

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 13.12.2018

Juliana Tedesco Dias

Varizes de esôfago nas crianças podem ser previstas sem a realização de endoscopia digestiva alta?

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Bases Gerais da Cirurgia.

Juliana Tedesco Dias

Varizes de esôfago nas crianças podem ser previstas sem a realização de endoscopia digestiva alta?

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título Doutora em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientadora: Prof.^a Adj. Érika V.P. Ortolan
Coorientador: Prof. Adj. Nilton Carlos Machado

Botucatu

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Dias, Juliana Tedesco.

Varizes de esôfago nas crianças podem ser previstas sem a realização de endoscopia digestiva alta? / Juliana Tedesco Dias. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Erika Veruska Paiva Ortolan

Coorientador: Nilton Carlos Machado

Capes: 40102076

1. Crianças - Doenças. 2. Sistema gastrointestinal - Hemorragia. 3. Gastroscoopia. 4. Varizes esofágicas e gástricas. 5. Gastropatias. 6. Hipertensão portal.

Palavras-chave: Crianças; Gastropatia hipertensiva; Hemorragia gastrointestinal alta; Hipertensão portal; Varizes esofágicas.

Juliana Tedesco Dias

Varizes de esôfago nas crianças podem ser previstas sem a realização de endoscopia digestiva alta?

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Profa. Adj. Erika Veruska Paiva Ortolan

Comissão examinadora

Profa. Adj. Erika Veruska Paiva Ortolan
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Cássio Vieira de Oliveira
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Profa. Adj. Adriana Vaz Safatle Ribeiro
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Adj. Francisco de Agostinho Júnior
Universidade de Marília (Unimar)

Botucatu, 13 de Dezembro de 2017.

Agradecimentos

Aos meus pais, Avelino e Glória, por tudo o que foram e fizeram por mim enquanto aqui estiveram, e por nunca terem desistido dos meus sonhos. Obrigado

À Professora Adjunta Érika Veruska Paiva Ortolan, minha orientadora e sobretudo amiga, por acreditar e confiar em meu trabalho e por ser um exemplo de médica, líder, professora e ser humano.

Ao Professor Adjunto Nilton Carlos Machado, por me dar a honra de fazer parte de sua equipe de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica e pelo constante apoio e incentivo ao estudo e ao exercício da Pediatria com dedicação, ética e conhecimento.

À Profa. Dra Mary de Assis Carvalho, que com tanta dedicação e cuidado exerce a Pediatria e por ter sido meu grande exemplo de profissional desde o meu internato em Gastropediatria.

Ao meu marido, Iver Franco Ramirez, por estar sempre ao meu lado.

Aos meus queridos Residentes do Departamento de Pediatria, amigos que levo em meu coração.

Ao meu filho, meu companheiro desta jornada, que cresce dia após dia dentro de mim

Aos meus pequenos pacientes, que apesar de seus sofrimentos, têm a capacidade de exibir o sorriso mais sincero a cada consulta.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, minha casa há treze anos, e se Deus permitir por muitos e muitos mais.

A Deus, que me permitiu chegar até aqui superando grandes obstáculos.

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”

(Guimarães Rosa)

“Só as crianças e os velhos conhecem a volúpia de viver dia-a-dia, hora a hora, e suas esperas e desejos nunca se estendem além de cinco minutos...”

(Mário Quintana)

Resumo

Varizes de esôfago nas crianças podem ser previstas sem a realização de endoscopia digestiva alta?

Introdução: Varizes esofágicas (VE) são uma consequência da hipertensão portal (HP) que pode levar os pacientes à morte quando há sua ruptura. O uso rotineiro de endoscopia digestiva alta (EDA) visa diagnosticá-las precocemente e tratá-las como profilaxia de sangramento. O estabelecimento de índices preditivos não invasivos de varizes esofágicas busca identificar através de variáveis não invasivas os pacientes com maior probabilidade de possuir varizes que requeiram tratamento endoscópico, evitando assim o procedimento naqueles com baixa probabilidade destas.

Objetivos: avaliar a acurácia de testes preditivos não invasivos, comparados à EDA, para o diagnóstico de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com hipertensão portal, avaliar o seguimento dos pacientes que tiveram diagnóstico de variz tratável (F2 e F3) mediante intervenção com ligadura elástica em 3 endoscopias sucessivas, a evolução da gastropatia hipertensiva e erradicação de varizes esofágicas nestes pacientes.

Métodos: Estudo prospectivo, unicêntrico, em pacientes com HP, acompanhados no ambulatório de Hepatologia Pediátrica e no Setor de Endoscopia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu–Unesp no período de 2014 a 2017. Foram avaliadas as variáveis: contagem de plaquetas, albumina, escore Z do maior diâmetro do baço, APRI, P/SSAZ e CPR. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Sensibilidade e especificidade foram calculados baseando-se nos pontos de corte para as diferentes variáveis preditivas. A área sob a curva ROC foi calculada com o correspondente Intervalo de Confiança da Média de 95%. Foi utilizado GraphPad Prism Versão 5.0, 2005 (GraphPad Software Inc. San Diego, CA, USA).

Resultados: 69 pacientes foram incluídos, 46 sem VE e 23 com VE à primeira EDA. Prematuridade, esplenomegalia e cateterismo umbilical prévio foram fatores de risco associados à VE. Contagem de plaquetas menor que 117.000 mm^3 , albumina menor que 3,9, escore Z do baço maior que 3,67, APRI maior que 0,64, (P/SSAZ) menor que 24,86 e CPR menor que 108,2 foram os valores de ponto de corte encontrados para risco de varizes de esôfago tratáveis. No seguimento de 14 pacientes com ligaduras elásticas sucessivas em 3 endoscopias, observou-se que a acurácia das variáveis se mantém e também que o processo de erradicação das VE aumentou o risco de gastropatia hipertensiva.

Conclusão: Na população estudada, conclui-se que as variáveis: contagem plaquetas, albumina, escore Z do maior diâmetro do baço, APRI, P/SSAZ e CPR são bons índices preditivos de varizes esofágicas, selecionando aqueles pacientes com necessidade de tratamento endoscópico e evitando endoscopias desnecessárias.

Abstract

Can esophageal varices in children be predicted without upper endoscopy?

Introduction: Esophageal varices (EV) are a consequence of portal hypertension (PH) that could lead to death if a rupture occurs. The EV survey is performed with the use of upper endoscopy (UE), aiming at diagnosis and early treatment. It is important to establish noninvasive predictive indexes of EV that could help avoid unnecessary UE.

Objectives: to evaluate the accuracy of noninvasive predictive indexes, when compared to UE, to diagnose EV in children and adolescents with PH; follow-up the patients with initial diagnosis of EV that is considered treatable (grades 2 and 3) in three consecutive moments; to correlate the increasing of the hypertensive gastropathy (HG) with the eradication of the EV.

Methods: Prospective, single-center study, in pediatric patients diagnosed with PH from 2014 to 2017. The variables platelet count, albumin, Z score of the spleen, APRI (AST to platelet ratio index), P/SSAZ (platelet to spleen Z score ratio) and CPR (clinical prediction rule) were evaluated. Values $<0,05$ were considered significant different. Sensitivity was calculated based on the cutoff points for the different predictive variables. ROC curve area was calculated with the corresponding 95% Mean Confidence Interval. GraphPad Prism Version 5.0, 2005 (GraphPad Software Inc. San Diego, CA, USA) was used.

Results: 69 patients were included, 46 with and 23 without EV at the first UGD. Prematurity, splenomegaly and umbilical catheterization were risk factors associated with EV. Platelet count $< 117,000 \text{ mm}^3$, albumin $< 3.9 \text{ mg/dL}$, z score of the spleen >3.67 , APRI > 0.64 , P/SSAZ < 24.86 and CPR < 108.2 were the cutoff values for EV graded as treatable (grades 2 and 3). During the follow-up of 14 patients that received EBL in 3 consecutive UEs, the accuracy of the evaluated variables was maintained. The eradication of varices was positively correlated with the increase of the HG.

Conclusion: Platelet count, albumin, z score of the spleen, APRI, P/SSAZ and CPR were good predictive indexes of EV, and should be used to select the patients for UE, avoiding unnecessary exams.

Lista de abreviaturas

ALT – Alanina aminotransferase

APRI – *AST to platelet ratio* (razão entre AST e plaquetas)

AST – Aspartato amino transferase

AVB – Atresia de vias biliares *index*

BT – Bilirrubina total

CPR- *Clinical prediction rule*

EDA - Endoscopia Digestiva Alta

F - Feminino

FA – Fosfatase alcalina

FHC – Fibrose hepática congênita

g/dL - Gramas por decilitro

GGT – Gama glutamil transferase

GH – Gastropatia hipertensiva

HAI- Hepatite auto imune

HGIA – Hemorragia gastrointestinal alta

HGIB – Hemorragia gastrointestinal baixa

HP – Hipertensão Portal

IC – Intervalo de confiança

IQR – Intervalo interquartil

M – Masculino

m – Meses

mg/dL – Miligramas por decilitro

OR- *Odds ratio* (razão de chances)

OVPEH – Obstrução de veia porta extra-hepática

P – PLAQUETAS

P/SSAZ- Relação entre contagem de plaquetas e escore Z do maior comprimento do baço

PFIC – *Progressive familial intrahepatic cholestasis* (colestase intra-hepática familiar progressiva)

TP – Tempo de protrombina

TTPA – Tempo de tromboplastina parcial ativado

TIPS – *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (Desvio intra-hepático transjugular)

u/L – Unidades por litro

US - Ultrassonografia

VE – Varizes de esôfago

SSAZ – *Spleen size Z score* (Escore Z do maior comprimento do baço)

TVP – Trombose da veia porta

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 – O desenho de Vesalius do sistema venoso portal..... | 11 |
| Figura 2 – Anatomia normal da circulação portal..... | 15 |
| Figura 3 – Complicações advindas da Hipertensão Portal..... | 16 |
| Figura 4 – Classificação e principais causas da Hipertensão Portal..... | 17 |
| Figura 5 – Distribuição dos pacientes de acordo com etiologia da HP..... | 35 |
| Figura 6– Curvas ROC para contagem de plaquetas, albumina, escore Z do baço, APRI, P/SSAZ e CPR para varizes esofágicas em geral..... | 36 |
| Figura 7– Curvas ROC para contagem de plaquetas, albumina, escore Z do baço, APRI, P/SSAZ e CPR para varizes grau 01..... | 37 |
| Figura 8 - Curvas ROC para contagem de plaquetas, albumina, escore Z do baço, APRI, P/SSAZ e CPR para varizes grau 2/3..... | 38 |
| Figura 9- Evolução da gastropatia hipertensiva após tratamento das varizes esofágicas através de ligadura elástica..... | 40 |
| Quadro 1: Critérios de inclusão e exclusão..... | 27 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Características sócias demográficas, clínicas e laboratoriais das crianças com hipertensão portal, segundo a presença ou ausência de varizes esofágicas.... | 32 |
| Tabela 2 – Comparação das variáveis preditivas segundo a presença ou ausência de varizes esofágicas..... | 34 |
| Tabela 3 – Características sócio demográficas, clínicas e laboratoriais dos 23 pacientes com VE divididos em varizes grau 1 e varizes graus 2 e 3..... | 34 |
| Tabela 4 – Comparação das variáveis preditivas segundo o grau de varizes esofágicas..... | 35 |

| | |
|--|----|
| Tabela 5. Valores de ponto de corte, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e área sob a curva ROC para os índices preditivos de varizes esofágicas em geral..... | 35 |
| Tabela 6 – Valores de ponto de corte, sensibilidade, especificidade, área sob a curva ROC e OR para os índices preditivos de varizes grau 1..... | 36 |
| Tabela 7 – Valores de ponto de corte, sensibilidade, especificidade, área sob a curva ROC e OR para índices preditivos de varizes graus 2 e 3..... | 37 |
| Tabela 8: Avaliação das variáveis preditivas de VE em crianças com HP baseadas nos valores de corte do estudo e da literatura..... | 38 |
| Tabela 9– Valores dos índices preditivos em três momentos do seguimento endoscópico em pacientes com VE. Mediana e IQR..... | 41 |

Lista de Apêndices

| | |
|---|----|
| Apêndice 1- Protocolo de dados de pacientes com Hipertensão Portal..... | 55 |
| Apêndice 2- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)..... | 56 |
| Apêndice 3- Termo de assentimento livre e esclarecido..... | 57 |
| Apêndice 4- Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa..... | 60 |

Lista de Anexos

| | |
|---|----|
| Anexo 1-Tabela de Megremis para conversão de valores do diâmetro do baço de acordo com faixa etária e sexo em Desvio Padrão e escore Z..... | 59 |
| Anexo 2- Tabela de valores de referência para exames laboratoriais..... | 60 |

Sumário

| | |
|----------------------------------|----|
| Resumo..... | 4 |
| Abstract | 5 |
| Lista de abreviaturas | 6 |
| 1.Introdução | 11 |
| 1.1.História..... | 11 |
| 1.2.Anatomia..... | 13 |
| 1.3.Hipertensão Portal..... | 15 |
| A.Gastropatia Hipertensiva | 19 |
| B.Varizes Esofágicas..... | 20 |
| 1.4.Exames diagnósticos..... | 22 |
| A.Endoscopia Digestiva Alta..... | 23 |
| B.Testes Preditivos..... | 24 |
| 2.Objetivo..... | 26 |
| 3.Métodos..... | 27 |
| 3.1.Análise estatística..... | 30 |
| 4.Resultados..... | 31 |
| 5.Discussão..... | 41 |
| 6.Conclusão..... | 48 |
| Referências Bibliográficas..... | 49 |
| Anexos e apêndices..... | 55 |

1. Introdução

1.1 História

A história da hipertensão portal data desde os antigos egípcios, que já haviam reconhecido uma associação entre hepatopatia e ascite. Essa complicação também foi frequentemente documentada na Idade Média. Vesalius (1543, apud Sandblom, 1993, p.544) desenhou o sistema venoso portal, ao qual pouco foi adicionado posteriormente (Figura 1).

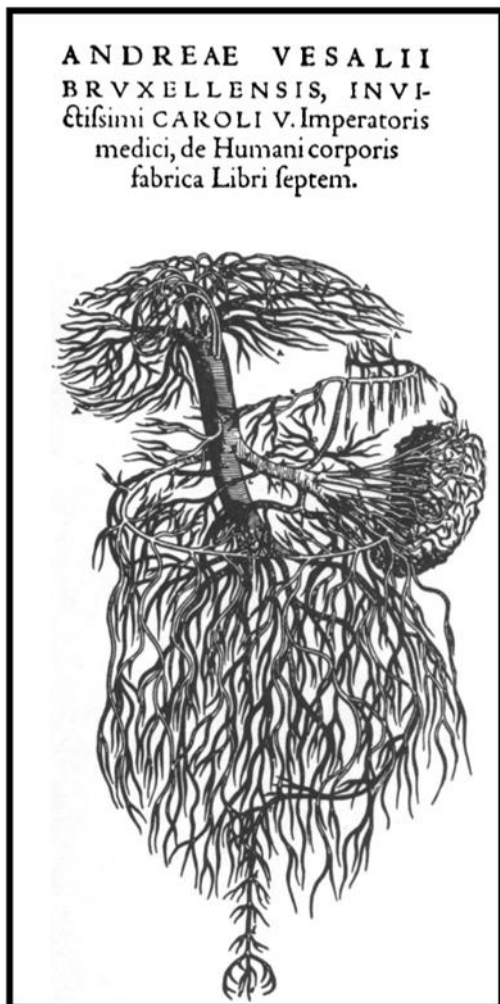


Figura 1. O desenho de Vesalius do sistema venoso portal (Humani Corporis: [www.http://faculty.fullerton.edu/cmconnell/302A/Anatomy.html](http://faculty.fullerton.edu/cmconnell/302A/Anatomy.html))

Em 1650, apenas 25 anos após a descoberta da circulação sanguínea por Harvey, Glisson (1650, apud Sandblom 1993, p.544), durante uma dissecação

em Londres, ao utilizar uma pena de ganso inserida na veia porta, por onde injetava leite, observou o fígado ficar pálido à medida que o leite se dirigia à veia cava e desta para os pulmões. Estabeleceu então que a veia porta era o vaso que coletava o sangue do trato gastrointestinal e o retornava para a circulação sistêmica. Vesalius também já havia descrito um caso de sangramento hemorroidário e sugeriu que seria devido à dilatação dos ramos da porta.

Durante o século XIX, casos descritos por Puchelt (1818, apud Sandblom, 1993, p.544) e Cruveilhier (1832, apud Sandblom, 1993, p.544) tornaram claros que a esplenomegalia, ascite e hemorragia gastrointestinal eram devidas à obstrução de fluxo sanguíneo no sistema portal. Raciborski (1841, apud Sandblom, 1993, p.544) especificou que colaterais poderiam se desenvolver entre os sistemas cava e porta, pelas veias gástricas curtas, veias hemorroidárias e veias da parede abdominal. Mais tarde, Sappey (1859, apud Sandblom, 1993, p.544) adicionou as varizes de esôfago como um novo fator associado à hipertensão portal.

O primeiro sangramento por varizes, confirmado por necropsia, foi descrito por Power, em 1840, que não chegou a reconhecer a hepatopatia. Em uma série de 60 necropsias, Preble (1900, apud Sandblom, 1993, p.544) estabeleceu a relação entre cirrose, varizes e sangramento gastrointestinal, e descreveu que 80% tinham varizes de esôfago. Em sequência os esforços começaram a se concentrar no tratamento dessas varizes, já que a sua presença seria a condição mais fatal da hipertensão portal.

O termo hipertensão portal (HP) foi usado pela primeira vez por Gilbert e Carnot (1902, apud Sandblom, 1993,p.544) para descrever uma entidade clínica caracterizada por ascite, esplenomegalia e sangramento de varizes esofágicas. Entretanto, foi apenas em 1937 que Thompson verificou o aumento da pressão portal durante uma laparotomia. Davidson (1950, apud sandblom, 1993, p.544) obteve uma medida de pressão próxima a da veia porta, através da punção de uma das veias dilatadas da parede abdominal. Westphal (1930, apud Sandblom, 1993,p.545) publicou seu método de temporariamente controlar o sangramento através da compressão das varizes com um balão ligado a um tubo gástrico de duplo lúmen. Mas, foi só em 1947 que esse método foi introduzido nos Estados Unidos por Rowntree (1947, apud Sandblom,1993,p.545).

O manejo cirúrgico da HP na tentativa de instituir uma solução mais definitiva para o problema evoluiu ao longo dos últimos séculos. O primeiro *shunt* portocava foi feito por Eck (1877, apud Sandblom, 1993, p.545) e Pawlow (1893, apud Sandblom, 1993, p.545) demonstrou que o desvio portal total levava à falência hepática e encefalopatia. Banti (1893, apud Sandblom, 1993, p.545) popularizou a esplenectomia, enquanto Morison e Talma tentaram a omentopexia (1898, apud Li e Henderson, 2001). Vidal (1903, apud Sandblom, 1993, p.545) realizou *shunt* portocava em um paciente e os *shunts* porto- sistêmico foram reintroduzidos por Whipple em 1945 (Whipple, 1945). Apesar de apresentar controle adequado do sangramento, a falência hepática era acelerada. Na década de 60 os *shunts* seletivos foram introduzidos, através de Warren com o *shunt* esplenorrenal (Warren et al., 1967). Por isso, paralelamente, desenvolveram-se métodos menos invasivos de tratamento da HP. A escleroterapia da VE foi primeiramente realizada por Crafoord e Frenckner em 1939. Esse método foi abandonado até a década de 70, quando ressurgiu com o advento da endoscopia flexível (Johston e Roger, 1973; Paquet e Oberhammer, 1978). A farmacoterapia foi introduzida na década de 80 para tentar controlar a HP (Lebrec et al, 1980). Atualmente, o transplante hepático para o tratamento da HP é uma realidade, mas mesmo após 60 anos, ainda é adequado parafrasear Whipple (1945): “O problema da terapia para hemorragia na cirrose continuará a ser sério”.

1.2. Anatomia e Fisiologia Normal da Circulação Portal

O sistema circulatório hepático possui alta complacência. O fígado recebe um suprimento sanguíneo duplo da veia porta e artéria hepática, que constituem aproximadamente 30% do débito cardíaco. O sangue venoso portal derivado da circulação venosa mesentérica constitui 75% do fluxo sanguíneo hepático, sendo o restante do sangue fornecido pela artéria hepática, que provê sangue altamente oxigenado diretamente do tronco celíaco, ramo da aorta (Shah e Kamath, 2010).

Os fluxos sanguíneos derivados da veia porta e da artéria hepática convergem em canais vasculares especializados, altamente complacentes, chamados sinusoidais. Uma reação compensatória dinâmica ocorre entre o fluxo hepático derivado da veia porta e da artéria hepática. Quando o fluxo sanguíneo

para o fígado proveniente da veia porta diminui, o fluxo arterial aumenta, e vice¹ versa. Esse mecanismo auto regulatório é chamado “resposta tampão” (Mies e Alfieri Jr, 2001).² Os sinusóides são altamente permeáveis, facilitando o transporte de macromoléculas para os hepatócitos (Shepherd e Turmelle, 2012).

A veia porta é formada pela confluência da veia esplênica e da veia mesentérica superior atrás da cabeça do pâncreas. A veia mesentérica inferior normalmente drena para a veia esplênica. A veia gástrica esquerda, também chamada veia coronária esquerda, normalmente drena para a veia porta, na confluência da veia esplênica e da veia mesentérica superior (Figura 2). A veia porta tem aproximadamente 7,5 cm de comprimento e corre dorsalmente à artéria hepática e ducto biliar até o hilo do fígado, onde se divide em ramo esquerdo e direito. A veia umbilical drena para a veia porta esquerda. A veia cística da vesícula biliar drena para a veia porta direita, enquanto as vênulas portais drenam para os sinusoidais hepáticos, que por sua vez, são drenados pelas veias hepáticas para a veia cava inferior. O lobo caudado drena separadamente para a veia cava inferior (Shah e Kamath, 2010).

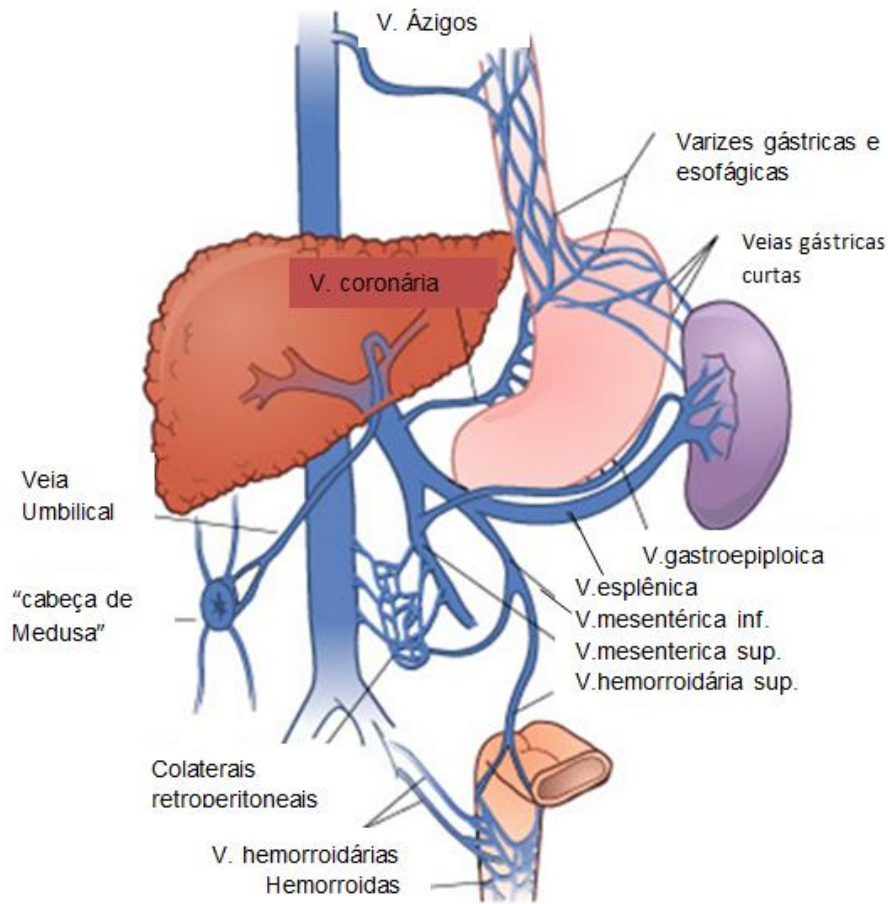


Figura 2. Anatomia normal da circulação portal (adaptado de: www.hindawi.com/journals/hpb/2013/129396/fig12/)

1.3. Hipertensão Portal

Hipertensão portal (HP) é definida como uma pressão portal maior que 10 mmHg (Denk, 2004) ou o gradiente de pressão venosa hepática maior que 5 mmHg (Genecin & Groszmann, 1994). Ela acontece devido ao impedimento do fluxo normal de sangue no sistema hepático. Assim, a pressão portal pode aumentar como resultado do aumento da resistência vascular e/ou do fluxo sanguíneo portal. As complicações aparecem quando a pressão ultrapassa 12 mmHg (Figura 3) (Schepis et al, 2001).

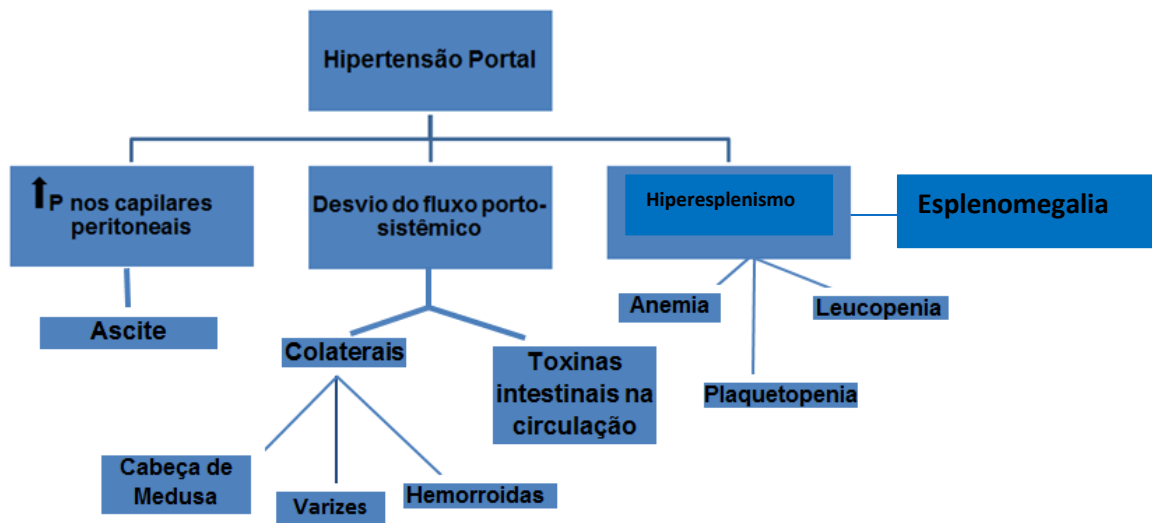


Figura 3. Complicações advindas da hipertensão portal. (adaptado de: http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/klinpat/classes_stud/en/med/lik/ptn/Clinical%20pathophysiology/6/03.Clinical%20pathophysiology%20of%20kidney.htm)

As alterações que levam à obstrução do fluxo sanguíneo podem ocorrer em três níveis diferentes (ROY et al, 1995) e estão representadas na Figura 4:

1- Pré-hepático: decorre de alteração estrutural da veia porta extra-hepática ou de uma de suas tributárias imediatas, podendo ser congênita ou adquirida. Exemplos: trombose da veia porta (TVP) e trombose da veia esplênica. A obstrução da veia porta extra-hepática (OVPEH), secundária à trombose, é causa comum de HP não cirrótica em crianças (Sarin et al, 2002) e uma importante causa de Hemorragia Gastrointestinal Alta (HGIA) nessa faixa etária (Alvarez et al, 1983).

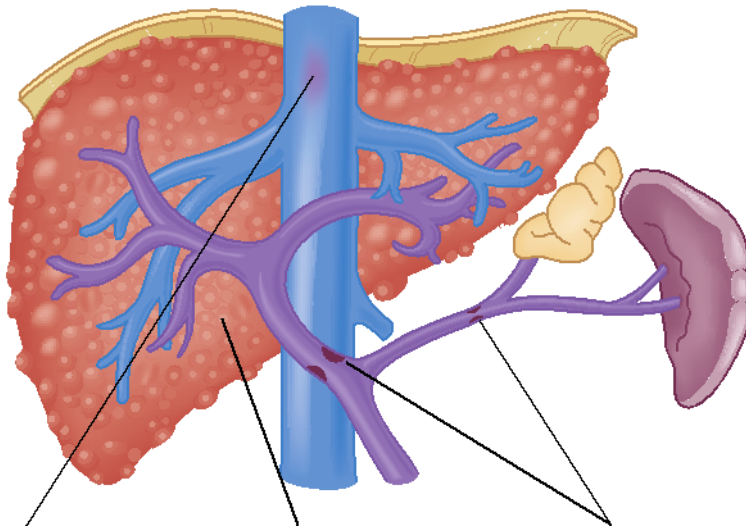
2- Intra-hepática: ocorre aumento da resistência vascular dentro do fígado, associado ou não à cirrose e é subdividida em:

- Pré-sinusoidal: Exemplos: Fibrose hepática congênita, Sarcoidose e idiopática.
- Sinusoidal: Exemplos: Deficiência de alfa 1 antitripsina, Cirrose biliar primária, Cirrose de etiologia alcoólica ou viral (hepatites B e C), Doença de Wilson, Atresia de Vias Biliares (AVB), Hepatite autoimune, Fibrose cística, Hipoplasia

de vias biliares, Colestase familiar intra-hepática progressiva, Colangite esclerosante, Tirosinemia e Galactosemia.

- Pós-sinusoidal: Exemplos: Hepatite alcoólica, Doença veno-oclusiva.

3- Pós-hepática: obstrução ao fluxo venoso pós-hepático. Exemplos: Síndrome de Buddi Chiari, Pericardite constrictiva, Doença da válvula tricúspide.



Pós-hepática

Sd Budd-Chiari
Pericardite constrictiva
Obstrução veia cava inferior
Doença da válvula tricúspide

Intra-hepática

Pré-sinusoidal

Idiopática
Fibrose hepática congênita
Sarcoidose
Esquistossomose

Sinusoidal

Cirrose alcóolica
Cirrose biliar primária
Cirrose por hepatites B e C
Deficiência de alfa-1 antitripsina

Pós-sinusoidal

Doença veno-oclusiva
Hepatite alcóolica

Pré-hepática

Trombose da veia esplênica
Trombose da veia porta

Figura 4: Classificação e principais causas da hipertensão portal (adaptado de: clinicalgate.com/portal-hypertension-and-gastrointestinal-bleeding/)

A HP é suspeitada a partir de dados da história clínica e do exame físico. Na criança, a história deve priorizar a identificação de fatores que predis põe ao desenvolvimento de HP, como história familiar de doença metabólica hepática, história pessoal de hipercoagulabilidade e história de infecção (onfalite) ou manipulação da veia umbilical no período neonatal (cateterismo umbilical), associados à OVPEH. Esta em geral é diagnosticada nos primeiros anos de vida e sua gênese costuma estar associada à intercorrências durante o período neonatal, tais como cateterismo umbilical, onfalite e/ou septicemia. As características do paciente que podem aumentar as chances de OVPEH são: prematuridade e baixo peso ao nascer, estados de choque, distúrbios da coagulação e hipóxia (Schettinol et al,2006). No exame físico, a maioria das crianças com HP terá um baço aumentado, a não ser que outras anomalias estejam presentes, como asplenia ou poliesplenia, que podem ser vistos na atresia de vias biliares (AVB). O fígado pode estar aumentado, mas frequentemente é pequeno e atrofiado, tornando-se um achado inespecífico ao exame físico. A congestão portal também pode ser vista, embora mais raramente em crianças, na forma de hemorroidas internas ou externas e vasos em “cabeça de medusa” na pele do abdome (Mileti e Rosenthal, 2011). Sinais de encefalopatia hepática são súbitos e incomuns nas crianças com HP. Desnutrição e o déficit de crescimento são importantes sinais de má absorção e de deficiência de síntese proteica. Hematomas espontâneos causados por deficiência de produção hepática de fatores de coagulação e trombocitopenia como resultado de hiperesplenismo são sinais de doença avançada. A cirrose descompensada também pode estar associada a mudanças nas circulações sistêmicas e pulmonares, com vasodilatação arteriolar, aumento do volume sanguíneo, estado de circulação hiperdinâmica e cianose como resultado de *shunt* intrapulmonar (Shepherd e Turmelle, 2012).

O tratamento das VE pode ser dividido em pré-primário, quando é iniciado antes do seu desenvolvimento, no intuito de prevenir o seu aparecimento; primário, quando são tratadas antes de qualquer sangramento e secundário, quando o tratamento inicia-se após o primeiro episódio de sangramento (Shepherd e Turmelle, 2012).

As complicações advindas da HP incluem: esplenomegalia, hiperesplenismo, gastropatia hipertensiva, varizes esofágicas (VE), varizes gástricas, ascite, peritonite

bacteriana espontânea, encefalopatia hepática, hipertensão pulmonar e síndrome hepatorenal. Neste estudo, destacaremos a gastropatia hipertensiva e as varizes esofágicas.

A. Gastropatia hipertensiva

A gastropatia hipertensiva (GH) é definida como condição que provoca mudanças macroscópicas na mucosa gástrica associada com ectasia e dilatação vascular mucosa e submucosa, sem mudanças inflamatórias histológicas significativas (Aydogan et al., 2011). McCormack et al. (1985) classificaram endoscopicamente como gastropatia leve ou moderada os mesmos aspectos descritos por Taor et al. (1975) para gastrite, e acrescentaram aspectos mais intensos para classificar a GH em grave ou intensa.

- Leve ou moderada: fino salpicado de coloração rosa ou avermelhada; mucosa vermelha difusa, principalmente sobre as pregas, dando o aspecto de estrias; fino padrão reticular branco, separando áreas de mucosa edemaciada e avermelhada, lembrando a pele de cobra, posteriormente denominada padrão mosaico.
- Grave ou intensa: pontos vermelhos (*red spots*) e hemorragia difusa.

A alta prevalência da GH tem sido relatada nos adultos (Burak, et al., 2001; Kumar et al., 2010). Nas crianças, a frequência de GH varia de 40% a 64% (Hyams e Treem, 1993; Yachha et al., 1996; El-Rifai et al., 2007; Aydogan, et al., 2011). Alguns estudos buscaram correlacionar se a erradicação das VE pode exacerbar e/ou acelerar o desenvolvimento da gastropatia hipertensiva (GH). Essa associação tem sido proposta por vários estudos em adultos (McCormack et al., 1985; Sarin et al., 1992; Amarapurkar et al., 1993; Gupta et al., 1996). Gonçalves et al. (2000), ao analisar prospectivamente 100 crianças que foram submetidas a tratamento endoscópico de VE, relatou aumento da incidência de GH e do risco de sangramento decorrente da mesma. Duas publicações estudaram a GH em crianças com HP de causas extrahepáticas, e concluíram que a GH aumentou após a erradicação das VE

de 12% para 41% entre 163 crianças e 24% para 51% entre 186 crianças, com piora também do grau da GH (Poddar et al., 2004; Itha e Yachha, 2006).

B. Varizes Esofágicas

A hemorragia gastrointestinal ocasionada por ruptura de varizes esofagogástricas é a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com HP (Ferreira et al, 2003; Lykavieris et al, 2000). A idade da criança na ocasião do primeiro sangramento varia de acordo com a etiologia da HP. A média de idade em que ocorre a HGIA nas crianças é de três anos na AVB, cinco anos na OVPEH e 8,6 anos na fibrose hepática congênita (McKiernan et al, 2011). Estudos realizados por centros de hepatologia pediátrica sugerem que mais de 50% das crianças cirróticas tem varizes (Sokal et al, 1992; Stringer et al, 1989).

A história natural da formação de varizes e sangramento na presença de cirrose pode ocorrer rapidamente nas crianças. As varizes de esôfago foram inicialmente classificadas endoscopicamente de acordo com sua aparência e tamanho, conforme Paquet e Oberhammer (1978). Neste estudo utilizamos a classificação adotada pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (Bittencourt et al, 2010), da seguinte forma:

- F1. Varizes finas (1 a 3 mm) que colabam à insuflação de ar,
- F2. Varizes médias (4 a 6 mm) e
- F3. Varizes grossas (maiores de 6 mm).

Em um estudo que avaliou prospectivamente 139 crianças operadas por AVB, foi observado que 90% apresentaram sinais de HP, das quais 70% desenvolveram varizes de esôfago e 28 crianças (20%) apresentaram sangramento gastrointestinal antes dos 17 meses de idade, sugerindo, portanto, a profilaxia primária para varizes de alto risco de sangramento (Duché et al, 2010). Em outro estudo retrospectivo, o sangramento das varizes nos primeiros dois anos ocorreu em 20% das crianças em pós-operatório de AVB que não necessitaram de transplante (Miga et al, 2001). No entanto, existem poucos relatos da prevalência de varizes nas crianças com HP, e

por isso é difícil prever quantas crianças se beneficiariam do rastreamento endoscópico. Além disso, a incerteza do impacto de qualquer profilaxia faz com que o rastreamento endoscópico seja questionado (D'Antiga, 2012).

Nos últimos anos a ligadura elástica endoscópica passou a ser um procedimento bastante usado para o tratamento de VE em pediatria, mostrando-se superior à escleroterapia, por ser mais eficiente e segura e com maior possibilidade de padronização. Em 2002, um estudo randomizado comparou a eficácia e segurança da escleroterapia com a ligadura elástica em 49 crianças com OVPEH. A erradicação das VE foi equivalente em ambos os grupos, mas a ligadura conseguiu erradicar as varizes em menor número de sessões e com menos taxas de ressangramento (Zargar et al., 2002).

Existem poucos estudos não randomizados que utilizaram a ligadura elástica como profilaxia primária de VE em crianças. Eles mostraram que esse método é bem tolerado pelas crianças, com baixa taxa de sangramento subsequente e sem complicações graves. A experiência publicada, portanto, sugere que a ligadura elástica é uma opção válida na profilaxia primária em crianças (Cano et al., 1995; Sasaki et al., 1998; Celinska-Cedro, 2003).

O uso de profilaxia medicamentosa com propranolol na tentativa de reduzir a pressão portal e prevenir episódios de sangramento primário e secundário foi utilizado em crianças até recentemente. Não existem estudos randomizados sobre a eficácia do propranolol como profilaxia do sangramento de varizes em crianças, e os poucos estudos de Coorte realizados não incluem a medida do GPVH antes e após o tratamento (Ozsoylu et al., 1985; de Kolster, et al.,1992; Shashidhar, et al.,1999; Ozsoylu et al., 2000). O estudo inicial do propranolol em crianças foi publicado em 1985 (Ozsoylu et al.), onde 13 crianças com HP receberam entre 2 e 8 mg/kg/dia, com decréscimo resultante da frequência cardíaca em 25% do basal. A pressão portal foi acessada pela pressão da polpa esplênica, e diminuiu em 13% nos pacientes com cirrose compensada. Não houve efeito nas crianças com cirrose descompensada, além do fato da pressão da polpa esplênica não ser um método validado como bom preditor de HP. Esses estudos mostraram ainda que em crianças, a avaliação da frequência cardíaca em repouso é problemática e o intervalo da dose necessária para diminuir a frequência cardíaca em 25% é muito

amplo, tornando o estabelecimento da dose adequada de β - bloqueador impraticável e demorada, e que mesmo sob o uso do propranolol, as taxas de sangramento ficaram entre 15,6 e 33%, o que não é uma melhora significativa se comparadas às taxas de sangramento da história natural da doença. Entretanto, um estudo randomizado, placebo-controlado, mostrou que β -bloqueadores não seletivos não são efetivos em prevenir o desenvolvimento de varizes (Groszmann et al, 2005). Até o momento o uso de β -bloqueadores para profilaxia pré-primária não está indicado para pacientes adultos e pediátricos e a EDA deve ser realizada a cada dois a três anos nesses pacientes (Qureshi et al, 2005).

1.4. Métodos diagnósticos

Diversos exames de imagem podem ser utilizados no diagnóstico de HP. A ultrassonografia permite a visualização e medida do tamanho, patência, fluxo e direção, a ocorrência de cavernoma, tamanho do fígado e do baço e sua homogeneidade. Pode ainda demonstrar e quantificar a presença de ascite. (Pariente e Franchi-Abella, 2010). Recentemente, exames baseados na ultrassonografia tem medido a rigidez do tecido hepático, como a elastografia transitória e a ARFI (*acoustic radiation force impulse elastography*), no intuito de diagnosticar a fibrose hepática e servir como diagnóstico para HP, antevendo suas complicações, mas estes exames ainda não são utilizados rotineiramente em crianças. A tomografia computadorizada é útil para demonstrar características da HP, como anormalidades no fígado, a presença de ascite, esplenomegalia e vasos colaterais (Shah e Kamath, 2010), contudo tem a desvantagem de expor o paciente à radiação. A ressonância magnética e a angioressonância são técnicas complementares que podem avaliar a vasculatura hepática. Esses exames além de não invasivos, são menos examinadores dependentes que a ultrassonografia. Dois métodos merecem destaque e são o foco desse estudo, a EDA e os testes preditivos não invasivos.

A. Endoscopia Digestiva Alta

A mortalidade das crianças com cirrose no primeiro sangramento varia de 5 à 15%, o que pode apoiar o rastreamento endoscópico em todas as crianças com doença hepática crônica avançada e sinais clínicos de HP (van Heurn, 2004). Paquet em 1985 publicou o primeiro relato de profilaxia primária endoscópica em crianças, quando descreve a realização de escleroterapia endoscópica em duas crianças sem sangramento prévio, que foram acompanhadas por 10 anos. Em 1988, foi relatada a realização de tratamento endoscópico em 17 crianças sem sangramento prévio, que permaneceram sem hemorragia digestiva em 2,5 anos de acompanhamento (Howard et al, 1988). Um relato brasileiro de 1991 descreveu 123 crianças com HP, sendo 26 tratadas profilaticamente com escleroterapia devido a grandes varizes. Relatam que 42,3% do grupo profilático tiveram sangramento após o início do tratamento e concluem pela não recomendação da escleroterapia como profilaxia primária (Maksoud et al, 1991). Gonçalves et al, (2000) em ensaio clínico randomizado, compararam a escleroterapia endoscópica como profilaxia primária com nenhum tratamento, em 100 crianças com doença hepática moderada. Observaram que a hemorragia digestiva alta ocorreu em 6% no grupo tratado e em 48% no grupo controle.

No serviço de Endoscopia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, devido ao fato de atendermos população oriunda de cidades com poucas condições de atendimento médico especializado, de todo o estado, e muitas vezes de outros estados, previamente foi optado pela profilaxia primária, já que em vigência de uma eventual hemorragia digestiva, essas crianças teriam que ser transferidas para o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, o que aumenta muito a morbidade e mortalidade já elevadas dessas crianças com HP.

Assim, considerando que o primeiro episódio de sangramento, geralmente ocorre no primeiro ano após o diagnóstico (Cales et al, 1988; Cales et al, 1994), o diagnóstico das VE torna-se importante para prevenir a hemorragia, pois a mortalidade em um episódio agudo de HGIA é elevada. Após o primeiro episódio de sangramento, o risco de recorrência chega a 70%. Portanto, torna-se importante a sua profilaxia, com redução da morbidade, mortalidade e custos para o sistema de

saúde (Fagundes et al, 2003). A literatura não definiu com exatidão a periodicidade com que se deve realizar os exames de EDA. O Colégio Americano de Gastroenterologia sugere a realização nos pacientes adultos sem VE, EDA em intervalos de dois anos. Nos pacientes com VE de pequeno calibre, está indicada nova EDA com intervalo de um ano. Como não há padronização específica para a faixa etária pediátrica, utilizamos em nosso serviço tal modelo para a realização dos exames de acompanhamento. A realização de EDA possibilita avaliar a presença de varizes, saber o seu estágio de evolução, o risco de ruptura e a presença de sangramento ativo. Também permite a realização de tratamento profilático e dos episódios agudos de sangramento (Ferreira et al, 2003). Por outro lado, é exame invasivo, envolve riscos relacionados tanto à anestesia, ao procedimento e tem custo elevado. Deste modo, o estabelecimento de testes preditivos para VE, não invasivos, em crianças com HP, é de fundamental importância.

B. Testes Preditivos

A Associação Americana de Estudo para Doenças Hepáticas e o Colégio Americano de Gastroenterologia reconheceram o estudo de testes preditivos como uma das mais importantes áreas de pesquisa em hipertensão portal (Garcia-Tsao, 2007). Nos últimos anos, vários estudos correlacionaram a presença de varizes esofágicas com parâmetros clínicos, laboratoriais e/ou ultrassonográficos com o objetivo de predizer a sua existência, antes mesmo da realização da EDA. Os estudos incluem: contagem de plaquetas; relação do número de plaquetas com o comprimento do baço; tomografia computadorizada; ressonância magnética; entre outros (Gianinni et al, 2003 e 2006; Sethar et al, 2006; Zimbwa et al, 2004; Thomopoulos et al, 2003).

A contagem de plaquetas $<130.000/\text{mm}^3$ e esplenomegalia são considerados fatores preditores da presença de varizes de esôfago em adultos com cirrose (Madhotra et al, 2002; Schepis et al, 2001; Zaman et al, 2001). Em 85 pacientes adultos cirróticos avaliados, a esplenomegalia foi o único fator com adequada sensibilidade (97,7%) e valor preditivo negativo (91,7%) utilizado como teste de

“*screening*” para varizes esofágicas, no entanto, com baixa acurácia e especificidade (Fagundes et al, 2008). Ainda neste estudo, utilizando a esplenomegalia como referência também se concluiu que a EDA poderia ter sido evitada em 26,8% dos pacientes adultos que não apresentaram varizes esofágicas. Giannini et al (2003), através de indicadores que incluíram o número de plaquetas, a dimensão esplênica e a dosagem sérica de albumina evidenciaram elevada acurácia em predizer a existência de VE em adultos cirróticos, o que resultaria em melhor indicação do estudo endoscópico estimando seu risco/benefício. Dessa forma, como a acurácia dos marcadores não invasivos ainda é insatisfatória, alguns autores sugerem que todos os pacientes portadores de cirrose sejam submetidos à avaliação endoscópica para pesquisa de varizes esofágicas na ocasião do diagnóstico da HP (Shneider et al, 2006; Garcia-Tsao et al, 2007). Fagundes et al. (2006) em estudo que analisou 111 crianças e adolescentes com HP, concluíram que a triagem endoscópica de varizes esofágicas deve ser realizada em todos os pacientes com OVPEH e fibrose hepática congênita devido à sua alta prevalência. Sugerem que entre os cirróticos, a indicação de EDA deve ser feita após o aparecimento de esplenomegalia.

Dois estudos retrospectivos na faixa etária pediátrica, analisaram fatores preditivos de VE, na tentativa de evitar a realização de EDA. Fagundes et al, (2006) observaram que esplenomegalia ao exame físico e hipoalbuminemia foram indicadores de varizes entre os 85 pacientes com HP (OVPEH e FHC) crônicos. Gana et al (2011), em um estudo multicêntrico com 108 crianças com HP avaliaram a dimensão do baço por ultrassonografia (US) e a relação deste com a contagem de plaquetas e a albumina, no índice CPR (*Clinical Prediction Rule*) e concluíram que este índice é um indicador de VE entre as crianças e adolescentes estudados.

Portanto, a realização deste estudo justifica-se considerando escassez e controvérsia de estudos sobre a necessidade de realização de EDA para o acompanhamento e evolução de VE em crianças com HP, e ainda permanecer a busca por exames menos invasivos que sejam capazes de predizer a existência de VE, deixando a realização da EDA para casos previamente triados por estes testes.

Conclusões

Pode-se concluir no presente estudo que as variáveis: albumina, contagem do número de plaquetas, escore Z do baço, APRI, P/SSAZ e CPR foram preditores de VE's e podem ser propostos com os cortes obtidos para evitar a realização de EDA desnecessária.

A erradicação das varizes em acompanhamento de 18 a 36 meses levou ao aumento da GH.

Este é o primeiro estudo prospectivo com acompanhamento endoscópico longitudinal em crianças com HP. Estudos multicêntricos prospectivos que reúnam maior tamanho amostral necessitam ser realizados para confirmar os resultados aqui obtidos.

Referências Bibliográficas:

Alcantara RV, Yamada RM, De Tommaso AM, Bellomo-Brandão MA, Hessel G. Non-invasive predictors of esophageous varices in children and adolescents with chronic liver disease or extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr (RJ)*2012;88:341-6.

Adami MR, Ferreira CT, Kieling CO, Hirakata V, Vieira SM. Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2053-2059.

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

Aydogan A, Gulluoglu M, Onder SY, Gokce S; Çeltik C, Durmaz O. Portal gastropathy and duodenopathy in children with extrahepatic and intrahepatic portal hypertension: endoscopic diagnosis and histologic scoring. *J Ped gastroenterol and Nut* 2011; 52(5): 612-6.

Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA, Pannel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding, Brazilian Society of Hepatology. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol.* 2010;47:202-16

Blencowe H. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162-2172.

Breij LM, Kerkhof Gf, Hokken-Koelega ACS. Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Young Adults Born Preterm. *Horm Res Paediatr* 2015;84:199-205.

Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001; 49: 866-72.

Cales P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut*. Nov 1990; 31: 1298–1302.

Castéra L, Le Bail B, Roudot Thoraval F, Bernard PH, Foucher J et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transiente elastography (FibroScan) with standar laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009;50:59-68.

Chalasanani N, Imperial TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wileox CM. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3286–91.

Cherian JV, Deepak N, Ponnusamy RP, Somasundaram A, Jayanthi V. Noninvasive predictors of large esophageal varices. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17:64–8.

Cottone M, D'Amico G, Maringhini A, et al. Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices. *J Ultrasound Med*. 1986; 5: 189–192.

D'antiga L. Medical management of esophageal varices and portal hypertension children. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012; 21:211-18.

Denk, H. Pathology of portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:346-8.

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

EL-Rifai N; Mention K, Guimber D; Michaud L; Boman F; Turck D; Gottrand F. Gastropathy and gastritis in children with portal hypertension. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 137-40.

Fagundes ED, Ferreira AR, Roquete ML, Penna FJ, Goulart EM, Figueiredo Filho PP, Bittencourt PF, Carvalho SD, Albuquerque W. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 178-183.

Ferreira CT, Pretto FM, Minuzi RR. Hemorragia digestiva alta varicosa. In: Ferreira CT, Carvalho E, Silva LR. *Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria: Diagnóstico e Tratamento*. 1ª.ed. Brasil: MEDSI 2003; 399-412.

Ferri PM, Ferreira A R, Fagundes, E D T, Liu SM et al. Trombose de veia porta em crianças e adolescentes: revisão de literatura. *Revista Médica de Minas Gerais* 2011; 21(4 Supl 1): S36-S44.

- Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, Yap J. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology*. 2011; 141: 2009-16.
- Gana J C, Turner D, Roberts E, Ling S C. Derivation of a Clinical Prediction Rule for the Noninvasive Diagnosis of Varices in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:188–193.
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46(3): 922–938.
- Genecin P, Groszmann RJ. The biology of portal hypertension. In: Arias, IM; Boyer JL, Fausto N, Jacoby WB, Schachter DA, Shafritz DA. *The liver biology and pathology*. 3rd ed. New York: Raven Press 1994;1327-41.
- Giannini EG, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2003; 52: 1200–1205.
- Giannini EG, Zaman A, Kreil A, 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: 2511–2519.
- Gonçalves MEP, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term result of a controlled prospective randomized trial. *J Ped Surg* 2000; 35: 401-5.
- Grieve A, Makin E, Davenport M. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) in infants with biliary atresia: prognostic value at presentation. *J Pediatr Surg* 2013; 48:789–95.
- Grozmann 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; 353:2254-2261.
- Hyams JS, Treem WR. Portal hypertensive gastropathy in children. *J Ped Gastroenterol and Nutr* 1993;17:13-8.
- Howard ER, Striger MD, Mowat AP. Assessment of injection sclerotherapy in the management of 152 children with oesophageal varices. *Br J Surg* 1988;75: 404-8.
- Junker P, Egeblad M, Nielsen O, Kamper J. Umbilical vein catheterization and portal hypertension. *Acta Paediatr Scand*. 1976; 65(4):499-504.
- Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol*. 2006; 45: 230–235.
- Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilicalvein catheterization lead to portal venous thrombosis? ProspectiveUS evaluation in 100 neonates. *Radiology*. 2001 June;219(3):645-50.

Kim TY, Kim TY, Kim Y, Lim S, Jeong WK, Sohn JH. Diagnostic Performance of Shear Wave Elastography for Predicting Esophageal Varices in Patients With Compensated Liver Cirrhosis. *J Ultrasound Med* 2016; 35(7):1373-81.

Kumar A, Mishra SR, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical, laboratory and hemodynamic parameters in portal hypertensive gastropathy: a study of 254 cirrhotics. *J Clin gastroenterol* 2010; 44:294-300.

Lebrec D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol, a medical treatment for portal hypertension? *Lancet* 1980;2:180-2.

Li JC; Enderson JM. Portal Hypertension. In: Holzheimer RG & Mannick JA. *Surgical treatment: evidence-based and problem-oriented*. Munich,2001.

Lykavieris P, Gauthier F, Hadchouel P, et al. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. *J Pediatr* 2000; 136:805–808.

Maksoud JG, Gonçalves MEP, Porta G, Miura I, Velhote MC. The endoscopic as surgical management of portal hypertension in children: analysis of 123 cases. *J Ped Surg* 1991; 26: 178-81.

Mattos AZ, Daros LF, Musskopf MI. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) for the non-invasive prediction of esophageal varices. *Annals of Hepatology*.2013;12 810-814.

Mccormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, Triger DR. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut* 1985;26:1226:32.

McKiernan PJ. Treatment of variceal bleeding. *Gastroenterol Endoc Clin North Am* 2001;11:789-812.

McKiernan PJ, Beath SV, Davison SM. A prospective study of endoscopic esophageal variceal ligation using a multiband ligator. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34:207-11.

Megremis SD, Vlachonikolis IG, Tsilimigaki AM. Spleen length in childhood with US:normal values based on age,sex, and somatometric parameters. *Radiology*. 2004; 231:129-134.

Mies S, Alfieri Jr F. Anatomia e Fisiologia do Fígado. In: Kalil NA, Coelho J, Strauss E. *Fígado e Vias Biliares*. 1^a ed. Rio de Janeiro, Revinter 2001;p: 3-10.

Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, Narkewicz MR, Smith D. Survival after first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr* 2001;1 291.

Mileti E, Rosenthal P. Management of Portal Hypertension in Children. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13:10-16.

Ng FH, Wong SY, Loo CK, et al. Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14: 785–790.

Paquet KJ, Oberhammer E. Sclerotherapy of bleeding oesophageal varices by means of endoscopy. *Endoscopy* 1978; 10:7-12.

Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol* 2000;14 (Suppl D):60D-6D.

Peck-Radosavlievic M, Zacherl J, Meng YG, Pidlich J, Lipinski E, Langle F, Steininger R, Muhlbacher F, Gangl A. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J Hepatol* 1997; 27:127-31.

Pilette C, Oberti F, Aube C, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 1999; 31: 867–873.

Pokharna RK, Kumar S, Khatri PC, Chahar CK. Endoscopic variceal ligation using multiband ligator. *Indian Pediatr*. 2005 Feb;42(2):131-4.

Power W. Contributions to Pathology – Case IV Enteritis: Varicose Vein of the Esophagus. *Maryland Medical and Surgical Journal* 1840;1:306-8.

Preble RB. Conclusion based on sixty cases of fatal gastro-intestinal hemorrhage due to cirrhosis of the liver. *Am J Med Sci* 1900;119:263-80.

Riggio O, Angeloni S, Nicolini G, Merkel C. Endoscopic screening for esophageal varices in cirrhotic patients. *Hepatology*. 2002;35:501–2.

Roquete MLV. Neonatal cholestasis. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76(Supl.2):s187-s97

Rowntree LG, Zimmerman EF, Todd MH, Ajac J. Intraesophageal venous tamponade. Its use in a case of variceal hemorrhage from the esophagus. *JAMA* 1947;135:630-1.

Roy CC, Silverman A, Alagille D. Portal Hypertension. In: *Pediatric Clinical Gastroenterology*. 4^a ed.1995; Cap.27, p.779-811.

Sandblom P. The history of portal hypertension. *Journal of Royal Society of Medicine* 1993; 86:544-6.

Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(1):43-58.

Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopy screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33:333-8.

Schettinol GCM, Fagundes EDT; Roquete MLV, Ferreira AL; Penna FJ. Trombose de veia porta em crianças e adolescentes. *J. Pediatr. (Rio J.) Porto Alegre* May/June 2006;3:82.

Schneider BL, Goyet JV, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, Mckiernan P, Superina R. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex by-pass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*.2016;63:1368-70.

Sethar GH, Ahmed R, Rathi SK, et al. Platelet count/splenic size ratio: a parameter to predict the presence of esophageal varices in cirrhotics. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006; 16: 183–186.

Sezer OB, Celik D, Tutar N, Ozcay F. Can platelet count/spleen diameter ratio be used for cirrhotic children to predict esophageal varices? *World J of Hepatol*. 2016 Nov 28; 8(33): 1466–1470.

Shah VH, Kamath PS. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. In: Feldman, M; Friedman, LS; Brandt, LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology / Diagnosis / Management*. 2010;9th ed, Philadelphia, Elsevier:1489-1516.

Shepherd RW, Turmelle YP. Portal hypertension in children. In: Jarnagin WR. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. 5th ed, Philadelphia: Elsevier 2012; 1099-1105.

Sokal EM, Van HM, Van OL, Otte JB, Buts JP. Upper gastro-intestinal tract bleeding in cirrhotic children candidates for liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1992;151:326-8.

Striger MD, Howard ER. Long term outcome after injection sclerotherapy esophageal varices in children with extrahepatic portal hypertension. *Gut* 1989; 35:257-9.

Taor RE, Fox B, Ware J, Johnson FG. Gastritis-gastroscopic and microscopic. *Endoscopy* 1975;7:209-15.

Thabut D, Trabut JB, Massard J, et al. Non-invasive diagnosis of large esophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int.* 2006; 26: 271–278.

Thomopoulos K, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, et al. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2003; 35: 473–478.

Thomopoulos KC. Non-invasive Prediction of Esophageal Varices: Is It Possible? *Saudi J Gastroenterol.* 2011;17(1): 1–3.

van Heurn LW, Saing H, Tam PK. Prtoenterostomy for biliary atresia; long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. *J Ped Surg* 2004; 39:6-9.

Walker RM. Francis Glisson and his capsule. *Ann R Coll Surg Engl*,1966;38(2):71.
Warren WD, Zeppa R, Foman JS. Selective transsplenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg* 1967; 166:437-55.

Wai, CT et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology.* 2003, 38(2): 518-26.

Whipple AO. The problem of portal hypertension in relation to the hepatosplenopathies. *Ann Surg*,1945;122(4):449-75.

Willians S, Chan A K C. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2011;16 (6): 329-39.

Yachha SK, Ghoshal UC, Gupta R, Sharm BC, Ayyagari A. Portal hypertensive gastropathy in children with extrahepatic portal venous obstruction: role of variceal obliteration by endoscopic sclerotherapy ad *Helicobacter pylori* infection. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1996; 23:20-3.

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):2564-2570.

Zein C, Lindor K, Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2004; 39: 204–210.

Zimbwa TA, Blanshard C, Subramaniam A. Platelet count/spleen diameter ratio as a predictor of oesophageal varices in alcoholic cirrhosis. *Gut.* 2004; 1053: 1055.