

ROBERTA VACARI DE ALCANTARA

**INDICADORES LABORATORIAIS E
ULTRASSONOGRAFICOS PREDITIVOS DE VARIZES
ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
HEPATOPATIA CRÔNICA E OBSTRUÇÃO
EXTRA-HEPÁTICA DA VEIA PORTA.**

CAMPINAS

2012



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**INDICADORES LABORATORIAIS E
ULTRASSONOGRAFICOS PREDITIVOS DE VARIZES
ESOFÁGICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
HEPATOPATIA CRÔNICA E OBSTRUÇÃO
EXTRA-HEPÁTICA DA VEIA PORTA.**

ROBERTA VACARI DE ALCANTARA

*Tese de Doutorado apresentada a Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas - UNICAMP para obtenção de título de Doutor em
Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em
Pediatria, sob a orientação do Prof. Dr. Gabriel Hessel.*

CAMPINAS, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

AL16i Alcantara, Roberta Vacari de, 1977 -
Indicadores laboratoriais e ultrassonográficos
preditivos de varizes esofágicas em crianças e
adolescentes com hepatopatia crônica e obstrução extra-
hepática da veia porta / Roberta Vacari de Alcantara. --
Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Gabriel Hessel.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipertensão portal. 2. Esplenomegalia. 3.
Plaquetas. 4. Vesícula biliar. 5. Cirrose hepática. I.
Hessel, Gabriel. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Laboratory and ultrasonographic predictors of esophageal varices in children and adolescents with chronic liver disease and extra-hepatic portal vein obstruction .

Palavras-chave em inglês:

Portal hypertension

Splenomegaly

Blood Platelets

Gallbladder

Liver cirrhosis

Área de concentração: Pediatria

Titulação: Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente

Banca examinadora:

Gabriel Hessel.[Orientador]

Edgard Ferro Collares

Jazon Romilson de Souza Almeida

Irene Kazue Miura

Regina Sawamura

Data da defesa: 29-02-2012

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Banca Examinadora de Tese de Doutorado

Aluna Roberta Vacari de Alcantara

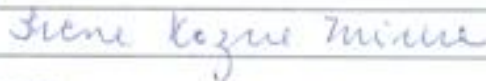
Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Gabriel Hessel

Membros:

Professor Doutor Gabriel Hessel



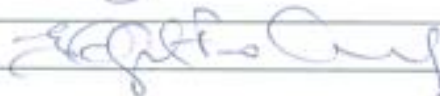
Professora Doutora Irene Kazue Miura



Professora Doutora Regina Sawamura



Professor Doutor Edgard Ferro Collares



Professor Doutor Jason Romilson de Souza Almeida



Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29/02/2012

*“...e o mais importante é que sou filha do José e da Maria Lúcia,
irmã do Flávio e esposa do Marcos...”*

Ao Prof. Dr. Gabriel Hessel, querido professor durante a residência médica, mestrado e doutorado, com quem tenho o privilégio de trabalhar, com quem aprendo todos os dias.

Ao Prof. Dr. Roberto Massao Yamada, co-autor desse estudo, presente desde a elaboração do projeto e responsável pela realização das ultrassonografias de abdome juntamente com o Dr. Gabriel.

Aos Professores Dr. Edgard Ferro Collares, Dra. Elizete Aparecida Lomazi, Dr. Antônio Fernando Ribeiro, Dr. Jazon Romilson de Souza Almeida, Dra. Irene Kazue Miura, Dra. Regina Sawamura e Dr. Roberto Marini que avaliaram criteriosamente o estudo e nos deram sugestões importantes, já incorporadas no texto final.

A toda a equipe da Gastroenterologia Pediátrica da UNICAMP (Dra. Adriana M. A. De Tommaso, Dr. Antônio Fernando Ribeiro, Dr. Edgard F. Collares, Dra. Elizete A. Lomazi, Dr. Gabriel Hessel, Dra. Maria Angela B. Brandão, Dra. Maria de Fátima C. P. Servidoni, Dr. Roberto José Negrão Nogueira, Dr. Roberto Massao Yamada, Dra. Sílvia Regina Cardoso) pelos ensinamentos e convivência desde a residência médica.

Aos amigos do PS Pediatria (Dra. Andréa Fraga, Dr. Emílio Baracat, Dr. Fernando Belluomini, Dr. Luiz Rodrigues, Dr. Marcelo Brandão, Dr. Marcelo Reis, Dra. Mariana Zambon, Dra. Raquel Queiroz, Dr. Ricardo Pereira) com quem compartilho o dia-a-dia no PS.

A Sra. Eliani Guelli Mosquin, estatística responsável pela análise dos dados desse estudo, pela disponibilidade e vontade de ajudar.

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>ix</i>
ABSTRACT.....	<i>xi</i>
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	<i>xiii</i>
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	<i>xiv</i>
INTRODUÇÃO.....	16
OBJETIVOS.....	23
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	32
DISCUSSÃO.....	41
CONCLUSÕES.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
ANEXOS.....	54
APÊNDICES.....	58

Objetivo: Identificar preditores não invasivos de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com hepatopatia crônica e obstrução extra-hepática da veia porta (OEHVP).

Casuística e métodos: Estudo prospectivo que incluiu 53 crianças e adolescentes com hepatopatia crônica ou OEHVP, sem antecedente de hemorragia digestiva ou tratamento de varizes esofágicas (VE), com até 20 anos de idade. Dois grupos foram formados: grupo I (35 pacientes com hepatopatia crônica) e grupo II (18 com OEHVP). Foram realizados hemograma, RNI, albumina, bilirrubina total, ultrassonografia de abdome e endoscopia digestiva alta. O índice esplênico (IE) foi determinado dividindo a dimensão longitudinal do baço pelo limite superior dos valores de referência da literatura. As variáveis foram comparadas quanto à presença ou não de VE, varizes gástricas (VG) e gastropatia da hipertensão portal (GHP) através de análise univariada (χ^2 , exato de Fischer e Wilcoxon) e multivariada (regressão logística). A acurácia foi determinada a partir da área sob a curva ROC.

Resultados: As VE foram observadas em 48,5% dos pacientes do grupo I e em 83,3% do grupo II. Plaquetopenia ($p=0,0015$), esplenomegalia ($p=0,0003$), razão plaquetas/IE ($p=0,0007$), presença de *shunt* esplenorrenal ($p=0,0329$) e a espessura do ligamento venoso ($p=0,0151$) se mostraram indicadores preditivos de VE entre os pacientes do grupo I. Após análise multivariada, a plaquetopenia ($odds=21,7$) se manteve um indicador independente da presença de VE entre os pacientes com hepatopatia crônica. Entre os pacientes do grupo II observou-se diferença estatística quanto à presença de varizes na vesícula ($p=0,0245$) e

espessura da parede da vesícula biliar ($p=0,0289$). O número de plaquetas ($p=0,0369$), o IE ($p=0,0041$) e a razão plaquetas/IE ($p=0,0192$) se mostraram indicativos de VG entre os pacientes do grupo I. A presença de plaquetopenia foi maior entre os pacientes do grupo II com VG ($p=0,0216$). GHP foi estatisticamente maior entre os pacientes do grupo I com plaquetopenia ($p=0,0286$), presença de *shunt* esplenorrenal ($p=0,0384$), menor razão plaquetas/IE ($p=0,0369$) e maior espessura do ligamento venoso ($p=0,0226$).

Conclusões: O número de plaquetas, o índice esplênico, a razão plaquetas/IE, a presença de *shunt* esplenorrenal e a espessura do ligamento venoso foram indicativos de VE entre os pacientes com hepatopatia crônica. A presença de varizes na vesícula e maior espessura da parede da vesícula foram indicativos de VE entre os pacientes com OEHP. Plaquetopenia, esplenomegalia e menor razão plaquetas/IE foram indicativos de VG entre os pacientes do grupo I. Plaquetopenia foi indicativa de VG entre os pacientes do grupo II. Plaquetopenia, presença de *shunt* esplenorrenal, RNI alargado, menor razão plaquetas/IE e maior espessura do ligamento venoso foram indicativos de GHP entre os pacientes com hepatopatia crônica.

Aim: Identify non-invasive predictors of esophageal varices in children and adolescents with chronic liver disease and extra hepatic portal venous obstruction (EHPVO).

Casuistic and methods: Prospective evaluation of 53 patients younger than 20 with chronic liver disease or EHPVO and no history of bleeding or prophylactic treatment of esophageal varices (EV). They were divided in 2 groups: group I (35 with chronic liver disease) and group II (18 with EHPVO). Their blood count, INR, albumin, bilirubin, abdominal ultrasound and upper endoscopy results were taken. A splenic index (SI) was determined by dividing the patients' spleen dimension by its uppermost limit according to their age. The variables were compared to the presence of EV, gastric varices (GV) and portal hypertensive gastropathy (PHG). The univariate (χ^2 test, Fischer's exact test and Wilcoxon rank sum test) and multivariate (logistic regression) analysis were performed. A ROC curve was constructed and the area under the ROC was calculated.

Results: EV were observed in 48,5% of group I patients and in 83,3% of group II patients. Low platelet count ($p=0,0015$), splenomegaly ($p=0,0003$), SI ($p=0,0007$), splenorenal shunt ($p=0,0329$) and lesser omental thickness ($p=0,0151$) were statistically predictors of EV among group I patients. The multivariate analysis showed low platelet count ($odds=21,7$) as an independent predictor of EV in patients with chronic liver disease. Gallbladder varices ($p=0,0245$) and gallbladders' wall thickness ($p=0,0289$) statistically predicted EV among group II patients. Platelet count ($p=0,0369$), SI ($p=0,0041$) and platelet/SI ratio ($p=0,0192$) were significant predictors of GV among group I patients. Low platelet count predicted GV

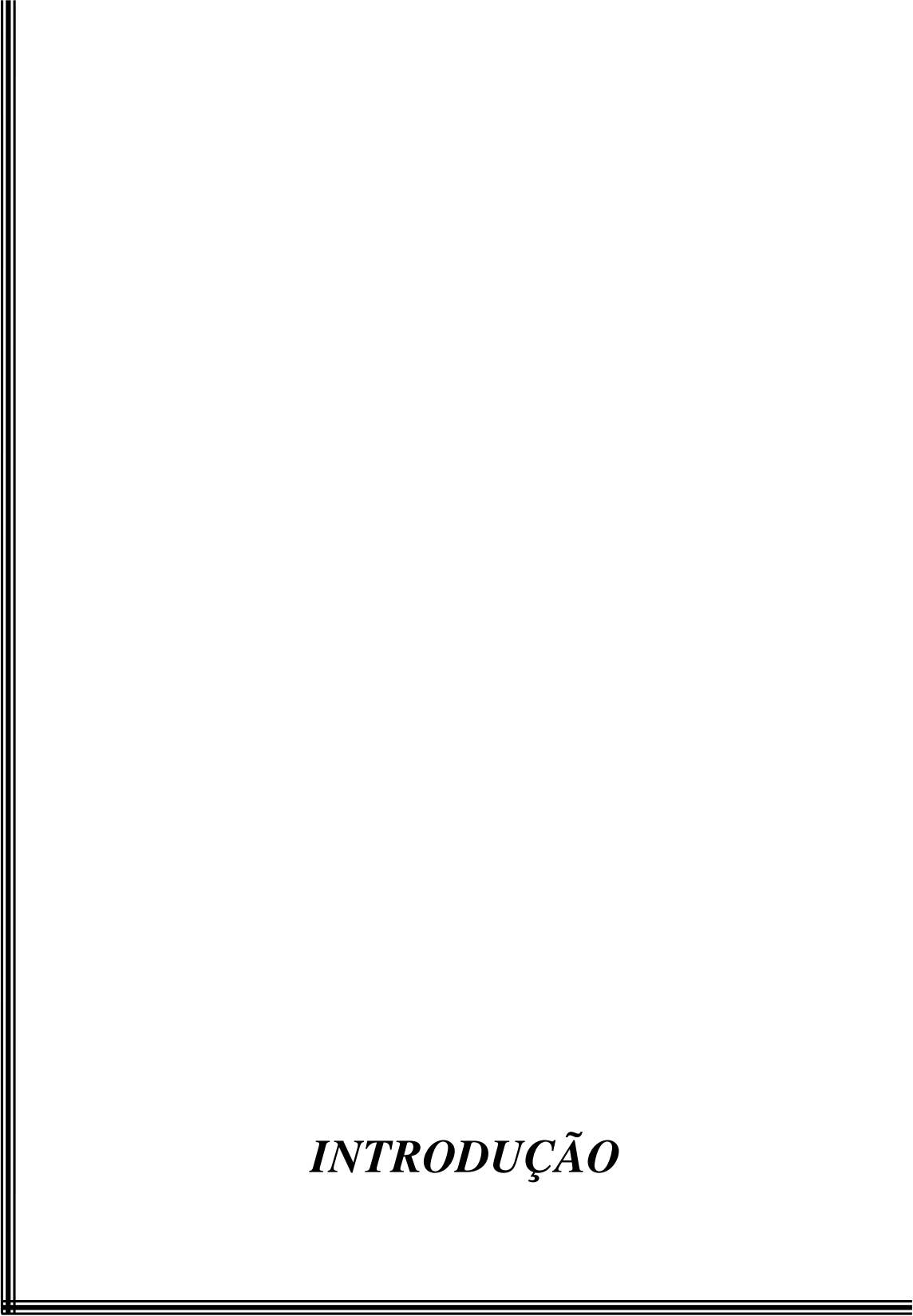
among group II patients ($p=0,0216$). PHG occurred more often among group I patients who had low platelet count ($p=0,0286$), splenorenal shunt ($p=0,0384$), lower platelet/SI ratio ($p=0,0369$) and thicker lesser omental thickness ($p=0,0226$).

Conclusions: Platelet count, splenic index, platelet/SI ratio, splenorrenal shunt and lesser omental thickness were indicative of EV among children and adolescents with chronic liver disease. Gallbladder varices and thicker gallbladders' wall were indicative of EV among EHPVO patients. Low platelet count, splenomegaly and lesser platelet/SI ratio were indicative of GV among group I patients. Low platelet count was indicative of GV among group II patients. Low platelet count, splenorenal shunt, bigger INR, lesser platelet/SI ratio and thicker lesser omentum were indicative of PHG among chronic liver disease patients.

CH	Cirrose hepática
dL	Decilitro
EDA	Endoscopia digestiva alta
g	Gramas
GHP	Gastropatia da hipertensão portal
GPVH	Gradiente de pressão venosa hepática
HDA	Hemorragia digestiva alta
HP	Hipertensão portal
IE	Índice esplênico
LV	Ligamento venoso
mg	Miligramas
mm	Milímetros
mm Hg	Milímetros de mercúrio
MHz	Megahertz
OEHVP	Obstrução extra-hepática da veia porta
RNI	Razão normatizada internacional
US	Ultrassonografia
VB	Vesícula biliar
VE	Varizes esofágicas
VG	Varizes gástricas
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VV	Varizes de vesícula

	Pág.
Tabela 1 Resultados da endoscopia digestiva alta realizada nos pacientes dos grupos I e II.....	34
Tabela 2 Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, RNI >1,25, esplenomegalia, varizes de vesícula, <i>shunt</i> esplenorrenal e <i>Child-Pugh</i>) da presença de varizes de esôfago entre os pacientes do grupo I.....	35
Tabela 3 Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, RNI >1,25, esplenomegalia, varizes de vesícula e <i>shunt</i> esplenorrenal) da presença de varizes de esôfago entre os pacientes do grupo II.....	36
Tabela 4 Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (RNI, plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes de esôfago entre os pacientes do grupo I.....	37
Tabela 5 Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (RNI, plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes de esôfago entre os pacientes do grupo II.....	37
Tabela 6 Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia dos fatores preditivos (plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes esofágicas entre os pacientes do grupo I.....	38
Tabela 7 Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia dos fatores preditivos (plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes esofágicas entre os pacientes do grupo II.....	38

	<i>Pág.</i>
Tabela 8 Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (RNI, plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes gástricas entre os pacientes do grupo I.....	39
Tabela 9 Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, RNI >1,25, esplenomegalia, varizes da vesícula e <i>shunt</i> esplenorrenal) da presença de gastropatia da hipertensão portal entre os pacientes do grupo I.....	40
Tabela 10 Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (RNI, plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de gastropatia da hipertensão portal entre os pacientes do grupo I.....	40
Figura 1 Dimensão longitudinal do baço à ultrassonografia de abdome.....	28
Figura 2 Presença de <i>shunt</i> esplenorrenal à ultrassonografia de abdome.....	28
Figura 3 Presença de varizes na parede da vesícula biliar à ultrassonografia de abdome.....	29
Figura 4 Espessura da parede da vesícula biliar à ultrassonografia de abdome.....	29
Figura 5 Espessura do ligamento venoso à ultrassonografia de abdome.....	30



INTRODUÇÃO

Hipertensão Portal

O fluxo sanguíneo proveniente das veias esplênica, mesentérica inferior e mesentérica superior penetra no fígado através da veia porta, atravessa os sinusóides hepáticos, as veias hepáticas, e desemboca na veia cava inferior (1). Quando obstruído, parcial ou totalmente, desencadeia a formação de vasos colaterais entre as veias de maior pressão e as de menor pressão. A hipertensão portal (HP) é, portanto, uma síndrome clínica caracterizada por aumento da pressão no sistema portal que pode resultar em esplenomegalia, varizes no trato digestório e ascite (2). O mecanismo envolvido no aumento da pressão depende da localização e pode classificar a HP em pré-hepática, intra-hepática e pós-hepática (Apêndice 1).

A medida direta da pressão portal, descrita pela primeira vez em 1896, não é utilizada por ser um método muito invasivo. A medida indireta é realizada pelo gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) que representa o gradiente de pressão entre a veia porta e a porção intra-abdominal da veia cava. Nesse método, são medidas a pressão venosa hepática livre (na junção da veia hepática com a veia cava ou na própria veia cava) e a pressão da veia hepática após oclusão por balão, que reflete a pressão dos sinusóides hepáticos (3, 4). Valores entre 1 e 5 mm Hg são considerados normais e acima de 5 mm Hg definem hipertensão portal, embora as manifestações clínicas apareçam com GPVH > 10 mm Hg (3, 5, 6). Na prática clínica, essa medida é importante tanto na estimativa do risco de sangramento de varizes esofágicas em pacientes com cirrose hepática (CH) quanto na avaliação da efetividade da terapêutica instituída (5, 7). Requer, entretanto, equipamentos específicos e profissionais altamente treinados (3).

Pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta (OEHVP) apresentam níveis normais de GPVH e pressão intra-esplênica elevada, traduzindo a natureza pré-hepática da obstrução. A avaliação da GPVH não está indicada para o manejo clínico da doença (8).

Nos pacientes com CH, a HP resulta do aumento da resistência hepática ao fluxo proveniente do leito portal; ocorre tanto por distorção do leito hepático após desestruturação em sua arquitetura como por desregulação nos mecanismos de vasoconstrição e vasodilatação intra-hepática (9). Além destes, há aumento do fluxo portal

por liberação excessiva de vasodilatadores endógenos que levam à vasodilatação arteriolar esplâncnica (10). Esta resulta em vasodilatação sistêmica, que caracteriza o estado hiperdinâmico associado à HP: hipervolemia, aumento do débito cardíaco e hipotensão arterial (9, 10).

A CH é considerada a principal causa de HP na faixa etária pediátrica, embora seja a OEHP a mais frequente entre as crianças indianas (11). As diferentes casuísticas podem ser conferidas no apêndice 2.

As manifestações clínicas da HP dependem da doença subjacente e incluem hemorragia digestiva, esplenomegalia, hiperesplenismo e ascite (2).

Os achados de HP observados na ultrassonografia (US) de abdome incluem a presença de esplenomegalia, ascite e vasos colaterais portossistêmicos, como dilatação das veias gástrica esquerda, paraumbilical e *shunt* esplenorrenal (12, 13). O aumento da espessura do ligamento venoso (LV) também foi relacionado à HP (14).

Hemorragia digestiva alta (HDA) ocorre frequentemente por sangramento de varizes esofágicas (VE) e a endoscopia digestiva alta (EDA) é o exame utilizado para o diagnóstico (9).

Existem vários critérios utilizados para a caracterização das VE. O *Japanese Research Society for Portal Hypertension* (15) caracteriza as VE quanto à forma (F1=VE de pequeno calibre, F2=VE de médio calibre e F3=VE de grosso calibre), cor (branca e azul), localização (esôfago distal, médio e proximal) e presença de vasos em sua parede (“sinal da cor vermelha”). Estas informações são importantes para a estratificação do risco de sangramento e a determinação da profilaxia a ser instituída (16).

A profilaxia do sangramento das varizes de esôfago pode ser primária (pacientes sem antecedente de sangramento das VE) e secundária (após o primeiro sangramento). Pode-se escolher entre o tratamento medicamentoso com betabloqueador ou o tratamento endoscópico por escleroterapia ou ligadura das varizes esofágicas (7).

As varizes gástricas (VG) são classificadas de acordo com sua localização: varizes esofagogástricas tipo 1 e 2, quando a partir do esôfago se dirigem à pequena curvatura e fundo gástrico, respectivamente; e as varizes isoladas de fundo gástrico. Estas, apesar de menos frequentes, têm maior risco de sangramento (9, 17).

A profilaxia primária do sangramento das VG pode ser realizada com betabloqueador e a profilaxia secundária com betabloqueador, escleroterapia e obstrução do vaso com cianoacrilato (17).

A gastropatia da hipertensão portal (GHP) apresenta como característica endoscópica o aspecto em mosaico da mucosa gástrica. Pode-se apresentar como HDA, com sangramento ativo e intenso, ou como anemia crônica, decorrente da perda sanguínea imperceptível nas fezes. A profilaxia secundária do sangramento pode ser realizada com betabloqueador (18).

Cirrose hepática

Entre as causas de CH na infância, podem ser citadas: atresia biliar, cisto de colédoco, colangite esclerosante primária, doença de Caroli, síndrome de Alagille, deficiência de alfa-1-antitripsina, fibrose cística, galactosemia, tirosinemia, frutosemia, hepatites B e C, hepatite autoimune, doença de Wilson, doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick, doença de Byler, histiocitose X e medicamentos (2).

As características ultrassonográficas da CH incluem: aumento da ecogenicidade, ecotextura heterogênea, superfície irregular e borda hepática romba (12, 19).

O sangramento de VE é a principal complicação da HP em adultos com CH, responsável por mortalidade de 14-33% até 6 semanas do primeiro episódio (20).

Os fatores de risco para o sangramento de varizes esofágicas nesses pacientes incluem: GPVH > 12 mm Hg, varizes de grosso calibre, presença do “sinal da cor vermelha” nas varizes e doença hepática grave, ou seja, *Child-Pugh* classe C (5, 21).

A prevalência de VE em adultos com CH varia de 30% a 70% (21-26). O risco de desenvolvê-las após o diagnóstico é de 9% ao ano (21). Após o primeiro sangramento, a incidência média de recorrência em pacientes não tratados é de 63% em até 2 anos (27).

Em crianças com CH, a prevalência de VE varia de 50 a 70% (28-30).

Um estudo recente avaliou 139 crianças com atresia biliar (29). Destas, 125 apresentaram sinais clínicos ou ultrassonográficos de HP (idade média de 13 meses), motivo porque foram submetidas à EDA: 70% apresentavam varizes esofágicas. Durante o seguimento, 20% de todas as crianças incluídas no estudo apresentaram HDA (idade média de 17 meses).

Estudos envolvendo adultos com CH evidenciaram diminuição do risco de sangramento em pacientes submetidos à profilaxia primária. Portanto, a profilaxia primária do sangramento das VE em adultos cirróticos deve ser realizada nos seguintes pacientes (7):

- Pacientes com VE de pequeno calibre com sinal da cor vermelha: betabloqueador;
- Pacientes com VE de pequeno calibre e *Child-Pugh* classe C: betabloqueador;
- Pacientes com VE de médio ou grosso calibre: betabloqueador ou ligadura elástica;
- Pacientes com VG: betabloqueador.

Em crianças com CH, há poucos estudos sobre a profilaxia medicamentosa ou endoscopia do sangramento relacionado à HP (Apêndice 3). Há apenas um estudo randomizado e controlado na faixa etária pediátrica, que inclui pacientes com CH (31). Neste, das 100 crianças com HP avaliadas, 50 foram submetidas à escleroterapia de VE profilaticamente. Este grupo apresentou 6% de sangramento das VE enquanto HDA foi observada em 42% do grupo controle.

Obstrução extra-hepática da veia porta

A etiopatogenia da OEHVP em crianças não está bem estabelecida, e a causa pode não ser definida na maioria dos casos (32-38). Nos demais, os fatores possivelmente relacionados incluem situações que predisõem fluxo portal lento (desidratação, choque, sepse, quimioterapia, doenças que resultam em hipercoagulabilidade), processos inflamatórios intra-abdominais (peritonite, pancreatite, onfalite, cirurgia e trauma abdominal), compressão extrínseca da veia porta (neoplasia, adenomegalia), anormalidades congênitas e manipulação da veia porta (cateterização umbilical, cirurgia abdominal) (38).

As manifestações clínicas da OEHVP em crianças aparecem por volta dos seis a oito anos de idade (38, 39), sendo a HDA a apresentação mais freqüente (32, 39-41). São também relatados esplenomegalia e hiperesplenismo (32, 41). Déficit no crescimento foi observado por alguns autores (42), mas não foi confirmado por outros (43).

Atualmente, o diagnóstico é estabelecido por meio da US de abdome com *doppler*, em que podem ser observados trombo no interior da veia porta e/ou cavernoma portal (8).

A presença de VE em crianças com OEHVP pode ser observada em 85% a 100% dos pacientes (28, 30, 44, 45). A prevalência de HDA nesses pacientes é de 50 a 77% (41, 44, 45).

Uma vez diagnosticada a OEHVP em crianças, recomenda-se que seja realizada a EDA. Entretanto, não há dados suficientes na literatura que apoiem se a profilaxia primária deve ser realizada com betabloqueador ou terapia endoscópica (7, 8).

Justificativa

Levando-se em consideração a alta prevalência de VE em adultos com CH e à alta morbimortalidade relacionada à HDA, é consenso a realização de EDA ao diagnóstico e a cada 1-2 anos, dependendo da gravidade da doença hepática (46, 47).

Entretanto, o *screening* endoscópico de todos os pacientes com diagnóstico de CH implica em até 50% de endoscopias que não indicaram a presença de VE (28, 30). Além dos pacientes serem submetidos desnecessariamente a um procedimento invasivo, há ainda a necessidade de anestesia geral para a realização do procedimento na maior parte das crianças. Leve-se em consideração também a superlotação dos serviços médicos e o alto custo para o sistema de saúde.

Nos últimos anos, vários estudos têm tentado resolver essa questão: correlacionaram a presença de VE a diversos parâmetros clínicos, laboratoriais e/ou ultrassonográficos (Apêndice 4). Entre estes há apenas dois estudos na faixa etária pediátrica (28, 30).

Restringir a realização da EDA a aqueles pacientes que apresentem indicadores capazes de prever a presença de varizes resultaria em diminuição significativa dos exames.

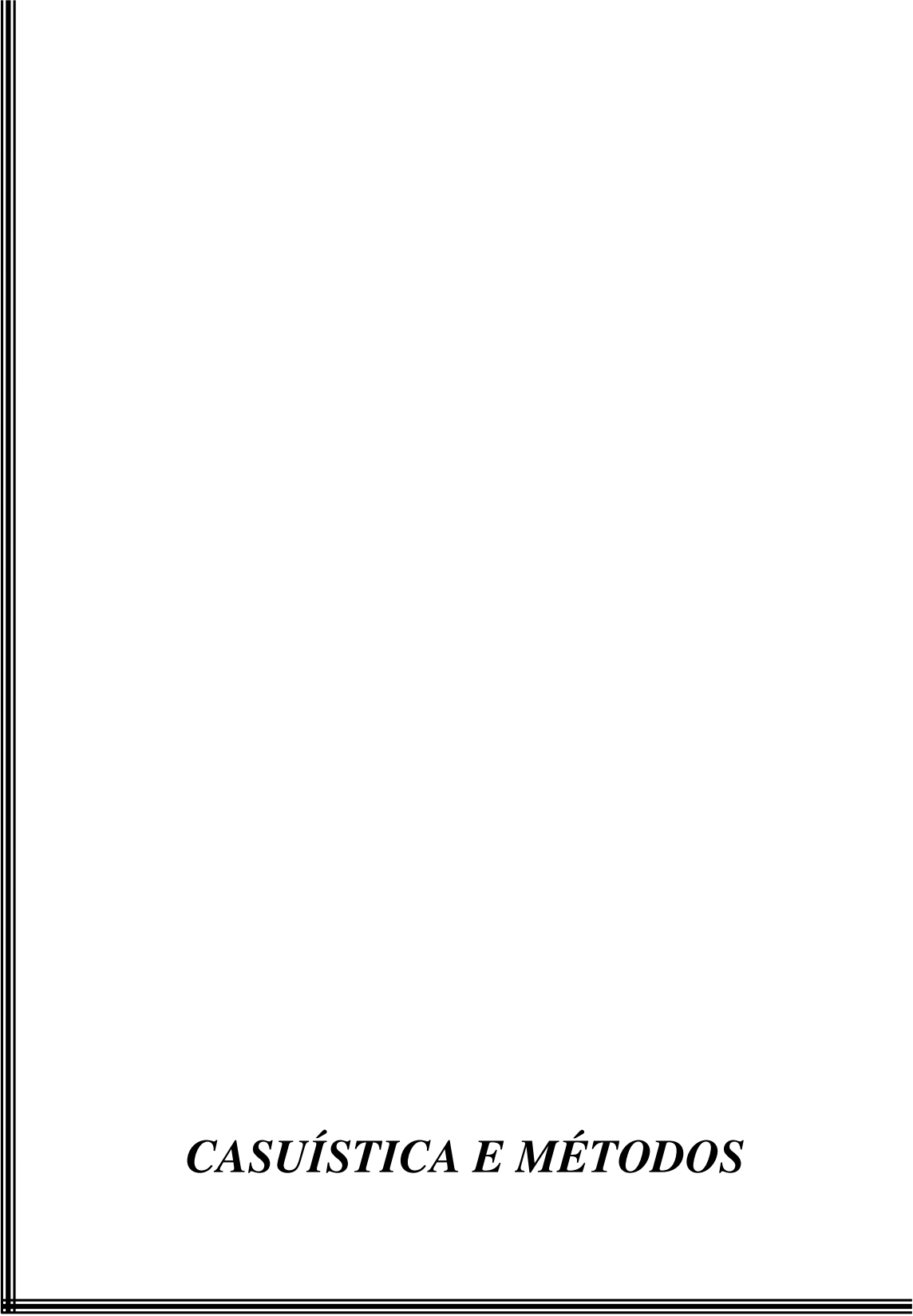
OBJETIVOS

Objetivo principal

Avaliar a presença de parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos capazes de indicar a presença de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com hepatopatia crônica e obstrução extra-hepática da veia porta.

Objetivo secundário

Avaliar a presença de parâmetros laboratoriais e ultrassonográficos capazes de indicar a presença de varizes gástricas e gastropatia da hipertensão portal em crianças e adolescentes com hepatopatia crônica e obstrução extra-hepática da veia porta.



CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo prospectivo avaliou pacientes acompanhados nos Ambulatórios de Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp entre janeiro de 2007 e setembro de 2011. Foi realizado obedecendo aos princípios da Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp sob parecer nº 141/2007. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos responsáveis pelos pacientes.

Os critérios de inclusão no estudo foram: pacientes com até 20 anos de idade em acompanhamento por hepatopatia crônica ou OEHPV que concordassem em participar do estudo, não ter antecedente pessoal de hemorragia digestiva alta ou de escleroterapia e ligadura elástica de varizes esofágicas, não estar em uso de betabloqueador, não ter antecedente de cirurgia de derivação (*shunt* portossistêmico) ou de esplenectomia. O critério de exclusão foi a realização da endoscopia digestiva alta há mais de 3 meses prévios ou posteriores à realização dos exames laboratoriais e da US de abdome.

Foram incluídos no estudo 53 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Desses, 31 são do gênero feminino. Os pacientes foram divididos em dois grupos. No grupo I foram incluídos 35 pacientes com hepatopatia crônica e, no grupo II, 18 pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta. O escore de *Child-Pugh* (Anexo 1) foi calculado para os pacientes do grupo I (48).

O diagnóstico de hepatopatia crônica foi feito a partir da avaliação clínica, laboratorial e ultrassonográfica. A biópsia hepática foi realizada em 88,5% dos pacientes (31/35). O diagnóstico de obstrução extra-hepática da veia porta foi realizado por US abdominal com *doppler*.

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Unicamp e foram coletados até 3 meses da realização da EDA. Os exames incluídos foram: hemograma completo, coagulograma e albumina. Foi também realizada a dosagem sérica de bilirrubina total para os pacientes do grupo I que se apresentavam ictéricos.

Do hemograma foram avaliados: hemoglobina, número total de leucócitos e número de plaquetas. Foram adotados os valores de referência (49) para hemoglobina e leucócitos conforme a faixa etária (Anexo 2). Foi considerada plaquetopenia quando havia menos que 150.000 plaquetas/mm³. O hemograma foi realizado em 34 pacientes do grupo I e em 17 do grupo II. A avaliação do tempo de protrombina foi possível em 32 pacientes do grupo I e 17 pacientes do grupo II. A razão normalizada internacional (RNI) < 1,25 foi considerada normal. A dosagem de albumina foi realizada em 30 pacientes do grupo I e em 15 pacientes do grupo II. Valores menores que 3,5 g/dL foram considerados abaixo da normalidade. A dosagem de bilirrubina total foi realizada em 17 pacientes do grupo I.

Os pacientes foram submetidos à US de abdome até 3 meses da EDA por dois médicos experientes que não tinham informações sobre o resultado da EDA realizada no paciente.

Todas as US de abdome foram realizadas no Gastrocentro – Unicamp, utilizando-se um aparelho em tempo real modelo Toshiba Power Vision 6000 e transdutor linear convexo de 3,75 MHz. Os exames foram realizados com o paciente em jejum há pelo menos 6 horas e em decúbito dorsal. A avaliação incluiu a dimensão longitudinal do baço (Figura 1), que foi expressa em milímetros (mm). Com o intuito de uniformizar os dados, dividiu-se a dimensão longitudinal do baço de cada paciente pela dimensão máxima conforme o valor de referência (50) para a faixa etária (Anexo 3) de tal forma que foi determinado o número de vezes que o baço estava aumentado. O valor obtido foi chamado de índice esplênico (IE).

Foram avaliados ainda, pela US de abdome, a presença de *shunt* esplenorrenal (Figura 2), a presença de varizes na parede da vesícula biliar (Figura 3), a espessura da parede anterior do corpo da vesícula biliar (Figura 4) e a maior espessura do ligamento venoso, ambos em milímetros. A medida do ligamento venoso (Figura 5) foi obtida com o transdutor posicionado em incidência oblíqua entre os lobos esquerdo e caudado. Valores menores que 3 mm foram considerados normais tanto para a espessura da parede da vesícula (51) quanto para a do ligamento venoso (52).

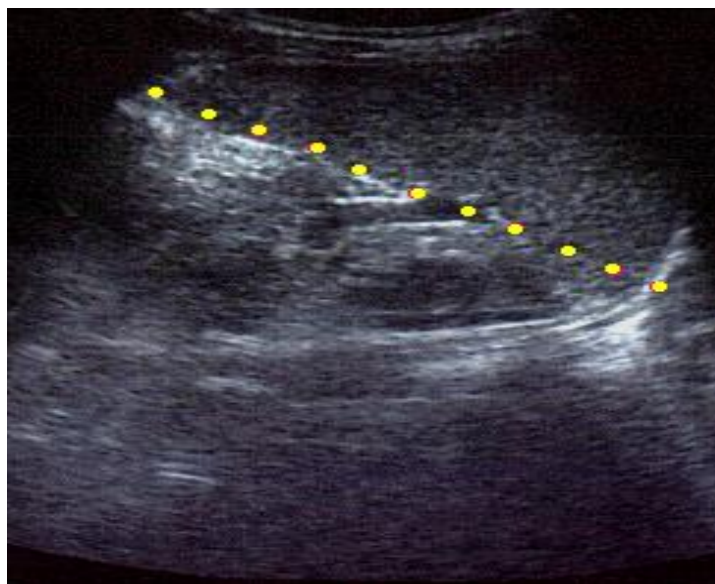


Figura 1. Dimensão longitudinal do baço à ultrassonografia de abdome



Figura 2. Presença de *shunt* esplenorrenal à ultrassonografia de abdome



Figura 3. Presença de varizes na parede da vesícula biliar à ultrassonografia de abdome



Figura 4. Espessura da parede da vesícula biliar à ultrassonografia de abdome



Figura 5. Espessura do ligamento venoso à ultrassonografia de abdome

Para o cálculo do escore de *Child-Pugh* (Anexo 1) foi considerada a presença de ascite quando observado líquido livre na cavidade abdominal durante a avaliação ultrassonográfica.

Levando-se em consideração que vários podem ser os motivos que expliquem a plaquetopenia em pacientes com doença hepática crônica, optou-se pela determinação de uma razão plaquetas/baço. Dividiu-se o número de plaquetas pelo índice esplênico. O resultado obtido foi, então, dividido por 1000 para facilitar a visualização dos dados. Além disso, o número de plaquetas dos pacientes com hepatite autoimune em uso de azatioprina foi comparado ao número de plaquetas dos demais pacientes com hepatopatia crônica.

Endoscopia digestiva alta foi realizada em todos os pacientes por dois endoscopistas pediátricos experientes que não tinha informações sobre os resultados da US de abdome. Os exames foram realizados no centro cirúrgico do Hospital das Clínicas da Unicamp e no Gastrocentro-Unicamp. Sedação ou anestesia geral foram realizadas conforme a avaliação dos médicos endoscopistas e anestesiistas, de acordo com a rotina estabelecida na Unicamp. Os aparelhos utilizados foram: endoscópio Pentax FG27x e videoendoscópio Fuginon EG590WR. A presença de varizes esofágicas, varizes gástricas e gastropatia da hipertensão portal foi avaliada, assim como as características das mesmas (15, 17, 18).

Uma comparação foi realizada entre as variáveis escolhidas e a presença ou não de varizes esofágicas e gástricas e da gastropatia da hipertensão portal. A análise univariada incluiu os testes Exato de Fisher ou χ^2 para as variáveis categóricas e o Teste de Wilcoxon para as variáveis contínuas (53, 54). A regressão logística multivariada, utilizando o método de seleção *stepwise*, foi realizada partindo das variáveis com $p < 0,1$ na análise univariada (53, 54). A acurácia foi determinada a partir da área sob a curva ROC empregando o programa SPSS 17.0. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) das variáveis indicativas da presença de VE, VG e GHP foram determinados (55).

A análise estatística foi realizada no programa SAS 9.1 e foi adotado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A média de idade à realização da EDA foi de 9 anos no grupo I (variou de 1 ano a 20 anos; mediana= 11 anos) e de 6 anos no grupo II (variou de 11 meses a 19 anos; mediana = 5 anos).

No grupo I foram incluídos 19 pacientes com hepatite autoimune, 10 com atresia biliar, 3 com colangite, 1 com fibrose cística, 1 com histiocitose e 1 com CH idiopática (Apêndice 5).

Anemia e leucopenia foram observadas em 20,5% dos pacientes do grupo I (7/34) e em 52,9% dos pacientes do grupo II (9/17). Plaquetopenia foi observada em 61,7% dos pacientes do grupo I (21/34) e em 76,4% dos pacientes do grupo II (13/17). Os resultados podem ser visualizados nos apêndices 5 e 6 .

A dosagem de albumina foi baixa em 26,6% dos pacientes do grupo I (8/30) e foi normal em todos os pacientes do grupo II.

Foram observados valores aumentados de RNI em 31,2% dos pacientes do grupo I (10/32) e em 70,5% dos pacientes do grupo II (12/17).

Os níveis de albumina e de RNI dos pacientes podem ser visualizados nos apêndices 5 e 6.

Os níveis de bilirrubina total entre os pacientes do grupo I variou de 0,19 a 24 mg/dL e podem ser visualizados no apêndice 5.

A classificação de *Child-Pugh* dos pacientes do grupo I podem ser visualizados no apêndice 5. Observou-se que 28 pacientes foram classificados como *Child-Pugh A*, 5 como *Child-Pugh B* e um como *Child-Pugh C*.

Cinco pacientes do grupo I e 2 pacientes do grupo II apresentaram dimensão esplênica dentro do limite da normalidade para a faixa etária.

Nos apêndices 7 e 8 estão dispostos o índice esplênico, a presença de *shunt* esplenorrenal, a presença de varizes na parede da vesícula (VV), a espessura da parede da vesícula biliar (VB) e a espessura do LV dos pacientes.

A EDA foi realizada em todos os pacientes incluídos e não foram observadas varizes esofágicas em 18 do grupo I e em 3 pacientes do grupo II. Os achados endoscópicos relacionados à HP podem ser visualizados na tabela 1 e nos apêndices 9 e 10.

Tabela 1. Resultados da endoscopia digestiva alta realizada nos pacientes dos grupos I e II

Achado endoscópico	Grupo I (%)	Grupo II (%)
Varizes de esôfago	17 (48,5)	15 (83,3)
Sinal da cor vermelha	8 (47)	5 (33,3)
Varizes gástricas	7 (20)	8 (44,4)
GHP	8 (22,8)	5 (27,7)

GHP=gastropatia da hipertensão portal.

A presença de plaquetopenia e de *shunt* esplenorrenal foram as únicas variáveis categóricas que apresentaram diferença estatística significativa entre os pacientes do grupo I quanto à presença de VE (Tabela 2). Entre os pacientes do grupo II, a presença de VV apresentou diferença estatística entre as variáveis categóricas (Tabela 3).

Quando comparadas as variáveis contínuas à presença de VE, observou-se diferença significativa quanto ao número de plaquetas, dimensão do baço, razão plaquetas/IE e espessura do ligamento venoso entre os pacientes do grupo I (Tabela 4). A espessura da parede da vesícula foi estatisticamente maior entre os pacientes com VE do grupo II (Tabela 5).

Não houve diferença quanto ao número de plaquetas quando comparados os pacientes com hepatite autoimune com os demais pacientes com hepatopatia crônica ($p=0,7711$).

Tabela 2. Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, RNI >1,25, esplenomegalia, varizes de vesícula, *shunt* esplenorrenal e *Child-Pugh*) da presença de varizes de esôfago entre os pacientes do grupo I

Fator preditivo	Varizes esofágicas presentes	Varizes esofágicas ausentes	p-valor
Anemia			0,3983
Sim	5	2	
Não	12	15	
Leucopenia			0,3983
Sim	5	2	
Não	12	15	
Plaquetopenia			0,0015*
Sim	15	6	
Não	2	11	
Hipoalbuminemia			0,2148
Sim	6	2	
Não	9	13	
RNI > 1,25			1,0
Sim	4	5	
Não	11	12	
Esplenomegalia			0,3377
Sim	16	14	
Não	1	4	
Varizes de vesícula biliar			0,1409
Sim	4	1	
Não	5	9	
<i>Shunt</i> esplenorrenal			0,0329*
Sim	7	1	
Não	7	13	
<i>Child-Pugh</i> (A)	11	17	0,0782
<i>Child-Pugh</i> (B+C)	5	1	

Testes utilizados: χ^2 ou Exato de Fisher.

Tabela 3. Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, RNI >1,25, esplenomegalia, varizes da vesícula e *shunt* esplenorrenal) da presença de varizes de esôfago entre os pacientes do grupo II

Fator preditivo	Varizes esofágicas presentes	Varizes esofágicas ausentes	p-valor
Anemia			1,0
Sim	7	2	
Não	7	1	
Leucopenia			1,0
Sim	7	2	
Não	7	1	
Plaquetopenia			1,0
Sim	11	2	
Não	3	1	
Hipoalbuminemia			-
Sim	0	0	
Não	12	3	
RNI > 1,25			0,5147
Sim	10	1	
Não	4	2	
Esplenomegalia			0,3137
Sim	14	2	
Não	1	1	
Varizes de vesícula biliar			0,0245*
Sim	12	0	
Não	3	3	
<i>Shunt</i> esplenorrenal			0,5165
Sim	10	2	
Não	2	1	

Testes utilizados: χ^2 ou Exato de Fisher.

Tabela 4. Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (RNI, plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes de esôfago entre os pacientes do grupo I

Fator preditivo	Varizes esofágicas presentes	Varizes esofágicas ausentes	p-valor
RNI	1,17 (1,02-1,92)	1,22 (1,02-1,98)	0,3166
Plaquetas	92.000 (33.000-275.000)	180.000 (59.000-391.000)	0,0011*
IE	1,4 (1-1,62)	1,1 (1-1,49)	0,0003*
Razão Plaquetas/IE	62,3 (23,5-275)	157,8 (39,5-391)	0,0007*
Ligamento venoso (mm)	5,3 (2,8-16)	3,35(2,3-9,2)	0,0151*
Parede da vesícula (mm)	4,95 (1,9-11,4)	3,25 (2-4,7)	0,1984

RNI=razão normalizada internacional; IE=índice esplênico; mm=milímetros. Utilizado teste de Wilcoxon.

Tabela 5. Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (RNI, plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes de esôfago entre os pacientes do grupo II

Fator preditivo	Varizes esofágicas presentes	Varizes esofágicas ausentes	p-valor
RNI	1,31 (1,01-1,90)	1,17 (1,06-1,80)	0,5700
Plaquetas	98.500 (44.000-274.000)	145.000 (32.000-175.000)	0,8500
IE	1,42 (1,21-1,84)	1,52 (1,16-1,87)	1,0
Razão Plaquetas/IE	72,1 (25-145,5)	71 (17,1-125)	0,7989
Ligamento venoso (mm)	4,3 (1,1-7,6)	4,6 (3-6,1)	0,9527
Parede da vesícula (mm)	4,1 (2,3-6)	2,7 (2,0-3,2)	0,0289*

RNI=razão normalizada internacional; IE=índice esplênico; mm=milímetros. Utilizado teste de Wilcoxon.

Após regressão logística, a variável número de plaquetas foi identificada como indicador de VE entre os pacientes do grupo I (*cut-off* < 119.000; *Odds* = 21,7; IC95% = 3,7-126,9; p = 0,0006).

A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN das variáveis analisadas para os grupos I e II podem ser observados nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia dos fatores preditivos (plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes esofágicas entre os pacientes do grupo I

Fator Preditivo	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Plaquetas (IC95%)	< 119.000	76,4% (74-78,9)	88,2% (86,3-90)	86,6% (84,7-88,6)	78,9% (76,6-81,3)	83% (68,7-97,4)
IE (IC95%)	≥ 1,18	88,2% (86,4-90)	72,2% (69,7-74,7)	75% (72,5-77,4)	86,6% (84,7-88,5)	85,9% (73-98,9)
Razão Plaquetas/IE (IC95%)	< 88	88,2% (86,3-90)	70,5% (67,9-73,2)	75% (72,5-77,5)	85,7% (83,7-87,7)	84,1% (70,1-98,1)
Ligamento venoso (IC95%)	≥ 3,55 mm	88,2% (86,4-90)	61,1% (58,3-63,8)	68,1% (65,5-70,7)	84,6% (82,5-86,6)	75,5% (59,3-91,6)
Parede da vesícula (IC95%)	≥ 4,35 mm	60% (55,2-64,8)	90% (87-92,9)	85,7% (82,2-89,1)	69,2% (64,7-73,7)	67,5% (41-94)

VPP=valor preditivo positivo; VPN=valor preditivo negativo; IE=índice esplênico; IC=intervalo de confiança; mm=milímetros.

Tabela 7. Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia dos fatores preditivos (plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes esofágicas entre os pacientes do grupo II

Fator Preditivo	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Plaquetas (IC95%)	< 130.000	78,5% (73,8-83,3)	66,6% (61,2-72,1)	91,6% (88,4-94,8)	40% (34,3-45,6)	54,8% (7,8-100)
IE (IC95%)	≥ 1,18	100% (100-100)	50% (43,8-56,1)	93,3% (90,2-96,3)	100% (100-100)	50% (0-100)
Razão Plaquetas/IE (IC95%)	< 110	84,6% (79,9-89,3)	50% (43,4-56,5)	91,6% (88-95,2)	33,3% (27,1-39,4)	42,3% (0-100)
Ligamento venoso (IC95%)	≥ 3,1 mm	86,6% (82,9-90,3)	33,3% (28,2-38,4)	86,6% (82,9-90,3)	33,3% (28,2-38,4)	47,8% (11,1-84,4)
Parede da vesícula (IC95%)	≥ 3,3 mm	90,9% (86,8-94,9)	100% (100-100)	100% (100-100)	75% (68,9-81)	93,9% (0-100)

VPP=valor preditivo positivo; VPN=valor preditivo negativo; IE=índice esplênico; IC=intervalo de confiança; mm=milímetros.

As mesmas variáveis categóricas (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, RNI>1,25, esplenomegalia, varizes de vesícula, *shunt* esplenorrenal e *Child-Pugh*) foram avaliadas na comparação entre os pacientes do grupo I que apresentavam ou não varizes gástricas e não foi observada diferença estatística. Entre os pacientes do grupo II, a presença de plaquetopenia foi estatisticamente significativa entre os pacientes que apresentavam varizes gástricas (p=0,0216).

A comparação das variáveis contínuas entre os pacientes do grupo I quanto à presença ou não de varizes gástricas mostrou diferença estatística para as seguintes variáveis: número de plaquetas, IE e razão plaquetas/IE (Tabela 8). A análise das mesmas variáveis entre os pacientes do grupo II quanto à presença de VG não encontrou diferença estatística entre os grupos.

Tabela 8. Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (RNI, plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de varizes gástricas entre os pacientes do grupo I

Fator preditivo	VG presentes	VG ausentes	p-valor
RNI	1,22 (1,08-1,92)	1,20 (1,02-1,98)	0,5685
Plaquetas	92.000 (50.000-145.000)	144.000 (33.000-391.000)	0,0369*
IE	1,54 (1,21-1,62)	1,15 (1,00-1,52)	0,0041*
Razão Plaquetas/IE	59,3 (31,2-109)	125 (23,5-391)	0,0192*
Ligamento venoso (mm)	5,3 (3,6-9,5)	4,1 (2,3-16)	0,1430
Parede da vesícula (mm)	5,7 (3,6-11,4)	3,5 (1,9-8,2)	0,1006

RNI=razão normatizada internacional; IE=índice esplênico; VG=varizes gástricas; mm=milímetros. Utilizado teste de Wilcoxon.

Quando comparadas à presença ou não de gastropatia da hipertensão portal, as variáveis categóricas (presença de plaquetopenia, de *shunt* esplenorrenal, de RNI>1,25) e contínuas (número de plaquetas, RNI, razão plaquetas/IE e espessura do LV) apresentaram diferença significativa entre os pacientes do grupo I (Tabelas 9 e 10). A análise univariada dessas variáveis quanto à presença de GHP não mostrou diferença estatística entre os pacientes do grupo II.

Tabela 9. Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, RNI > 1,25, esplenomegalia, varizes da vesícula e *shunt* esplenorrenal) da presença de gastropatia da hipertensão portal entre os pacientes do grupo I

Fator preditivo	GHP presente	GHP ausente	p-valor
Anemia			0,1346
Sim	3	4	
Não	4	23	
Leucopenia			0,6148
Sim	2	5	
Não	5	22	
Plaquetopenia			0,0286*
Sim	7	14	
Não	0	13	
Hipoalbuminemia			0,1580
Sim	4	4	
Não	4	18	
RNI > 1,25			0,0233*
Sim	5	4	
Não	3	20	
Esplenomegalia			0,3152
Sim	8	22	
Não	0	5	
Varizes de vesícula biliar			0,5696
Sim	2	3	
Não	3	11	
<i>Shunt</i> esplenorrenal			0,0384*
Sim	4	4	
Não	2	18	

GHP=gastropatia da hipertensão portal. Testes utilizados: χ^2 ou Exato de Fisher.

Tabela 10. Análise univariada dos seguintes fatores preditivos (RNI, plaquetas, IE, razão plaquetas/IE, ligamento venoso e parede da vesícula) da presença de gastropatia da hipertensão portal entre os pacientes do grupo I

Fator preditivo	GHP presente	GHP ausente	p-valor
RNI	1,53 (1,08-1,98)	1,20 (1,02-1,45)	0,0278*
Plaquetas	102.000 (50.000-145.000)	144.000 (33.000-391.000)	0,0332*
IE	1,35 (1,15-1,60)	1,15 (1,00-1,62)	0,0491*
Razão Plaquetas/IE	75,5 (31,2-109)	125,2 (23,5-391)	0,0369*
Ligamento venoso (mm)	7,05 (3,6-9,5)	4 (2,3-16)	0,0226*
Parede da vesícula (mm)	4,2 (2,2-11,4)	3,5 (1,9-8,2)	0,2749

RNI=razão normalizada internacional; GHP =gastropatia da hipertensão portal; IE=índice esplênico; mm=milímetros. Utilizado teste de Wilcoxon.

DISCUSSÃO

O sangramento de varizes esofagogástricas é uma complicação temida entre os pacientes com hipertensão portal, principalmente entre os pacientes com CH, devido à alta morbimortalidade. Recomenda-se, portanto, a realização da endoscopia digestiva alta ao diagnóstico e realização de profilaxia primária em pacientes selecionados (7).

Por outro lado, as varizes esofágicas não estão presentes em 30 a 50% das crianças com CH (28-30), o que implica em realização desnecessária de um exame invasivo e caro em muitos pacientes. No presente estudo, não foram observadas varizes esofágicas em 51,4% dos pacientes com hepatopatia crônica. Vale ressaltar que a maioria dos pacientes estudados foram classificados como *Child-Pugh A*.

Fatores preditivos da presença de varizes esofágicas em adultos com CH têm sido estudados com o objetivo de restringir a realização da EDA apenas aos pacientes com risco de apresentar varizes esofágicas.

A presença de esplenomegalia ($IE > 1$) foi significativa entre os pacientes com hepatopatia crônica que apresentavam VE ($p=0,0003$), o que também foi encontrado por outros autores (28, 30, 56-60). Na presente casuística, $IE \geq 1,18$ mostrou boa acurácia (85,9%) e valor preditivo negativo de 86,6%. É possível que a dimensão esplênica possa discriminar os pacientes quanto à necessidade de realização de EDA, pois, entre os 15 pacientes com $IE < 1,18$, apenas 2 apresentaram VE, ambos com VE de pequeno calibre, sem sinal da cor vermelha (baixo risco de sangramento, sem indicação de profilaxia primária). Portanto, há que se considerar que crianças e adolescentes com doença hepática crônica que não apresentem esplenomegalia à US não devem ser submetidos à EDA.

Nesse estudo, observou-se que a avaliação do número de plaquetas, tanto como variável categórica como contínua, foi indicativo de VE entre os pacientes com hepatopatia crônica. Esse resultado reflete indiretamente a presença de hipertensão portal através do hiperesplenismo encontrado em grande parte dos pacientes que apresentam esplenomegalia.

Após a análise multivariada, observou-se que pacientes com hepatopatia crônica que apresentavam menos que 119.000 plaquetas tinham 21,7 vezes mais chance de apresentar VE, com altas especificidade (88,2%), VPP (86,6%), VPN (78,9%) e acurácia (83%).

Estudos realizados em crianças (28, 30) e adultos (22, 23, 56-64) obtiveram resultado semelhante. Fagundes et al. (28) estudaram 85 crianças e adolescentes com hepatopatia crônica e observaram que pacientes com menos que 120.000 plaquetas apresentaram maior chance de apresentar VE. Da mesma forma, Gana et al. (30) também observaram menor número de plaquetas entre os pacientes que apresentaram VE.

Apesar de haver relato na literatura que aproximadamente 2% dos pacientes em uso regular de azatioprina apresentam plaquetopenia (65), foi realizada uma comparação entre o número de plaquetas dos pacientes em uso do medicamento (todos os pacientes com hepatite autoimune) e os demais pacientes com hepatopatia crônica e não foi encontrada diferença estatística. Por essa razão, a avaliação dessa variável foi mantida para os pacientes com hepatite autoimune.

Como o número de plaquetas pode sofrer influência de outros fatores (como diminuição na produção de trombopoetina e diminuição na meia-vida da plaqueta, além do efeito mielotóxico de vírus e medicamentos em todos os pacientes), optou-se pela determinação de uma razão entre o número de plaquetas e a dimensão do baço de cada paciente com o intuito de relacionar o número de plaquetas ao aumento da dimensão desse órgão. Essa nova variável, razão plaqueta/IE, também se mostrou indicativa da presença de VE entre os pacientes com hepatopatia crônica ($p=0,0007$), com sensibilidade de 88,2%, especificidade de 70,5%, VPP de 75% e VPN DE 85,7% e acurácia de 84,1% para valores menores que 88.

Avaliação semelhante foi feita por Giannini et al. (24), em adultos, e validado recentemente (66). Os autores propõem que a razão entre o número de plaquetas e o diâmetro do baço (em milímetros) seja calculada e que valores menores que 909 sugere presença de VE e, portanto, indicação de endoscopia digestiva alta nesses pacientes. O *Cut-off* utilizado mostrou sensibilidade de 91,5%, especificidade de 67% e VPP de 76,6% e VPN de 87%.

Gana et al. (30) também incluíram a razão plaquetas/baço entre as variáveis estudadas em 108 crianças (98 com hepatopatia crônica e 10 com OEHP). Nesse, dividiram o

número de plaquetas pelo respectivo *z-score* do baço obtiveram sensibilidade de 83%, especificidade de 53% e VPP e VPN de 79% e 58%, respectivamente.

A comparação da razão plaquetas/baço entre este e os demais estudos não é possível por terem sido usadas metodologias diferentes. Em adultos (24), é possível dividir o número de plaquetas pela dimensão do baço, o que não pode ser realizado em crianças visto haver diferentes valores de referência para cada faixa etária. Da mesma forma, não é possível a comparação com os resultados de Gana et al. (30) por não terem sido utilizados os valores de referência da dimensão esplênica de maneira semelhante. A medida utilizada no presente estudo é facilmente reproduzível.

Entre as demais variáveis ultrassonográficas avaliadas, a presença do *shunt* esplenorrenal e da espessura do ligamento venoso mostraram-se indicativas de VE entre os pacientes do grupo I. Ligamento venoso $\geq 3,55$ mm mostrou boa sensibilidade (88,2%) e alto VPN (84,6%) para a presença de VE neste grupo. Tanto o aparecimento de *shunt* esplenorrenal quanto o aumento do ligamento venoso estão associados à HP (52, 67-69).

Berzigotti et al. (13) avaliaram a progressão do aparecimento de colaterais abdominais em pacientes com HP e observaram que o aparecimento de novas colaterais ou a piora das colaterais existentes na primeira US de abdome se relaciona com aumento das VE. Entre os vasos colaterais estudados, incluíram: veia paraumbilical, veia gástrica esquerda e *shunt* esplenorrenal.

Irigoyen et al. (52) observaram aumento do LV em crianças e adolescentes com HP quando comparados ao grupo controle.

Apesar de não ter sido relacionada à presença de VE entre os pacientes com hepatopatia crônica, a espessura da parede da vesícula, quando maior que 4,35 mm, apresentou alta especificidade (90%) e VPP (85,7%).

A presença de VE foi observada em 83,3% dos pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta. Em outros estudos, VE foram observadas em 85 a 100% desses pacientes (28, 30, 44, 45). Esse resultado pode indicar que os pacientes são encaminhados tardiamente a um serviço médico de referência.

Entre as variáveis estudadas, a presença de VV e a espessura da parede da vesícula foram indicativas da presença de VE entre os pacientes com OEHP. Parede da vesícula $\geq 3,3$ mm mostrou alta sensibilidade (90,9%), especificidade e VPP de 100% e boa acurácia (93,9%) para o diagnóstico de VE entre esses pacientes. Apesar da presença de VV ser frequentemente relacionada à OEHP (70-72), não há descrição da avaliação dessa variável quanto à presença de VE em outros estudos.

Não há, na literatura, informações sobre a comparação das variáveis ultrassonográficas espessura do ligamento venoso, *shunt* esplenorrenal, varizes na parede da vesícula e espessura da parede da vesícula quanto à presença ou não de varizes esofágicas em pacientes com hipertensão portal.

Em relação às VG e à GHP entre os pacientes do grupo I, observou-se comportamento semelhante ao da análise das VE, o que reforça a hipótese de que as variáveis estudadas se correlacionam com a hipertensão portal.

É possível que o número de pacientes do grupo II tenha sido insuficiente para uma melhor avaliação das variáveis, principalmente porque a maioria dos pacientes apresentava VE (83%). Além disso, a apresentação clínica mais frequente da OEHP é a hemorragia digestiva alta (8), o que dificultou o aumento da casuística.

CONCLUSÕES

A presença de plaquetopenia, esplenomegalia, *shunt* esplenorrenal, menor razão plaquetas/IE e maior espessura do ligamento venoso foram indicativos de VE entre os pacientes com hepatopatia crônica.

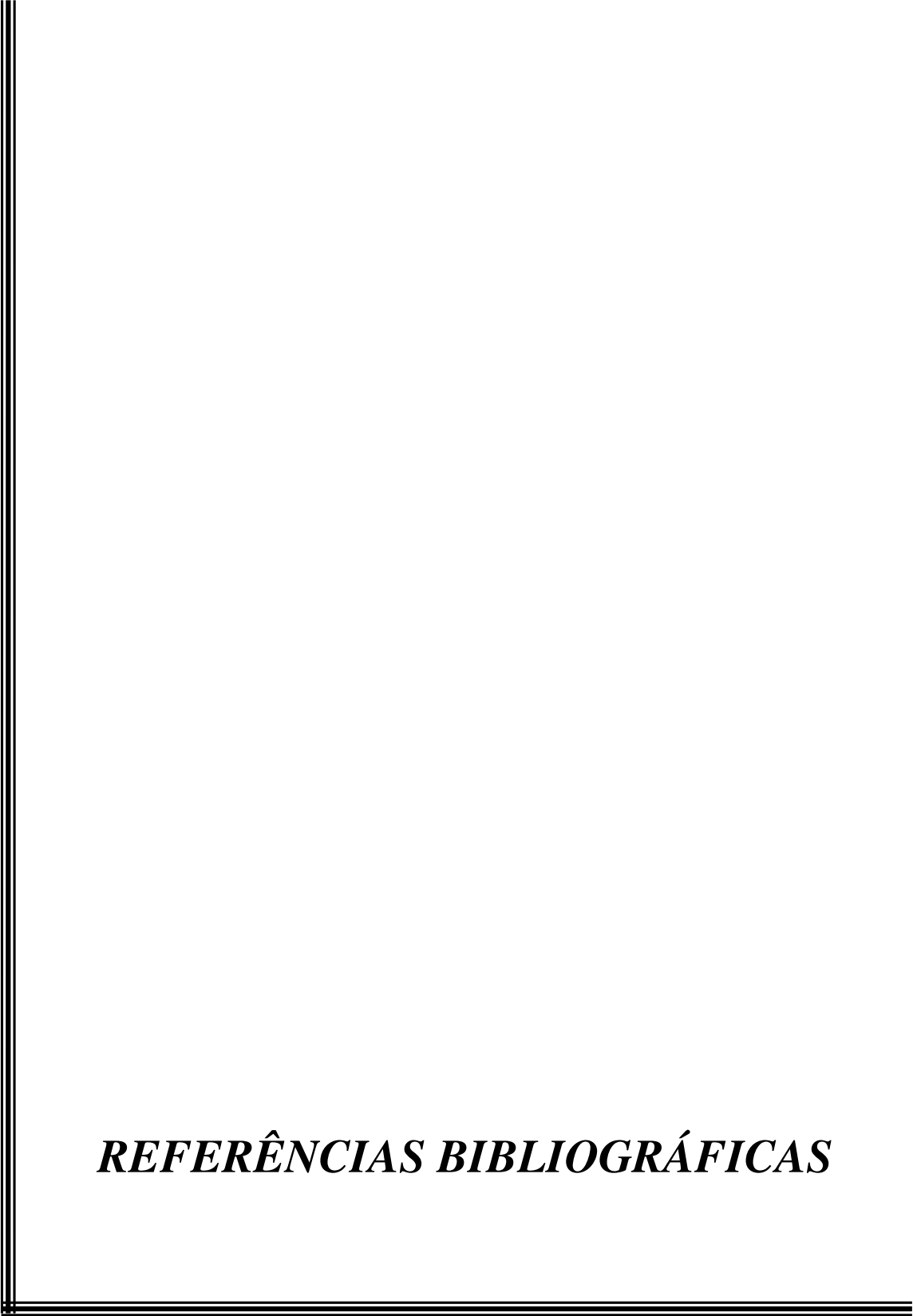
A presença de varizes na parede da vesícula biliar e maior espessura da parede da vesícula foram indicativas da presença de VE entre os pacientes com OEHVP.

Plaquetopenia, esplenomegalia e menor razão plaquetas/IE foram indicativos de VG entre os pacientes com hepatopatia crônica.

Plaquetopenia foi indicativa de VG entre os pacientes com OEHVP.

As variáveis plaquetopenia, presença de *shunt* esplenorrenal, RNI alargado, menor razão plaquetas/IE e maior espessura do LV foram indicativos da presença de GHP entre os pacientes com hepatopatia crônica.

Não foram encontradas variáveis indicativas de GHP entre os pacientes com OEHVP.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

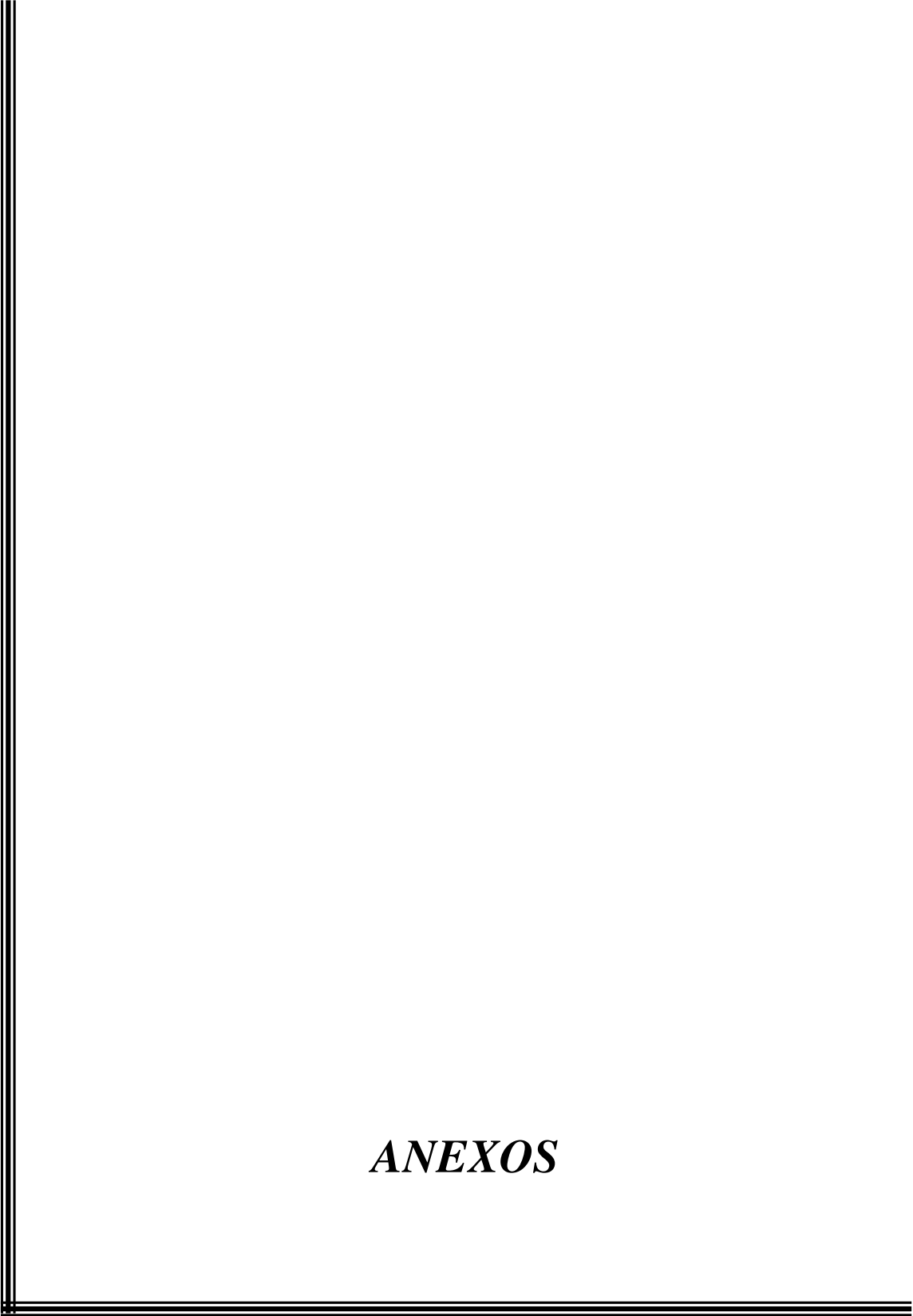
1. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. *Surg Clin North Am.* 2004;84(2):413-35.
2. Kelly DA. Diseases of the liver and biliary system in children. 3rd ed. Malden, Mass: Wiley-Blackwell; 2008.
3. Kumar A, Sharma P, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient measurement: time to learn! *Indian J Gastroenterol.* 2008;27(2):74-80.
4. Myers JD, Taylor WJ. An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of a hepatic venule. *J Clin Invest.* 1951;30(6):662-3.
5. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology.* 1985;5(3):419-24.
6. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2254-61.
7. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53(4):762-8.
8. Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int.* 2006;26(5):512-9.
9. Toubia N, Sanyal AJ. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am.* 2008;92(3):551-74.
10. Abraldes JG, Bosch J. Novel approaches to treat portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl 3:S232-41.
11. Yachha SK. Portal hypertension in children: an Indian perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl 3:S228-31.
12. Rumack CM, Wilson SR, Charboeae JW. Tratado de ultrassonografia diagnóstica. Terceira edição-tradução ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
13. Berzigotti A, Merkel C, Magalotti D, Tiani C, Gaiani S, Sacerdoti D et al. New abdominal collaterals at ultrasound: a clue of progression of portal hypertension. *Dig Liver Dis.* 2008;40(1):62-7
14. Irigoyen N. A importância da medida ecográfica do pequeno epíplon no diagnóstico da hipertensão porta em pediatria. *Rev Imagem.* 1991;13(3/4):145-8.
15. Idezuki Y. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (1991). Japanese Society for Portal Hypertension. *World J Surg.* 1995;19(3):420-2; discussion 3.
16. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology.* 2002;122(6):1620-30.
17. Sarin SK, Mishra SR. Endoscopic therapy for gastric varices. *Clin Liver Dis.* 2010;14(2):263-79
18. Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: a review. *Liver Int.* 2010;30(8):1094-102
19. Yamanaka A. Contribuição da Ultra-sonografia no diagnóstico das doenças hepáticas difusas crônicas [Tese-Doutorado].Campinas-SP: Univeversidade Estadual de Campinas; 1992.

20. 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(3):653-9.
21. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003;38(3):266-72.
22. Ng FH, Wong SY, Loo CK, Lam KM, Lai CW, Cheng CS. Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14(8):785-90.
23. 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(11):3292-6
24. 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 esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut.* 2003;52(8):1200-5.
25. de Bem RS, Lora FL, de Souza RC, Trippia MA, Amarante HM, Carmes ER. Correlation of Doppler ultrasound of the portal system with endoscopic changes caused by portal hypertension in cirrhotic patients. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(3):178-83
26. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S68-92.
27. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology.* 1995;22(1):332-54.
28. Fagundes ED, Ferreira AR, Roquete ML, Penna FJ, Goulart EM, Figueiredo Filho PP et al. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(2):178-83.
29. Duche M, Ducot B, Tournay E, Fabre M, Cohen J, Jacquemin E et al. Prognostic value of endoscopy in children with biliary atresia at risk for early development of varices and bleeding. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1952-60.
30. Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y et al. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology.* 2011;141:2009-16.
31. Goncalves ME, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2000;35(3):401-5.
32. Webb LJ, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med.* 1979;48(192):627-39.
33. Boles ET, Jr., Wise WE, Jr., Birken G. Extrahepatic portal hypertension in children. Long-term evaluation. *Am J Surg.* 1986;151(6):734-9.
34. Pinto RB, Silveira TR, Bandinelli E, Rohsig L. Portal vein thrombosis in children and adolescents: the low prevalence of hereditary thrombophilic disorders. *J Pediatr Surg.* 2004;39(9):1356-61.
35. Orloff MJ, Orloff MS, Girard B, Orloff SL. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt. *J Am Coll Surg.* 2002;194(6):717-28; discussion 28-30.

36. Stringer MD, Heaton ND, Karani J, Olliff S, Howard ER. Patterns of portal vein occlusion and their aetiological significance. *Br J Surg.* 1994;81(9):1328-31.
37. Weiss B, Shteyer E, Vivante A, Berkowitz D, Reif S, Weizman Z et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol.* 2010;16(39):4968-72.
38. Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis.* 2002;22(1):43-58.
39. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med.* 1992;92(2):173-82.
40. O'Donnell B, Moloney MA. Development and course of extrahepatic portal obstruction in children. *Lancet.* 1968;1(7546):789-91.
41. Gurakan F, Eren M, Kocak N, Yuce A, Ozen H, Temizel IN, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children: etiology and long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(4):368-72.
42. Sarin SK, Bansal A, Sasan S, Nigam A. Portal-vein obstruction in children leads to growth retardation. *Hepatology.* 1992;15(2):229-33.
43. Bellomo-Brandao MA, Morcillo AM, Hessel G, Cardoso SR, Servidoni M de F, da-Costa-Pinto EA. Growth assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction and portal hypertension. *Arq Gastroenterol.* 2003;40(4):247-50.
44. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. *J Pediatr.* 1983;103(5):696-702.
45. Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(5):630-4.
46. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2005;43(1):167-76.
47. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(2):202-16.
48. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
49. Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2003.
50. Konus OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbas G, Celik H, Isik S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *Am J Roentgenol.* 1998;171(6):1693-8.
51. McGahan JP, Phillips HE, Cox KL. Sonography of the normal pediatric gallbladder and biliary tract. *Radiology.* 1982;144(4):873-5.
52. Irigoyen N. A importância da medida ecográfica do pequeno epíplon no diagnóstico da hipertensão porta em pediatria. *Rev Imagem.* 1991;13(3/4):145-8.
53. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2d ed. New York: Wiley; 1981. xviii, 321 p. p.
54. Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 3rd ed. New York: Wiley; 1999. viii, 584 p. p.

55. Agresti A. Categorical data analysis. 2nd ed. New York: Wiley-Interscience; 2002. xv, 710 p. p.
56. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM et al. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(11):3285-91.
57. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(1):81-5.
58. 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(7):473-8.
59. Sharma SK, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(11):1909-15.
60. Cherian JV, Deepak N, Ponnusamy RP, Somasundaram A, Jayanthi V. Non-invasive predictors of esophageal varices. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(1):64-8.
61. Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 1999;31(5):867-73.
62. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*. 2001;33(2):333-8.
63. Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2001;161(21):2564-70.
64. Gentile I, Viola C, Graf M, Liuzzi R, Quarto M, Cerini R et al. A simple noninvasive score predicts gastroesophageal varices in patients with chronic viral hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(1):81-7.
65. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*. 1993;34(8):1081-5.
66. Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2511-9.
67. Patriquin H, Tessier G, Grignon A, Boisvert J. Lesser omental thickness in normal children: baseline for detection of portal hypertension. *Am J Roentgenol*. 1985;145(4):693-6.
68. Moubarak E, Bouvier A, Boursier J, Lebigot J, Ridereau-Zins C, Thouveny F et al. Portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis: a three-dimensional MDCT pictorial review. *Abdom Imaging*. 2011 Oct 15. [Epub ahead of print].
69. Cho KC, Patel YD, Wachsberg RH, Seeff J. Varices in portal hypertension: evaluation with CT. *Radiographics*. 1995;15(3):609-22.
70. Chawla Y, Dilawari JB, Katariya S. Gallbladder varices in portal vein thrombosis. *Am J Roentgenol*. 1994;162(3):643-5.
71. Chawla A, Dewan R, Sarin SK. The frequency and influence of gallbladder varices on gallbladder functions in patients with portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(11):2010-4.

72. Yamada RM, Hessel G. Ultrasonographic assessment of the gallbladder in 21 children with portal vein thrombosis. *Pediatr Radiol.* 2005;35(3):290-4.
73. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
74. Bernard O, Alvarez F, Brunelle F, Hadchouel P, Alagille D. Portal hypertension in children. *Clin Gastroenterol.* 1985;14(1):33-55.
75. Price MR, Sartorelli KH, Karrer FM, Narkewicz MR, Sokol RJ, Lilly JR. Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *J Pediatr Surg.* 1996;31(8):1056-9.
76. Arora NK, Lodha R, Gulati S, Gupta AK, Mathur P, Joshi MS et al. Portal hypertension in north Indian children. *Indian J Pediatr.* 1998;65(4):585-91.
77. Celinska-Cedro D, Teisseire M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg.* 2003;38(7):1008-11.
78. Howard ER, Stringer MD, Mowat AP. Assessment of injection sclerotherapy in the management of 152 children with oesophageal varices. *Br J Surg.* 1988;75(5):404-8.
79. Maksoud JG, Goncalves ME, Porta G, Miura I, Velhote MC. The endoscopic and surgical management of portal hypertension in children: analysis of 123 cases. *J Pediatr Surg.* 1991;26(2):178-81.
80. Sasaki T, Hasegawa T, Nakajima K, Tanano H, Wasa M, Fukui Y et al. Endoscopic variceal ligation in the management of gastroesophageal varices in postoperative biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 1998;33(11):1628-32.
81. Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(1):12-7.
82. Ozsoylu S, Kocak N, Demir H, Yuce A, Gurakan F, Ozen H. Propranolol for primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in children with cirrhosis. *Turk J Pediatr.* 2000;42(1):31-3.
83. 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(3):407-10.



ANEXOS

Escore de <i>Child-Pugh</i> (73)			
Critério	Pontuação		
	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dL)	< 2	2 - 3	> 3,5
Albumina sérica (g/dL)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
RNI	< 1,7	1,71 - 2,2	> 2,2
Ascite	Ausente	Leve	Grave
Encefalopatia hepática	Ausente	Graus I e II	Graus III e IV

Classe A: 5-6 pontos; Classe B: 7-9 pontos; Classe C: 10-15 pontos

Valores dos limites inferiores de referência para o número de leucócitos séricos/mm³ segundo a faixa etária (49)

Idade	Limite inferior de referência
1 mês	5.000
6 meses	6.000
1 ano	6.000
2 anos	6.000
4 anos	5.500
6 anos	5.000
8 anos	4.500
10 anos	4.500
16 anos	4.500
21 anos	4.500

Valores dos limites inferiores de referência para a hemoglobina segundo a faixa etária (49)

Idade dos pacientes	Limite inferior de referência hemoglobina (g/dL)
6 a 23 meses	11
2 a 4 anos	11
5 a 7 anos	11,5
8 a 11 anos	12
12 a 14 anos	
feminino	12
masculino	12,5
15 a 17 anos	
feminino	12
masculino	13
18 a 49 anos	
feminino	12
masculino	14

Dimensão longitudinal do baço de acordo com a idade (50)

Pacientes		Dimensão longitudinal do baço (mm)					
Idade (meses)				Percentil		Limite sugerido	
	Média	Mínimo	Máximo	5	95	Mínimo	Máximo
1-3	53	33	71	40	65	30	70
4-6	59	45	71	47	67	40	75
7-9	63	50	77	53	74	45	80
12-30	70	54	86	55	82	50	85
36-59	75	60	91	61	88	55	95
60-83	84	61	100	70	100	60	105
84-107	85	65	102	69	100	65	105
108-131	86	64	114	70	100	65	110
132-155	97	72	100	81	108	75	115
156-179	101	84	120	85	118	80	120
180-200	101	88	120	88	115	85	120

APÊNDICES

Causas de hipertensão portal de acordo com o local da obstrução

Pré-hepática	- Obstrução extra-hepática da veia porta
---------------------	--

Intra-hepática

Pré-sinusoidal	- Fibrose hepática congênita
----------------	------------------------------

	- Esclerose hepatoportal
--	--------------------------

	- Esquistossomose
--	-------------------

Sinusoidal	- Cirrose
------------	-----------

Pós-sinusoidal	- Doença veno-oclusiva
----------------	------------------------

Pós-hepática

	- Síndrome de Budd-Chiari
--	---------------------------

	- Insuficiência cardíaca congestiva
--	-------------------------------------

	- Pericardite constrictiva
--	----------------------------

Causas de hipertensão portal em crianças e adolescentes em diferentes casuísticas

Casuística	Número de pacientes				
	Cirrose	OEHP	Fibrose hepática congênita	Outras causas	Total
Bernard et al., 1985 (74)	202	134	26	36	398
Irigoyen, 1991 (14)	20	15	2	5	42
Price et al., 1996 (75)	9	9	0	4	22
Arora et al., 1998 (76)	35	88	1	3	127
Gonçalves et al., 2000 (31)	76	9	5	10	100
Celińska-Cedro et al., 2003 (77)	22	15	0	0	37
Fagundes et al. 2007 (28)	85	12	14	0	111
Gana et al., 2011 (30)	87	10	7	4	108

OEHP= obstrução extra-hepática da veia porta.

Profilaxia primária de sangramento de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com hipertensão portal em diferentes casuísticas

Casuística	Tipo de estudo	N	Hipertensão portal	Tratamento
Howard et al., 1988 (78)	série de casos	17	94% intra-hepática	escleroterapia
Maksoud et al., 1991 (79)	série de casos	26	72% intra-hepática	escleroterapia
Sasaki et al., 1998 (80)	série de casos	9	100% intra-hepática	ligadura elástica
Shasshidhar et al., 1999 (81)	série de casos	17	94% intra-hepática	betabloqueador
Ozsoylu et al., 2000 (82)	série de casos	45	100% intra-hepática	betabloqueador
Gonçalves et al., 2000 (31)	RC	100	91% intra-hepática	escleroterapia
Celińska-Cedro et al., 2003 (77)	série de casos	37	60% intra-hepática	ligadura elástica

N=número de pacientes; RC= randomizado e controlado.

Indicadores preditivos de varizes esofágicas em pacientes com hipertensão portal em diferentes casuísticas

Casuística	Tipo de estudo	Número de pacientes	Diagnóstico	Indicador preditivo
Zaman et al., 1999 (23)	retrospectivo	98	cirroze	Plaquetopenia
Chalasani et al., 1999 (56)	retrospectivo	346	cirroze	Plaquetopenia Esplenomegalia
NG et al., 1999 (22)	prospectivo	92	cirroze	Plaquetopenia Ascite
Pilette et al., 1999 (61)	prospectivo	207	hepatopatia crônica cirrose	Plaquetopenia Baixa AP
Schepis et al., 2001 (62)	prospectivo	143	cirroze	Plaquetopenia AP<70% DVP>13mm
Zaman et al., 2001 (63)	prospectivo	300	cirroze	Plaquetopenia Child-Pugh B ou C
Madhotra et al., 2002 (57)	prospectivo	184	cirroze	Plaquetopenia Esplenomegalia
Giannini et al., 2003 (24)	retrospectivo e prospectivo	266	cirroze	Plaquetas/diâmetro esplênico>909
Thomopoulos et al., 2003 (58)	prospectivo	184	cirroze	Plaquetopenia Esplenomegalia Ascite
Bressler et al., 2005 (83)	retrospectivo	235	cirroze	Plaquetas<200.000+ Albumina<4+ Bilirrubinas>2
Sharma & Aggarwal, 2007 (59)	prospectivo	101	cirroze	Plaquetopenia Esplenomegalia
Fagundes et al., 2008 (28)	transversal	111	cirroze FHC OEHP	Esplenomegalia Hipoalbuminemia
Gentile et al., 2009 (64)	retrospectivo	254	hepatite crônica viral cirrose	Idade>55a+ Plaquetas<150.000+ AST/ALT>1
Cherian et al., 2011 (60)	prospectivo	229	cirroze	Esplenomegalia Plaquetopenia Child-Pugh B ou C DVP>13mm
Gana et al., 2011 (30)	prospectivo	108	hepatopatia crônica OEHP	CPR<115 Plaquetas<115.000

AP=atividade de protrombina; DVP=diâmetro da veia porta; FHC=fibrose hepática congênita; OEHP=obstrução extra-hepática da veia porta; CPR=*clinical prediction rule*=(0,75xplaquetas/z-score do baço) + 2,5 x albumina.

APÊNDICE 5

Diagnóstico, resultados de exames (hemograma, albumina, RNI, bilirrubina total) e classificação de *Child-Pugh* em pacientes do grupo I

Paciente	Diagnóstico	Anemia	Leucopenia	Plaquetas	Albumina	RNI	BT	Child-Pugh
1	HAI	N	S	120.000	4,8	1,22	AN	A
2	HAI	N	N	61.000	4,2	1,41	AN	A
3	HAI	N	N	122.000	4,6	1,45	AN	A
4	HAI	N	N	313.000	3,37	1,17	AN	A
5	Histiocitose	S	N	230.000	2,85	1,12	11,52	B
6	HAI	S	N	102.000	2	1,7	2,09	B
7	HAI	N	N	180.000	nr	1,42	1,07	A
8	HAI	S	N	92.000	3,3	1,26	1,84	B
9	AB	N	N	135.000	3,83	1,05	AN	A
10	HAI	N	N	33.000	3	nr	2,96	B
11	HAI	N	N	153.000	3,96	1,41	1,37	A
12	HAI	N	N	123.000	4,7	1,24	AN	A
13	AB	N	N	144.000	4,5	1,08	AN	A
14	HAI	N	N	65.000	3,8	1,07	AN	A
15	HAI	S	N	81.000	nr	nr	AN	nr
16	AB	N	N	259.000	4,7	1,07	AN	A
17	FC	N	N	50.000	4,4	1,22	AN	A
18	AB	N	N	145.000	2,88	1,16	0,19	A
19	HAI	N	N	216.000	5	1,24	0,77	A
20	Colangite	N	N	275.000	4,6	1,02	AN	A
21	AB	S	N	62.000	2,94	1,08	17,91	B
22	AB	N	S	118.000	3,7	1,17	2,32	A
23	AB	N	N	278.000	3,75	1,21	AN	A
24	HAI	N	S	90.000	nr	1,23	AN	A
25	CHI	S	S	113.000	2,5	1,92	24	C
26	AB	N	N	179.000	4,51	1,02	AN	A
27	Colangite	N	S	59.000	3,6	nr	AN	A
28	Colangite	N	N	103.000	3,9	1,2	4,82	A
29	AB	N	S	56.000	4,4	1,16	1,11	A
30	HAI	S	N	180.000	nr	1,15	0,75	A
31	HAI	N	N	333.000	4,5	1,19	AN	A
32	HAI	N	S	109.000	3,8	1,64	2,11	A
33	HAI	nr	nr	nr	4	1,98	2,54	A
34	AB	N	N	391.000	5	1,2	0,64	A
35	HAI	N	N	260.000	nr	1,03	AN	A

RNI=razão normatizada internacional; BT=bilirrubina total; HAI=hepatite autoimune; AB=atresia biliar; FC=fibrose cística; CHI=cirrose hepática idiopática; AN=anicterico; N=não; S=sim; nr=não realizado.

Resultado do hemograma, albumina e RNI em pacientes do grupo II

Paciente	Anemia	Leucopenia	Plaquetas	Albumina	RNI
1	S	N	274.000	nr	nr
2	S	N	106.000	3,9	1,27
3	S	S	67.000	nr	1,01
4	S	S	145.000	3,85	1,17
5	N	N	175.000	4,4	1,06
6	N	S	44.000	4,4	1,56
7	N	S	101.000	5	1,33
8	N	S	46.000	4,3	1,55
9	S	N	162.000	3,7	1,17
10	nr	nr	nr	4,4	1,9
11	S	S	73.000	4,6	1,69
12	S	S	52.000	4,4	1,8
13	N	N	176.000	4,5	1,31
14	S	N	92.000	4,1	1,31
15	N	S	101.000	3,63	1,25
16	N	N	115.000	nr	1,1
17	N	N	96.000	3,65	1,3
18	S	S	32.000	4,2	1,8

RNI=razão normatizada internacional; N=não; S=sim; nr=não realizado.

Resultados dos seguintes parâmetros ultrassonográficos (IE, parede da vesícula biliar, varizes de vesícula, ligamento venoso e *shunt* esplenorrenal) realizados em pacientes do grupo II

Paciente	IE	Parede vesícula (mm)	Varizes vesícula	Ligamento venoso (mm)	<i>Shunt</i> esplenorrenal
1	1,3	2,5	ausentes	6	ausente
2	1,54	11,4	presentes	9,5	presente
3	1,21	3,8	presentes	2,6	nr
4	1,0	nr	Ausentes	2,4	ausente
5	1,34	6,9	presentes	5,5	presente
6	1,35	nr	nr	6,8	ausente
7	1,25	4,7	nr	2,38	ausente
8	1,55	nr	nr	4	ausente
9	1,14	C	C	3,4	ausente
10	1,4	8,2	presentes	6,7	ausente
11	1,11	3,6	nr	2,9	ausente
12	1,13	3	ausentes	5,8	ausente
13	1,15	C	C	4,4	nr
14	1,52	4,5	ausentes	4,8	ausente
15	1,3	5,4	nr	4,5	nr
16	1,08	C	C	2,5	ausente
17	1,6	3,6	ausentes	3,6	presente
18	1,33	C	C	9	nr
19	1,06	2,9	ausentes	3,4	ausente
20	1,0	1,9	ausentes	2,8	ausente
21	1,21	C	C	3,8	nr
22	1,62	C	C	5,3	presente
23	1,14	C	C	2,3	ausente
24	1,51	1,9	ausentes	9,3	ausente
25	1,34	5,7	presentes	7,3	ausente
26	1,0	C	C	3,3	nr
27	1,49	nr	ausentes	4,1	nr
28	1,24	C	C	6	presente
29	1,5	C	C	16	presente
30	1,14	3,5	ausentes	6	ausente
31	1,0	2	ausentes	2,7	ausente
32	1,43	2,2	ausentes	4,1	presente
33	1,15	4,2	ausentes	9,2	presente
34	1,0	C	C	3,1	ausente
35	1,03	2,1	ausentes	3,5	ausente

IE=índice esplênico, mm=milímetros; nr=não realizado; E=esplenectomia; C=colecistectomia.

Resultados dos seguintes parâmetros ultrassonográficos (IE, parede da vesícula biliar, varizes da vesícula, ligamento venoso e *shunt* esplenorrenal) realizados em pacientes do grupo II

Paciente	IE	Parede vesícula (mm)	Varizes vesícula	Ligamento venoso (mm)	<i>Shunt</i> esplenorrenal
1	1,0	nr	presentes	3,2	nr
2	1,31	4,2	presentes	6	presente
3	1,6	4,8	presentes	4,6	ausente
4	1,16	3,2	ausentes	4,6	presente
5	1,0	2,7	ausentes	3	ausente
6	1,52	nr	presentes	4,5	ausente
7	1,21	2,3	ausentes	6,6	presente
8	1,84	3,4	presentes	7,5	presente
9	1,25	3,5	presentes	4,2	presente
10	1,6	5	presentes	4,3	nr
11	1,43	3,4	presentes	7,6	presente
12	1,67	3,5	presentes	2,1	presente
13	1,21	4,1	ausentes	3,3	presente
14	1,23	4,4	presentes	4,8	presente
15	1,4	6	presentes	4	presente
16	1,21	nr	ausentes	1,1	presente
17	1,52	nr	presentes	4,3	nr
18	1,87	2	ausentes	6,1	presente

IE=índice esplênico; mm=milímetros; nr=não realizado.

Resultados da endoscopia digestiva alta realizada nos pacientes do grupo I

Paciente	Varizes esôfago	Sinal da cor vermelha (VE)	Varizes gástricas	GHP
1	Ausentes		ausentes	ausente
2	F3	S	presentes	leve
3	Ausentes		ausentes	ausente
4	Ausentes		ausentes	ausente
5	F2	S	ausentes	ausente
6	Ausentes		ausentes	moderada
7	Ausentes		ausentes	ausente
8	F2	S	presentes	ausente
9	F1	N	ausentes	ausente
10	F1	N	ausentes	ausente
11	Ausentes		ausentes	ausente
12	Ausentes		ausentes	ausente
13	Ausentes		ausentes	ausente
14	F1	N	ausentes	ausente
15	F2	N	ausentes	ausente
16	Ausentes		ausentes	ausente
17	F3	S	presentes	leve
18	F3	S	presentes	leve
19	Ausentes		ausentes	ausente
20	F1	N	ausentes	ausente
21	F2	S	presentes	leve
22	F2	N	presentes	ausente
23	Ausentes		ausentes	ausente
24	F1	N	ausentes	ausente
25	F3	S	presentes	grave
26	Ausentes		ausentes	ausente
27	Ausentes		ausentes	ausente
28	F1	N	ausentes	ausente
29	F1	N	ausentes	ausente
30	Ausentes		ausentes	ausente
31	Ausentes		ausentes	ausente
32	F2	S	ausentes	leve
33	Ausentes		ausentes	leve
34	Ausentes		ausentes	ausente
35	Ausentes		ausentes	ausente

VE=varizes esofágicas GHP=gastropatia da hipertensão portal; F1=varizes de pequeno calibre; F2=varizes de médio calibre; F3=varizes de grande calibre; S=sim; N=não.

Resultados da endoscopia digestiva alta realizada nos pacientes do grupo II

Paciente	Varizes esôfago	Sinal da cor vermelha (VE)	Varizes gástricas	GHP
1	F1	N	ausentes	ausente
2	F2	S	ausentes	ausente
3	F2	N	ausentes	ausente
4	ausentes		ausentes	ausente
5	ausentes		ausentes	ausente
6	F1	N	ausentes	ausente
7	F1	N	presentes	moderada
8	F1	N	ausentes	ausente
9	F1	S	presentes	leve
10	F1	N	presentes	moderada
11	F1	N	ausentes	ausente
12	F1	N	presentes	ausente
13	F2	N	ausentes	ausente
14	F2	S	presentes	ausente
15	F2	S	presentes	leve
16	F1	N	presentes	ausente
17	F3	S	presentes	grave
18	ausentes		ausentes	ausente

VE=varizes esofágicas; GHP=gastropatia da hipertensão portal; F1=varizes de pequeno calibre; F2=varizes de médio calibre; F3=varizes de grosso calibre, S=sim; N=não.