

ELEONORA DRUVE TAVARES FAGUNDES

**FATORES PREDITIVOS CLÍNICOS E
LABORATORIAIS DE VARIZES
ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE
HIPERTENSÃO PORTA**

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2006

ELEONORA DRUVE TAVARES FAGUNDES

**FATORES PREDITIVOS CLÍNICOS E
LABORATORIAIS DE VARIZES
ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE
HIPERTENSÃO PORTA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Francisco José Penna

Co-orientadores: Prof^a. Mariza Leitão Valadares Roquete

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2006**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Ronaldo Tadêu Penna

Vice-Reitora

Profa. Heloisa Maria Murgel Starling

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. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior

Chefe do Departamento de Pediatria

Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

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

Prof. Joel Alves Lamounier

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

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

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

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Profa. Regina Lunardi Rocha

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof. Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Vieccelli Donoso (representante discente)

Às crianças e adolescentes do Ambulatório de Hepatologia, responsáveis pela minha motivação para este e tantos outros trabalhos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Francisco José Penna, pelo exemplo de dedicação e pelo incentivo.

À Professora Mariza Leitão Valadares Roquete, madrinha e amiga, exemplo permanente em minha vida profissional.

Ao Professor Alexandre Rodrigues Ferreira, pela dedicação e ajuda nos tropeços desses caminhos...

Ao Professor Eugênio Marcos Andrade Goulart, pela disponibilidade na realização da análise estatística e pelo exemplo de multiplicidade de dons.

Ao Grupo da Gastroenterologia Pediátrica, pela convivência.

Aos endoscopistas pediátricos do Instituto Alfa de Gastroenterologia, pela colaboração.

Aos amigos, Tina, Cássio, Valerinha, Claudete e Marta pela presença marcante na minha vida pessoal e profissional.

Aos meus pais e irmãos, sempre presentes... incansáveis torcedores...

....tudo é novo sem deixar de ser velho.

Goethe

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CBP	Cirrose biliar primária
CEP	Colangite esclerosante primária
EDA	Endoscopia digestiva alta
EUA	Estados Unidos da América
FHC	Fibrose hepática congênita
HDA	Hemorragia digestiva alta
HP	Hipertensão porta
OD	<i>Odds ratio</i>
TVPo	Trombose de veia porta
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultra-sonografia
TAP	Tempo e atividade de protrombina
VEs	Varizes esofágicas
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
Referências.....	17
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	20
Artigo: Fatores preditivos de varizes esofágicas em pacientes com	20
síndrome de hipertensão porta.....	
Resumo.....	20
Introdução.....	21
Fatores preditivos de varizes esofágicas em adultos com cirrose	26
Estudos sobre a prevalência de varizes esofágicas e hemorragia digestiva	35
em crianças e adolescentes.....	
Referências.....	41
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
Artigo: Fatores preditivos clínicos e laboratoriais de varizes esofágicas em	49
crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta	
Resumo.....	49
Introdução.....	50
Pacientes e métodos.....	52
Resultados.....	57
Discussão.....	62
Referências.....	66
4. COMENTÁRIOS FINAIS.....	70
5. ANEXOS.....	72
Anexo A – Protocolo de pesquisa – Hipertensão porta	73
Anexo B – Termo de consentimento.....	75
Anexo C – Classificação de Child-Pugh.....	76
Anexo D – Tabela dos 111 pacientes com síndrome de hipertensão porta.	77
Anexo E – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG	81

RESUMO

O objetivo deste trabalho é determinar os fatores preditivos clínicos e laboratoriais que possam sugerir a presença de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta. Todas as 111 crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta sem história anterior de hemorragia digestiva, admitidos no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, entre janeiro de 1998 e dezembro de 2005, foram incluídos no estudo. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (52,3%), com idade à admissão variando de um mês a 17 anos, com mediana de 3,7 anos. Doze pacientes (10,8%) tinham trombose de veia porta, 14 (12,6%) tinham fibrose hepática congênita e 85 (76,6%) tinham cirrose à biópsia, sendo a atresia biliar, a mais freqüente. Todos as crianças e adolescentes foram submetidos à endoscopia digestiva para pesquisa de varizes esofágicas. Sessenta por cento dos pacientes apresentavam varizes esofágicas na primeira endoscopia digestiva, sendo de grosso calibre em 15,3% e de médio calibre, em 13,5% do total de 111 pacientes. Todos os pacientes com trombose de veia porta apresentavam varizes esofágicas na primeira endoscopia. A prevalência de varizes esofágicas no primeiro exame endoscópico foi de 78,6% entre os pacientes com fibrose hepática congênita e de 52% entre os cirróticos. Os fatores de risco para a presença de varizes esofágicas pesquisados foram gênero, idade, doença de base, classificação de Child-Pugh (para os cirróticos), presença de ascite, encefalopatia, esplenomegalia, contagem de plaquetas, dosagem sérica de aminotransferases, albumina, bilirrubina total e atividade de protrombina. Foi realizada inicialmente a análise univariada, seguida da análise

de regressão logística para identificar as variáveis independentes associadas com a presença de varizes. Após a análise multivariada, foram calculados os índices de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia das variáveis identificadas entre os cirróticos, tendo a endoscopia digestiva como teste de referência. Entre as 111 crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta, foram preditivos da presença de varizes esofágicas, após análise multivariada: a esplenomegalia (OR=7,68), a plaquetopenia (OR=2,5) e a trombose de veia porta e a fibrose hepática congênita, como causas de hipertensão porta (OR=6,15). Quando realizado o mesmo procedimento estatístico entre os 85 cirróticos, a esplenomegalia (OR=14,62) e a hipoalbuminemia (OR=4,17) permaneceram como indicadores significativos de varizes esofágicas. Dos fatores preditivos estudados apenas a esplenomegalia demonstrou índices de sensibilidade (97,7%) e valor preditivo negativo (91,7%) adequados para teste de triagem de varizes esofágicas entre os cirróticos. Concluindo, a triagem endoscópica de varizes esofágicas deve ser realizada em todos os pacientes com trombose de veia porta e fibrose hepática congênita devido à sua alta prevalência. Entre os cirróticos, a indicação de endoscopia digestiva alta deverá ser feita após o aparecimento de esplenomegalia.

ABSTRACT

The objective of this study is to determine the clinical and laboratory parameters that could help predict the presence of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. All 111 children and adolescents with portal hypertension syndrome without previous history of upper gastrointestinal bleeds admitted to the Outpatient Pediatric Hepatology Service of the Pediatric Gastroenterology Department at Hospital das Clínicas da UFMG, between January 1998 and December 2005, were included in the study. The majority of patients were male (52.3%). Age at study entry varied from one month to 17 years, with a median of 3.7 years. Twelve patients had portal vein thrombosis (10.8%), 14 had congenital hepatic fibrosis (12.6%) and 85 (76.6%) showed cirrhosis in the liver biopsy, most frequently due to biliary atresia. Every patient underwent upper endoscopy for investigation of esophageal varices. Sixty percent of the patients showed varices at the first endoscopy: large in 15.3% and medium-sized in 13.5% of the 111 patients. All the patients with portal vein thrombosis showed varices at the first endoscopy. The prevalence of esophageal varices at first endoscopy was 78.6% amongst patients with congenital hepatic fibrosis and 52% amongst cirrhotics. The risk factors for varices were determined as: gender, age, baseline diagnosis, Child-Pugh class (for cirrhosis patients), ascitis, encephalopathy, splenomegaly, platelet count, serum aminotransferases, albumin, total bilirubin and prothrombin activity. In order to identify the independent variables associated with the presence of esophageal varices we initially used univariate analysis, followed by logistic regression. After multivariate analysis we calculated sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and

accuracy of the predictive variables identified amongst the cirrhotic patients, using the upper endoscopy as the reference test. Multivariate analysis of the 111 patients showed splenomegaly (OR=7,68), thrombocytopenia (OR=2,5), portal vein thrombosis, and congenital hepatic fibrosis as causes of portal hypertension (OR=6,15) to be predictive of esophageal varices. When we used the same statistical procedures for the 85 cirrhotic patients, splenomegaly and hypoalbuminemia remained as significant predictors of the development of varices. From all the predictive factors studied only splenomegaly showed high sensibility (97.7%) and negative predictive values (91.7%), adequate for screening for esophageal varices amongst cirrhotic patients. We concluded that endoscopic screening should be performed in all portal vein thrombosis and congenital hepatic fibrosis patients due to the high prevalence of varices in these two groups. Cirrhotic patients who develop splenomegaly should also undergo upper endoscopy.

1. INTRODUÇÃO

O sangramento de varizes esofágicas (VEs) é a maior causa de morbimortalidade nos pacientes com hipertensão porta. Por vezes, o diagnóstico da hepatopatia é realizado na ocasião do primeiro episódio de hemorragia digestiva alta (HDA). Mais freqüentemente, no entanto, seu diagnóstico é feito antes das complicações. Logo, a pesquisa de varizes em pacientes hepatopatas deve ser uma rotina. A prevenção do sangramento é meta indispensável para a redução da morbimortalidade, uma vez que o risco de sangramento é maior nos dois primeiros anos após o diagnóstico da doença hepática (Bhasin & Malhi, 2002).

Na hepatologia, assim como em muitas áreas da medicina, a estratificação do risco possibilita a escolha da melhor estratégia terapêutica ou profilática. Devido a alta taxa de mortalidade proveniente dos episódios de hemorragia, a recomendação atual é pesquisar a presença de VEs por meio de endoscopia digestiva alta (EDA) em todo adulto com cirrose à época do diagnóstico. Nos pacientes sem varizes, a EDA é repetida em intervalos de dois a três anos. Nos pacientes com VEs de pequeno calibre, está indicada nova EDA com intervalo de um a dois anos. Os pacientes com varizes de grande e médio calibres, sem história anterior de hemorragia, devem receber profilaxia com beta-bloqueadores não-seletivos. Em caso de contra-indicações ao uso do beta-bloqueador, o paciente deve ser encaminhado para ligadura elástica de VEs (Franchis, 2005).

Essas condutas têm implicações financeiras, já que a prevalência de VEs varia de 24% a 80% entre os cirróticos adultos (Franchis, 2003). Portanto, a

triagem de todos os pacientes cirróticos implica em um número desnecessário de endoscopias. Indicadores não-invasivos, capazes de prever a presença de varizes, podem restringir a realização do procedimento aos pacientes com risco elevado. Em geral, a plaquetopenia e a esplenomegalia têm sido relacionadas com a presença de VEs em adultos cirróticos (Garcia-Tsao *et al.*, 1997; Schepis *et al.*, 2001; Zaman *et al.*, 2001; Madhotra *et al.*, 2002).

A maioria dos dados sobre a história natural das VEs é proveniente de estudos em adultos (Garcia-Tsao *et al.*, 1997; Madhotra *et al.*, 2002; Bhasin & Malhi, 2002; Franchis, 2003). As publicações desse tema na faixa etária pediátrica são raras e limitadas a série de casos (Alvarez *et al.*, 1983; Lykavieris *et al.*, 2000; Shneider, 2001; Molleston, 2003). A cirrose hepática é a principal causa de VEs em adultos. Em crianças, a trombose de veia porta (TVPo) e a fibrose hepática congênita (FHC) são responsáveis por parcela considerável dos casos de hipertensão porta (Pinto *et al.*, 2003). Essas particularidades dificultam as extrapolações dos resultados dos estudos em adultos para a faixa pediátrica (Molleston, 2003).

Até dois terços das crianças com cirrose hepática apresentam VEs. (Stringer *et al.*, 1989; Sokal *et al.*, 1992). Alvarez *et al.* (1983) relataram pelo menos um episódio de HDA decorrente de ruptura de VEs em 62% de 108 pacientes com TVPo.

Embora seja consenso com algumas controvérsias em adultos, não há recomendação formal para a triagem endoscópica em crianças, nem dados de literatura que suportem essa conduta (Molleston, 2003; Pinto *et al.*, 2003). A assimilação dos dados e das recomendações para adultos tem sido prática corrente na condução dos casos pediátricos.

A escassez de estudos em crianças e o grande número de pacientes com hipertensão porta sob risco de sangramento atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG motivaram a realização deste trabalho. Tendo em vista a alta taxa de morbimortalidade dos episódios de HDA, o conhecimento acerca da história natural dessa condição pode contribuir para o diagnóstico e tratamento dos pacientes e para o estabelecimento de protocolos de seguimento para crianças e adolescentes. Este trabalho foi delineado com o intuito de se iniciar uma linha de pesquisa sobre hipertensão porta em crianças e adolescentes, na tentativa de verificar seu curso clínico e determinar uma abordagem baseada nas particularidades dessa faixa etária. Nesta tese de doutorado, será apresentada a experiência do serviço sobre a triagem endoscópica de VEs nas crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta sem história prévia de HDA e a tentativa de estabelecer fatores preditivos clínicos e laboratoriais de VEs. Devido a ausência de estudos em crianças, os resultados serão comparados com os trabalhos realizados em adultos.

É importante ressaltar que a realização desta pesquisa tornou-se possível graças a uma somatória de fatores. Na década de 70, foi formado o Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo Prof. Francisco José Penna, que agrega diversos profissionais num grande grupo de estudo e trabalho. Com o aumento da diversidade e da complexidade dos pacientes, fez-se necessária a subdivisão do Serviço e a criação do Ambulatório de Hepatologia Pediátrica, em 1987, pela Profa. Mariza Leitão Valadares Roquete, que passou a se dedicar exclusivamente a esta sub-especialidade. Desde então, vários residentes e alunos da graduação e pós-graduação

receberam treinamento. Também foi fundamental a participação do Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira, que acompanha e se dedica ao Serviço há quase 10 anos. Todos contribuíram para o crescimento do ambulatório, para o entendimento dos pacientes que sofrem de doenças hepatobiliares e para que seu sofrimento fosse minorado.

Este estudo será apresentado no formato que se enquadra nas novas 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 o 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. Revisão sobre o tema

- a. Fatores preditivos de varizes esofágicas em pacientes com síndrome de hipertensão porta. Artigo a ser submetido à publicação na revista *Arquivos de Gastroenterologia*.

2. Seção de resultados e de discussão;

- a. Fatores preditivos clínicos e laboratoriais de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta. Artigo a ser submetido à publicação no *Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition*.

3. Seção de Comentários Finais

4. Anexos

- A. Protocolo de pesquisa

- B. Termo de consentimento
- C. Classificação de Child-Pugh
- D. Tabela dos 111 pacientes com síndrome de hipertensão porta
- E. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – nº 474A/04

Referências

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

Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34: 119-28.

Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J Hepatol* 2003; 38:361-3.

Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.

Garcia-Tsao G, Escorsell A, Zakko M, Patch D, Matloff D, Grace N. Predicting the presence of significant portal hypertension and esophageal varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 26: 360A.

Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2000; 136:805-8.

Madhotra R, Mulkahey HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:81-5.

Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:538-45.

Pinto RB, Vieira SMG, Silveira TR. Hipertensão porta. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria – Diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003:683-707.

Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani, et al. Which patients should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33:333-8.

Shneider BL. Portal hypertension. In: Suchy FJ, Sokal RJ, Balistreri WF eds. *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:130-51.

Sokal EM, VanHoorebeeck N, VanObbergh L, [Otte JB](#), [Buts JP](#). Upper gastrointestinal tract bleeding in cirrhotic children candidates for liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 326-8.

Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24:438-42.

Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without history of variceal hemorrhage. *Arch Int Med* 2001; 161:2564-70.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Fatores preditivos de varizes esofágicas em pacientes com síndrome de hipertensão porta

Resumo

Racional: A hemorragia digestiva alta decorrente da ruptura de varizes esofágicas é causa importante de morbimortalidade entre os pacientes com hipertensão porta. A profilaxia primária da hemorragia digestiva requer triagem precoce para a presença de varizes. No entanto, a triagem rotineira de todos os pacientes tem implicações econômicas. Seria desejável identificar por meio do exame clínico ou por exames complementares menos invasivos, a população com alto risco de apresentar varizes. Selecionado o paciente com risco, a confirmação seria realizada pela endoscopia digestiva alta, uma vez que esse exame apresenta custo significativo e desconforto para o paciente, especialmente para as crianças.

Objetivos: Apresentar uma revisão sobre os preditores de varizes esofágicas entre adultos cirróticos. Devido a ausência de estudos semelhantes na faixa etária pediátrica, é apresentada uma revisão sobre prevalência de varizes esofágicas e hemorragia digestiva em crianças e adolescentes com hipertensão porta.

Conclusão: Os dados disponíveis são insuficientes para determinar fatores preditivos não-invasivos que possam identificar e discriminar adequadamente os adultos cirróticos com e sem varizes. Os resultados são discrepantes, com valores preditivos baixos. Enquanto novos estudos são aguardados, a triagem endoscópica é a melhor conduta, estabelecida por consenso, para a detecção de

varizes esofágicas em adultos. Em crianças, não existe recomendação formal de triagem endoscópica. Estudos nessa faixa etária são necessários.

Palavras-chave: varizes esofágicas, endoscopia gastrointestinal, fatores de risco, hipertensão porta, cirrose.

Introdução

A hipertensão porta é uma síndrome clínica caracterizada por aumento na pressão venosa do sistema porta, com formação de colaterais que desviam parte do fluxo sanguíneo porta para a circulação sistêmica (5). É caracterizada clinicamente por esplenomegalia, hiperesplenismo e varizes esofágicas (1). A pressão normal do sistema porta situa-se entre 5 a 10mmHg. As complicações aparecem quando a pressão ultrapassa 10 a 12 mmHg (5).

A hipertensão porta é uma complicação importante na história natural da cirrose hepática, da trombose de veia porta e de diversas hepatopatias fibrosantes, como a fibrose hepática congênita. Resulta na formação de varizes esofágicas (VEs), varizes gástricas e gastropatia da hipertensão porta e, como consequência, na hemorragia digestiva alta (HDA). A maioria dos dados sobre história natural das VÊs é proveniente de estudos em adultos. Neste artigo, os dados referentes à faixa etária pediátrica serão explicitados.

O sangramento de VEs é a maior causa de morbimortalidade entre os cirróticos. Cerca de metade a dois terços dos adultos com cirrose apresenta VEs. O risco de desenvolver varizes varia de 5% a 20% em dois anos. Com o seguimento a longo prazo, 20% a 50% dos adultos com varizes apresentarão HDA (24,43). Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a mortalidade advinda de um episódio agudo de HDA é bastante elevada, cerca de 25% a 35%

(10,11, 41). Após o primeiro episódio de sangramento, o risco de recorrência chega a 70% (10,11). Portanto, a prevenção do primeiro episódio de HDA ocasionada pela ruptura das VEs pode reduzir a mortalidade, a morbidade e os custos do sistema de saúde.

Para a predição do primeiro episódio de HDA, diferentes critérios foram elaborados com base nos dados clínicos e laboratoriais (escore de Child-Pugh, testes de coagulação), achados endoscópicos (tamanho, cor, estigmas e localização de varizes) ou uma combinação deles (24). Há evidências de que a gravidade da disfunção hepática, o tamanho das varizes, a presença de sinais vermelhos nas VEs e a pressão porta maior que 12mmHg são os fatores mais importantes na ocorrência do primeiro episódio de HDA (21). Aplicando o modelo de análise de regressão logística, os fatores mais importantes em relação ao risco de sangramento entre os adultos cirróticos são o tamanho das VEs e a presença de manchas vermelhas superpostas às varizes (24).

A alta mortalidade decorrente do primeiro episódio de HDA tem encorajado os estudos sobre a profilaxia primária. A profilaxia primária está recomendada aos pacientes adultos de alto risco que ainda não sangraram, ou seja, com VEs de médio e grande calibre, com a finalidade de prevenir o primeiro episódio de hemorragia digestiva. As intervenções farmacológicas e endoscópicas têm sido utilizadas na profilaxia primária. O objetivo da prevenção farmacológica é reduzir a pressão no sistema porta, tanto pela diminuição da resistência quanto do fluxo esplâncnico; a redução da pressão porta levaria à diminuição do risco de sangramento. O objetivo da terapia endoscópica é reduzir ou eliminar as varizes

e, com isso, o risco de HDA. No entanto, como não há alteração na pressão porta, é possível o sangramento em outros sítios não acessíveis pela EDA.

Um estudo de meta-análise de nove trabalhos randomizados (11), envolvendo 996 pacientes adultos, demonstrou que os beta-bloqueadores reduzem significativamente a taxa de ocorrência do primeiro episódio de HDA quando comparado ao grupo placebo. O declínio da taxa de mortalidade, no entanto, não apresentou significado estatístico (OR=0,75; IC=0,57-1,06).

Estudos recentes têm demonstrado que a ligadura endoscópica é efetiva na profilaxia primária e reduz a mortalidade em crianças e adultos cirróticos com varizes de grosso calibre (7, 27).

Com esses resultados, tem-se recomendado, então, estender a profilaxia primária a um número maior de cirróticos, como aqueles com risco moderado de HDA (15).

Todas essas condutas tornaram necessária a triagem endoscópica de VEs nos pacientes com cirrose, a despeito do tipo de profilaxia a ser adotada.

Em 1996, a Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas definiu os critérios para a triagem endoscópica de VEs (21). A endoscopia digestiva alta (EDA) era recomendada para todos os adultos com cirrose Child-Pugh B ou C (37) e para aqueles Child-Pugh A com sinais de hipertensão porta, incluindo plaquetopenia ($<140.000/\text{mm}^3$), diâmetro de veia porta maior que 13 mm ou evidência ultra-sonográfica de colaterais porto-sistêmicas. Tais recomendações foram baseadas na alta prevalência de varizes em pacientes Child-Pugh B e C e em dados preliminares mostrando que alguns fatores

selecionados poderiam prever a presença de varizes em pacientes Child-Pugh A. O Consenso em Hipertensão Porta – Baveno III – estendeu a recomendação da triagem a todos os adultos cirróticos na época do diagnóstico (13). Nos pacientes em que as varizes não foram visibilizadas, a EDA deve ser repetida com intervalos de dois a três anos. Nos pacientes com varizes esofágicas de pequeno calibre, a EDA é repetida a cada um ou dois anos (4, 13). Os pacientes com varizes de médio e grande calibre e sem história anterior de hemorragia devem receber profilaxia com beta-bloqueador não-seletivo. A ligadura endoscópica profilática poderá ser utilizada nos pacientes que apresentem contra-indicações ou efeitos colaterais ao uso da terapia farmacológica (15, 20).

A recomendação da triagem universal para adultos cirróticos foi consenso de expertos, mas não houve estudo prospectivo acerca do impacto dos custos e da efetividade desta conduta.

De fato, a prevalência de VEs tem ampla variação: 24% a 80% nas diferentes séries em adultos com cirrose (14, 27, 52). As VEs de grosso calibre são identificadas em apenas 15% a 25% dos cirróticos submetidos de forma indiscriminada à EDA. Uma prevalência variável de 18% a 50% dos pacientes não têm varizes, enquanto os demais têm varizes de pequeno ou de médio calibres (27, 52).

Embora a EDA periódica seja recomendada para todos os pacientes cirróticos, Arguedas et al. (3) encontraram baixa taxa de adesão à recomendação. Apenas 46% dos pacientes com doença hepática avançada, encaminhados para centros de transplante de 1998 a 1999, foram submetidos a EDA para pesquisa de varizes. Mesmo naqueles submetidos à triagem, houve um atraso substancial

entre o diagnóstico de cirrose e a realização da EDA. Os autores não detalham se a falta de adesão partiu dos médicos assistentes ou dos pacientes. Cerca de 30% de 52 pacientes submetidos à EDA receberam profilaxia primária com beta-bloqueadores (presumivelmente para a presença de varizes de grosso calibre), sendo que apenas três deles apresentaram hemorragia digestiva (5,8%) durante um tempo médio de seguimento de 20 meses. Por outro lado, dos 61 pacientes que não foram triados, 22 (36%) sangraram no período de 15 meses após o diagnóstico de cirrose. Os pesquisadores concluem que a triagem de varizes, uma vez subutilizada, pode contribuir para a morbimortalidade entre os cirróticos (3). Admite-se que, como os dados foram colhidos de 1997 a 1998, pouco após a reunião da Associação Americana para o estudo de Doenças Hepáticas de 1996, houve pouco tempo para a disseminação da recomendação. O custo e ausência de reembolso do exame nos EUA na época do estudo foram outros fatores para a subutilização da EDA na triagem de VEs (9).

Uma vez que a profilaxia primária de HDA é efetiva, a triagem endoscópica está bem indicada. No entanto, essa prática em todos os adultos com cirrose tem implicações econômicas, uma vez que somente metade dos pacientes apresenta varizes na primeira EDA. Portanto, é necessário identificar subgrupos de pacientes com alto risco de apresentar varizes e que possam se beneficiar da triagem. O método mais acurado para a detecção de varizes é a EDA. No entanto, esse procedimento é invasivo e, para muitos pacientes, desnecessário. Indicadores não-invasivos, que possam prever a presença de varizes, podem restringir a realização do procedimento aos pacientes com alto risco, o que contribui para um programa de prevenção de HDA racional e com boa relação custo-benefício.

Esta revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados *Index Medicus* (Medline) e da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), nos últimos 10 anos, utilizando-se as seguintes palavras-chave: *oesophageal varices, portal hypertension, liver cirrhosis, endoscopic screening, gastrointestinal bleeding*. Esses descritores foram também pesquisados especificamente na faixa pediátrica.

Fatores preditivos de varizes esofágicas em adultos com cirrose

Com o objetivo de reduzir a sobrecarga de exames, assim como os custos advindos da recomendação da triagem endoscópica universal para todos os cirróticos, vários estudos têm sido conduzidos na tentativa de identificar fatores preditivos de VEs. Esses estudos têm demonstrado que os parâmetros clínicos, bioquímicos ou ultra-sonográficos, isolados ou em conjunto, estão associados de forma significativa com a presença de varizes. Esses parâmetros estão relacionados, direta ou indiretamente, à hipertensão porta, como a esplenomegalia e a plaquetopenia.

Em geral, a plaquetopenia e a esplenomegalia têm sido associadas com a presença de varizes. Outros fatores prognósticos relatados são o diâmetro da veia porta maior ou igual a 13mm, o escore de Child-Pugh (Child B e C), a hipoalbuminemia e a baixa atividade de protrombina (16, 29, 42, 53). A maioria desses estudos são retrospectivos, embora os resultados dos estudos prospectivos não tenham mostrado resultados diferentes (Tabela 1).

Tabela 1 – Fatores preditivos de varizes esofágicas em adultos

Autores	N° de pacientes	Causa da cirrose	Achados endoscópicos Varizes esofágicas	Variáveis preditivas
Pilette, 1999	116	Álcool Vírus B e C	Pequeno calibre: 28% Médio: 42% Grosso: 2%	Presença de VEs*: plaquetopenia, tempo de protrombina VEs de grosso calibre: plaquetopenia, tempo de protrombina e aranhas vasculares
Chalasan, 1999	346	Vírus C: 27% Álcool: 22% Álcool + vírus C: 11%	Pequeno: 50% Grosso calibre: 20%	VEs de grosso calibre: plaquetopenia (<88.000/mm ³) e esplenomegalia
Ng, 1999	92	Álcool: 30,4% Vírus B: 51%	Pequeno e médio calibre: 34,8% Grosso calibre: 20,6%	VEs de grosso calibre: plaquetas abaixo de 150.000/mm ³ e ascite clínica
Zaman, 2001	300	Vírus C: 27% Vírus C + álcool: 31% Álcool: 13%	Pequeno ou médio calibre: 36,3% Grosso: 31,4%	Presença de VEs: Child-Pugh B e C, plaquetas <90.000 VEs de grosso calibre: Child-Pugh B e C, plaquetas <80.000
Schepis, 2001	143	Vírus C: 63%	Pequeno calibre: 24,5% Médio: 12,6% Grosso: 7%	Presença de VEs: atividade de protrombina < 70%, plaquetas<100.000/mm ³ , diâmetro da veia porta >13mm
Madhotra, 2002	184	Viral: 38% Álcool: 18%	Pequeno calibre: 35,9% Grosso: 13%	Presença de VEs: ascite, esplenomegalia, plaquetopenia VEs de grosso calibre: esplenomegalia e plaquetopenia (<68.000/mm ³).
Thomopoulos, 2003	184	Álcool: 42,9%	Pequeno e médio calibre: 32,1% Grosso calibre: 17,9%	VEs de grosso calibre: plaquetopenia (<118.000/mm ³), ascite e esplenomegalia
Giannini, 2005	145	Vírus C: 54% Álcool:16,5%	Pequeno e médio calibre: 41% Grosso calibre: 20%	Presença de VEs: relação contagem de plaquetas/diâmetro esplênico
Bressler, 2005	235	**CEP ou CBP: 37% Viral: 44% Outras, não-álcoolica: 19%	Presença de VEs CEP ou CBP:30% Viral: 37% Outros: 47%	CEP ou CBP: plaquetas<200.000/mm ³ , albumina<4,0g/dl, bilirrubina>2mg/dl Viral: plaquetas<100.000/mm ³

*VEs: varizes esofágicas **CEP: colangite esclerosante primária CBP: cirrose biliar primária

Chalasanani et al. (8) estudaram 346 pacientes de três centros de transplante hepático nos EUA. As causas mais freqüentes de cirrose foram o vírus C e o álcool. Vinte por cento dos pacientes apresentavam VEs de grosso calibre. Os fatores associados à presença de varizes de grosso calibre foram esplenomegalia e plaquetopenia ($<88.000/\text{mm}^3$), o que permitia a estratificação de dois grupos de cirróticos de acordo com o risco: alto e baixo. Os pacientes sem esplenomegalia e com plaquetas acima de $88.000/\text{mm}^3$ apresentavam prevalência de varizes de grosso calibre da ordem de 7%, enquanto os pacientes com os dois fatores positivos, a prevalência foi de 28% ($p<0,0001$). Foi realizado um estudo preliminar sobre custos, comparando três estratégias: não realizar triagem endoscópica, realizar em todos os pacientes ou realizar apenas naqueles de alto risco. Os resultados revelaram diferença favorável à última estratégia. No entanto, o estudo foi retrospectivo e incluiu apenas pacientes de centros de transplante.

Outro estudo (34), com 92 pacientes, concluiu que o modelo utilizando contagem de plaquetas abaixo de $150.000/\text{mm}^3$ e ascite clínica para predizer varizes de grosso calibre apresenta excelente sensibilidade (100%), mas baixa especificidade (51%), o que seria apropriado para um teste de triagem. O valor preditivo positivo foi de 35%, enquanto o valor preditivo negativo, de 100%. Ao aplicar esse modelo, 40% dos exames endoscópicos poderiam ser evitados com segurança. Os autores sugerem que a endoscopia para pesquisa de VEs em cirróticos não é necessária até que ocorram plaquetopenia ou ascite clínica.

Zaman et al. (53), ao estudarem 300 pacientes encaminhados para transplante hepático, identificaram o escore de Child-Pugh e a plaquetopenia como fatores de risco independentes para a presença de varizes de qualquer calibre. Os cirróticos com contagem de plaquetas abaixo de $80.000/\text{mm}^3$ apresentam risco 2,3 vezes maior de ter varizes de grosso calibre do que os pacientes com o número de plaquetas acima desse valor. Por outro lado, pacientes Child-Pugh B e C têm risco três vezes maior de apresentar varizes de grosso calibre que os pacientes Child-Pugh A. Tais fatores permitem identificar um subgrupo de pacientes que certamente vai se beneficiar da EDA. No entanto, os autores ressaltam que os achados devem ser analisados com cautela, uma vez que o estudo foi retrospectivo e incluiu apenas pacientes encaminhados para transplante.

Schepis et al. (42), por sua vez, estudaram 143 pacientes com cirrose Child-Pugh A e B, de etiologia viral em 78% dos casos. A atividade de protrombina menor que 70%, a contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ e o diâmetro da veia porta maior do que 13mm, à ultra-sonografia abdominal, foram fatores identificados como preditivos da presença de varizes. Nos pacientes com pelo menos um dos fatores, a prevalência de VEs variou de 20% a 91%. Em 31 pacientes sem nenhum dos fatores preditivos, apenas três apresentavam VEs (9,6%), todas de pequeno calibre, ou seja, com pequeno risco de sangramento. Desta forma, os autores não recomendam a EDA no subgrupo de pacientes de baixo risco. No entanto, esses dados não foram reprodutíveis em outras

populações; a sensibilidade e a especificidade ficaram abaixo do estudo de Schepis et al. (39).

Outro estudo (48) analisou os dados de 184 pacientes. As varizes esofágicas foram encontradas em 50% dos casos, sendo de grosso calibre em 17,9%. Após análise multivariada, a plaquetopenia ($<118.000/\text{mm}^3$), a presença de ascite e a esplenomegalia ao exame ultra-sonográfico foram associados de forma independente com a presença de varizes de grosso calibre. A concomitância dos três fatores elevou a prevalência de varizes para 83,3%. Na ausência desses fatores, a prevalência de varizes foi de 12,8%, sendo que nenhum desses pacientes apresentava varizes de grosso calibre. Esses fatores permitem identificar o grupo de pacientes cirróticos, com baixa prevalência de varizes e, principalmente, sem varizes de grosso calibre, nos quais a EDA pode ser evitada.

Embora esses estudos tenham mostrado resultados animadores, há trabalhos discordantes.

Pilette et al. (35) identificaram a contagem de plaquetas e a atividade de protrombina como preditivos da presença de varizes. Esses dois fatores associados à presença de aranhas vasculares foram identificados como preditivos de varizes de grosso calibre em 116 pacientes com cirrose alcoólica e não-alcoólica. Embora com significância estatística, o valor preditivo negativo (75%) desses achados clínicos e laboratoriais não é alto o bastante para o uso clínico rotineiro como triagem dos pacientes que devem ou não ser submetidos à EDA.

Madhotra et al. (29) incluíram 184 pacientes com cirrose de várias etiologias, sendo a mais freqüente, a viral (38%). Quarenta e nove por cento dos pacientes apresentavam VEs à EDA. A prevalência de varizes de grosso calibre foi de 27%. A ascite clinicamente detectável, a esplenomegalia e a baixa contagem de plaquetas foram identificados, após a análise multivariada, como preditores independentes da presença de varizes. Para as varizes de grosso calibre, foram identificados como preditivos: a esplenomegalia e a plaquetopenia ($<68.000/\text{mm}^3$). A esplenomegalia mostrou sensibilidade de 75% e especificidade de 58%. A contagem de plaquetas abaixo de $68.000/\text{mm}^3$ apresentou sensibilidade e especificidade de 71% e 73%, respectivamente. Um fator isolado não permite excluir pacientes da triagem endoscópica inicial. Talvez a principal função do modelo seja de prever pacientes que requeiram vigilância intensiva e endoscopias mais freqüentes.

Embora valorizado na maioria dos estudos, a contagem de plaquetas tem um poder discriminatório apenas moderado, devido à multicausalidade da plaquetopenia nos cirróticos. Enquanto as varizes são decorrentes da hipertensão porta, a plaquetopenia resulta de vários fatores além do hiperesplenismo, como a diminuição de sua meia-vida, a diminuição na produção de trombopoietina, os fenômenos de auto-imunidade ou o efeito mielotóxico do álcool ou vírus (44). Dittrich et al. (12) avaliaram a correlação entre a contagem de plaquetas e o gradiente de pressão venosa hepática em pacientes cirróticos. Constatou-se fraca correlação entre as variáveis, confirmando que a hipertensão porta não é o único fator responsável pela plaquetopenia.

Como a plaquetopenia nos cirróticos depende de outros fatores além da hipertensão porta, Giannini et al. (17) estudaram a relação contagem de plaquetas/diâmetro esplênico. Esta relação teria a finalidade de discriminar a plaquetopenia secundária ao hiperesplenismo resultante da hipertensão porta, que também é responsável pelo desenvolvimento de VEs. Os autores analisaram 145 pacientes com cirrose de etiologia predominantemente viral. Através de análise multivariada, concluíram que a relação contagem de plaquetas/diâmetro esplênico foi o único parâmetro independente associado à presença de VEs. A relação com ponto de corte de 909 apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 93%, valor preditivo negativo de 100% e valor preditivo positivo de 96%. Estes achados foram reproduzidos em um segundo grupo de pacientes com cirrose compensada (18). A estratégia de submeter à triagem endoscópica apenas os pacientes com relação contagem de plaquetas/diâmetro esplênico menor que 909 resultou em melhor relação custo-benefício do que a triagem endoscópica indiscriminada. Ao se realizar a triagem de 10.000 pacientes com cirrose hepática por ano, essa estratégia poderia economizar 405.000 euros por ano, além de evitar endoscopias desnecessárias em 1.700 pacientes. Posteriormente, o mesmo grupo de estudo (18), em avaliação longitudinal, comprovou a utilidade da relação como preditor da presença de varizes.

Spiegel et al. (46) procederam a análise de custos de diversas estratégias de profilaxia primária. A recomendação atual de triagem endoscópica universal para guiar a profilaxia primária acrescenta custo significativo, com melhora marginal na efetividade. Segundo os autores, a utilização da triagem seletiva para

os grupos de alto risco, não apresenta boa relação custo-benefício, uma vez que ainda não existem indicadores não-invasivos com valor preditivo positivo e negativo adequados na predição de VEs. O uso de preditores clínicos chega a ocasionar cerca de 17% de falsos-negativos. Apenas 49% dos pacientes considerados de alto risco apresentam, de fato, VEs. Os autores concluíram que a triagem seletiva não é custo-efetiva, uma vez que a estratégia de divisão em subgrupos de risco está associada com redução insignificante dos custos e perda considerável da eficácia, quando comparada com outras estratégias (46). Os preditores clínicos não-invasivos de VEs não exibem sensibilidade e especificidade adequadas para serem incorporados à prática clínica (40, 46). Desta forma, até que novos preditores não-invasivos sejam identificados e validados prospectivamente, a triagem seletiva permanece com relação custo-benefício inferior a outras estratégias.

Concluindo, os dados disponíveis são ainda insuficientes para determinar fatores preditivos que possam identificar e discriminar adequadamente os pacientes cirróticos com e sem varizes (15). Os resultados são ainda discrepantes, com valores preditivos ainda baixos (19). Além disso, as populações estudadas têm os vírus ou o álcool como as principais causas de cirrose. Alguns estudos têm demonstrado que estes resultados não se aplicam a outras causas de cirrose, tais como a cirrose biliar primária e a colangite esclerosante primária (6). Desta forma, o consenso Baveno IV (15) concluiu que ainda não existem indicadores com resultados satisfatórios na predição de VEs. Enquanto novos estudos são

aguardados, a triagem endoscópica é a melhor conduta para a detecção de VEs (38).

Estudos sobre a prevalência de varizes esofágicas e hemorragia digestiva em crianças e adolescentes

A maioria dos dados sobre a história natural das VEs são provenientes de estudos em adultos. O número de investigações em crianças é escasso, limitado a série de casos. A cirrose é a principal causa de VEs em adultos. Em estudos pediátricos, existe parcela considerável de pacientes com trombose de veia porta, com função hepática preservada (44, 51). Nas últimas décadas, houve aumento dos relatos de hipertensão porta intra-hepática nessa faixa etária, em razão da maior sobrevivência das crianças com cirrose, principalmente secundária à atresia biliar e à fibrose cística, conseqüente ao aprimoramento do diagnóstico e do tratamento desses pacientes. Em pediatria, as duas causas mais freqüentes de hipertensão porta são a atresia biliar e a trombose de veia porta, que têm características e evolução distintas (36).

Cerca de dois terços das crianças com cirrose apresentam varizes (45, 47). O risco geral de HDA em crianças com cirrose e varizes pode atingir 38% em cinco anos. A possibilidade de sangramento na trombose de veia porta é maior do que na cirrose, chegando a 80% (27, 31). Embora a HDA na criança com cirrose possa ser menos freqüente, ela é, em geral, mais grave, refratária ao tratamento clínico e com maior morbimortalidade que a da TVPo (31).

A mortalidade em crianças com hipertensão porta é menor do que em adultos, chegando a 8% (28, 30, 47, 50).

A idade da criança por ocasião do primeiro sangramento varia de acordo com a causa da hipertensão porta. A média de idade em que ocorre a HDA nas crianças com atresia biliar é de três anos, para a trombose de veia porta, cinco anos e, para a fibrose hepática congênita, 8,6 anos (31).

Alguns autores propuseram que o risco de sangramento em crianças com hipertensão porta, especialmente trombose de veia porta, diminui com o tempo, devido ao desenvolvimento de colaterais (32, 50), mas outros estudos não confirmaram esses dados (28, 30). Lykavieris et al. (28), acompanhando 44 pacientes com trombose de veia porta com mais de 12 anos de idade, relataram probabilidade de sangramento de 49% até 16 anos e 76% até a idade de 24 anos. As endoscopias seriadas em 26 do total das 44 crianças mostraram que o tamanho das varizes aumentou em 15 pacientes; em nenhum caso houve diminuição do tamanho das varizes entre as endoscopias. Não foi relatado o intervalo médio entre os exames, mas não houve evidência de regressão das varizes com o aumento da idade.

A trombose de veia porta é identificada em até 40% das crianças com HDA secundária às varizes de esôfago (54). Cerca de 79% das crianças com diagnóstico de trombose de veia porta apresentarão, pelo menos, um episódio de HDA durante suas vidas (2). Cerca de 90% a 95% desses pacientes apresentam

VEs e 35% a 40%, varizes gástricas. A taxa de mortalidade pela hemorragia digestiva secundária ao rompimento das varizes é de cerca de 2% a 5% (22,23).

Alvarez et al. (2) relataram a experiência com 108 crianças com trombose de veia porta acompanhados de 1958 a 1980. Cinquenta crianças (46,3%) tiveram a hemorragia digestiva como primeira manifestação da doença. Pelo menos um episódio de hemorragia digestiva ocorreu em 78 crianças (72%), geralmente entre um a cinco anos, com tendência à recorrência. A EDA mostrou varizes esofágicas em 79 de 81 pacientes estudados. Os autores sugerem que a EDA seja realizada com fins prognósticos (2).

Os progressos no tratamento da atresia biliar têm melhorado sobremaneira o prognóstico a médio prazo dos pacientes, resultando em até 90% de sobrevida em 10 anos (47). No entanto, a fibrose hepática progressiva, a hipertensão porta e, eventualmente, a insuficiência hepática são comuns; 70% a 80% dos pacientes vão necessitar de transplante hepático. Cerca de 50% a 60% de todas as indicações de transplante hepático em pediatria são representadas pela atresia biliar. Uma complicação importante da hipertensão porta, a hemorragia secundária à ruptura de VEs, permanece como um sério problema e uma complicação potencialmente fatal, ocorrendo em 17% a 55% dos pacientes com atresia biliar (25, 32, 49). Kasai et al. (26) demonstraram que a hipertensão porta, determinada por medidas da pressão da veia porta, já está estabelecida entre dois e quatro meses de vida em 68% das crianças com atresia biliar.

Stringer et al. (47), do King's College Hospital, acompanharam 61 crianças com atresia biliar, após cirurgia de Kasai. Os pacientes foram submetidos à EDA após 2,5 anos ou mais da cirurgia. Quarenta e um dos pacientes (67%) apresentavam VEs. Dezesete crianças (28%) já haviam apresentado episódio anterior de HDA. A média de idade na ocasião do primeiro episódio de HDA foi de 3 anos, variando de 0,5 a 9,3 anos. A idade dos pacientes que apresentavam varizes, com ou sem história anterior de HDA, foi maior do que aqueles sem varizes, no entanto, esta diferença não foi significativa. Tanto a icterícia quanto os episódios recorrentes de colangite eram mais frequentes no grupo com história de HDA. A esplenomegalia clínica foi significativamente mais frequente em crianças com história de HDA. No entanto, VEs e HDA ocorreram em crianças sem esplenomegalia palpável clinicamente. Não houve relação entre a presença de varizes e a idade à época da cirurgia. Dos 24 pacientes que tinham varizes mas não tinham história de HDA, nove tinham varizes de grosso calibre (14,8% dos 61 pacientes), sendo, então, submetidos à escleroterapia primária.

Uma vez que o início dos episódios de HDA em adultos com cirrose está associado com uma taxa de sobrevida baixa, 17% em cinco anos, foi extrapolado que a HDA em crianças com atresia biliar poderia predizer deterioração clínica do fígado, e que, com isso, a criança deveria ser encaminhada para o transplante. No entanto, Miga et al. (32) demonstraram sobrevida melhor, excedendo 50% em cinco anos, em crianças com atresia biliar e história de HDA. Os subgrupos de pacientes com diferentes concentrações de bilirrubinas têm diferenças marcantes na sobrevida após o primeiro episódio de HDA (32). As diferentes causas de

hipertensão porta em adultos e crianças, com piora da função hepática na cirrose alcoólica em relação à cirrose biliar, o potencial de crescimento das crianças, com desenvolvimento de colaterais intra-abdominais, além de outros fatores, podem atuar favorecendo o prognóstico de crianças com cirrose. Esses dados tornam inadequadas as extrapolações dos resultados de experiências em adultos para crianças.

Enquanto entre os adultos, a hipertensão porta é causada principalmente pela cirrose, nas crianças, parcela considerável dos casos é representada pela trombose de veia porta. A fibrose hepática congênita, causa pré-sinusoidal de hipertensão porta, também não é incomum nos serviços de Hepatologia Pediátrica. Além disso, nas crianças com trombose de veia porta, a função hepatocelular está preservada e as complicações cardíacas e pulmonares relacionadas com a cirrose estão ausentes. Por outro lado, a resposta hemodinâmica ao sangramento ou aos fármacos também pode ser diferenciada entre as faixas etárias. A literatura pediátrica ainda é muito escassa nesta área. A profilaxia primária tem sido extensivamente estudada entre os adultos, mas não adequadamente em crianças. O papel dos beta-bloqueadores na profilaxia primária em crianças ainda carece de embasamento.

Embora consenso com algumas controvérsias em adultos, em crianças não há recomendação formal para a triagem endoscópica, nem dados de literatura que suportem tal recomendação (33, 36). O que tem ocorrido na prática é a assimilação dos dados e recomendações de adultos na condução dos casos pediátricos. A recomendação feita por Molleston (33) é que as crianças com

cirrose e hipertensão porta, especialmente com esplenomegalia e plaquetopenia, devem ser monitoradas cuidadosamente por causa do alto risco de sangramento. No entanto, não é explicitado como deve ser feito o acompanhamento. O autor cita fatores preditivos relatados de estudos em adultos. No entanto, ainda não existe nenhum estudo nesta área realizado na faixa etária pediátrica.

Se entre os adultos existe a preocupação com a realização de exames desnecessários, na faixa etária pediátrica, essa preocupação é ainda mais importante pelo fato da EDA ser realizada, em grande parte dos casos, sob anestesia geral. Várias questões importantes têm sido levantadas na prática diária com os pacientes pediátricos. A triagem endoscópica, para instituição da profilaxia primária, é útil em crianças? Existem fatores preditivos clínicos e laboratoriais que podem dividir as crianças em grupos de risco para a presença de VEs e assim otimizar a indicação da EDA? A escassez de dados na faixa etária pediátrica torna importante pesquisas na área, incluindo estudos multicêntricos para obtenção de número adequado de pacientes para responder a essas importantes questões.

Referências

1. Abrantes WL, Coelho RCL. Hipertensão portal. *In*: Dani R, Castro LP. Gastroenterologia clínica. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan 1993:1164-87.
2. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr* 1983; 103:696-702.
3. Arguedas MR, McGuire BM, Fallon MB, Abrams GA. The use of screening and preventive therapies for gastroesophageal varices in patients referred for evaluation of orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:833-7.
4. Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy* 2002; 34: 119-28.
5. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernandes M, Garcia-Pagan JC. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:1-15.
6. Bressler B, Pinto R, El-Ashry D, Heathcote EJ. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection? *Gut* 2005;54:407-10.
7. 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;38:1008-11.

8. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox M, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3285-91.
9. Chalasani N, Imperiale TF. Screening for varices in patients with cirrhosis: where do we stand? *Am J Gastroenterol* 2001; 96:623-4.
10. [Chalasani N](#), [Kahi C](#), [Francois F](#), [Pinto A](#), [Marathe A](#), [Bini EJ](#), et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:653-9.
11. D'Amico G, Pagliaro L, Bosh J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-54.
12. Dittrich S, Mattos AA, Cheinquer H, Araújo FB. Correlação entre a contagem de plaquetas no sangue e o gradientes de pressão venosa hepática em pacientes cirróticos. *Arq Gastroenterol* 2005;42:35-40.
13. Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definition, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33:846-52.
14. Franchis R. Evaluation and follow-up of patients with cirrhosis and oesophageal varices. *J Hepatol* 2003; 38:361-3.
15. Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.

16. Garcia-Tsao G, Escorsell A, Zakko M, Patch D, Matloff D, Grace N, et al. Predicting the presence of significant portal hypertension and esophageal varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 26: 360.
17. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver disease. *Gut* 2003; 52:1200-5.
18. Giannini E, Botta F, Borro P, Dulbecco P, Testa E, Mansi C, et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis* 2005;1-7.
19. Goh S-H, Tan W-P, Lee S-W. Clinical predictors of bleeding esophageal varices in the ED. *Am J Emergency Med* 2005; 23:531-5.
20. Grace N. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1081-91.
21. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868-80.
22. Gürakan F, Eren M, Koçak N, Yuce A, Ozen H, Temizel IN, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children: etiology and long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:368-72.

23. Janssen HLA, Wijnhoud A, Haagsma EB, Uum SHM, Nieuwkerk CMJ, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001; 49:720-4.
24. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology* 2002;122:1620-30.
25. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, et al. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg* 1996;131:493-6.
26. Kasai M, Okamoto A, Ohio R, Yabe K, Matsumura Y. Changes of portal vein pressure and intrahepatic blood vessels after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1981;16:152-9.
27. Lay CS, Tsai YT, Teg CY, Shyu WS, Guo WS, Wu KL, et al. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997;25:1346-50.
28. Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, Duche M, Bernard O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2000; 136:805-8.
29. Madhotra R, Mulkahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:81-5.

30. Maksoud JG, Gonçalves MEP, Porta G, Miura I, Velhote MCP. The endoscopic and surgical management of portal hypertension in children: analysis of 123 cases. *J Pediatr Surg* 1991; 26:178-81.
31. McKiernan PJ. Treatment of variceal bleeding. *Gastroenterol Endoc Clin North Am* 2001;11:789-812.
32. Miga D, Sokol RJ, MacKenzie T, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr* 2001;139:291-6.
33. Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:538-45.
34. Ng FH, Wong SY, Loo CK, Lam K-M, Lai C-W, Cheng C-S. Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:785-90.
35. Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, Rifflet H, Cales P. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1999;31:867-73.
36. Pinto RB, Vieira SMG, Silveira TR. Hipertensão porta. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria – Diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro. MEDSI 2003:683-707.
37. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9.

38. Rajvanshi P, Kowdley KV. Prediction of varices in patients with cirrhosis: a high-stakes numbers game? *J Clin Gastroenterol* 2002;34:4-5.
39. Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, Merli M. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology* 2002;35:501-2.
40. Rubensntein JH, Inadomi JM. Empiric β -blockers for the prophylaxis of variceal hemorrhage: cost effective or clinically applicable? *Hepatology* 2003;37:249-52.
41. Sarin S, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999;340:988-93.
42. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33:333-8.
43. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 30:669-81.
44. Shneider BL. Portal hypertension. In: Suchy FJ, Sokal RJ, Balistreri WF eds. *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:130-51.
45. Sokal EM, VanHoorebeeck N, VanObbergh L, [Otte JB](#), [Buts JP](#). Upper gastrointestinal tract bleeding in cirrhotic children candidates for liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 326-8.

46. Spiegel BMR, Targownik L, Dulai GS, Karsan HA, Gralnek IM. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhosis: is it ever cost effective? *Hepatology* 2003; 37:366-77.
47. Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24:438-42.
48. Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikolopoulou VN. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2003;35:473-8.
49. Van Heurn E, Saing H, Tam PKH. Portoenterostomy for biliary atresia: long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. *J Pediatr Surg* 2004;39:6-9.
50. Yachha SK, Sharma BC, Kumar M, Khanduri A. Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:49-52.
51. Yachha SK. Portal hypertension in children: an indian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:S228-31.
52. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3292-6.

53. Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without history of variceal hemorrhage. *Arch Int Med* 2001; 161:2564-70.
54. Zargar AS, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002;36:666-72.

3. SEÇÃO DE RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fatores preditivos clínicos e laboratoriais de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta

Resumo

Objetivos: determinar os parâmetros clínicos e laboratoriais que possam predizer a presença de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta.

Métodos: cento e onze pacientes com síndrome de hipertensão porta, sem história anterior de hemorragia digestiva, foram submetidos à endoscopia digestiva alta para pesquisa de varizes esofágicas. Foram pesquisadas diversas variáveis clínicas e laboratoriais. Foi realizada inicialmente a análise univariada, seguida da análise de regressão logística para identificar as variáveis independentes associadas com a presença de varizes esofágicas. Foram calculados os índices de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia das variáveis preditivas identificadas entre os pacientes cirróticos, tendo como teste de referência a endoscopia digestiva.

Resultados: Sessenta por cento dos pacientes apresentavam varizes esofágicas na primeira endoscopia digestiva, sendo 28,8% de médio e grosso calibres. Os pacientes com trombose de veia porta e fibrose hepática congênita têm chance 6,15 vezes maior que os cirróticos de apresentar varizes esofágicas. Quando

analisados apenas os 85 cirróticos, a esplenomegalia e a hipoalbuminemia permaneceram como indicadores significativos de varizes esofágicas. No entanto, somente a esplenomegalia demonstrou sensibilidade e valor preditivo negativo adequados para teste de triagem de varizes esofágicas entre os cirróticos (97,7 e 91,7%, respectivamente).

Conclusões: A triagem endoscópica deve ser realizada em todos os pacientes com trombose de veia porta e fibrose hepática congênita devido à alta prevalência de varizes esofágicas. Entre os cirróticos, a indicação de endoscopia digestiva alta deverá ser feita após o aparecimento de esplenomegalia.

Palavras-chave: varizes esofágicas, crianças, adolescentes, endoscopia gastrointestinal, fatores de risco, hipertensão porta.

Introdução

A hemorragia digestiva alta (HDA) decorrente da ruptura de varizes esofágicas (VEs) é a segunda causa de morte em adultos cirróticos. A eficácia dos beta-bloqueadores em reduzir a incidência do primeiro episódio de HDA em adultos com VEs de grande calibre está bem estabelecida (1). Com isso, a prevenção primária do sangramento decorrente da ruptura de VEs tornou-se um dos principais objetivos no seguimento desses pacientes, o que requer diagnóstico precoce de VEs. Daí a recomendação da triagem endoscópica de VEs de todos os adultos cirróticos à época do diagnóstico (2).

No entanto, a triagem rotineira de todos os cirróticos tem implicações econômicas, uma vez que somente metade dos pacientes apresenta varizes na primeira endoscopia digestiva alta (EDA) e menos de 30% apresentam varizes de grosso calibre, com maior risco de sangramento (3). Ou seja, para uma grande proporção de cirróticos, a EDA é um procedimento desnecessário. Seria desejável identificar por meio do exame clínico ou por testes menos invasivos, os pacientes com maiores chances de apresentar VEs. Esses seriam, então, submetidos à EDA que é um exame invasivo, de custo elevado, não isento de riscos, principalmente em crianças.

Vários estudos têm sido conduzidos em adultos cirróticos, na tentativa de prever a presença de VEs por meio de dados clínicos e de testes laboratoriais. A baixa contagem de plaquetas e a esplenomegalia têm sido associadas com a presença de varizes. O diâmetro da veia porta igual ou maior que 13mm, o escore de Child-Pugh (classes B e C), a hipoalbuminemia e a baixa atividade de protrombina constituem outros fatores prognósticos em adultos (4, 5, 6, 7). Não existem trabalhos nessa área em crianças.

Embora seja consenso em adultos, a despeito de algumas controvérsias, não há recomendação formal para a triagem endoscópica em crianças (8, 9). Na prática, tem ocorrido a assimilação dos dados e recomendações de adultos na condução dos casos pediátricos, o que pode não ser adequado devido às diferenças inerentes às diversas faixas etárias. A cirrose hepática é a principal causa de VEs em adultos. Em crianças, a trombose de veia porta (TVPo) e a fibrose hepática congênita (FHC) são responsáveis por parcela considerável dos

casos de hipertensão porta. A limitação do conhecimento acerca da triagem endoscópica e a ausência de estudos sobre indicadores de VEs em crianças motivaram a realização deste trabalho. O objetivo deste estudo é determinar os fatores preditivos clínicos e laboratoriais que possam sugerir a presença de VEs em crianças e adolescentes, com a finalidade de aprimorar a indicação da EDA nesta faixa etária.

Pacientes e métodos

Trata-se de estudo transversal de todas as crianças e adolescentes com síndrome de hipertensão porta admitidos no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, entre janeiro de 1998 e dezembro de 2005. A síndrome de hipertensão porta foi definida após o diagnóstico de afecções, como a cirrose hepática, a fibrose hepática congênita (FHC) e a trombose de veia porta (TVPo), cuja história natural cursa com hipertensão porta. Todos os pacientes sem história clínica anterior de HDA foram incluídos no estudo, independentemente da causa da hipertensão porta e do grau de disfunção hepática. Os pacientes com história clínica de HDA, uso de beta-bloqueadores ou de outras drogas vasoativas foram excluídos do estudo. Todos os pacientes com diagnóstico de síndrome de hipertensão porta são submetidos, de rotina, à EDA para pesquisa de VEs.

O diagnóstico de cirrose ou de FHC foi confirmado no exame histopatológico, após avaliação clínica, bioquímica e ultra-sonográfica. O

diagnóstico de TVPo foi baseado na suspeita clínica e confirmado por meio da ultra-sonografia abdominal.

Em oito anos de seguimento, 111 pacientes com síndrome de hipertensão porta, causada por cirrose, TVPo ou FHC, sem história anterior de HDA, foram admitidos no Serviço. A maioria dos pacientes era do gênero masculino (52,3%). A idade dos pacientes à admissão variou de um mês a 17 anos, com mediana de 3,7 anos. A mediana da idade na primeira EDA foi de 6 anos, variando de 0,7 a 17,6 anos.

As causas da hipertensão porta nos 111 pacientes estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Causas da hipertensão porta em 111 pacientes

Causa	n	%
Cirrose hepática	85	76,6
Atresia biliar	29	26,2
Hepatite auto-imune	18	16,2
Cirrose criptogenética	16	14,4
Deficiência de alfa1-antitripsina	8	7,2
Cisto de colédoco	5	4,5
Outras causas de cirrose	9	8,1
Fibrose hepática congênita	14	12,6
Trombose de veia porta	12	10,8
Total	111	100%

O exame endoscópico foi realizado no Serviço de Endoscopia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, por quatro endoscopistas pediátricos. Foi utilizada a classificação da *Japanese Research Society for Portal Hypertension* (10) que tem como parâmetros, o calibre e forma das VEs. As varizes esofágicas são classificadas 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, semelhantes a contas de rosário, que ocupam mais que um terço do lúmen do esôfago.

O tamanho, a localização das VEs, as manchas vermelhas superpostas, as varizes gástricas e a gastropatia da hipertensão porta foram pesquisados, conforme protocolo, em cada exame endoscópico. As varizes gástricas foram classificadas de acordo com Sarin et al. (11): varizes gástricas isoladas ou varizes esofagogástricas.

Os achados endoscópicos dos 111 pacientes estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Achados endoscópicos relacionados à hipertensão porta nos 111 pacientes

Achado	N	%
Varizes esofágicas (VEs)	67	60,3
Pequeno calibre	35	31,5
Médio calibre	15	13,5
Grosso calibre	17	15,3
Presença de vergões ou manchas vermelho-cereja	17	15,3
Varizes gástricas (VG)		
VG associada a VEs	19	17,1
VG isolada	0	-
Gastropatia da hipertensão porta	28	25,2
Leve	24	21,6
Moderada	4	3,6
Exame endoscópico normal (ausência de VEs, VG e gastropatia)	38	34,2

Todos os pacientes com TVPo apresentavam VEs na primeira EDA. A prevalência de VEs no primeiro exame endoscópico foi de 78,6% entre os pacientes com FHC e 52% nos cirróticos. Nesse último grupo a prevalência variou de acordo com a causa da cirrose: 68,8% nos pacientes com cirrose criptogenética e 65,5% nos pacientes com atresia biliar. A prevalência foi menor nos pacientes com hepatite auto-imune (22,2%) e naqueles com deficiência de alfa 1-antitripsina (12,5%).

Os prováveis fatores de risco pesquisados foram gênero, idade, doença de base, classificação de Child-Pugh (12) para os cirróticos, presença de ascite, encefalopatia e esplenomegalia. A doença de base foi classificada em causas

extra-hepáticas de hipertensão porta (TVPo), pré-sinusoidal (FHC) e cirrose. As variáveis laboratoriais, como contagem de plaquetas, determinação da atividade de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), dosagem sérica de albumina, bilirrubina total e tempo e atividade de protrombina (TAP) foram obtidas até dois meses antes da EDA. O encontro de baço palpável ao exame clínico, independente do tamanho, foi considerado esplenomegalia.

Os cálculos de média, mediana, desvio padrão, intervalos e percentagens, foram utilizados para caracterizar o grupo estudado. As associações entre as variáveis categóricas e a presença de varizes foram medidas através do χ^2 ou do teste exato de Fisher, quando necessário. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste de ANOVA ou Kruskal-Wallis, utilizando-se o software EPI INFO 6.0 (13). Todas as variáveis com valor de $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada. A análise de regressão logística foi realizada para identificar as variáveis independentes associadas com a presença de varizes, através do programa MULTLR. Para esse propósito, as variáveis contínuas foram transformadas em categóricas com base no melhor valor do χ^2 que discriminasse os pacientes com e sem VEs. As diferenças foram consideradas com significância estatística se o valor de p fosse menor que 0,05. As variáveis do modelo final foram testadas para a presença de interação, desde que houvesse embasamento clínico.

Após a análise multivariada, foram calculados os índices de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e

acurácia das variáveis preditivas de VEs identificadas entre os pacientes cirróticos, tendo como teste de referência a EDA.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Resultados

A análise preditiva da presença de VEs foi realizada, inicialmente com todos os 111 pacientes com síndrome de hipertensão porta, cirróticos ou de causas pré-hepáticas ou pré-sinusoidais (TVPo ou FHC). A Tabela 3 mostra a análise univariada dos fatores de risco estudados que obtiveram significância estatística. Os fatores gênero ($p=0,85$), determinação da atividade da AST ($p=0,27$) e da ALT ($p=0,22$), dosagem sérica de albumina ($p=0,28$) e bilirrubina total ($p=0,25$), presença de ascite ($p=0,23$) e encefalopatia ($p=0,28$) e idade na primeira consulta ($p=0,50$) e na época da EDA ($p=0,93$) não foram significativos.

Tabela 3 – Análise univariada dos fatores preditivos de varizes esofágicas em 111 pacientes com síndrome de hipertensão porta

Variável	Presença de varizes	Ausência de varizes	Valor de p
Fibrose hepática congênita e trombose de veia porta	23 (88,5%)	3 (11,5%)	0,002
Cirrose	44 (51,8%)	41 (48,2%)	
Esplenomegalia presente	65 (66,3%)	33 (33,7%)	0,001
Esplenomegalia ausente	2 (15,4%)	11 (84,6%)	
Plaquetas*	121.500	209.000	0,019
	(39-456X10³)	(48-584X10³)	
Plaquetas <130.000	37 (33,3%)	12 (10,8%)	0,007
Plaquetas ≥130.000	30 (48,4%)	32 (51,6%)	
Atividade de protrombina**	79 ± 21	88 ± 18	0,030
Atividade de protrombina <70%	21 (75%)	7 (25%)	0,070
Atividade de protrombina ≥70%	46 (55,4%)	37 (44,6%)	

* Medianas, (amplitude) **Média ± desvio padrão

Os fatores que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada foram submetidos à análise multivariada. A Tabela 4 relaciona os resultados do modelo final da análise multivariada.

Tabela 4 – Fatores preditivos de varizes esofágicas em 111 pacientes com síndrome de hipertensão porta

Variável	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	Valor de p
Fibrose hepática congênita e trombose de veia porta	6,15	1,60-23,64	0,008
Esplenomegalia	7,68	1,50-39,16	0,014
Plaquetas <130.000	2,50	1,10-6,10	0,043

Foi testada a interação entre as variáveis, mas não houve significância estatística.

Foi feita a mesma análise apenas com os 85 cirróticos. A Tabela 5 mostra a análise univariada dos fatores de risco estudados que obtiveram significância estatística. Os fatores gênero ($p=0,93$), determinação da atividade da AST ($p=0,48$) e da ALT ($p=0,84$), presença de encefalopatia ($p=0,24$) e idade na primeira consulta ($p=0,91$) e na época da EDA ($p=0,69$) não foram significativos.

Tabela 5 – Análise univariada dos fatores preditivos de varizes esofágicas em 85 cirróticos

Variável	Presença de varizes	Ausência de varizes	Valor de p
Escore de Child-Pugh			
Contínuo*	7 (5-9)	5 (5-13)	0,001
Child-Pugh A	20 (40%)	30 (60%)	0,017
Child-Pugh B ou C	24 (68,6%)	11 (31,4%)	
Esplenomegalia presente	43 (58,9%)	30 (41,1%)	0,003
Esplenomegalia ausente	1 (8,3%)	11 (91,7%)	
Plaquetas <120.000	22 (68,8%)	10 (31,3%)	0,027
Plaquetas ≥120.000	22 (41,5%)	31 (58,5%)	
Albumina <3,5 g/dl	21 (75%)	7 (25%)	0,005
Albumina ≥3,5 g/dl	23 (40,4%)	34 (59,6%)	
Bilirrubina total <1,2mg/dl	34 (66,7%)	17 (33,3%)	0,002
Bilirrubina total ≥1,2mg/dl	10 (29,4%)	24 (70,6%)	
Atividade de protrombina**	78 ± 23	87 ± 19	0,030
Atividade de protrombina <60%	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0,057
Atividade de protrombina ≥60%	33 (46,5%)	38 (53,5%)	
Ascite presente	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0,057
Ascite ausente	33 (46,5%)	38 (53,5%)	

* Medianas, (amplitude) **Média ± desvio padrão

Os resultados da análise multivariada estão apresentados na Tabela 6. A esplenomegalia e hipoalbuminemia (<3,5g/dl) foram identificados como indicadores independentes de VEs em crianças e adolescentes cirróticos.

Tabela 6 – Fatores preditivos da presença de varizes esofágicas em 85 pacientes cirróticos

Variável	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	Valor de p
Esplenomegalia	14,62	1,70-125,31	0,014
Albumina <3,5 g/dl	4,17	1,43-12,18	0,009

Foram calculados, então, os respectivos índices de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia dos fatores preditivos de VEs identificados entre os 85 pacientes cirróticos (Tabela 7). A esplenomegalia foi a única variável com alta sensibilidade para o diagnóstico de VEs.

Tabela 7 – Validação das variáveis preditivas como teste de triagem de varizes esofágicas nos 85 pacientes com cirrose hepática

Variável	sensibilidade % (IC95%)	especificidade % (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)	Acurácia % (IC%)
Esplenomegalia	97,7 (86-99,9)	26,8 (14,8-43)	58,9 (46,8-70)	91,7 (59,8-99,6)	63,5 (52,3-73,5)
Albumina <3,5 g/dl	47,7 (32,7-63)	82,9 (67,4-92)	75 (54,8-88,6)	59,6 (45,8-72,2)	64,7 (53,5-74,5)
Pelo menos uma das duas variáveis	97,7 (86-99,9)	22 (11,1-38)	57,3 (45-68,5)	90 (54,1-99,5)	61,2 (49,9-71,4)

Foi realizada, ainda, análise univariada e multivariada dos possíveis fatores preditivos de VEs de médio e grosso calibres. No entanto, não foi identificado nenhum fator com significância estatística.

Discussão

O desenvolvimento de VEs é uma das principais complicações da hipertensão porta. Cerca de dois terços das crianças cirróticas apresentam VEs (14,15). Essa prevalência pode atingir até 90% das crianças com TVPo (16,17). Neste estudo, 60% das 111 crianças com síndrome de hipertensão porta, sem história clínica de HDA, apresentavam VEs na primeira EDA, sendo 28,8%, de médio ou grosso calibres, ou seja, com maior risco de sangramento. A prevalência de VEs alcançou 100% nos casos de TVPo e 78,6% naqueles com FHC. Esses resultados corroboram a importância da pesquisa e da graduação do tamanho de VEs nesses pacientes.

Entre o total de 111 pacientes, foram preditivos da presença de VEs, a presença de esplenomegalia, a contagem de plaquetas abaixo de $130.000 /\text{mm}^3$ e as causas pré-hepáticas e pré-sinusoidais de hipertensão porta. Os dois primeiros fatores também foram identificados em vários estudos em adultos (4,5,6,7). Embora não existissem trabalhos nessa faixa etária, Molleston (8) recomendou, em 2003, que as crianças com hipertensão porta, sobretudo aquelas com esplenomegalia e plaquetopenia, devem ser monitoradas com cuidado devido ao alto risco de sangramento. Este é o primeiro trabalho na faixa pediátrica a comprovar a associação positiva desses fatores com a presença de VEs.

Foi comprovado, neste estudo, que os pacientes com FHC e TVPo apresentam chance maior de VEs (OR=6,15) do que os cirróticos. Esse resultado confirma o que antes era apenas sugerido da experiência do serviço e de relatos

isolados de casos (8,9). Com isso, é recomendável que, uma vez diagnosticadas essas afecções, todos os pacientes sejam submetidos à EDA.

Quando apenas os 85 cirróticos foram avaliados, a esplenomegalia permaneceu como preditor significativo de VEs. A chance dos cirróticos com esplenomegalia apresentarem VEs é 14,62 vezes maior. Embora reconhecida como sinal importante de cirrose e hipertensão porta, nenhum estudo na faixa etária pediátrica havia quantificado a relação da esplenomegalia com a presença de VEs. A hipoalbuminemia também se mostrou significativa, como em adultos (4,18), evidenciando que, com a piora da função hepática, há aumento da hipertensão porta e maior risco de desenvolvimento de varizes (OR=4,17).

A plaquetopenia, embora significativa na análise univariada, não se sustentou na análise multivariada dos cirróticos. Estudos em adultos têm demonstrado que a diminuição da contagem de plaquetas ocorre, em alguns cirróticos, independente da hipertensão porta, sendo resultado de outros fatores além do hiperesplenismo, como os fenômenos de auto-imunidade, o efeito mielotóxico do álcool ou vírus e a redução na síntese de trombopoietina, devido à disfunção hepática progressiva (19, 20, 21). A contagem de plaquetas perde seu poder discriminatório devido à sua multicausalidade. Por outro lado, nos pacientes com TVPo ou FHC, a plaquetopenia é um evento diretamente ligado a hipertensão porta, assim como o desenvolvimento de varizes, sem a interferência de outros fatores na sua patogênese (21).

A prevalência de VEs foi maior entre os cirróticos com escore de Child-Pugh B ou C (68,6%) em relação àqueles com Child-Pugh A (40%). No entanto, esta variável não permaneceu significativa na análise multivariada, como em estudos com pacientes adultos (22, 23). O mesmo ocorreu com as variáveis bilirrubina total e atividade de protrombina (7, 22, 23). Isto pode ser explicado pelo fato de que todos esses fatores e o escore de Child-Pugh avaliam, pelo menos, parcialmente, a função hepática. Assim, quando duas variáveis estão fortemente associadas, ou seja, contribuindo com as mesmas informações, uma ou ambas podem perder a significância no modelo em estudo.

Neste estudo, apenas parâmetros simples, facilmente disponíveis e reprodutíveis foram considerados, como seria um indicador ideal na prática clínica. O principal achado, a esplenomegalia como preditor de VEs nos cirróticos, reforça a importância do exame clínico na condução e seguimento dos pacientes. No entanto, não se pode excluir a possibilidade de que há outros fatores associados com as VEs, que não foram pesquisados, como, por exemplo, o exame ultrassonográfico.

Houve o enfoque na presença de varizes e não no calibre, porque a simples presença de varizes implica em mudança de conduta, o que inclui maior vigilância, exames repetidos em menor intervalo de tempo, ou início de profilaxia para HDA. A preocupação apenas com os pacientes com varizes de grosso calibre pode excluir do aconselhamento médico uma parcela significativa de crianças e adolescentes com hipertensão porta. Além disso, a profilaxia primária foi estendida aos adultos com VEs de médio calibre (24).

Neste trabalho, a esplenomegalia foi o único fator com sensibilidade (97,7%) e VPN (91,7%) adequados para um teste de triagem de VEs entre os cirróticos. A combinação de esplenomegalia com hipoalbuminemia não contribuiu para melhora dos índices de sensibilidade e VPN. A acurácia foi baixa, devido à baixa especificidade. No entanto, utilizando-se a esplenomegalia como indicador, o exame endoscópico poderia ser evitado em 26,8% dos pacientes que não apresentavam VEs, o que é significativo em se tratando de um exame invasivo, especialmente em crianças.

Concluindo, a triagem endoscópica deve ser realizada em todos os pacientes com TVPo e FHC devido à alta prevalência de VEs nessas duas entidades. Entre os cirróticos, a indicação de EDA deve estar condicionada à evidência clínica de esplenomegalia. A ausência de esplenomegalia identifica um grupo de cirróticos, com baixa prevalência de VEs, nos quais a EDA pode ser adiada.

Novos estudos são necessários para validar os resultados apresentados neste trabalho. Outros indicadores, como o exame ultra-sonográfico (25) e marcadores bioquímicos de fibrose hepática (26), também devem ser pesquisados. No entanto, deve-se ressaltar que este é o primeiro trabalho realizado na faixa etária pediátrica, com número significativo de pacientes. Estudos sobre seguimento endoscópico, com a tentativa de otimizar o intervalo entre os exames endoscópicos, também são necessários.

Referências

1. D'Amico G, Pagliaro L, Bosh J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-54.
2. Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definition, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33:846-52.
3. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology* 2002;122:1620-30.
4. Garcia-Tsao G, Escorsell A, Zakko M, Patch D, Matloff D, Grace N, et al. Predicting the presence of significant portal hypertension and esophageal varices in compensated cirrhotic patients. *Hepatology* 1997; 26: 360.
5. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33:333-8.
6. Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without history of variceal hemorrhage. *Arch Int Med* 2001; 161:2564-70.
7. Madhotra R, Mulkahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:81-5.

8. Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:538-45.
9. Pinto RB, Vieira SMG, Silveira TR. Hipertensão porta. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e hepatologia em pediatria – Diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro. MEDSI 2003:683-707.
10. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on oesophageal varices. *Jpn J Surg* 1980;10:84-7.
11. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Misra A, Murthy NS. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;102:1343-9.
12. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9.
13. Dean AG, Dean JA, Coloumbier D. *Epi Info, Version 6: a word processing, databases and statistic program for epidemiology on microcomputers*. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A., 1994.
14. Sokal EM, VanHoorebeeck N, VanObbergh L, [Otte JB](#), [Buts JP](#). Upper gastrointestinal tract bleeding in cirrhotic children candidates for liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 326-8.

15. Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24:438-42.
16. Gürakan F, Eren M, Koçak N, Yuce A, Ozen H, Temizel IN, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children: etiology and long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:368-72.
17. Janssen HLA, Wijnhoud A, Haagsma EB, Uum SHM, Nieuwkerk CMJ, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001; 49:720-4.
18. Bressler B, Pinto R, El-Ashry D, Heathcote EJ. Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection? *Gut* 2005;54:407-10.
19. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, et al. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44:754-8.
20. Dittrich S, Mattos AA, Cheinquer H, Araújo FB. Correlação entre a contagem de plaquetas no sangue e o gradientes de pressão venosa hepática em pacientes cirróticos. *Arq Gastroenterol* 2005;42:35-40.

21. Shneider BL. Portal hypertension. In: Suchy FJ, Sokal RJ, Balistreri WF eds. Liver disease in children. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:130-51.
22. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox M, et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3285-91.
23. Ng FH, Wong SY, Loo CK, Lam K-M, Lai C-W, Cheng C-S. Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:785-90.
24. Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.
25. Li F-H, Hao J-H, Xia J-G, Li H-L, Fang H. Hemodynamic analysis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis using color Doppler ultrasound. *World J Gastroenterol* 2005; 11:4560-5.
26. Thabut D, Trabut J-B, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous M, et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver International* 2006; 26:271-8.

4. COMENTÁRIOS FINAIS

A maioria dos dados sobre a história natural das varizes esofágicas decorrentes de hipertensão porta é proveniente de estudos em adultos. A literatura na faixa etária pediátrica é ainda muito escassa, fazendo com que haja assimilação dos dados e recomendações para adultos na condução dos casos pediátricos.

A identificação das varizes esofágicas é fundamental no seguimento dos pacientes com hipertensão porta. A prevenção do sangramento é meta indispensável para a redução da morbimortalidade. A profilaxia primária está indicada nos adultos com varizes de médio e grosso calibres.

Este trabalho demonstrou a alta prevalência de varizes esofágicas nas crianças e adolescentes com hipertensão porta (60%), antes do primeiro episódio de hemorragia digestiva alta, especialmente entre os portadores de fibrose hepática congênita e trombose de veia porta (78,6 e 100%, respectivamente). Esses dados corroboram a recomendação da pesquisa de varizes esofágicas em todos os pacientes com essas duas afecções nessa faixa etária. Entre os cirróticos, a EDA está indicada após o aparecimento da esplenomegalia.

Estudos prospectivos devem ser conduzidos na tentativa de confirmar a validade dessas recomendações e melhorar os indicadores de varizes esofágicas. Dados sobre custos também devem ser incluídos.

Ampliar os estudos e as linhas de pesquisa sobre a hipertensão porta na faixa etária pediátrica é também urgente. Este estudo deve ser o marco inicial de pesquisa nesta área no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

5. ANEXOS

ANEXO A – PROTOCOLO DE PESQUISA - HIPERTENSÃO PORTA n° _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Registro SAME: _____ Sexo: _____ (1-Masc 2- Fem)

Data de nascimento: ____/____/____ Data da 1ª consulta: ____/____/____

Diagnóstico: _____ HP: () 1- cirrose/ 2-TVPo/ 3- FHC

Data da 1ª EDA: ____/____/____

Classificação de Child-Pugh: _____

Complicações: () esplenomegalia () plaquetopenia () ascite () encefalopatia

() outros _____

Ultra-sonografia / Bioquímica

Data		
Trombose de veia porta	Sim () Não ()	
Achados		
AST	ALT	
GGT	Fosfatase alcalina	
PTTa	Plaquetas	
TAP	Bilirrubinas (total/direta)	
Albumina		

PROFILAXIA PRIMÁRIA () 1- Sim protocolo especial / 2-não

PRIMEIRO EPISÓDIO DE HDA

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

Data EDA	1ª			
Indicação (1)pesquisa de varizes (2)seguimento HN (3) urgência (4)profilaxia 1ª (5)profilaxia 2ª				

<p>Varizes esôfago (VE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausente (0) • Pequena (1) • Média (2) • Grosso (3) 				
<p>Sinais avermelhados (VE)</p> <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</p> <p>(0)Ausente (1)Leve (2)Moderada</p>				
Varizes de duodeno (1)Sim (2)não				
Outras alterações				
<p>Profilaxia 1ª? (1)sim (2) não</p> <p>Qual?</p>				
<p>Profilaxia 2ª? (1)sim (2) não</p> <p>Qual?</p>				
Mudança de conduta c/ EDA?				
HDA entre o intervalo das EDAs				
Uso de outros medicamentos?				
<p>Exame realizado na urgência HDA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Localização do sítio da HDA 				

**ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO - PROTOCOLO DE PESQUISA
HISTÓRIA NATURAL DE VARIZES ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM HIPERTENSÃO PORTA**

O (a) paciente _____ tem _____ . Essa condição provoca o aparecimento de varizes (veias dilatadas) no esôfago, que podem sangrar (hemorragia digestiva), com aparecimento de vômitos com sangue (hematêmese) ou fezes fétidas e pretas (melena). Esse quadro pode ser muito grave, com a necessidade de internação, transfusão de componentes do sangue e endoscopia de urgência. Alguns pacientes têm maior chance de sangramento, como aqueles que apresentam grandes varizes.

Esse estudo tem como objetivo descrever o aparecimento e o comportamento das varizes do esôfago e os fatores de risco associados à sua presença. O (a) paciente _____ tem _____ e deverá realizar consultas periódicas, exames de sangue, ultra-som do fígado e endoscopia, independentemente deste estudo, de acordo com a rotina já existente neste ambulatório, não havendo risco adicional para o paciente. Este estudo vai apenas descrever os resultados destes exames e do acompanhamento dos pacientes. Como existem poucos estudos em crianças e adolescentes, sua participação pode contribuir para aumentar os conhecimentos médicos nessa área.

Todos os dados a respeito da participação da criança serão mantidos em segredo, sendo somente informados aos pacientes, pais e responsáveis e à equipe médica que presta assistência ao paciente.

É importante deixar claro que a participação do paciente não é obrigatória. Caso haja recusa na participação desse estudo, o paciente continuará recebendo os mesmos cuidados que normalmente lhe são fornecidos, sem nenhum prejuízo.

Após esses esclarecimentos, estou ciente sobre o estudo e, portanto, em condições de autorizar a participação de _____ na pesquisa denominada “História natural de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com hipertensão porta”.

() paciente ()pai, mãe ou responsável

Pesquisador responsável

Belo Horizonte, ____/____/____

Em caso de dúvida, estaremos a disposição para maiores esclarecimentos.
Eleonora Druve Fagundes – tel 9959-5982

ANEXO C – Classificação de Child-Pugh

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

Child-Pugh A: 5-6

Child-Pugh B: 7-9

Child-Pugh C: 10-15

ANEXO D – TABELA DOS 111 PACIENTES COM SÍNDROME DE HIPERTENSÃO PORTA

Nº	Iniciais	Nº SAME	Gênero ^ε	Data nascimento	Diagnóstico*	Varizes Esofágicas	Esplenomegalia	Albumina <3,5g/dl	Plaquetas
1	CBSS	713316	M	17/09/1987	Cirroze criptogênica	Ausente	Sim	Não	168.000
2	CEAS	751892	M	15/04/1988	Colangite esclerosante	Pequeno calibre	Sim	Não	59.600
3	DCP	642176	F	31/01/2000	Def α1-antitripsina	Ausente	Sim	Não	255.000
4	FCM	694444	M	08/08/1986	HAI	Médio calibre	Sim	Não	56.000
5	GPRS	789805	M	27/07/1998	Def α1-antitripsina	Ausente	Sim	Sim	78.000
6	GAA	658906	M	21/04/1995	FHC	Ausente	Sim	Não	50.000
7	GWSSA	405142	M	05/10/1992	FHC	Médio calibre	Sim	Não	168.000
8	IVFS	678443	F	25/08/2001	Atresia biliar	Grosso calibre	Sim	Não	158.000
9	FRS	723950	F	12/03/1996	Cisto de colédoco	Grosso calibre	Não	Não	142.000
10	ASD	686801	M	25/02/1991	HAI	Ausente	Não	Sim	216.000
11	AJSP	722949	M	31/10/1989	D Wilson	Médio calibre	Sim	Sim	118.000
12	AAS	640118	F	11/12/1998	Alagille	Ausente	Sim	Não	209.000
13	BPB	743261	F	07/03/2001	Cirroze criptogênica	Médio calibre	Sim	Não	379.000
14	CHCS	622498	M	04/09/1990	HAI	Ausente	Não	Não	227.000
15	CGM	497379	M	14/04/1987	FHC	Grosso calibre	Sim	Não	46.000
16	DGAT	385234	M	29/01/1992	Atresia biliar	Ausente	Sim	Não	82.000
17	ECR	698483	F	29/09/2000	Cirroze criptogênica	Ausente	Sim	Não	372.000
18	FESN	694904	M	23/03/2002	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Sim	257.000
19	GERP	705566	M	25/11/1986	HAI	Ausente	Sim	Não	103.000
20	GGT	696275	F	01/04/2002	Atresia biliar	Ausente	Sim	Não	322.000
21	IJET	532071	M	10/10/1995	FHC	Ausente	Sim	Sim	250.000
22	JAOF	543522	F	01/07/1997	Atresia biliar	Ausente	Não	Sim	102.000
23	JOF	314434	F	24/04/1989	FHC	Pequeno calibre	Sim	Não	114.000
24	JBAV	693374	M	10/11/1989	TVPo	Médio calibre	Sim	Não	47.000
25	JMSG	705861	M	03/01/2001	Cirroze criptogênica	Ausente	Sim	Não	293.000
26	JGM	422309	F	20/06/1986	HAI	Ausente	Sim	Não	300.000

^ε F: feminino M: masculino

* FHC: fibrose hepática congênita HAI: hepatite auto-imune TVPo: trombose de veia porta

Nº	Iniciais	Nº SAME	Gênero	Data nascimento	Diagnóstico	Varizes Esofágicas	Esplenomegalia	Albumina <3,5g/dl	Plaquetas
27	KSA	498338	F	04/11/1990	FHC	Pequeno calibre	Não	Não	208.000
28	LVSD	667776	F	04/07/1997	FHC	Pequeno calibre	Sim	Não	80.900
29	LSOP	576718	M	01/10/1993	FHC	Pequeno calibre	Sim	Não	272.000
30	MHA	441784	M	06/11/1993	Atresia biliar	Ausente	Sim	Sim	59.000
31	MCFR	675184	F	31/03/1999	Atresia biliar	Médio calibre	Sim	Não	114.000
32	MAS	388155	F	04/08/1985	Cirrose criptogênica	Médio calibre	Sim	Não	74.000
33	PGCA	744234	M	14/05/2002	TVPo	Pequeno calibre	Sim	Não	90.000
34	RSMS	678391	F	06/08/1991	HAI	Grosso calibre	Sim	Sim	80.000
35	RROH	552835	M	30/10/1997	Cisto de colédoco	Ausente	Sim	Não	206.000
36	RCF	671406	F	17/11/1989	HAI	Ausente	Sim	Não	48.000
37	TZO	738760	F	11/04/2001	Cirrose criptogênica	Pequeno calibre	Sim	Não	74.300
38	TCO	440653	F	03/01/1994	FHC	Médio calibre	Sim	Não	101.000
39	WCP	702887	M	10/03/2000	Cirrose criptogênica	Pequeno calibre	Sim	Não	124.000
40	VLR	382096	F	09/11/1991	FHC	Pequeno calibre	Sim	Não	194.000
41	ABA	746738	F	20/05/1991	HAI	Ausente	Não	Não	147.000
42	ACAS	674838	F	02/05/2001	Atresia biliar	Grosso calibre	Sim	Não	118.000
43	AGF	539636	F	28/04/1988	HAI	Ausente	Sim	Não	65.100
44	CVAS	748309	F	03/06/2001	Cisto de colédoco	Pequeno calibre	Sim	Sim	366.000
45	DSSL	593514	F	15/04/1998	Cirrose criptogênica	Pequeno calibre	Sim	Não	456.000
46	DDP	406290	M	15/11/1991	TVPo	Pequeno calibre	Sim	Não	84.000
47	GNCD	470774	F	18/02/1995	HAI	Ausente	Não	Não	342.000
48	GASR	772027	F	24/04/2003	Def α 1-antitripsina	Ausente	Sim	Não	215.000
49	GMMF	697222	M	21/06/2000	TVPo	Pequeno calibre	Sim	Não	118.000
50	IMM	329171	M	11/06/1987	Cirrose criptogênica	Ausente	Não	Não	129.000
51	JLR	626282	F	25/10/1992	TVPo	Pequeno calibre	Sim	Não	78.000
52	JARD	674348	M	10/08/2001	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Não	109.000
53	JJSN	604243	M	16/11/1994	FHC	Ausente	Sim	Não	135.000
54	JMMR	711221	M	19/08/1999	TVPo	Pequeno calibre	Sim	Não	121.000
55	JFS	575714	F	23/11/1995	FHC	Pequeno calibre	Sim	Não	164.000
56	JSO	758584	F	06/07/2003	Ductopenia com cirrose	Ausente	Sim	Não	584.000
57	KTFS	732336	F	24/12/2002	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Sim	375.000

Nº	Iniciais	Nº SAME	Gênero	Data nascimento	Diagnóstico	Varizes Esofágicas	Esplenomegalia	Albumina <3,5g/dl	Plaquetas
58	LVSR	718521	M	05/10/1995	TVPo	Médio calibre	Sim	Não	42.000
59	PHSGP	649481	M	04/03/1994	TVPo	Médio calibre	Sim	Não	138.000
60	RPV	708559	F	09/12/1988	HAI	Ausente	Não	Não	181.000
61	SJS	576742	F	08/09/1986	HAI	Ausente	Não	Não	233.000
62	TCTD	732367	M	06/06/2000	TVPo	Grosso calibre	Sim	Não	190.000
63	AAV	669864	F	13/11/1989	Cirrose criptogênica	Grosso calibre	Sim	Não	171.000
64	WMP	627767	F	26/04/1985	Cirrose criptogênica	Grosso calibre	Sim	Sim	54.000
65	AVSC	690986	F	11/03/2002	Atresia biliar	Ausente	Sim	Não	195.000
66	CAML	517720	F	02/05/1989	HAI	Ausente	Não	Não	350.000
67	IAC	682215	M	07/11/2001	Atresia biliar	Médio calibre	Sim	Não	314.000
68	ISR	642820	M	03/08/2000	Def α 1-antitripsina	Ausente	Sim	Não	402.000
69	JWFS	604006	M	21/06/1997	S Berardinelli	Ausente	Sim	Não	93.000
70	KLF	704327	F	31/10/1991	HAI	Ausente	Não	Não	321.000
71	MAR	786877	M	07/11/1990	D Wilson	Ausente	Sim	Sim	72.800
72	MMP	635101	F	09/02/1984	HAI	Pequeno calibre	Sim	Sim	39.000
73	UAGF	588737	M	28/09/1995	Alagille	Pequeno calibre	Sim	Não	184.000
74	AFJS	725272	M	19/03/2003	Atresia biliar	Grosso calibre	Sim	Não	234.000
75	ACFV	730775	F	18/03/2003	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Sim	230.000
76	CAMS	607216	F	08/07/1999	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Sim	165.000
77	DBGF	783872	M	03/09/1988	Colangite esclerosante	Pequeno calibre	Sim	Sim	87.000
78	EGV	748306	F	19/02/2003	Atresia biliar	Ausente	Sim	Não	321.000
79	FFO	617393	F	25/02/1999	Cirrose criptogênica	Grosso calibre	Sim	Não	255.000
80	JCSM	656059	M	04/09/1996	Def α 1-antitripsina	Ausente	Sim	Sim	142.000
81	IMRA	634655	F	03/03/1998	HAI	Ausente	Sim	Não	160.000
82	IPF	627087	F	09/08/1999	Atresia biliar	Ausente	Sim	Não	316.000
83	JJM	404040	F	29/06/1992	Cisto de colédoco	Pequeno calibre	Sim	Sim	93.300
84	JCS	418262	F	05/11/1992	Cisto de colédoco	Médio calibre	Sim	Não	119.000
85	JVLB	790702	M	10/09/2004	Atresia biliar	Ausente	Sim	Sim	209.000
86	JM	624180	M	07/05/1987	Cirrose criptogênica	Pequeno calibre	Sim	Não	106.000
87	LPM	625938	M	12/10/1998	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Sim	182.000
88	MEPX	637173	F	29/04/2000	Def α 1-antitripsina	Ausente	Sim	Sim	137.000

Nº	Iniciais	Nº SAME	Gênero	Data nascimento	Diagnóstico	Varizes Esofágicas	Esplenomegalia	Albumina <3,5g/dl	Plaquetas
89	MFS	587665	M	29/12/1998	Atresia biliar	Médio calibre	Sim	Não	107.000
90	NMS	617708	F	24/10/1999	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Sim	102.000
91	PHMP	789874	M	05/01/2002	Def α 1-antitripsina	Ausente	Não	Não	401.000
92	RNLS	730042	F	20/05/1994	Atresia biliar	Ausente	Sim	Não	146.000
93	BGS	466966	M	21/06/1994	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Sim	48.000
94	EFS	570768	M	13/10/1992	S Budd-Chiari	Médio calibre	Sim	Não	108.000
95	LAG	686166	M	17/12/1994	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Não	107.000
96	MEAS	778379	F	23/08/2004	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Sim	169.000
97	MHCB	799849	M	08/06/1999	HAI	Ausente	Sim	Não	331.000
98	RAV	669863	M	18/03/1987	Cirrose criptogênica	Grosso calibre	Sim	Não	207.000
99	RTS	711942	M	30/12/1985	Cirrose criptogênica	Grosso calibre	Sim	Sim	110.000
100	WGO	635588	M	08/06/2000	Atresia biliar	Grosso calibre	Sim	Sim	289.000
101	PHMC	581852	M	28/02/1998	FHC	Pequeno calibre	Sim	Não	52.000
102	RMC	795037	M	08/07/2004	FHC	Pequeno calibre	Sim	Não	225.000
103	SGR	740123	F	25/02/2003	Atresia biliar	Grosso calibre	Sim	Sim	64.600
104	DMS	790548	M	26/05/2004	Atresia biliar	Pequeno calibre	Sim	Sim	98.000
105	GAM	624225	M	22/05/1999	Def α 1-antitripsina	Ausente	Sim	Não	323.000
106	HFFO	672090	M	12/04/2000	Cirrose criptogênica	Ausente	Sim	Não	288.000
107	MHA	810076	M	29/03/1994	HAI	Pequeno calibre	Sim	Não	194.000
108	DOC	631070	F	10/04/2000	Atresia biliar	Grosso calibre	Sim	Sim	245.000
109	EPT	548094	M	20/11/1988	TVPo	Grosso calibre	Sim	Não	69.000
110	EFAS	339970	M	14/03/1990	TVPo	Grosso calibre	Sim	Sim	141.000
111	MSZ	586347	F	06/12/1995	TVPo	Médio calibre	Sim	Não	44.000

ANEXO E - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG