de seguimento dos pacientes teve média de 5,5 anos, desvio padrão 4,5 anos, mediana 5,2 (IQ 1,8-7,9) e variou de 1 mês a 19,9 anos.

5.3.1 Manifestação clínica inicial

Tabela 1 – Manifestação clínica inicial observada em 55 pacientes

Manifestação clínica	Número de pacientes e porcentagem
Hemorragia digestiva alta	29 pacientes (52,7%)
Esplenomegalia	20 pacientes (36,4%)
Achado ocasional	6 pacientes (10,9%)

Nos casos de achado ocasional, um paciente estava em investigação de causa de epistaxes recorrentes, três em investigação de dor abdominal crônica, um foi avaliado devido à redução do tempo de protrombina em exame de rotina, e um estava em investigação de quadro abdominal agudo febril.

5.3.2 Fatores de risco

Os principais fatores de riscos encontrados estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 – Fatores de risco envolvidos na etiologia da TVPO

Fator de risco	Número de pacientes e porcentagem
Cateterismo umbilical	20 (36,4%)
Sepse neonatal	9 (16,4%)
Infecção abdominal	2 (3,6%)
Má formação cardiovascular	3 (5,5%)
Distúrbio da coagulação	1 (1,8%)
Cirurgia abdominal	1 (1,8%)
Desconhecidos	1 (1,8%)
Ausentes	28 (50,9%)

Associação de mais de um fator foi encontrada em 10 pacientes (18,2%). Em sete pacientes (12,7%), cateterismo umbilical e sepse neonatal ocorreram concomitantemente. Cateterismo umbilical, sepse neonatal e abscesso hepático foram relatados em um paciente. Cirurgia abdominal devido a quadro de enterocolite, junto a sepse neonatal e cateterismo umbilical foi outra associação encontrada. A indicação do cateterismo umbilical foi prematuridade em 18 pacientes e outras intercorrências do período neonatal em dois pacientes.

Infecção abdominal isolada foi relatada em um paciente cujo diagnóstico foi colecistite alitiásica. Distúrbio de coagulação foi relatado em um paciente avaliado em outro serviço (deficiência de antitrombina III e proteína S), sendo confirmado por estudo familiar. Um paciente, com diagnóstico prévio de Anemia de Blackfan Diamond, apresentou durante o seguimento trombose de veia mesentérica superior e esplênica, necessitando anticoagulação. Outro paciente não tinha registro de sua história prévia, pois sua família adotiva não possuía tais informações.

5.3.3 Alterações ao exame clínico e laboratorial

No exame físico realizado na primeira consulta foi encontrada esplenomegalia em 49 pacientes (89,1%). Hepatomegalia estava associada à esplenomegalia em oito casos (14,6%). Circulação colateral visível em abdome estava presente em seis pacientes (10,9%), todos com concomitante esplenomegalia. Ascite foi achado isolado em apenas um paciente (1,8%). Cinco pacientes (9,1%) não apresentaram alterações ao exame clínico. Destes, no entanto, dois eram esplenectomizados. A esplenectomia foi realizada em outros serviços, antes do diagnóstico de TVPO, devido à esplenomegalia volumosa e hiperesplenismo grave.

Na avaliação laboratorial, nove pacientes (16,4%) apresentaram elevação de enzimas hepáticas (AST e/ou ALT) em algum momento do acompanhamento. Os resultados destes pacientes estavam em média 1,6 vezes acima do valor de referência de AST e 1,7 vezes no caso da ALT. Foram também avaliados hemoglobina, RNI (Relação Normatizada Internacional), número de plaquetas, albumina e Gamaglutamiltransferase (GGT) na primeira e última consulta dos pacientes de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3- Resultados da avaliação laboratorial

Item avaliado	Média	Mediana	Desvio padrão	Amplitude (IQ)
Albumina (g/dL) 1ª consulta	4,1	4,0	0,63	2,6 – 5,1 (3,8-4,4)
Albumina (g/dL) Última consulta	4,1	4,1	0,54	2,6 – 5,6 (3,7-4,3)
GGT 1ª consulta	21,5	17,5	15,61	2 – 97 (14-17,5)
GGT Última consulta	28,4	22,5	23,20	1 – 131 (28-22,5)
Hemoglobina (g/dL) 1ª consulta	10,5	10,7	2,40	3,6 – 14,1 (8,3-12,5)
Hemoglobina (g/dL) Última consulta	11,8	11,9	2,08	5,1 – 15,5 (10,6-13,1)
Plaquetas (/mm ³) 1ª consulta	150660	135000	84164,2	37000 - 380000 (68000-200000)
Plaquetas (/mm ³) Última consulta	117344	92500	71047,9	39000 – 312000 (68000-18000)
RNI 1ª consulta	1,25	1,21	0,27	0,56 – 2,30 (1,00-1,40)
RNI Última consulta	1,31	1,25	0,29	0,95 – 2,50 (1,10-1,40)

Seis pacientes (10,9%) apresentaram hipoalbuminemia na primeira consulta, sendo que em três os níveis normalizaram durante o acompanhamento, permanecendo baixos em três pacientes (5,5%). Plaquetopenia devido ao hiperesplenismo (plaquetas $<150.000/\text{mm}^3$) foi detectada em 28 pacientes (50,9%) na primeira consulta e seis evoluíram com plaquetopenia ao longo do seguimento, totalizando 34 pacientes (61,8%) na última consulta. Atividade de protrombina menor de 70% foi encontrada em 19 pacientes (34,5%) na primeira consulta, sendo que 11 (57,9%) destes persistiram com essa alteração na última consulta.

Para o diagnóstico de TVPO o ultrassom necessitou ser repetido em nosso serviço em 22 pacientes (40%), pois no primeiro exame destes não foi visualizada a transformação cavernomatosa da veia porta.

5.3.4 Episódios de hemorragia digestiva alta (HDA)

No período de acompanhamento, 39 pacientes (70,9%) apresentaram pelo menos um episódio de hemorragia digestiva alta. O número de sangramentos desses pacientes teve mediana 2 (IQ 1-3). Trinta e um pacientes (79,5% dos que já haviam sangrado) necessitaram de ao menos uma hemotransfusão de concentrado de hemácias durante episódio de hemorragia aguda.

A idade em que ocorreu o primeiro sangramento teve média $4,6 \pm 3,4$ anos, mediana 4 (IQ 2-6), sendo que 75% dos pacientes sangraram antes de 6 anos de idade. Dentre os 39 pacientes que sangraram 10 (18,2%) apresentaram ressangramento durante ou após a profilaxia secundária.

5.3.5 Abordagem endoscópica e profilaxia secundária da HDA

O perfil das varizes esofágicas encontradas na primeira EDA está descrito na tabela a seguir:

Tabela 4: Varizes esofágicas encontradas na primeira avaliação endoscópica

Classificação das varizes	Número de pacientes e porcentagem
Varizes esofágicas de fino calibre	9 pacientes (16,4%)
Varizes esofágicas de médio calibre	22 pacientes (40%)
Varizes esofágicas de grosso calibre	14 pacientes (25,5%)
Ausência de descrição dos achados	8 pacientes (14,5%)
Pacientes sem primeira EDA	2 pacientes (3,6%)

Os pacientes sem a primeira EDA haviam iniciado acompanhamento recentemente e não realizaram ainda tal exame. Diante disto, dos 53 pacientes avaliados, 45 (84,9%) apresentavam descrição de varizes esofágicas na primeira endoscopia. Outros achados descritos no seguimento endoscópico estão descritos na Tabela 5 a seguir.

Tabela 5: Achados endoscópicos no seguimento dos pacientes.

Varizes gástricas		Gastropatia da hipertensão porta	
GEV 1S*	8 pacientes (14,6%)	Leve	41 pacientes (74,6%)
GEV2S#	21 pacientes (38,2%)		
IGV1S&	2 pacientes (3,6%)	Grave	1 paciente (1,8%)
IGV2S§	Nenhum paciente		
Total	31 pacientes (56,4%)	Total	42 pacientes (76,4%)

* GEV1S :Varizes esofagogástricas com extensão na pequena curvatura.

GEV2S: Varizes esofagogástricas com extensão para o fundo gástrico.

& IGV1S: Varizes isoladas de fundo gástrico.

§ IGV2S: Varizes de antro gástrico, corpo gástrico ou piloro.

A tabela abaixo mostra a proporção de utilização dos dois métodos disponíveis – escleroterapia e ligadura elástica de varizes – em 32 pacientes submetidos à profilaxia secundária.

Tabela 6: Método endoscópico utilizado na profilaxia secundária

Método utilizado	Número de pacientes e porcentagem
Escleroterapia isolada	14 pacientes (43,8%)
Ligadura elástica de varizes isolada	10 pacientes (31,3%)
Procedimentos associados	8 pacientes (25%)

Nos pacientes submetidos à profilaxia secundária, o número de sessões para erradicação das varizes esofágicas teve média $4,9 \pm 2,2$, mediana 4 (IQ 4-6), variando de duas a 11 sessões, e 12 dos 32 pacientes (37,5%) apresentaram recidiva de varizes esofágicas durante o acompanhamento endoscópico. A mediana do número de recidivas foi um episódio, com intervalo interquartil de um a 1,3. A recidiva ocorreu com mediana de 13,5 meses após a erradicação (IQ 12-36).

A estenose esofágica consequente ao tratamento endoscópico ocorreu em cinco pacientes (15,6%), sendo que quatro destes pacientes foram submetidos à escleroterapia isoladamente e em um este procedimento estava associado à LEVE. Está complicação foi tratada com dilatações endoscópicas.

5.3.6 Tratamento cirúrgico

Oito pacientes (14,5%) foram submetidos a intervenção cirúrgica. Dois foram submetidos a esplenectomia em outros serviços. Em outros dois pacientes foi realizada desconexão ázigo-porta devido a HDA de difícil controle. Um paciente necessitou desse mesmo procedimento na urgência devido a sangramento

persistente. Devido ao hiperesplenismo, ligadura de artéria esplênica foi realizada em dois pacientes e *shunt* esplenorrenal em outro.

Apenas um paciente evoluiu para óbito devido a sangramento agudo sem possibilidade de controle.

5.4 DISCUSSÃO

A trombose de veia porta é pouco frequente na faixa etária pediátrica, sendo, no entanto, uma causa importante de hipertensão porta e apresentando como principal morbidade a hemorragia digestiva alta.^{2,12,23,27} Como observado neste estudo, não apresenta predominância de gênero sendo a hemorragia digestiva alta e a esplenomegalia as manifestações iniciais mais comuns em crianças, estando estes achados dentro dos relatados na literatura.^{1,4,5,12,19,20} Em nossa casuística, a hemorragia digestiva alta foi a principal manifestação clínica inicial em 52,7% dos pacientes, seguida da esplenomegalia em 36,4%, dados estes semelhantes aos encontrados por Gürakan *et al*⁶ em sua casuística de 12 pacientes, onde um quadro hemorragia digestiva alta ocorreu em 50% dos pacientes. Já Abd El-Hamid *et al*¹⁹ e Weiss *et al*²⁰ relataram uma maior proporção de pacientes onde a esplenomegalia foi o achado inicial (63% e 43,3% respectivamente). Desta forma, diante de crianças e adolescentes com quadro de hemorragia digestiva alta ou achado de esplenomegalia isolada no exame clínico devemos, no diagnóstico diferencial, levantar a possibilidade de TVPO e solicitar uma avaliação ultrassonográfica com Doppler.

Deve ser também enfatizado que um quadro clínico de hiperesplenismo, manifestado através de plaquetopenia associado à esplenomegalia é também

frequentemente encontrado na TVPO em pediatria, sendo os pacientes na maioria das vezes encaminhados primeiramente ao hematologista.^{1,4,12,28}

A etiologia da TVPO é considerada hoje multifatorial, com associação de fatores pró-trombóticos e fatores locais desencadeantes encontrados mesmo na faixa etária pediátrica.^{1,2,5,9,11,14,20,27,29,30,31} As causas de TVPO podem ser agrupadas em três categorias: lesão direta da veia porta com conseqüente formação de trombo; malformação vascular que inclui estenose da veia porta ou até sua atresia; e estados de hipercoagulabilidade que favorecem a formação de trombos.^{1,4,11,13,14,28,32,33} Os casos que não se enquadram nestes grupos são denominados de TVPO idiopática e, devido à grande porcentagem destes, estudos recentes, principalmente em adultos, tem focado a avaliação de novos fatores etiológicos.^{21,29,34-36}

Na faixa etária pediátrica, a pouca literatura disponível tem demonstrado que aproximadamente 50% dos casos permanecem ainda sem etiologia definida.^{6,18,19,20} Esse fato também foi observado em nossa casuística. Cateterismo umbilical, onfalite e sepse neonatal são as causas mais comuns em crianças.^{7,18,37,38} A prevalência encontrada em dois outros estudos foi menor que a descrita neste estudo. Abd El-Hamid *et al*¹⁹ relataram 12% dos pacientes com cateterismo umbilical e 7% com sepse neonatal e Weiss *et al*²⁰ encontraram seis pacientes (20%) com história de cateterismo e dois (6,7%) com onfalite dentre 30 pacientes avaliados. Já na casuística de Alvarez *et al*¹⁸ foram detectados 44 pacientes dentre 108 avaliados (41%) com história prévia de possível lesão da veia porta por cateterismo, onfalite e cirurgia. Esse fato pode estar associado ao maior número de pacientes com passado de prematuridade dentre os pacientes avaliados no presente estudo (32,7% dos

pacientes), dado não descrito nos demais trabalhos. Não observamos nenhum caso de onfalite.

Outras causas possíveis são: trauma abdominal, trauma cirúrgico, cistos e tumores no *porta hepatis*, sepse neonatal, má formações congênitas e, mais recentemente descritas, as trombofilias.^{1,4,6,12,14,21,27,39,40} Apesar da menor prevalência, estes fatores são também relatados em casuísticas pediátricas. Abd El-Hamid *et al*¹⁹ encontraram em 108 pacientes com TVPO, infecção abdominal em 8% dos casos e má formações congênitas em 24%. Já Alvarez *et al*¹⁸ relataram 19% de 108 pacientes com má formações congênitas diversas. Em nosso estudo, tais fatores também foram encontrados, indicando assim a importância de uma avaliação rigorosa do paciente. A associação de fatores encontrada em 10 pacientes (18,2%) pode ser explicada pela natureza multifatorial da trombose de veia porta.^{1,2,5,9,14} Portanto, a abordagem dos pacientes com diagnóstico possível de trombose de veia porta deve ser realizada através de anamnese completa, exame físico cuidadoso e propedêutica laboratorial e radiológica. A anamnese deve avaliar principalmente a presença de possíveis fatores desencadeantes, história pregressa do paciente, presença de outras comorbidades e a história familiar.

Mesmo quando não detectada como primeira manifestação, a esplenomegalia, relacionada à hipertensão porta está presente na maioria dos pacientes.^{1,12} Em crianças, sua presença ocorreu em 63 a 92% dos pacientes nas poucas casuísticas relacionadas na literatura.^{6,18-21} Nosso achado está de acordo com os demais.

Os exames laboratoriais, em geral, mostram aminotransferases, dosagem de albumina e coagulograma normais. A albumina pode estar diminuída e associada à

ascite, por curto período, após episódios de hemorragia digestiva alta (HDA).^{41,42} Por outro lado, pacientes com hipertensão porta de longa duração secundária à TVPO podem apresentar ascite sem fatores desencadeantes.⁴¹ Este mesmo grupo pode também apresentar nível reduzido de albumina, tempo de protrombina alargado e aumento dos níveis de aminotransferases. A avaliação conjunta de adultos, crianças e adolescentes com evolução prolongada do quadro de TVPO mostrou que até um quinto destes pacientes podem evoluir com estas alterações.⁴¹ A disfunção hepática pode ser atribuída à redução prolongada do fluxo porta e/ou desenvolvimento de biliopatia portal, o que indicaria que a TVPO pode ter um caráter progressivo.^{41,43-45} Não observamos nenhum caso de biliopatia portal que é uma manifestação silenciosa e progressiva. Atenção deve ser dada a elevação da fosfatase alcalina e GGT. A biliopatia portal manifesta-se principalmente na idade adulta.^{13,44}

Encontramos hipoalbuminemia em 10,9% dos pacientes ao diagnóstico e, durante o seguimento clínico, 5,5% mantiveram esta alteração. Este fato pode ser devido à presença de episódios de HDA, mas também pode estar associado à possível disfunção hepática associada à TVPO. A redução da atividade de protrombina foi encontrada em 34,5% dos pacientes, fato este também relatado na literatura, e que tem sido atribuído ao maior consumo de fatores da coagulação devido à obstrução portal e formação de derivações portossistêmicas e à redução do fluxo sanguíneo hepático.^{29,45,46}

O hiperesplenismo levando a plaquetopenia foi detectado em 61,8% dos pacientes, sendo que, apesar da redução no número das plaquetas, elas são funcionalmente normais.⁴⁷ Dois pacientes apresentavam plaquetopenia importante associada a varizes esofágicas, o que determinou intervenção cirúrgica para abordagem do

hiperesplenismo. O procedimento realizado foi a ligadura da artéria esplênica, com bom resultado. Outros dois pacientes, avaliados em outros serviços, foram submetidos à esplenectomia, no entanto o diagnóstico de trombose de veia porta foi posterior. Diante disso, consideramos importante incluir a trombose de veia porta no diagnóstico diferencial de esplenomegalia afebril para que seja realizada uma adequada abordagem terapêutica nestes casos, uma vez que a esplenectomia não está indicada nos casos de hipertensão porta secundária a TVPO.

Para o diagnóstico de TVPO, o exame ultrassonográfico, realizado fora do nosso serviço, necessitou ser repetido em nossa instituição em 40% dos pacientes. O primeiro exame desses pacientes não havia demonstrado a transformação cavernomatosa. O ultrassom com Doppler é considerado eficaz, menos invasivo e menos dispendioso, por isso é o método de primeira escolha para a investigação.^{1,4,6,7,12,14} Sua sensibilidade e especificidade são, no entanto, examinador-dependente. Diante disso, a TVPO pode não ser diagnosticada de forma correta por um examinador inexperiente, o que pode levar a uma abordagem inadequada do paciente, e, também, ao atraso no controle das complicações. A presença de neoformação vascular na região do trombo (*cavernoma*) ocorre nos casos crônicos.^{1,4,6,12,14}

Abd El-Hamid *et al*¹⁹, Weiss *et al*²⁰ e Alvarez *et al*¹⁸ relataram percentuais de hemorragia digestiva alta semelhantes ao encontrado em nossa casuística. Tal percentual variou de 69 a 79% nestes estudos. A média e a mediana de idade em nossa população no primeiro episódio foram respectivamente 4,6 e 4 (IQ 2-6), muito próximas ao observado por Abd El-Hamid *et al*¹⁹ com média de 4,6 anos. Na casuística de Zargar *et al*⁴⁸ a média de idade foi 6,4 anos. Quando não instituída a

profilaxia secundária endoscópica e/ou medicamentosa, ou esta não tem sucesso, a chance de novos sangramentos é maior.⁴⁸⁻⁵⁰ Em nossa casuística, a mediana do número de episódios de HDA foi a mesma encontrada por Abd El-Hamid *et al*¹⁹ em sua população.

O tratamento da hemorragia digestiva alta se baseia na estabilização hemodinâmica inicial do paciente, ressuscitação cardiorrespiratória quando necessário, avaliando-se também a necessidade de transfusão de hemoconcentrados, que foi necessária em 79,5% dos nossos pacientes ao menos uma vez.¹² Abd El-Hamid *et al*¹⁹ relataram necessidade de hemotransfusão em 49 pacientes (45,4%) em sua casuística.

Mesmo pacientes que não sangraram apresentavam varizes esofágicas no primeiro exame endoscópico. Daí a importância da vigilância de todos os pacientes com TVPO, com realização de endoscopia digestiva para avaliação da presença de varizes e para que se programe melhor a abordagem da profilaxia endoscópica quando indicada.⁵¹

A prevenção da recorrência de HDA secundária ao sangramento de varizes esofágicas é fundamental no seguimento dos pacientes com hipertensão porta. O tratamento em adultos engloba medidas medicamentosas como o propranolol, endoscópicas (escleroterapia ou LEVE) e *shunts* porto-sistêmicos.^{48,49,52} Como são poucos os estudos em pediatria, o tratamento nesta faixa etária vem sendo baseado em extrapolações do tratamento em adultos e na experiência relatada nas poucas casuísticas pediátricas da literatura.^{48-51,53}

Trinta e dois pacientes (58,2%) foram submetidos à profilaxia endoscópica secundária em nosso serviço. A LEVE passou a ser o procedimento de escolha, pois em estudos tem se mostrado um procedimento seguro (menor incidência de complicações) e efetivo (menor intervalo de tempo para erradicação de varizes, menor número de sessões necessárias e menor taxa de ressangramento) para a profilaxia secundária em crianças.⁴⁸⁻⁵¹ No entanto, a escleroterapia ainda tem seu lugar no tratamento de crianças menores, principalmente naquelas onde não é possível a realização da LEVE devido a limitações técnicas. Maksoud-Filho *et al*⁵³, em trabalho recente, mostraram ser a escleroterapia eficaz e segura para o tratamento de varizes em crianças.

Dentre as complicações maiores do tratamento endoscópico, a estenose esofágica é a mais comum. Ocorre mais frequentemente associada à escleroterapia, mas também pode ser consequência da LEVE.⁴⁸⁻⁵⁰ Abd El-Hamid *et al*¹⁹ relataram complicações em 34% dos seus 108 pacientes, sendo mais comuns as estenoses e úlceras. A diferença de prevalência observada entre o relatado por Abd El-Hamid *et al*¹⁹ e o presente estudo pode se relacionar ao uso mais frequente da escleroterapia nessa outra casuística.

O tratamento cirúrgico está indicado nos casos de sangramento recorrente mesmo após tratamento endoscópico adequado, na esplenomegalia volumosa e/ou hiperesplenismo grave, no retardo no crescimento em crianças e na biliopatia portal sintomática.^{12,14,54,55} O surgimento de novas técnicas cirúrgicas tem melhorado os resultados obtidos com os *shunts* em crianças.^{46,54,55,56} Hoje ainda há preferência à derivação esplenorrenal distal na maioria dos serviços, mas o *Rex shunt (mesenteric left bypass)* tem surgido como a técnica mais adequada e de escolha.⁵⁴⁻⁵⁶ Nosso

serviço não tem experiência com tal técnica, portanto esta não foi realizada em nenhum paciente.

Apenas um paciente (1,8%) evoluiu para óbito devido a episódio de sangramento agudo. A mortalidade por sangramento de varizes em pacientes com trombose de veia porta, mas sem cirrose, é de aproximadamente 2 a 5% em adultos. Em crianças, o prognóstico geralmente é melhor devido à baixa incidência de doenças associadas, havendo uma taxa de sobrevida em 10 anos maior que 70%.⁴²

Os pacientes acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG apresentam características semelhantes aos avaliados em outras casuísticas pediátricas e tem acesso ao tratamento clínico e endoscópico profilático adequado. No entanto falta ainda a experiência na realização dos *shunts*, principalmente o *Rex shunt*, que tem se tornado opção de tratamento nos casos de TVPO. Como não é uma condição frequente e seu diagnóstico depende do conhecimento da doença, é possível que o número de casos encaminhados ao serviço de referência seja menor do que o realmente encontrado na população.

Concluimos que a trombose de veia porta é uma das causas mais importantes de hemorragia digestiva alta em crianças e que fatores etiológicos estão ausentes em até 50% dos pacientes. Deve-se suspeitar de TVPO em toda criança com esplenomegalia afebril e/ou hematêmese, sem hepatomegalia e com testes de função hepática normais. Desta forma, uma abordagem diagnóstica e terapêutica adequada é desejável na tentativa de se reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

5.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol* 2006 Feb 28;12(8):1165-74.
- 2 Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis* 2010 Mar;42(3):163-70.
- 3 Balfour GW, Stewart G. Case of enlarge spleen complicated with ascites, both depending upon varicose dilatation and thrombosis of the portal vein. *Edinburgh Med J* 14, 589-599. 1869.
- 4 Wang JT, Zhao HY, Liu YL. Portal vein thrombosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005 Nov;4(4):515-8.
- 5 Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007 Aug;7:34.
- 6 Gurakan F, Eren M, Kocak 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 Apr;38(4):368-72.
- 7 Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001 Jun;219(3):645-50.
- 8 Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006 Apr 7;12(13):2115-9.
- 9 Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di ML, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010 Jan 14;16(2):143-55.
- 10 Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006 Sep;3(9):505-15.
- 11 Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000 Mar;31(3):587-91.
- 12 Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006 May;82(3):171-8.

- 13 Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002 Feb;22(1):43-58.
- 14 Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis -- new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Jan 1;21(1):1-9.
- 15 Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M, et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006 Jun;26(5):512-9.
- 16 Pinto RB, Silveira TR, Bandinelli E, Rohsig L. Portal vein thrombosis in children and adolescents: the low prevalence of hereditary thrombophilic disorders. *J Pediatr Surg* 2004 Sep;39(9):1356-61.
- 17 Pugliese RPS, Porta G, D'Amico EA, et al. Risk factors in children and adolescents with portal vein thrombosis (PVT) and portal hypertension. *Hepatology* 28, 551A. 1998.
- 18 Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983 Nov;103(5):696-702.
- 19 Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 Nov;47(5):630-4.
- 20 Weiss B, Shteyer E, Vivante A, Berkowitz D, Reif S, Weizman Z, et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol* 2010 Oct 21;16(39):4968-72.
- 21 El-Karakasy H, El-Koofy N, El-Hawary M, Mostafa A, Aziz M, El-Shabrawi M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. *Ann Hematol* 2004 Nov;83(11):712-5.
- 22 Seixas CA, Hessel G, Siqueira LH, Machado TF, Gallizoni AM, nnichino-Bizzacchi JM. Study of hemostasis in pediatric patients with portal vein thrombosis. *Haematologica* 1998 Oct;83(10):955-6.
- 23 Uttenreuther-Fischer MM, Vetter B, Hellmann C, Otting U, Ziemer S, Hausdorf G, et al. Paediatric thrombo-embolism: the influence of non-genetic factors and the role of activated protein C resistance and protein C deficiency. *Eur J Pediatr* 1997 Apr;156(4):277-81.

- 24 Yachha SK, Aggarwal R, Sharma BC, Misra RN, Aggarwal A, Naik SR. Functional protein C and anti-cardiolipin antibody in children with portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol* 2001 Mar;20(2):47-9.
- 25 Yamada RM, Antunes MM, Cardoso SR, Servidoni MF, Hessel G. [Portal vein thrombosis in children: clinical and laboratory study of 26 cases]. *Arq Gastroenterol* 1999 Jan;36(1):49-53.
- 26 Sharma S, Kumar SI, Poddar U, Yachha SK, Aggarwal R. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India. *Indian J Gastroenterol* 2006 Sep;25(5):236-9.
- 27 Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Gunther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors - a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol* 2000 Nov;111(2):534-9.
- 28 Aguirre BS, Sanz M.C.G., Morcillo A.C. Trombosis de la vena porta. *Ana Esp Pediatr* 55(6), 565-568. 2001.
- 29 Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000 Oct 1;96(7):2364-8.
- 30 Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999 Apr 3;353(9159):1167-73.
- 31 Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA, Sanyal AJ, et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008 Jan;6(1):2-9.
- 32 Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000 May;32(5):865-71.
- 33 Guimarães H, Castelo L, Guimarães J, Cardoso A, d'Orey C, Mateus M, et al. Does umbilical vein catheterization to exchange transfusion lead to portal vein thrombosis? *Eur J Pediatr* 1998 Jun;157(6):461-3.
- 34 Hirohata Y, Murata A, Abe S, Otsuki M. Portal vein thrombosis associated with antiphospholipid syndrome. *J Gastroenterol* 2001 Aug;36(8):574-8.
- 35 Dentali F, Squizzato A, Brivio L, Appio L, Campiotti L, Crowther M, et al. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative

- neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood* 2009 May 28;113(22):5617-23.
- 36 Bhattacharyya M, Makharia G, Kannan M, Ahmed RP, Gupta PK, Saxena R. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India. *Am J Clin Pathol* 2004 Jun;121(6):844-7.
 - 37 Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, et al. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr* 1997 Nov;131(5):760-2.
 - 38 Sakha SH, Rafeey M, Tarzamani MK. Portal venous thrombosis after umbilical vein catheterization. *Indian J Gastroenterol* 2007 Nov;26(6):283-4.
 - 39 Bittencourt PL, Couto CA, Ribeiro DD. Portal vein thrombosis and budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis* 2009 Feb;13(1):127-44.
 - 40 Odièvre M, Pigé G, Alagille D. Congenital abnormalities associated with extrahepatic portal hypertension. *Arch Dis Child* 1977 May;52(5):383-5.
 - 41 Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003 Dec;23(6):434-9.
 - 42 Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extrahepatic portal venous obstruction. *Q J Med* 1979 Oct;48(192):627-39.
 - 43 Bilodeau M, Aubry MC, Houle R, Burnes PN, Ethier C. Evaluation of hepatocyte injury following partial ligation of the left portal vein. *J Hepatol* 1999 Jan;30(1):29-37.
 - 44 Chandra R, Kapoor D, Tharakan A, Chaudhary A, Sarin SK. Portal biliopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 Oct;16(10):1086-92.
 - 45 Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut* 2000 Apr;46(4):534-9.
 - 46 Mack CL, Superina RA, Whittington PF. Surgical restoration of portal flow corrects procoagulant and anticoagulant deficiencies associated with extrahepatic portal vein thrombosis. *J Pediatr* 2003 Feb;142(2):197-9.
 - 47 Bajaj JS, Bhattacharjee J, Sarin SK. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 Jun;16(6):641-6.

- 48 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 Sep;36(3):666-72.
- 49 Celinska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg* 2003 Jul;38(7):1008-11.
- 50 McKiernan PJ, Beath SV, Davison SM. A prospective study of endoscopic esophageal variceal ligation using a multiband ligator. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 Feb;34(2):207-11.
- 51 Shneider B, Emre S, Groszmann R, Karani J, McKiernan P, Sarin S, et al. Expert pediatric opinion on the Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Pediatr Transplant* 2006 Dec;10(8):893-907.
- 52 de 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 Jul;43(1):167-76.
- 53 Maksoud-Filho JG, Gonçalves ME, Cardoso SR, Gibelli NE, Tannuri U. Long-term follow-up of children with extrahepatic portal vein obstruction: impact of an endoscopic sclerotherapy program on bleeding episodes, hepatic function, hypersplenism, and mortality. *J Pediatr Surg* 2009 Oct;44(10):1877-83.
- 54 de Ville de Goyet J, Alberti D, Falchetti D, Rigamonti W, Matricardi L, Clapuyt P, et al. Treatment of extrahepatic portal hypertension in children by mesenteric-to-left portal vein bypass: a new physiological procedure. *Eur J Surg* 1999 Aug;165(8):777-81.
- 55 Ates O, Hakguder G, Olguner M, Akgur FM. Extrahepatic portal hypertension treated by anastomosing inferior mesenteric vein to left portal vein at Rex recessus. *J Pediatr Surg* 2003 Oct;38(10):E10-E11.
- 56 Kato T, Romero R, Koutouby R, Mittal NK, Thompson JF, Schleien CL, et al. Portosystemic shunting in children during the era of endoscopic therapy: improved postoperative growth parameters. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 Apr;30(4):419-25.

6 ARTIGO 2 – FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS E GENÉTICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES BRASILEIROS COM DIAGNÓSTICO DE TROMBOSE DE VEIA PORTA

Resumo

Objetivo: descrever a prevalência das mutações do Fator V de Leiden, da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), da protrombina e da mutação V617F da Janus Kinase 2 que está relacionada às neoplasias mieloproliferativas, assim como da síndrome do anticorpo antifosfolípide e de hiperhomocisteinemia em crianças e adolescentes brasileiros com diagnóstico de trombose de veia porta (TVPO) sem doença hepática associada.

Métodos: estudo transversal de 25 crianças com diagnóstico de TVPO em acompanhamento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2010. Foram avaliadas as seguintes variáveis: gênero, idade ao diagnóstico, condições ao nascimento, forma de apresentação da doença, alterações ao exame físico, alterações em exames laboratoriais e diagnóstico de trombofilias hereditárias e/ou adquiridas.

Resultados: foram avaliados 25 pacientes, 14 (56%) do gênero masculino. A idade ao diagnóstico variou de 1 mês a 12,7 anos, com mediana 2,3 anos, intervalo interquartil (IQ) 1-5,2. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de $5,2 \pm 4,7$ anos (1 mês a 19,9 anos). A principal manifestação inicial da TVPO foi a hemorragia digestiva alta (64% dos pacientes). A mediana do número de episódios de hemorragia digestiva alta foi 2 (IQ:1-3), totalizando 18 pacientes (72%) com ao menos um episódio. História de cateterismo umbilical no período neonatal estava presente em nove pacientes (36%). Fatores de risco estavam ausentes na história

pregressa de 14 pacientes (56%). Ao exame clínico, 23 pacientes (92%) apresentaram esplenomegalia. Hipoalbuminemia foi achado pouco frequente (8% dos pacientes), já o alargamento do tempo de protrombina estava presente em 40% dos pacientes na última avaliação laboratorial. A pesquisa completa de trombofilias foi realizada em 21 pacientes. Dois apresentaram títulos elevados de anticorpo anticardiolipina de forma persistente. Nenhum paciente apresentou níveis abaixo do valor de referência de vitamina B12 e ácido fólico e não foi encontrada hiperhomocisteinemia. Mutação do Fator V de Leiden em heterozigose foi detectada em um paciente (4,8%), assim como do gene da protrombina. Sete pacientes apresentaram heterozigose para mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e mutação V617F da Janus Kinase 2 não foi detectada em nenhum paciente.

Conclusão: mesmo após investigação das trombofilias hereditárias e adquiridas, a TVPO permanece sem causa definida em grande parte dos pacientes avaliados. Apesar disso, a associação de fatores de risco locais e sistêmicos parece ser importante também na faixa etária pediátrica, portanto, apesar da baixa prevalência, é importante que todo paciente com TVPO realize uma avaliação completa que inclua a pesquisa das mutações genéticas e doenças sistêmicas.

Palavras chave: trombose de veia porta, obstrução de veia porta extra-hepática, trombofilias, crianças.

Abstract

Objective: to describe the prevalence of mutations of the Factor V Leiden, of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), of the prothrombin and V617F of Janus Kinase 2 which is related to myeloproliferative neoplasms, as well as of the antiphospholipid antibody syndrome and hyperhomocysteinemia in Brazilian children and adolescents diagnosed with portal vein thrombosis (PVT) without associated hepatic disease.

Methods: a cross-sectional study with 25 children with PVT in accompaniment at Hospital das Clínicas of the Universidade Federal de Minas Gerais from January 1990 to December 2010 was carried out. The following variables were evaluated: gender, age at diagnosis, birth conditions, presentation form of the disease, physical exam, alterations in laboratorial tests and diagnosis of hereditary and/or acquired thrombophilia.

Results: twenty five patients were evaluated, 14 (56%) were male. The age at diagnosis ranged from 1 month to 12.7 yrs old, with median of 2.3 yrs, interquartile range (IR) 1 to 5.2. The mean time of the patients' accompaniment was of 5.2 ± 4.7 yrs (1 month to 19.9 yrs). The main initial manifestation of PVT was upper gastrointestinal bleeding (64% of patients). The median of the number of episodes of upper gastrointestinal bleeding was 2 (IR:1-3), totaling 18 patient (72%) with at least one episode. History of umbilical catheterization in the neonatal period was shown in nine patients (36%). Risk factors were absent in the previous history of 14 patients (56%). On clinical examination, 23 patients (92%) showed splenomegaly. Hypoalbuminemia was infrequent (8% of patients), on the other hand, prolonged prothrombin time was observed in 40% of patients in the last laboratorial evaluation. The complete search for thrombophilia was carried out in 21 patients. Two of them

showed high titles of anticardiolipin antibodies in a persistent way. None of patients demonstrated levels below the reference value of vitamin B12 and folic acid and hyperhomocysteinemia was not observed. Mutation of the Factor V Leiden in heterozygosis was detected in one patient (4,8%), as well as the prothrombin mutation. Seven patients showed heterozygosis for mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and V617F mutation of Janus Kinase 2 was not observed in any patient.

Conclusion: even after the investigation of inherited and acquired thrombophilia, PVT remains without apparent cause in most patients. Nevertheless, the association of risk factors local and systemic appears to be important also in the pediatric age group, therefore, despite the low prevalence, it is important that all patients with PVT perform a complete evaluation that includes the study of genetic mutations and systemic diseases.

Key-words: portal vein thrombosis, obstruction of extrahepatic portal vein, children, thrombophilia.

6.1 INTRODUÇÃO

A trombose de veia porta (TVPO) é uma ocorrência rara em pediatria, sendo descrita incidência de 1,1 por 100000 nascidos vivos.¹ Apesar disso é uma das causas mais frequentes de hipertensão porta nesta faixa etária, com elevadas taxas de morbidade devido a sua principal complicação - a hemorragia digestiva alta.^{2,3} Aproximadamente 79% das crianças com diagnóstico de trombose de veia porta apresentarão ao menos um episódio de hemorragia digestiva alta durante suas vidas.^{2,3} Na literatura são poucos os relatos que abordam a TVPO em crianças e adolescentes, parte deles sendo descrições de casuísticas e parte estudando características específicas da doença como as trombofilias.⁴⁻¹³

Na faixa etária pediátrica, a pouca literatura disponível tem demonstrado que aproximadamente 50% dos casos permanecem ainda sem etiologia definida.^{4,6,7} Nas últimas duas décadas, tornou-se cada vez maior o interesse na investigação de possíveis causas da TVPO com consequente redução do número de casos tidos como “idiopáticos” em adultos.^{1,8,11,14-19} Esse interesse se associa também ao resultado de vários estudos demonstrando uma natureza multifatorial da TVPO mesmo em crianças e adolescentes, podendo ocorrer, associados ou não, doenças hereditárias ou adquiridas protrombóticas, fatores trombofílicos como uso de anticoncepcionais e fatores locais predisponentes.^{1,15,18,20,21,22,23,24}

Em adultos são descritos na literatura como fatores etiológicos as neoplasias, cirrose hepática, trauma e cirurgias abdominais, infecções (pancreatite, colangite e diverticulite), neoplasias mieloproliferativas, síndrome do anticorpo antifosfolípide, hemoglobinúria paroxística noturna, uso de estrogênio, gestação e pós-parto e, ainda, as trombofilias hereditárias.^{18,22,24-27}

Por outro lado, em crianças a maioria dos casos ainda permanece sem etiologia definida, sendo os demais casos relacionados à história pregressa de cateterismo umbilical ou onfalite, trauma, infecções e cirurgias abdominais, má formações cardiovasculares e, mais recentemente, trombofilias hereditárias ou adquiridas.^{1,2,4-6,8,22,24,28-35}

As condições hereditárias relacionadas à coagulação são representadas pela mutação da protrombina (G20210A), mutação do Fator V de Leiden (G1691A), as deficiências primárias das proteínas inibidoras da coagulação – proteínas C, S e antitrombina III – e a mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) associada à hiperhomocisteinemia. Todas apresentam distinta prevalência em diferentes regiões do mundo.^{13,19,32,33}

Dentre as trombofilias adquiridas, que criam no organismo um ambiente protrombótico, estão as neoplasias mieloproliferativas, a síndrome do anticorpo antifosfolípide, hemoglobinúria paroxística noturna, gestação e puerpério, entre outras.

Recentemente incorporada aos critérios diagnósticos da Organização Mundial de Saúde de neoplasias mieloproliferativas, a detecção da mutação V617F da Janus Kinase 2 (JAK2) trouxe um grande avanço nestes casos, pois é um método pouco invasivo e de mais fácil execução quando comparado aos demais.^{16,36,37,38}

Estes fatores estão comumente associados a casos de TVPO em adultos. Em crianças são poucos os estudos que buscaram avaliar a prevalência de tais alterações, com resultados controversos. Além disso, parte dos estudos avaliou apenas algumas das trombofilias sabidamente associadas à TVPO.^{4-11,13,34} Apesar disso, a investigação é recomendada a todos os pacientes.³⁵

Diante da pouca disponibilidade de estudos na faixa etária pediátrica e da variação de resultados encontrados, este estudo tem como objetivo descrever a prevalência das mutações do Fator V de Leiden, da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), do gene da protrombina e da Janus Kinase 2 que está relacionada às neoplasias mieloproliferativas, assim como da síndrome do anticorpo antifosfolípide e da hiperhomocisteinemia em crianças e adolescentes brasileiros com diagnóstico de TVPO sem doença hepática associada.

6.2 MATERIAIS E MÉTODOS

6.2.1 Pacientes

Trata-se de estudo transversal de 25 crianças e adolescentes com diagnóstico de TVPO em acompanhamento no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2010.

O diagnóstico de TVPO foi estabelecido por ultrassonografia através da observação de transformação cavernomatosa da veia porta em todos os casos e a exclusão da existência de cirrose hepática contou com avaliação clínica, laboratorial e radiológica.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: gênero, idade ao diagnóstico, condições ao nascimento, forma de apresentação da doença, alterações ao exame físico, episódios de hemorragia digestiva alta e alterações em exames laboratoriais.

A avaliação laboratorial de trombofilias teve início neste serviço em 2008 e até dezembro de 2010 foram obtidos dados de 25 pacientes. Esta avaliação foi realizada pelos serviços de Hematologia, Farmácia e Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

da UFMG. Os pacientes com diagnóstico de trombofilias mantiveram acompanhamento da Hematologia.

6.2.2 Questões éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG em abril de 2009, ETIC número 079/09. Os pais ou responsáveis e as crianças/adolescentes foram informados da importância da pesquisa, seus objetivos, segurança na condução dos exames e garantia de sigilo dos dados, através do termo de esclarecimento e consentimento.

6.2.3 Avaliação laboratorial

Os níveis de ácido fólico e vitamina B12 foram obtidos através de quimiluminescência e a homocisteína foi avaliada por método colorimétrico utilizando-se espectrofotometria. A presença do anticorpo anticardiolipina foi avaliada através da técnica ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) e do anticoagulante lúpico através de metodologia coagulométrica utilizando-se veneno de víbora de Russel e Kaolin.

6.2.3.1 Investigação da mutação do fator V (G1691A), da protrombina (G20210A) e da MTHFR (C677T)

A investigação das mutações do fator V (G1691A), da protrombina (G20210A) e da MTHFR (C677T) foi realizada pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguida de digestão com endonucleases de restrição para análise do polimorfismo de tamanhos de fragmentos de restrição (RFLP). Foram utilizados *primers* sintetizados pela Invitrogen®.

Nas reações de PCR, foram utilizados desoxirribonucleotídeos fornecidos pela GIBCO BRL®, tampão (15 mM de MgCl₂, 500 mM de KCl, 100 mM de Tris HCl pH 8,4 e 1% de Triton-100) e Taq polimerase da Phoneutria®. Os fragmentos resultantes de digestão foram detectados por eletroforese em géis de poliacrilamida a 6% e a 8%. Após a eletroforese, os géis foram submetidos ao procedimento de coloração pelo nitrato de prata.

6.2.3.2 Investigação da mutação da Janus Kinase 2 (V617F-JAK2)

O DNA utilizado como material primário neste estudo foi extraído de leucócitos de sangue venoso colhido em EDTA (ácido etilenodiaminotetracético). As amostras de DNA foram extraídas usando o *kit QIAamp DNA Blood Mini Kit*® (QIAGEN, Hilden, Germany), seguindo rigorosamente as instruções do fabricante.

As amostras dos pacientes incluídos no estudo foram avaliadas para a detecção da mutação V617F-JAK2 pelo método de PCR alelo-específico (AS-PCR), que possibilita a discriminação entre as duas variantes alélicas. Foram utilizados iniciadores previamente descritos por Baxter *et al*³⁸ para a amplificação do *exon* 14 do gene JAK2.

Os resultados foram avaliados em gel de agarose 3%, contendo 0.5 µg/mL de brometo de etídeo (Invitrogen®) e visualizados sob luz ultravioleta. Nos indivíduos sem a mutação, foi visualizada uma banda única de 364 pb, também utilizada como controle interno da reação, com o objetivo de descartar falsos negativos. Nos indivíduos com a mutação V617F, foram visualizadas duas bandas: uma gerada pelo mesmo produto de 364 pb e outra, de 203 pb, correspondente ao alelo mutado.

6.2.4 Análise estatística

As análises foram realizadas com auxílio dos programas SPSS 15[®] (SPSS Inc.) e Excel 2007[®] (Microsoft). Os dados foram avaliados através do cálculo de frequência simples. As variáveis contínuas sem distribuição normal serão expressas através das medianas e intervalo interquartil 25-75% (IQ 25-75%) e as com distribuição normal pela média e desvio padrão.

6.3 RESULTADOS

Foram avaliados 25 pacientes, 14 (56%) do gênero masculino e 11 do feminino (44%). A idade ao diagnóstico variou de 1 mês a 12,7 anos, com média $3,5 \pm 3,4$ anos e mediana 2,3 anos (IQ 1-5,2). O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de $5,2 \pm 4,7$ anos (1 mês a 19,9 anos). Dos 25 pacientes, 21 realizaram avaliação laboratorial completa.

6.3.1 Manifestação inicial

A manifestação inicial da TVPO foi a hemorragia digestiva alta em 16 pacientes (64%), esplenomegalia em seis (24%) e achado ocasional em três pacientes. Dentre estes, um estava em investigação de quadro de epistaxes e sangramentos gengivais e os dois restantes em investigação de dor abdominal recorrente.

6.3.2 Fatores de risco na história progressa

História de cateterismo umbilical no período neonatal estava presente em nove pacientes (36%), sendo que destes, quatro também tinham história de sepse neonatal e um de abscesso hepático. A indicação do cateterismo umbilical foi prematuridade em sete pacientes, totalizando 28% dos pacientes, e intercorrências

no período neonatal em dois pacientes. Fatores de risco estavam ausentes na história pregressa de 14 pacientes (56%). Houve diagnóstico de má formação cardiovascular com um quadro de comunicação interatrial em um caso.

Um paciente, com diagnóstico prévio de Anemia de Blackfan Diamond, apresentou durante o seguimento trombose de veias mesentérica superior e esplênica, necessitando anticoagulação.

6.3.3 Episódios de hemorragia digestiva alta

Dezoito pacientes (72%) apresentaram ao menos um episódio de hemorragia digestiva alta. A mediana do número de episódios de sangramentos foi 2 (IQ:1-3), com mínimo de um episódio por paciente e máximo de treze. Todos estes pacientes foram encaminhados à profilaxia endoscópica secundária.

6.3.4 Avaliação clínica e laboratorial

Ao exame clínico, 23 pacientes (92%) apresentaram esplenomegalia, e dentre estes, quatro apresentaram hepatomegalia associada. Dois pacientes não possuíam alterações à avaliação clínica, sendo um destes esplenectomizado.

A Tabela 1 contém os resultados da avaliação laboratorial geral dos 25 pacientes estudados.

Tabela 1: Avaliação laboratorial geral dos pacientes

Item avaliado	Primeira consulta (média, DP* e amplitude)	Última consulta (média, DP* e amplitude)
Albumina (g/dL)	4,2 ± 0,6 (2,8 - 5,1)	4,1 ± 0,56 (3,2 – 5,6)
RNI ^{&}	1,17 ± 0,22 (0,56 – 1,57)	1,37 ± 0,35 (1,0 – 2,5)
Hemoglobina (g/dL)	10,03 ± 2,34 (6,6 – 13,6)	11,98 ± 1,68 (8,7 – 15,3)
Plaquetas/mm ³	146880 ± 88439 (37000 – 353000)	128440 ± 76151 (49000 – 312000)

*DP: desvio padrão

[&]RNI: Relação de Normalização Internacional.

Hipoalbuminemia foi encontrada em dois pacientes (8%) na primeira avaliação, assim como na última avaliação. Atividade de protrombina reduzida foi detectada em sete pacientes (28%) na primeira consulta e em 10 pacientes (40%) na última revisão laboratorial. Plaquetopenia devido ao hiperesplenismo (plaquetas <150.000/mm³) foi detectada em 16 pacientes (64%) ao longo do seguimento.

6.3.5 Investigação de trombofilias

Pesquisa da presença de anticoagulante lúpico foi negativa em todos os pacientes. Foi encontrado título moderado a alto do anticorpo anticardiolipina em dois pacientes. O exame foi repetido em duas ocasiões distintas, com intervalo maior que três meses e permaneceu alterado. Por se tratarem de pacientes na faixa etária pediátrica, não apresentavam outros critérios diagnósticos como abortamento de repetição ou partos prematuros, no entanto, a presença de um critério clínico (trombose) e um critério laboratorial (anticorpo anticardiolipina), permitiu o diagnóstico de Síndrome de Anticorpo Antifosfolípide.

Foi realizada também avaliação laboratorial dos níveis de vitamina B12, ácido fólico e homocisteína demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de dosagem de ácido fólico, vitamina B12 e homocisteína em 25 pacientes

Item avaliado	Valor de referência	Resultado (média, DP* e amplitude)
Ácido fólico (ng/mL)	3 – 17	13,84 ± 4,38 (7,47 – 24)
Vitamina B12 (pg/mL)	193 – 982	621,53 ± 229,96 (283 – 1000)
Homocisteína (µmol/L)	5 - 15	6,4 ±2,51 (2,8 – 13)

*DP: desvio padrão

Nenhum paciente apresentou níveis abaixo do valor de referência de vitamina B12 e ácido fólico. Não foi encontrada hiperhomocisteinemia nesta avaliação.

A presença das mutações do Fator V de Leiden, da protrombina, da MTHFR e da V617F-JAK 2 foi pesquisada em 21 pacientes e os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultado da avaliação genética de 21 pacientes

Item avaliado	Resultado
Mutação do Fator V de Leiden	1 paciente heterozigoto (4,8%)
Mutação G20210A da protrombina	1 paciente heterozigoto (4,8%)
Mutação da MTHFR*	7 pacientes heterozigotos (33,3%)
Mutação V617F da JAK2 [#]	Ausente nos 21 pacientes.

*MTHFR: Metilenotetrahidrofolato redutase

[#]JAK2: Janus Kinase 2

Os pacientes positivos para a mutação do Fator V de Leiden e da protrombina também apresentaram heterozigose para a mutação da MTHFR. Não foi detectado em nenhum caso aumento de hematócrito, hemoglobina ou plaquetas que poderiam estar relacionados a neoplasias mieloproliferativas.

6.4 DISCUSSÃO

Trombose de veia porta se refere à obstrução total ou parcial do fluxo sanguíneo nesta localização, secundária a formação de trombos.^{26,39} É, apesar de rara, causa importante de hipertensão porta na faixa etária pediátrica.^{1,2,10,26} Nos últimos anos, o número de diagnósticos vem aumentando, possivelmente pela maior disponibilidade de métodos propedêuticos, em especial a ultrassonografia com Doppler.^{4,30,39,40,41}

Na faixa etária pediátrica, hemorragia digestiva alta e esplenomegalia são as manifestações iniciais mais comuns, correspondendo à evolução crônica da trombose com consequente hipertensão porta.^{2,7,39,40,41} Em casuísticas pediátricas, ora a hemorragia digestiva alta (HDA) aparece em primeiro lugar como primeira manifestação, ora a esplenomegalia, o que também foi encontrado em nosso estudo.^{3,4,6-8}

Mesmo quando não detectada como primeira manifestação, a esplenomegalia, relacionada à hipertensão porta, está presente na maioria dos pacientes.³⁹ Em crianças, sua presença ocorreu em 63 a 93% dos pacientes nas poucas casuísticas pediátricas relatadas na literatura, estando nesta casuística presente em 92% dos pacientes.^{3,4,6,8,13} Desta forma, diante de crianças e adolescentes com quadro de hemorragia digestiva alta ou achado de esplenomegalia isolada no exame clínico

devemos, no diagnóstico diferencial, levantar a possibilidade de TVPO e solicitar uma avaliação ultrassonográfica com Doppler.

Abd El-Hamid *et al*⁶, Weiss *et al*⁷ e Alvarez *et al*⁸ relataram percentuais de hemorragia digestiva alta semelhantes ao encontrado neste estudo. Tal percentual variou de 69 a 79%. Quando não instituída a profilaxia secundária endoscópica, ou esta não tem sucesso, a chance de novos episódios sangramentos é maior.⁴²⁻⁴⁴ Em nossa casuística, a mediana do número de episódios foi a mesma encontrada por Abd El-Hamid *et al*⁶ em sua população. Diante disso, prevenção da recorrência de HDA secundária ao sangramento de varizes esofágicas é fundamental no seguimento dos pacientes com hipertensão porta.

A etiologia da trombose de veia porta é variada e, na grande maioria dos casos, ocorre uma associação de fatores locais e sistêmicos.^{1,7,15,20-22,26,27,39,41,45} A importância das trombofilias dentre estes fatores está se tornando maior à medida que novos estudos e métodos diagnósticos são disponibilizados, estudos estes frequentemente relatados em adultos.^{8,14,15,16,19} No entanto, na faixa etária pediátrica são poucos os trabalhos que avaliaram a presença destas, às vezes estudando apenas um fator isolado. Além disso, os resultados são controversos e as casuísticas estudadas são pequenas, daí a importância deste e de novos estudos em crianças.^{4-11,13,34}

Cateterismo umbilical, onfalite e sepse neonatal são as causas mais comuns em crianças.^{2,3,30,46} Acredita-se que grande parte dos recém nascidos submetidos ao cateterismo umbilical evoluam para trombose de veia porta, no entanto ocorre resolução espontânea na maioria.⁴⁷ Detectamos história de cateterismo umbilical em

36% dos pacientes estudados com associação de sepse neonatal em 44,4%. Na literatura, cateterismo umbilical e sepse neonatal também são relatados, no entanto com menor porcentagem de casos. Com relação ao cateterismo umbilical, esta variou de 12 a 37%.^{3,5-7} A maior prevalência encontrada em nossa casuística pode estar associada ao maior número de pacientes com passado de prematuridade dentre os pacientes avaliados, totalizando 28%.

Características do paciente que podem aumentar as chances de TVPO são o baixo peso ao nascer (<1,5Kg), estados de choque, distúrbios da coagulação e hipóxia, situações muito comuns no recém nascido pré termo.^{4,30} Outras causas possíveis são trauma abdominal, trauma cirúrgico, cistos e tumores no *porta hepatis*, infecções abdominais, má formações cardiovasculares e exsanguineotransfusão.^{1,2,4,8,31,39,40,45}

Os fatores de risco acima investigados não foram encontrados em 14 pacientes (56%), o que está de acordo com a descrição na literatura de que aproximadamente 50% dos casos de TVPO em crianças permanecem sem etiologia definida, mesmo quando rigorosamente avaliados.^{3,4,6,7}

Os exames laboratoriais, em geral, mostram aminotransferases, dosagem de albumina e coagulograma normais. A albumina pode estar diminuída e associada à ascite, por curto período, após episódios de HDA.^{48,49} Por outro lado, pacientes com hipertensão porta de longa duração secundária à trombose de veia porta podem apresentar nível reduzido de albumina, tempo de protrombina alargado e aumento dos níveis de aminotransferases. Esta disfunção hepática pode ser atribuída à redução prolongada do fluxo porta e/ou desenvolvimento de biliopatia portal, o que indicaria que a doença pode ter um caráter progressivo.^{48,50,51,52} Hipoalbuminemia foi

detectada em 8% dos pacientes, que mantiveram tal alteração ao longo do seguimento. Por outro lado, o tempo de protrombina alargado encontrado em parte dos pacientes dessa casuística, também presente em outros estudos, pode ser atribuído ao maior consumo de fatores da coagulação devido à obstrução portal e formação de derivações portossistêmicas e à redução do fluxo sanguíneo hepático.^{15,51,53}

Importância maior tem sido dada atualmente às alterações relacionadas à coagulação associadas à TVPO, seja como possível causa ou fator predisponente. São poucos os estudos disponíveis na literatura avaliando a presença das trombofilias hereditárias ou adquiridas na faixa etária pediátrica, com resultados controversos. Diante da característica multifatorial da TVPO também em crianças, vem sendo recomendada a pesquisa destas alterações em todos os pacientes, mesmo na presença de outros fatores de risco, buscando esclarecer melhor a participação das trombofilias nos casos até o momento classificados como idiopáticos.^{6,35}

A síndrome de anticorpos antifosfolípidos (SAF) está relacionada à presença de autoanticorpos dirigidos contra fosfolípidos ou complexos de proteínas e fosfolípidos. A prevalência em pacientes adultos com trombose de veia porta varia de 5 a 23% segundo dados da literatura.²⁴ Os critérios diagnósticos são relacionados ao quadro clínico – presença de trombose vascular (arterial e/ou venosa) e das complicações gestacionais – e avaliação laboratorial dos autoanticorpos - anticardiolipina IgG ou IgM, anti- β_2 -glicoproteína I IgG ou IgM e anticoagulante lúpico.^{14,24,54} A presença de um critério clínico associado a um critério laboratorial permite o diagnóstico.⁵⁴ Em dois estudos pediátricos foram detectados casos suspeitos de SAF em crianças, ambos através de positividade do anticoagulante lúpico, diferente do presente

estudo em que detectamos o anticorpo anticardiolipina. Abd El-Hamid *et al*⁶ encontraram um caso dentre 30 pacientes e Weiss *et al*⁷, um paciente em 28 estudados. Dessa forma, apesar da baixa prevalência, a SAF deve também fazer parte da avaliação de fatores de risco em crianças e adolescentes.

A hiperhomocisteinemia é considerada fator de risco independente para doenças vasculares e também é reconhecida como fator de risco para trombose.^{55,56,57} Vitamina B12 e ácido fólico fazem parte da via metabólica da homocisteína, podendo a hiperhomocisteinemia resultar também da deficiência destes.^{58,59} Tais fatores, associados à mutação da MTHFR, não foram pesquisados em outras casuísticas pediátricas, sendo este o primeiro estudo a avaliá-las, não havendo encontrado alterações nas dosagens de vitamina B12 e ácido fólico.^{1,3,4-8}

A mutação do fator V de Leiden ocasiona a formação de um fator V resistente à neutralização pela proteína C ativada, um anticoagulante natural.^{60,61} Tem um padrão autossômico dominante de herança genética e é considerada dentre as trombofilias a mais importante nos casos de trombose.⁶⁰ O risco de trombose no portador da mutação é de 3 a 7 vezes maior nos heterozigotos e 50 a 100 vezes maior nos homozigotos.³⁹ A prevalência desta mutação em 24 lactentes com TVPO estudados por Heller *et al*¹ na Alemanha foi 16,6%. Gürakan *et al*⁴ encontraram um paciente em seu estudo na Turquia, no entanto a mutação havia sido pesquisada em apenas dois pacientes. Já em estudo egípcio, foram detectadas 12 crianças (30%) dentre 40 estudadas.⁸ Os estudos brasileiros de Seixas *et al*⁶ e Pinto *et al*⁵ não identificaram esta mutação nos pacientes estudados, o que também ocorreu nos trabalhos de Abd El-Hamid *et al*⁶ e Weiss *et al*⁷. Em nossa casuística apenas um (4,8%) paciente apresentou heterozigose desta mutação. O mesmo paciente também era heterozigoto para a mutação da MTHFR. Os achados discordantes nos

vários trabalhos citados provavelmente são decorrentes da grande variação de prevalência desta mutação em diferentes regiões do mundo, fato atribuído à presença de maior número de casos em certas etnias.^{13,19,32,33} No Brasil, a prevalência em crianças e adolescentes parece ser pequena de acordo com os trabalhos brasileiros citados e o presente estudo.^{5,9}

A mutação da protrombina gera uma proteína resistente à degradação, o que mantém sua concentração elevada no plasma, ocasionando uma tendência pró-coagulante.^{62,63} A prevalência na população geral também sofre variações geográficas e na trombose de veia porta se situa entre zero e aproximadamente 20% nos estudos em adultos.^{64,65} Heterozigotos tem até 30% de aumento da protrombina no plasma e o risco de trombose é três vezes maior em relação à população sem a mutação.^{62,63} Apesar de pouco investigada em estudos pediátricos, El-Karakasy *et al*⁸ relataram seis casos de heterozigotos entre 40 pacientes avaliados (15%) e Pinto *et al*⁵ encontraram um caso entre 14 crianças e adolescentes brasileiros (7%).^{5,8} Em outras três casuísticas nesta faixa etária não foi encontrada tal mutação.^{1,6,7} Em nossa avaliação também foi pequena a prevalência desta alteração (4,8%).

A mutação da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) resulta em uma enzima termolábil que tem ação reduzida.^{58,66} A menor atividade desta enzima reduz a produção de metiltetrahidrofolato que, no metabolismo, atua doando o grupo metil à metionina sintase, catalisadora da transformação da homocisteína em metionina.⁵⁸ Dessa alteração resultam níveis elevados de homocisteína que, como citado anteriormente, é um fator de risco para trombose em geral. A presença isolada da mutação, isto é, na ausência de hiperhomocisteinemia, não parece aumentar o risco de trombose da veia porta, sendo indicada a avaliação conjunta da mutação e dos

níveis de vitamina B12, ácido fólico e homocisteína.^{18,24} Dois estudos avaliaram a presença desta mutação em crianças e adolescentes. No primeiro foi encontrado um paciente entre 24 (4,1%) e no segundo um dentre 30 avaliados (3,3%).^{1,7} Por outro lado, em uma casuística brasileira tal mutação foi encontrada em três pacientes (21,4%) e em cinco de 28 controles (17,9%), sendo todos homozigotos.⁵ Em nosso estudo foram detectados sete (33,3%) pacientes heterozigotos para esta mutação, no entanto nenhum deles apresentou hiperhomocisteinemia ou níveis reduzidos de vitamina B12 ou ácido fólico. Diante destes resultados, parece ser maior a prevalência desta mutação em crianças e adolescentes brasileiros, sem, no entanto, significar que ocorram manifestações clínicas secundárias a esta alteração. Dessa forma, estes pacientes deverão ser acompanhados através de avaliações clínicas e laboratoriais que incluam a dosagem de homocisteína, vitamina B12 e ácido fólico de forma periódica.

As neoplasias mieloproliferativas são causa comum de trombose em adultos. Decorrem de alterações clonais de células-tronco hematopoiéticas caracterizadas pela proliferação de uma ou mais linhagens mielóides (granulocítica, eritróide e/ou megacariocítica).²⁴ Os critérios diagnósticos englobam a dosagem de hemoglobina, do hematócrito e a contagem de plaquetas; a presença da recém incluída mutação V617F da Janus Kinase 2; biópsia de medula óssea; eritropoetina sérica, entre outros.³⁶ Esta mutação tornou-se importante método diagnóstico destas condições por ser menos invasivo e de mais fácil execução quando comparado aos demais.^{23,38,63,68} Na TVPO tem vantagem adicional por não depender dos índices hematimétricos, geralmente alterados como consequência do hiperesplenismo.^{24,69} Sua ausência, no entanto, não exclui o diagnóstico das neoplasias mieloproliferativas. Foi observada em aproximadamente 95% dos pacientes com

diagnóstico de policitemia vera, 50 a 70% dos pacientes com trombocitemia essencial e 40 a 50% quando o diagnóstico era mielofibrose.^{67,70} Em adultos com diagnóstico de trombose de veia porta foi detectada em 17,2 a 39% dos pacientes, indicando a presença de neoplasia mieloproliferativa nestes.^{23,71,72}

Sua prevalência nos pacientes com trombose de veia porta na faixa etária pediátrica ainda não foi bem definida, assim como sua importância, com apenas dois estudos publicados até o momento com casuísticas pequenas. Recentemente, Abd El-Hamid *et al*⁶ avaliaram 30 crianças e adolescentes e Weiss *et al*⁷ 5 pacientes. A mutação não foi detectada em nenhum caso. Em nossa casuística, de forma semelhante aos estudos acima, não detectamos nenhum paciente com a mutação V617F da Janus Kinase 2. É importante citar estudo realizado por Randi *et al*⁷³ que comparou a prevalência desta mutação entre crianças e adultos com diagnóstico prévio de trombocitemia essencial. Das 20 crianças avaliadas, apenas quatro (28,5%) apresentaram a mutação, contra 28 (58,57%) dos 47 adultos. A diferença foi significativa ($p=0,009$) e a menor prevalência em crianças pode significar a existência de outros fatores associados a esta doença na faixa etária pediátrica.⁷³ Maiores estudos são necessários para melhor conhecimento da patogênese das neoplasias mieloproliferativas na faixa etária pediátrica.

Por fim, as trombofilias hereditárias e/ou adquiridas foram encontradas em sete pacientes (33,3%), reduzindo para 44% o número de casos sem causa provável definida. Destes, quatro apresentavam ainda outros fatores de risco como cateterismo umbilical e sepse neonatal, já detectados em avaliação da história pregressa. Este achado está em concordância com outros estudos e com a natureza multifatorial da TVPO.^{1,7,15,20-22,26,27,39,41,45}

Este estudo apresentou a limitação de não haver sido avaliada a presença das deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina III, que são anticoagulantes naturais. No entanto, outros estudos na literatura mostraram ser raras as deficiências hereditárias destas proteínas na faixa etária pediátrica e que, na maioria dos casos, estas são secundárias ao maior consumo de fatores da coagulação devido à obstrução portal e formação de derivações portossistêmicas e à redução do fluxo sanguíneo hepático na evolução crônica da TVPO.^{34,48,51} Além disso, não foi possível avaliar a presença das mutações em todos os pacientes.

Concluimos que mesmo após investigação das trombofilias hereditárias e adquiridas, a TVPO permanece sem causa definida em grande parte dos pacientes avaliados. As mutações do Fator V de Leiden e do gene da protrombina foram pouco frequentes em nossa casuística, enquanto a mutação da MTHFR em heterozigose teve maior prevalência, sem, no entanto, outros fatores associados como a deficiência da vitamina B12. Por outro lado, a associação de fatores de risco locais e sistêmicos parece ser importante também nesta faixa etária. Portanto, apesar da baixa prevalência, é importante que todo paciente com TVPO realize uma avaliação completa que inclua a pesquisa das trombofilias hereditárias e adquiridas e também a avaliação de familiares. Dessa forma, uma avaliação criteriosa da equipe de saúde que acompanha o paciente poderá ser realizada para que, quando os benefícios superarem os riscos, a anticoagulação a longo prazo seja instituída como tratamento.

6.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Gunther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors - a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol* 2000 Nov;111(2):534-9.
- 2 Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006 May;82(3):171-8.
- 3 Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983 Nov;103(5):696-702.
- 4 Gürakan F, Eren M, Kocak 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 Apr;38(4):368-72.
- 5 Pinto RB, Silveira TR, Bandinelli E, Rohsig L. Portal vein thrombosis in children and adolescents: the low prevalence of hereditary thrombophilic disorders. *J Pediatr Surg* 2004 Sep;39(9):1356-61.
- 6 bd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 Nov;47(5):630-4.
- 7 Weiss B, Shteyer E, Vivante A, Berkowitz D, Reif S, Weizman Z, et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol* 2010 Oct 21;16(39):4968-72.
- 8 El-Karakasy H, El-Koofy N, El-Hawary M, Mostafa A, Aziz M, El-Shabrawi M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. *Ann Hematol* 2004 Nov;83(11):712-5.
- 9 Seixas CA, Hessel G, Siqueira LH, Machado TF, Gallizoni AM, nnichino-Bizzacchi JM. Study of hemostasis in pediatric patients with portal vein thrombosis. *Haematologica* 1998 Oct;83(10):955-6.
- 10 Uttenreuther-Fischer MM, Vetter B, Hellmann C, Otting U, Ziemer S, Hausdorf G, et al. Paediatric thrombo-embolism: the influence of non-genetic factors and the role of activated protein C resistance and protein C deficiency. *Eur J Pediatr* 1997 Apr;156(4):277-81.
- 11 Yachha SK, Aggarwal R, Sharma BC, Misra RN, Aggarwal A, Naik SR. Functional protein C and anti-cardiolipin antibody in children with portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol* 2001 Mar;20(2):47-9.

- 12 Yamada RM, Antunes MM, Cardoso SR, Servidoni MF, Hessel G. [Portal vein thrombosis in children: clinical and laboratory study of 26 cases]. *Arq Gastroenterol* 1999 Jan;36(1):49-53.
- 13 Sharma S, Kumar SI, Poddar U, Yachha SK, Aggarwal R. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India. *Indian J Gastroenterol* 2006 Sep;25(5):236-9.
- 14 Hirohata Y, Murata A, Abe S, Otsuki M. Portal vein thrombosis associated with antiphospholipid syndrome. *J Gastroenterol* 2001 Aug;36(8):574-8.
- 15 Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000 Oct 1;96(7):2364-8.
- 16 Dentali F, Squizzato A, Brivio L, Appio L, Campiotti L, Crowther M, et al. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph- myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood* 2009 May 28;113(22):5617-23.
- 17 Shah SR, DasGupta A, Sharma A, Joshi A, Desai D, Abraham P, et al. Thrombophilic conditions in non-cirrhotic portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol* 2005 Sep;24(5):205-10.
- 18 Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005 Mar;41(3):603-8.
- 19 Bhattacharyya M, Makharia G, Kannan M, Ahmed RP, Gupta PK, Saxena R. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India. *Am J Clin Pathol* 2004 Jun;121(6):844-7.
- 20 Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999 Apr 3;353(9159):1167-73.
- 21 Northup PG, Sundaram V, Fallon MB, Reddy KR, Balogun RA, Sanyal AJ, et al. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008 Jan;6(1):2-9.
- 22 Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000 Mar;31(3):587-91.
- 23 Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guardascione MA, et al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007 Jan;5(1):55-61.
- 24 Bittencourt PL, Couto CA, Ribeiro DD. Portal vein thrombosis and budd-Chiari syndrome. *Clin Liver Dis* 2009 Feb;13(1):127-44.

- 25 Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001 Nov;49(5):720-4.
- 26 Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis* 2010 Mar;42(3):163-70.
- 27 Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di ML, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010 Jan 14;16(2):143-55.
- 28 Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M, et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006 Jun;26(5):512-9.
- 29 Pugliese RPS, Porta G, D'Amico EA, et al. Risk factors in children and adolescents with portal vein thrombosis (PVT) and portal hypertension. *Hepatology* 28, 551A. 1998.
- 30 Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001 Jun;219(3):645-50.
- 31 Odièvre M, Pigé G, Alagille D. Congenital abnormalities associated with extrahepatic portal hypertension. *Arch Dis Child* 1977 May;52(5):383-5.
- 32 Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995 Oct 28;346(8983):1133-4.
- 33 Lucotte G, Mercier G. Population genetics of factor V Leiden in Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2001 Mar;27(2):362-7.
- 34 Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *J Hepatol* 1997 Jul;27(1):132-5.
- 35 Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002 Jul;88(1):155-6.
- 36 Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007 Aug 15;110(4):1092-7.
- 37 Maniatis T., Fritsch E.F., Sambrook J. *Molecular cloning: A laboratory manual*. 2 ed. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.

- 38 Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005 Mar 19;365(9464):1054-61.
- 39 Bayraktar Y, Harmanci O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol* 2006 Feb 28;12(8):1165-74.
- 40 Wang JT, Zhao HY, Liu YL. Portal vein thrombosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005 Nov;4(4):515-8.
- 41 Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007 Aug;7:34.
- 42 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 Sep;36(3):666-72.
- 43 Celinska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg* 2003 Jul;38(7):1008-11.
- 44 McKiernan PJ, Beath SV, Davison SM. A prospective study of endoscopic esophageal variceal ligation using a multiband ligator. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 Feb;34(2):207-11.
- 45 Webster GJ, Burroughs AK, Riordan SM. Review article: portal vein thrombosis -- new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Jan 1;21(1):1-9.
- 46 Schwartz DS, Gettner PA, Konstantino MM, Bartley CL, Keller MS, Ehrenkranz RA, et al. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. *J Pediatr* 1997 Nov;131(5):760-2.
- 47 Morag I, Epelman M, Daneman A, Moineddin R, Parvez B, Shechter T, et al. Portal vein thrombosis in the neonate: risk factors, course, and outcome. *J Pediatr* 2006 Jun;148(6):735-9.
- 48 Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003 Dec;23(6):434-9.
- 49 Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med* 1979 Oct;48(192):627-39.
- 50 Bilodeau M, Aubry MC, Houle R, Burnes PN, Ethier C. Evaluation of hepatocyte injury following partial ligation of the left portal vein. *J Hepatol* 1999 Jan;30(1):29-37.

- 51 Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut* 2000 Apr;46(4):534-9.
- 52 Chandra R, Kapoor D, Tharakan A, Chaudhary A, Sarin SK. Portal biliopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 Oct;16(10):1086-92.
- 53 Mack CL, Superina RA, Whittington PF. Surgical restoration of portal flow corrects procoagulant and anticoagulant deficiencies associated with extrahepatic portal vein thrombosis. *J Pediatr* 2003 Feb;142(2):197-9.
- 54
- 55 Pathare A, Alkindi S, Albalushi T, Bayoumi R, Dennison D, Muralitharan S. Heterozygous methylene tetrahydrofolate reductase mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with deep vein thrombosis. *Clin Lab Haematol* 2004 Apr;26(2):143-6.
- 56 Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001 Nov 29;345(22):1593-600.
- 57 den Heijer, M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996 Mar 21;334(12):759-62.
- 58 Buchel O, Roskams T, Van DB, Nevens F, Pirenne J, Fevery J. Nodular regenerative hyperplasia, portal vein thrombosis, and avascular hip necrosis due to hyperhomocysteinemia. *Gut* 2005 Jul;54(7):1021-3.
- 59 Kanbay M, Karakus S, Yilmaz U. Portal vein thrombosis due to hyperhomocysteinemia caused by vitamin B-12 deficiency. *Dig Dis Sci* 2005 Dec;50(12):2362-3.
- 60 Mahmoud AE, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. *Gut* 1997 Jun;40(6):798-800.
- 61 Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Feb 1;90(3):1004-8.
- 62 Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996 Nov 15;88(10):3698-703.
- 63 Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G-->A20210 gene variant. *Ann Intern Med* 1998 Jul 15;129(2):89-93.

- 64 Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998 Apr;79(4):706-8.
- 65 Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 1999 Jan;116(1):144-8.
- 66 Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995 May;10(1):111-3.
- 67 James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005 Apr 28;434(7037):1144-8.
- 68 Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005 Apr 28;352(17):1779-90.
- 69 Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005 May;129(4):553-60.
- 70 Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005 Apr;7(4):387-97.
- 71 Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008 May 15;111(10):4922-9.
- 72 Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006 Dec;44(6):1528-34.
- 73 Randi ML, Putti MC, Scapin M, Pacquola E, Tucci F, Micalizzi C, et al. Pediatric patients with essential thrombocythemia are mostly polyclonal and V617FJAK2 negative. *Blood* 2006 Nov 15;108(10):3600-2.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho abordou a experiência da equipe de Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG no seguimento dos pacientes com TVPO, avaliando o perfil desta casuística. Tal perfil se mostrou semelhante ao descrito em outros estudos nesta faixa etária.

O serviço conta com equipe clínica de hepatologia e de endoscopia especializadas em pediatria, o que permite aos pacientes receberem adequado tratamento clínico e endoscópico. No entanto, falta ainda experiência em procedimentos cirúrgicos. Os *shunts*, principalmente o *Rex shunt (mesenteric left-bypass)*, tem mostrado ser uma importante opção terapêutica para os pacientes pediátricos com TVPO, portanto o treinamento da equipe cirúrgica nestes procedimentos pode trazer benefícios aos pacientes.

A avaliação das trombofilias em nosso serviço teve início recente e acreditamos ser importante otimizar a abordagem dos pacientes para que o tratamento necessário seja utilizado. A anticoagulação prolongada em pacientes pediátricos não está bem estabelecida, mas a presença de uma trombofilia associada à TVPO deve levar a uma avaliação criteriosa da equipe de saúde que acompanha o paciente para que, quando os benefícios superarem os riscos, este tratamento seja instituído adequadamente.

Maiores estudos são necessários para estabelecer a segurança, eficácia e indicações do tratamento medicamentoso (betabloqueadores e anticoagulantes) nessa população, e também estabelecer melhor as indicações e os resultados dos *shunts* cirúrgicos. Esperamos ser possível ampliar tal conhecimento em nosso serviço para que possamos melhorar o cuidado de nossos pacientes.

8 ANEXO 1 – PROTOCOLO – ESTUDO DE TROMBOSE DE VEIA PORTA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Nome: _____ Registro _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Sexo: __ (1-M 2- F) Data de nasc: __/__/__ Peso nasc: _____ Data 1ª consulta: __/__/__

Sinal/sintoma de apresentação: _____

Data de apresentação: ____/____/____

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

Qual? _____

Exame físico: esplenomegalia hepatomegalia circulação colateral
 ascite outras _____

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

1ª consulta: **Peso:** _____ **Estatura:** _____

Peso: _____ **Estatura:** _____

Exames Laboratoriais:

Data	AST	ALT	FA	GGT	Albumina	Plaquetas	RNI	Atividade	PTTA	Hb
__/__/__										
__/__/__										
__/__/__										

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

Ultra-sonografia

(__/__/__): _____

Ultra-sonografia

(__/__/__): _____

Tratamento cirúrgico: _____

Profilaxia: _____

Data EDA	1ª			
Indicação (1) pesquisa de varizes (2) seguimento HN (3) urgência (4) profilaxia 1ª (5) profilaxia 2ª				
Varizes esôfago (VE) <ul style="list-style-type: none"> • Ausente (0) • Pequena (1) • Média (2) • Grosso (3) 				
Houve progressão?				
Sinais avermelhados (VE) <ul style="list-style-type: none"> • Vergões (1) • Manchas vermelho-cereja (2) • Manchas hematócísticas (3) • Hiperemia difusa na superfície das varizes (4) 				
Esofagite (1) Sim/(2) não				

<p>Varizes Gástricas (VG)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausente (1) • VE com extensão gástrica (2) • Varizes fúndicas convergindo para o cárdia e associadas a varizes esofagianas (3) • VG sem VE (4) 				
<p>Gastropatia hipertensão porta (0) Ausente (1) Leve (2) Moderada</p>				
<p>Varizes de duodeno (1) Sim (2) Não</p>				
<p>Outras alterações</p>				
<p>Profilaxia 1ª? (1) Sim (2) Não Qual?</p>				
<p>Profilaxia 2ª? (1) Sim (2) Não Qual?</p>				
<p>Mudança de conduta com EDA?</p>				
<p>HDA entre os intervalos das EDAs?</p>				
<p>Uso de outros medicamentos?</p>				
<p>Exame realizado na urgência HDA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localização do sítio da HDA • Tipo de abordagem endoscópica • Número de varizes abordadas 				

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

AVALIAÇÃO DA COAGULAÇÃO

Exames laboratoriais:

- 1- Mutação do gene da protrombina: RN RA NR Data: (__/__/__)
- 2- Antitrombina III: RN RA NR Data: (__/__/__)
- 3- Homocisteína: RN RA NR Data: (__/__/__)
- 4- Proteína C: RN RA NR Data: (__/__/__)
- 5- Proteína S: RN RA NR Data: (__/__/__)
- 6- Mutação Fator V de Leiden: RN RA NR Data: (__/__/__)
- 7- Mutação MTHFR RN RA NR Data: (__/__/__)
- 8- Anti-coagulante lúpico: RN RA NR Data: (__/__/__)
- 9- Anticardiolipina RN RA NR Data: (__/__/__)

(RN: realizado e normal; RA: realizado e alterado; NR: não realizado).

Outros:

9 ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

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

Parecer nº. ETIC 079/09

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

DECISÃO

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

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

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**