

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA

ANÁLISE DE MÉTODOS NÃO INVASIVOS PREDITORES
DE VARIZES ESOFÁGICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM HIPERTENSÃO PORTAL

MARINA ROSSATO ADAMI

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA

Análise de métodos não invasivos preditores de varizes esofágicas em pacientes pediátricos com hipertensão portal

Marina Rossato Adami

Orientadora Prof^a Dra Sandra Maria Gonçalves Vieira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.

2013

CIP - Catalogação na Publicação

Adami, Marina Rossato

Análise de Métodos Não Invasivos Preditores de Varizes Esofágicas em Pacientes Pediátricos com Hipertensão Portal / Marina Rossato Adami. -- 2013. 148 f.

Orientador: Sandra Maria Gonçalves Vieira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Métodos não invasivos. 2. Varizes esofágicas. 3. Hipertensão portal. 4. Pacientes pediátricos. I. Vieira, Sandra Maria Gonçalves, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“O saber a gente aprende com os mestres e os livros. A sabedoria se aprende com a vida e com os humildes.”

Cora Coralina

“Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Leonardo da Vinci

“Descobri como é bom chegar quando se tem paciência. E para chegar, onde quer que seja, aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão. É preciso, antes de mais nada, querer.”

Amyr Klink

Agradecimentos

À minha família, especialmente minha filha, Bárbara, parte integrante desse estudo desde a sua concepção. Ao meu esposo pelo incentivo contínuo. Aos meus pais e minha irmã fontes dessa mente investigativa que me torna uma pesquisadora.

À minha orientadora Prof. Dra. Sandra Maria Gonçalves Vieira pela dedicação e exemplo em ensinar e aprender continuamente. Por ser essa mente que pensa e faz pensar.

Aos meus grandes colaboradores e amigos Dr. Carlos Oscar Kieling e Dra. Cristina Targa Ferreira, minha eterna admiração por terem plantado a semente do olhar crítico e da pesquisa, sempre com o objetivo de aplicar estudos à prática clínica. Obrigada pelas sugestões que engrandeceram essa dissertação.

Às minhas queridas amigas e colegas Juliana Ghisleni de Oliveira e Carolina Albanese Neis, que estiveram ao meu lado durante todo o processo. Conviver com vocês me dava força e incentivo para acreditar que esse dia chegaria.

À Vania Hirakata pela paciência nas minhas dúvidas durante as análises estatísticas e pela parceria de prontamente responde-las.

A toda a equipe de Gastropediatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que participou ativamente da minha formação: Prof. Dra. Themis Reverbel da Silveira, exemplo de profissional e mulher; Prof. Dr. Jorge Luiz dos Santos, pelas dicas e apoio durante esse estudo; Prof. Dra. Helena Ayako Sueno Goldani, pelo estímulo a fazer mestrado.

Aos meus colegas de trabalho Renata Rostirola Guedes e Eduardo Montagner Dias pela compreensão, apoio e parceria sempre.

A todas as pessoas que participaram direta ou indiretamente desse estudo.

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	ix
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Quadros.....	xiv
Resumo.....	xv
Abstract.....	xvii
1. Introdução.....	19
2. Revisão de Literatura.....	21
2.1 Hipertensão portal: conceito e causas em Pediatria.....	21
2.2 Fisiopatogenia da hipertensão portal.....	24
2.3 Manifestações clínicas e complicações da hipertensão portal.....	27
2.4 Métodos diagnósticos de hipertensão portal.....	28
2.4.1 Diagnóstico da presença de varizes esofágicas: EGD.....	30
2.4.2 Diagnóstico da presença de varizes esofágicas: métodos não invasivos.....	33

3. Justificativa do estudo.....	39
4. Hipótese.....	40
5. Objetivos.....	41
5.1 Objetivo principal.....	41
5.2 Objetivos específicos.....	41
6. Pacientes e métodos.....	42
6.1 Delineamento do estudo.....	42
6.2 Fator em Estudo.....	42
6.3 Desfechos.....	42
6.4 População em estudo.....	42
6.4.1 Critérios de inclusão.....	42
6.4.2 Critérios de exclusão.....	42
6.5 Métodos.....	43
6.5.1 Avaliação endoscópica da presença de VE.....	43
6.5.2 Variáveis em estudo.....	44
6.6 Considerações éticas.....	48
6.7 Tamanho amostral.....	48

6.8 Análise estatística.....	49
7. Fluxograma.....	50
8. Resultados.....	51
8.1 Métodos não invasivos para a detecção da presença de VE.....	52
8.2 Métodos não invasivos para a detecção de varizes passíveis de tratamento endoscópico (F2 e F3).....	62
9. Discussão.....	70
9.1 Métodos não invasivos para a detecção da presença de VE.....	71
9.2 Métodos não invasivos para a detecção de varizes passíveis de tratamento endoscópico (F2F3).....	80
10. Considerações Finais.....	84
11. Conclusões.....	86
12. Referências Bibliograficas.....	87
13. Anexos.....	97
14. Artigo 1.....	101
15. Artigo 2.....	126

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT – alanino aminotransferase

APRI – *AST to Platelet Ratio Index*

AST – aspartato aminotransferase

AUROC – *Area Under Receiver Operating Characteristic*

CEP – colangite esclerosante primária

CP – classificação de Child-Pugh

EGD – esofagogastroduodenoscopia

FP – fluxo portal

GPVH – gradiente de pressão venosa hepática

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HP – hipertensão portal

MELD – *Model for End-stage Liver Disease*

OEHVP – obstrução extra-hepática da veia porta

PELD – *Pediatric End-stage Liver Disease*

RVN – razão de verossimilhança negativa

RVP – razão de verossimilhança positiva

TIPS – *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*

VE – Varizes esofágicas

VPN – valor preditivo negativo

VPP – valor preditivo positivo

SAZ – escore Z tamanho do baço

Zbaço – Escore Z do baço

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -- Patogênese da HP, formação de VE e desenvolvimento de hemorragia varicosa.....	27
Figura 2 -- Algoritmo para a detecção de varizes esofágicas em pacientes com sinais de hipertensão portal e em pacientes sem sinais de hipertensão portal.....	38
Figura 3 -- Curvas ROC: acurácia dos diferentes métodos em predizer a presença de VE..	54
Figura 4 -- Curvas ROC para a presença de VE estratificada pela classificação de Child-Pugh.....	59
Figura 5 -- Curvas ROC para a presença de VE passíveis de tratamento endoscópico estratificadas pela classificação de Child-Pugh.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -- Estudos em adultos de testes não invasivos para predizer a presença de varizes ou de varizes grandes.....	33
Tabela 2 -- Resultados da análise multivariada sobre a relação entre os métodos não invasivos em estudo e o desfecho relacionado à presença de varizes esofágicas.....	52
Tabela 3 -- Valores de plaquetas selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado=115.000).....	55
Tabela 4 -- Valores da relação plaquetas/ tamanho do baço selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado=1,0).....	55
Tabela 5 -- Valores da relação plaquetas/ escore z do tamanho do baço selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado=25).....	55
Tabela 6 -- Valores da CPR selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado=115).....	56
Tabela 7 -- Valores do <i>risk score</i> selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado= -1,2).....	56
Tabela 8 -- Valores do teste APRI selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado = 1,4).....	56
Tabela 9 -- Preditores da presença de varizes esofágicas em análise de regressão logística corrigida por albumina, bilirrubina e escore Z do baço.....	57

Tabela 10 -- Análise da acurácia dos testes diagnósticos em estudo para a presença de varizes esofágicas.....	58
Tabela 11 -- Análise da acurácia de testes diagnósticos para a presença de varizes na população de pacientes classificados como Child-Pugh A.....	61
Tabela 12 -- Análise da acurácia de testes diagnósticos para a presença de varizes na população de pacientes classificados como Child-Pugh BC.....	61
Tabela 13 -- Análise univariada para a presença de varizes F2 e F3.....	62
Tabela 14 -- Valores de plaquetas selecionados para a determinação do ponto de corte	63
Tabela 15 -- Preditores da presença de varizes esofágicas F2 ou F3 em análise de regressão logística corrigida por albumina, classificação de Child-Pugh, bilirrubina e escore Z do baço.....	64
Tabela 16 -- Análise da acurácia dos testes diagnósticos em estudo para a presença de varizes esofágicas passíveis de tratamento endoscópico.....	65
Tabela 17 -- Análise da acurácia de testes diagnósticos para a presença de varizes passíveis de tratamento endoscópico na população de pacientes classificados como Child-Pugh A..	68
Tabela 18 -- Análise da acurácia de testes diagnósticos para a presença de varizes passíveis de tratamento endoscópico na população de pacientes classificados como Child-Pugh BC.....	69
Tabela 19 -- Estudos de métodos diagnósticos não invasivos para a presença de varizes esofágicas em pediatria.....	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -- Principais causas de hipertensão portal em pacientes pediátricos, de acordo com a classificação anatômica.....	22
Quadro 2 -- Métodos de avaliação da HP de acordo com os mecanismos fisiopatogênicos ou à presença de complicações.....	29
Quadro 3 -- Modelo matemático <i>Clinical Prediction Rule</i> (CPR)- capaz de prever a presença de VE em pacientes pediátricos de acordo com Gana <i>et al</i> (Gana <i>et al.</i> , 2010)....	35

RESUMO

Introdução: A ruptura de varizes esofágicas (VE) é uma complicação grave da hipertensão portal (HP). A esofagogastroduodenoscopia (EGD) é o método de escolha tanto para o diagnóstico de VE quanto para a definição do risco de sangramento. Está indicada em todos os pacientes hepatopatas adultos, ao diagnóstico de cirrose. Em pediatria, o momento de realização da EGD não está estabelecido. A busca por métodos não invasivos capazes de diagnosticar a presença de VE e o risco de sangramento é um tema atual e interessante. Os estudos envolvendo crianças são escassos quando comparados com aqueles na população adulta. Os objetivos do presente estudo foram avaliar parâmetros não invasivos para o diagnóstico da presença de VE em crianças e adolescentes com hipertensão portal e verificar se esses são capazes de identificar aquelas de médio e grande calibres (F2F3).

Material e Métodos: Estudo transversal, retrospectivo, onde foram selecionados pacientes pediátricos com diagnóstico de HP submetidos à primeira endoscopia para triagem de VE. Os métodos não invasivos em estudo foram aqueles propostos pela literatura, passíveis de serem realizados no nosso meio, avaliados isoladamente ou sob a forma de escores e modelos matemáticos: esplenomegalia, esplenometria, escore z do tamanho do baço, contagem de plaquetas, relação plaquetas/tamanho do baço, relação plaquetas/escore z do tamanho do baço, regra clínica proposta por Gana et al (CPR), *Risk Score*, teste APRI, classificação e escore Child-Pugh, PELD e MELD. Os cálculos estatísticos foram realizados no programa SPSS versão 18.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os pontos de corte para cada variável foram definidos a partir da construção de uma curva ROC e do cálculo da área sobre esta curva (AUROC). Foram calculados os valores preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e as razões de

verossimilhança positiva (RVP) e negativa (RVN) e então, construído um modelo de regressão logística com as variáveis estatisticamente significativas nas análises univariadas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (11-0635).

Resultados: Cento e três pacientes foram incluídos (idade: $8,9 \pm 4,7$ anos). Noventa e oito pacientes (95,2%) com HP intra-hepática e 5 (4,8%) com obstrução extra-hepática da veia porta. VE foram identificadas em 71 crianças (68,9%), 68 destes portadores de HP intra-hepática. Trinta e quatro pacientes apresentavam VE F2F3. A mediana de tempo entre a coleta de sangue e a EGD foi de 15 dias (6-40 dias). Na análise univariada, o tamanho do baço, a contagem de plaquetas, a CPR, o *Risk Score*, o teste APRI e a relação plaquetas/score z do tamanho do baço alcançaram significância estatística. Quando analisados os resultados da AUROC, a contagem de plaquetas, a relação plaquetas/escore z do tamanho do baço, a CPR e o *Risk Score* foram identificados como os melhores preditores de VE. As variáveis foram submetidas à regressão logística, considerando-se a presença de VE como variável dependente, corrigida para albumina, bilirrubina e escore z do tamanho do baço. As crianças com $CPR < 114$ apresentaram um risco de 20,7 vezes maior de apresentarem VE. O *Risk Score* $> -1,2$ aumentou a probabilidade da presença de VE em 7,47 vezes. Para a presença de varizes F2F3, observamos que as crianças que apresentaram: $CPR < 114$, o *Risk Score* $> -1,2$ e a relação plaquetas/escore Z do baço < 25 tiveram maior risco de apresentarem esse desfecho.

Conclusões: Na amostra estudada, parâmetros não invasivos como a contagem de plaquetas, a CPR e o *Risk Score* foram preditores da presença de VE. A CPR, o *Risk Score*

e a relação plaquetas/escore Z do baço identificaram aqueles com VE passíveis de tratamento endoscópico.

Abstract

Introduction: The rupture of esophageal varices (EV) is a serious complication of portal hypertension (PH). The esophagogastroduodenoscopy (EGD) is the gold standard for diagnosis of EV and to define the bleeding risk. It is indicated in all adult patients with chronic liver disease, at the diagnosis of cirrhosis. In pediatrics, the timing of the EGD is not established. The search for non-invasive methods to diagnose the presence of EV and the risk of bleeding is an interesting topic. Studies involving children are scarce compared to those in the adult population. The aims of this study were to evaluate noninvasive parameters, for the diagnosis of EV in children and adolescents with PH and assess their ability to predict VE of medium and large caliber (F2F3).

Methods: Retrospective cross-sectional study. Pediatric patients diagnosed with HP submitted to EGD for EV screening were included. The noninvasive parameters studied were those previously described in the literature and available on our institution. They were assessed individually or as scores and/or mathematical models (splenomegaly, esplenometry, spleen size z score, platelet count, platelet count / spleen size, platelet count / spleen size z score, Clinical Prediction Rule proposed by Gana et al (CPR), Risk Score, APRI test, classification and Child-Pugh score, MELD and PELD). Statistical analyses were conducted using SPSS version 18.0 and a p value < 0.05 was considered statistically significant. The cutoff points for each variable were defined based on ROC curve and the area under the curve (AUROC) results. Positive (PPV) and negative (NPV) predictive values, positive (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) were calculated. A logistic

regression model using the statistically significant variables were constructed in order to identify independent predictors of outcomes. The study was approved by the HCPA Research Ethics Committee (11-0635).

Results: One hundred and three patients were included (age: 8.9 ± 4.7 years). Ninety-eight patients (95.2%) with intrahepatic PH and 5 (4.8%) with extrahepatic portal vein obstruction. EV were identified in 71 children (68.9%), including 68 patients with intrahepatic PH. Thirty-four patients had large EV (F2F3). The median time between blood sample collection and EGD was 15 days (6-40 days). In univariate analysis, spleen size, platelet count, CPR, Risk Score, APRI test and platelet count/ spleen size z score ratio reached statistical significance. At AUROC analyzes, platelet count, platelet count/ spleen size z score ratio, CPR and Risk Score were identified as the best predictors of EV. In logistic regression analyses, the presence of EV was considered as the dependent variable, corrected for albumin, bilirubin and z score spleen size. Children with $CPR < 114$ were 20.7 times more likely to have EV. $Risk\ Score > -1.2$ increased the likelihood of EV presence in 7.47 times. Regarding the presence of large EV (F2F3), children who had $CPR < 114$, the $risk\ score > -1.2$ and the relationship $platelet\ count/spleen\ size\ z\ score\ ratio < 25$ had a higher risk of this outcome.

Conclusions: In pediatric patients with PH, platelet count, CPR and Risk Score were predictors of EV. CPR, $Risk\ Score > -1.2$ and the $platelet\ count/spleen\ size\ z\ score\ ratio$ identified those with EV liable to endoscopic treatment.

1. Introdução

A ruptura de varizes esofágicas (VE), complicação grave da hipertensão portal, ocorre como consequência da formação de vasos colaterais em adultos e crianças com doença hepática crônica.

Estima-se que 50% de todas as crianças hepatopatas crônicas apresentem pelo menos um episódio de hemorragia digestiva (Shneider, 2001; Ling *et al.*, 2011). Aquelas com obstrução extra-hepática da veia porta (OEHP) podem apresentar sangramento em 70,9% a 90% dos casos (Ferri *et al.*, 2012; Poddar *et al.*, 2008).

A esofagogastroduodenoscopia (EGD) é atualmente o método de escolha tanto para o diagnóstico de VE quanto para a definição do risco de sangramento. Nos pacientes adultos, está indicada a realização da EGD a partir do momento do diagnóstico de cirrose (de Franchis *et al.*, 2010; Garcia-Tsao *et al.*, 2007; Shneider *et al.*, 2006), embora a estimativa é que aproximadamente metade destes pacientes, apresentará exame normal (Garcia-Tsao & Bosch, 2010) e menos de 30% apresentarão VE grandes, com risco de sangramento (Jensen, 2002).

Diante dos dados acima mencionados, tem havido uma busca incessante pelo diagnóstico não invasivo da presença de VE e do risco de sangramento. Os métodos diagnósticos não invasivos compreendem parâmetros clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos ou a aplicação de escores clínicos que contemplem mais de um método. Dentre os diversos parâmetros estudados, parecem promissores a avaliação da contagem de plaquetas, a identificação de esplenomegalia e a relação entre tamanho do baço e contagem

de plaquetas. (Giannini *et al.*, 2003; Zein *et al.*, 2004; Giannini *et al.*, 2005; Giannini *et al.*, 2006; Sharma & Aggarwal, 2007; Qamar *et al.*, 2008; Qamar *et al.*, 2009; Barrera *et al.*, 2009; Treeprasertsuk *et al.*, 2010; Schwarzenberger *et al.*, 2010; Sarangapani *et al.*, 2010; Tafarel *et al.*, 2011). No que se refere a este tema, a literatura envolvendo pacientes pediátricos é escassa comparada aquela com pacientes adultos. No grupo de crianças, destacam-se um estudo brasileiro, no qual a presença de menos de 130.000 plaquetas no sangue periférico e a existência de esplenomegalia estiveram associados à presença de VE (Fagundes *et al.*, 2008) e o estudo multicêntrico de Gana *et al.* que envolveu pacientes pediátricos de oito centros (Gana *et al.*, 2011b). Neste último, foi validada uma regra clínica para a presença de VE utilizando contagem de plaquetas, escore Z do tamanho do baço e albumina sérica como variáveis independentes. Houve boa sensibilidade para a presença de VE (Gana *et al.*, 2011b).

O objetivo do presente estudo foi avaliar métodos não invasivos previamente descritos e disponíveis no nosso meio, para o diagnóstico da presença de VE em crianças e adolescentes com hipertensão portal e verificar se esses são capazes de discriminar o tamanho das VE, identificando aqueles pacientes que necessitariam de tratamento endoscópico.

2. Revisão da Literatura

2.1 Hipertensão portal: conceito e causas em Pediatria

A hipertensão portal (HP) é definida como o aumento do gradiente de pressão porto-sistêmico em qualquer nível do sistema venoso portal. Do ponto de vista fisiopatológico há o desenvolvimento de VE e gástricas, sendo esta a consequência clínica mais direta da HP (Bari & Garcia-Tsao, 2012).

A HP pode ser indiretamente mensurada pelo gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) cujos valores normais situam-se entre 3 e 5 mmHg (Cárdenas & Ginés, 2009; Mehta *et al.*, 2010). Utilizando este método, valores de GPVH maiores do que 5 mmHg definem HP. Aqueles superiores a 10 mmHg estão associados aos riscos de descompensação e de desenvolvimento de VE, especialmente em pacientes adultos (Bari & Garcia-Tsao, 2012). Na faixa etária pediátrica, a despeito de se ter observado HP clinicamente manifesta em pacientes com valores de GPVH maiores ou iguais a 8 mmHg (Miraglia *et al.*, 2010), o consenso atual é de que, no que se refere aos riscos de complicações, se admitam os mesmos valores descritos para pacientes adultos (Shneider, 2012).

De acordo com o nível anatômico do aumento de resistência ao fluxo, a HP pode ser classificada em pré-hepática, intra-hepática e pós-hepática, sendo a cirrose (HP intra-hepática) a causa mais comum de HP em adultos (Bari & Garcia-Tsao, 2012). No grupo pediátrico as causas mais frequentes de HP são a atresia biliar (intra-hepática) e a OEHVP

(extra ou pré-hepática) (Pariente & Franchi-Abella, 2010), o que está em acordo com casuística observada no nosso meio (Vieira *et al.*, 2005). No quadro 1 estão especificadas as principais causas de HP em crianças (quadro 1).

Quadro 1: Principais causas de HP em pacientes pediátricos, de acordo com a classificação anatômica.

Causas Pré-Hepáticas
Obstrução extra-hepática da veia porta
Trombose esplênica
Trombose mesentérica
Causas Intra-Hepáticas
a) Pré-Sinusoidal
Esclerose hepatopetal
Fibrose hepática congênita
Esquistossomose
b) Sinusoidal:
Atresia biliar
Hepatite neonatal idiopática

<p>Deficiência de alfa-1 antitripsina</p> <p>Hepatite autoimune</p> <p>Fibrose cística</p> <p>Outros</p> <p>c) Pós-Sinusoidal</p> <p>Síndrome da obstrução sinusoidal</p>
<p>Causas Pós-Hepáticas</p>
<p>Síndrome de Budd-Chiari</p> <p>Pericardite constrictiva</p> <p>Obstrução da veia cava inferior</p>

Fonte: Pariente & Franchi-Abella, modificado.

A HP pré-hepática tem como principal representante a obstrução extra-hepática da veia porta (OEHVP), definida como obstrução da veia porta extra-hepática com ou sem envolvimento das veias portais intra-hepáticas. É caracterizada tanto pela presença de trombose recente quanto pelo desenvolvimento de HP na vigência de formação de cavernoma portal (como seqüela da obstrução venosa) (de Franchis *et al.*, 2010).

A forma intra-hepática em pediatria é representada pela atresia biliar, a qual é definida como uma colangiopatia progressiva que se caracteriza histologicamente por

expansão portal secundária a edema, infiltrado inflamatório e proliferação biliar (Edom *et al.*, 2011; Santos *et al.*, 2010).

2.2 Fisiopatogenia da hipertensão portal

O desenvolvimento da HP é um processo complexo, melhor esclarecido naqueles casos relacionados à presença de cirrose.

Inicia-se a partir do aumento da resistência ao fluxo sanguíneo hepático e perpetua-se por alterações na circulação sistêmica que promovem aumento do influxo portal (Thabut & Shah, 2010).

Sob condições normais, o sangue portal flui do leito sinusoidal para as vênulas terminais. A vascularização intra-hepática responde às mudanças na pressão ou ao fluxo sanguíneo com um incremento na produção de vasodiladores locais como o óxido nítrico, crucial para a manutenção do tônus vascular hepático (Thabut & Shah, 2010).

Quando a HP se dá por OEHVP, a trombose pode ocorrer por predisposição hereditária ou em consequência a distúrbios trombofílicos (Pinto & Silveira, 2012). O mecanismo fisiopatogênico se inicia através de uma vasodilatação arterial compensatória que estabiliza a função hepática (trombose aguda). Em poucos dias ocorre a formação de colaterais venosas que ultrapassam a obstrução e, posteriormente (3 a 5 semanas), se forma um cavernoma, o que confere aparência ultra-sonográfica característica a esta desordem (Chawla *et al.*, 2009).

No fígado cirrótico, há um aumento da resistência vascular sinusoidal resultante de fatores mecânicos (deposição de fibrose) e dinâmicos (disfunção endotelial, produção

ineficaz de óxido nítrico intra-hepático, aumento da produção de vasoconstrictores e aumento da atividade contrátil das células estreladas) (Thabut & Shah, 2010).

Há modificações vasculares estruturais desencadeadas por hipóxia tissular, distribuída de maneira não uniforme e relacionadas aos mecanismos de angiogênese e remodelação sinusoidal. Estes mecanismos parecem ser desencadeados por estresse oxidativo, produto da ação inflamatória, infecciosa e de alguns agentes hepatotóxicos como o álcool (Guturu & Shah, 2009; Mookerjee, 2011). A angiogênese é um processo dinâmico no qual novos vasos são formados a partir de vasos pré-existentes e/ou de células progenitoras da medula óssea (Thabut & Shah, 2010; Mookerjee, 2011) que ocorre paralelamente à formação de fibrose (Thabut & Shah, 2010).

Fatores angiogênicos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores, bem como as angiopoietinas e o fator de crescimento plaquetário (PDGF) tem sido relacionados à angiogênese em algumas formas de doença hepática crônica (Mookerjee, 2011; Edom *et al.*, 2011), especialmente como uma resposta à deprivação de oxigênio (Thabut & Shah, 2010).

A remodelação sinusoidal refere-se a modificações estruturais na vascularização sinusoidal. Estes vasos, originalmente de baixa resistência, tornam-se contráteis e adquirem característica de vasos de alta resistência, o que contribui para a manutenção da pressão portal elevada (Guturu & Shah, 2009). Esta é uma ação das células estreladas hepáticas sobre a célula endotelial sinusoidal e tem a função de prover suprimento sanguíneo para áreas avasculares de hepatócitos durante o processo de regeneração (Guturu & Shah, 2009).

Na circulação sistêmica e esplâncnica ocorre mecanismo inverso. Há importante vasodilatação, que é diretamente proporcional ao grau de fibrose e ao aumento da pressão portal (Gordon, 2012). Ocorre então, uma cascata de eventos vasoconstrictores compensatórios sistêmicos que promovem o aumento da permeabilidade capilar, a maior produção de linfa esplâncnica, dando início ao estado circulatório hiperdinâmico da cirrose (Gordon, 2012).

Quando o gradiente de pressão portal (diferença entre pressão venosa portal e pressão venosa hepática) ultrapassa o seu limiar ocorre a formação de vasos sanguíneos colaterais, sendo as VE e gástricas, os mais importantes. (Garcia-Tsao & Bosch, 2010; Garcia-Tsao, 2007). Acreditava-se que a formação dessa circulação colateral estava somente relacionada ao processo de fibrogênese (fator mecânico), em que o aumento da pressão portal resultaria em dilatação de canais vasculares pré-existentes entre a circulação portal e sistêmica. A esta teoria foi acrescentado o conhecimento mais recente do papel da angiogênese (fator dinâmico), responsável por alterações angioarquiteturais, intimamente relacionadas, no fígado cirrótico, com a deposição de fibrose (Bosch *et al.*, 2010). A interação entre fatores mecânicos e dinâmicos perpetua o processo o que contribui para que a formação de colaterais não seja suficiente para aliviar a pressão portal (Garcia-Tsao & Bosch, 2010; Garcia-Tsao *et al.*, 2007) (Figura 1). O desenvolvimento e posterior ruptura de VE são complicações de alta morbimortalidade para os pacientes com HP (Garcia-Tsao&Bosch, 2010).

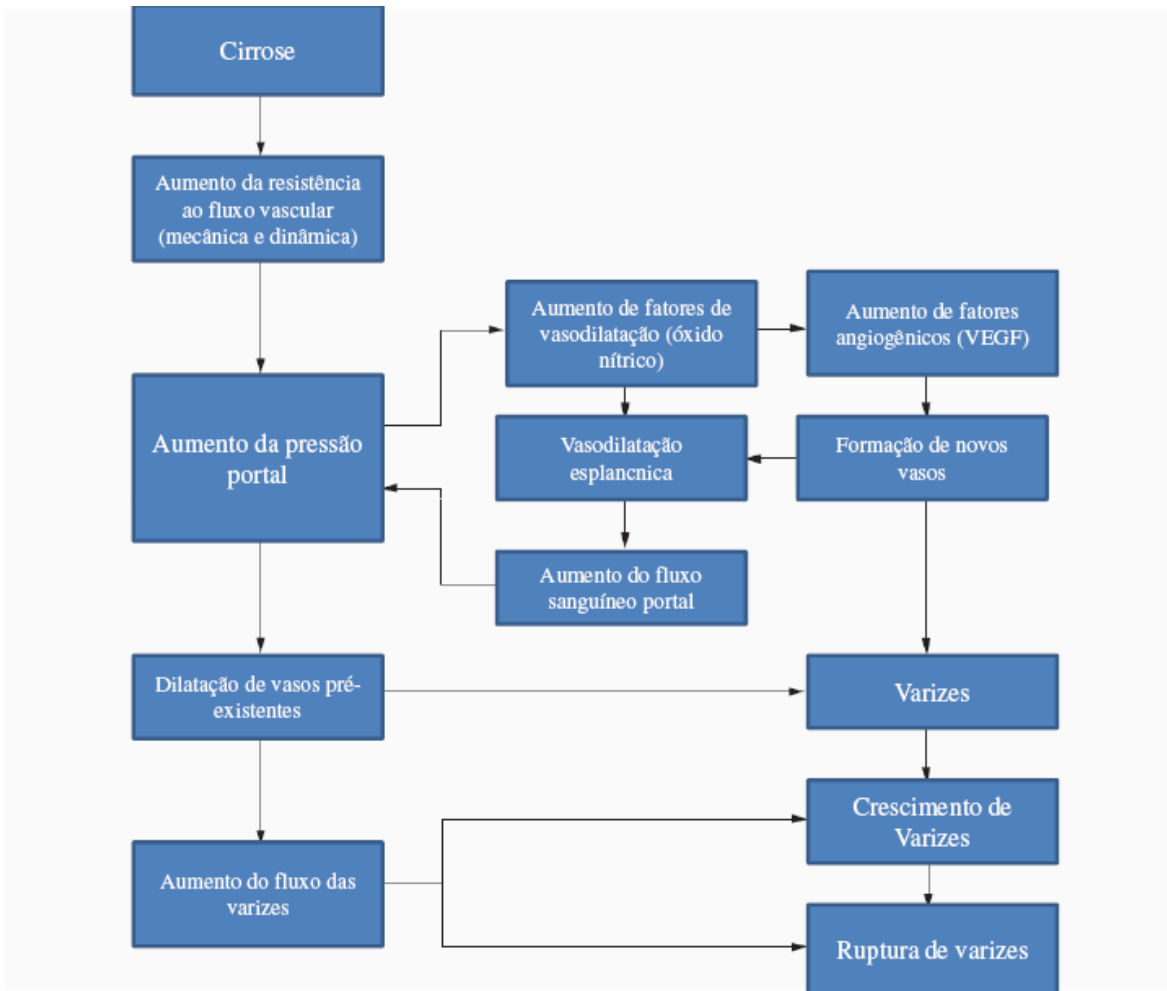


Figura 1- Patogênese da HP, formação de VE e desenvolvimento de hemorragia varicosa (Garcia-Tsao & Bosch, 2010, adaptado).

2.3 Manifestações clínicas e complicações da hipertensão portal

De uma maneira geral, nos estágios iniciais, a HP é assintomática. As principais manifestações clínicas estão relacionadas às complicações que são principalmente a esplenomegalia e o sangramento de VE. (Bosch *et al.*, 2008). Há, entretanto, nuances na forma de apresentação clínica da HP na dependência do local de obstrução ao fluxo portal.

Nas crianças com HP intra-hepática, além dos sinais e sintomas citados destacam-se os estigmas de doença hepática crônica, não observados naquelas com OEHV não complicada (Pinto & Silveira, 2012; Shneider, 2012).

A presença de VE ocorre em 50% dos pacientes adultos cirróticos no momento do diagnóstico, sendo mais prevalente nos pacientes mais graves (Classificação de Child-Pugh B e C) (Garcia-Tsao & Bosch, 2010). Entretanto, a ruptura de VE, complicação grave da HP, ocorre em aproximadamente 25 a 30% desses (Sharara & Rockey, 2001). A recorrência de sangramento em um ano é de 60% (Garcia-Tsao & Bosch, 2010).

Em crianças, o risco total de sangramento por VE e gástricas é estimado em 50% (Shneider, 2001; Ling *et al.*, 2011), sendo esta cifra significativamente superior (80%) no grupo com OEHV (McKiernan, 2001). Na Índia, onde a OEHV é a causa mais comum de HP em crianças, o sangramento de VE é o sintoma de apresentação em 90% dos casos e, se não tratado, ocorre na grande maioria (Poddar *et al.*, 2008). Prevalência inferior (71%), porém significativa foi recentemente relatada em crianças brasileiras com OEHV (Ferri *et al.*, 2012).

2.4 Métodos diagnósticos de hipertensão portal

A avaliação da presença e do grau de HP é melhor compreendida quando se faz tomando-se como base alguns elementos relacionados à patogênese da HP (componentes vasculares locais e sistêmicos, grau de fibrose hepática) ou às suas complicações (quadro 2).

Quadro 2: Métodos de avaliação da HP de acordo com os mecanismos fisiopatogênicos ou à presença de complicações.

Parâmetros Avaliados	
De acordo com a fisiopatogenia	
Avaliação da Circulação Hipercinética	Comentário
Mensuração do débito cardíaco	Invasivo, não recomendado
Mensuração da circulação esplâncnica	Determinação do fluxo sanguíneo por imagem
Avaliação da velocidade de fluxo portal (FP) por Doppler	De valor somente quando avaliada a relação FP/GPVH
Avaliação da Resistência Vascular Intra-Hepática	Pouco estudada
De acordo com a presença de complicações	
Não relacionadas à presença de VE	Comentários
Aumento do diâmetro da veia porta	Sem relação com o grau de HP
Identificação da presença de colaterais por Doppler	Sensível e Específico
Caracterização de ondas da veia hepática por Doppler	Boa correlação com GPVH; pouco estudada
Pulsatilidade esplênica por Doppler esplênico	Não prediz gravidade da HP
Relacionadas à presença de VE	Comentários
EGD	Padrão-ouro; variabilidade interobservador:30%
Tomografia abdominal	Boa correlação(?); alta radiação
Ressonância magnética (avaliação da rigidez esplênica)	Pouco estudada
Cápsula endoscópica	Aparentemente método promissor; pouco estudada

Fibrotest	Método não validado
Elastografia	Baixa acurácia

Fonte: Thabut *et al.*, 2011

Os métodos que avaliam o grau de fibrose hepática (parâmetros bioquímicos, escores de gravidade da doença hepática, elastografia transitória), apesar de identificarem a presença de fibrose com boa acurácia mostram pobre correlação com o grau de HP (Thabut *et al.*, 2011).

Avaliar as complicações da HP significa, em última análise, avaliar o resultado de uma sequência de eventos que se inicia com a elevação da pressão portal, seguida pelo desenvolvimento de VE, sua dilatação e conseqüente ruptura. Deste modo, a triagem da presença de varizes gastroesofágicas é extremamente importante, estando indicada em todos os casos de HP.

2.4.1. Diagnóstico da presença de varizes esofágicas: EGD

O método de escolha para o diagnóstico de VE é a EGD, a qual está indicada em todos os pacientes adultos cirróticos (de Franchis *et al.*, 2010). Em crianças, o momento de realização da EGD não está bem estabelecido (Shneider *et al.*, 2012). As vantagens inerentes ao método incluem a capacidade de visualização de varizes (diagnóstico de VE) e a estimativa mais precisa do risco de sangramento (presença de pontos vermelhos, determinação do aspecto e da graduação do tamanho das VE e gástricas). Estas características do método permitem que a partir do seu resultado se instituem medidas de profilaxia primária (de Souza *et al.*, 2012). Ao passo que as desvantagens relacionam-se ao

caráter invasivo do procedimento e a necessidade de sedação anestésica ou anestesia geral nas crianças pequenas (de Souza *et al.*, 2012). O risco de complicações da EGD em pacientes pediátricos é pequeno e está relacionado à hipoxemia (Thakkar *et al.*, 2007).

Adicionalmente, há que se considerar o real benefício da EGD em grupos específicos de pacientes. Nos adultos, uma proporção não desprezível, apresentará exame normal e um número menor estará em risco de sangramento como já salientado (Jensen, 2002). Em crianças, Duché *et al.* descreveram o resultado da EGD realizada em 139 pacientes com atresia biliar. Aos 13 meses, em média, oitenta e oito deles (70,4%) apresentavam VE. O primeiro episódio de hemorragia digestiva ocorreu com média de idade de 17 meses, sendo que varizes gástricas, no cárdia, foram identificadas como o mais significativo preditor de sangramento (Duché *et al.*, 2010). Os resultados deste estudo sugerem que crianças com atresia biliar têm alto risco de HP complicada nos primeiros anos de vida (Duché *et al.*, 2010).

O manejo dos pacientes com VE inclui: 1) profilaxia primária, ou seja, prevenção do primeiro episódio de sangramento, naqueles já portadores de VE; 2) manejo do sangramento ativo e 3) profilaxia secundária que consiste na prevenção de sangramento recorrente. Todas essas modalidades necessitam o prévio diagnóstico da presença de VE.

O método de triagem ideal deveria ser não invasivo ou minimamente invasivo, com capacidade de selecionar para EGD os pacientes com alta probabilidade de se beneficiarem do procedimento. Este é o objeto de estudo de vários centros que tratam crianças e adultos com HP e será discutido a seguir.

2.4.2. Diagnóstico da presença de varizes esofágicas: métodos não invasivos

Entende-se por testes diagnósticos não invasivos ou minimamente invasivos aqueles que não invadem a integridade do corpo (Miller-Keane, 2003). São testes que vêm sendo bastante utilizados em hepatologia (Snowdon *et al.*, 2012; Sebastiani *et al.*, 2012) e se baseiam na análise de biomarcadores séricos capazes de detectar alterações sistêmicas que reflitam a fisiopatogenia ou a consequência clínica de determinada desordem (Snowdon *et al.*, 2012). No que se refere especificamente a HP, espera-se que esta abordagem seja capaz de graduar a HP e monitorar a sua evolução sem a necessidade de que o paciente acometido se submeta a repetidas avaliações invasivas (Snowdon *et al.*, 2012).

Neste sentido, alguns estudos, a maioria em pacientes adultos, foram desenhados com o objetivo de definir parâmetros clínicos, laboratoriais ou outros métodos diagnósticos não invasivos que determinassem a presença de varizes e o risco de sangramento (Tabela 1).

Tabela 1 -- Estudos em adultos de testes não invasivos para predizer a presença de varizes ou de varizes grandes.

Autor, data	n	População	Método não-invasivo	Sensibilidade % (IC95 %)	Especificidade % (IC95 %)	VPP % (IC95 %)	VPN % (IC95 %)	AUROC % (IC95 %)
Giannini, 2003	266	cirróticos	Relação plaquetas/baço (≤ 909)	100	71	74	100	
Zein, 2004	183	CEP	Plaquetas Albumina Achados histológicos*	74 74 79	82 73 52	33 24.1 16	96 96 95.4	
Giannini, 2005	106	cirróticos	Relação plaquetas/baço (≤ 909)	100 (87-100)	73 (57-82)	71 (54-85)	100 (88-100)	0.935 (0.848-0.980)
Giannini, 2006	218	cirróticos	Relação plaquetas/baço (≤ 909)	91.5 (85-95.9)	67 (56.9-76.1)	76.6	87	0.86 (0.807-0.904)
Sharma, 2007	101	cirróticos	Equação preditora**	68.9	68	66	71	0.76 (0.663-0.857)
		Avaliação Varizes grandes	Plaquetas	80 (<40)	80 (>105)			0.690 (0.582-0.798)
Qamar, 2008	213	Cirróticos com HP (GPVH>6)	Plaquetas Desenvolvimento de varizes					0.630 (0.554-0.706)
Barrera, 2009	67	cirróticos	Relação plaquetas/baço ($<830,8$)	76.9	74.2		77.8	0.78
Treeprasertsuk, 2010	150	CEP	Escore de risco Mayo***	65.4	78.2	38.6	91.5	0.75
			AST/ALT (1.12)	47.8	87	42.3	89.2	0.69
			Plaquetas (<250)****	62.5	80.5	50	87.3	0.75
			Bilirrubina (1.7)****	56	87.7	58.3	86.6	0.74
Schwarzenberger, 2010	137	cirróticos	Relação plaquetas/baço (≤ 909)	80	66	74	73	
Sarangapani, 2010	106	Doença hepática Varizes grandes	Relação plaquetas/baço (≤ 909)	88.5	83	83.3	90.5	0.883 (0.81-0.91)
Tafarel, 2011	300	cirróticos	MELD (>8)	80.1	51.2	41.3	85.72	0.68 (0.62-0.73)
			APRI (>1.64)	56.7	69.8	44.59	79.00	0.67 (0.62-0.73)
			AST (>1.34)	56.1	61.2	38.26	76.49	0.60 (0.54-0.66)
			Bilirrubina Total (mg/dL) (>1)	72.5	58.1	42.58	83.14	0.66 (0.62-0.73)
			Plaquetas (mm ³) (<93000)	63.7	64.3	43.33	80.52	0.67 (0.61-0.72)

*Estágios de Ludwig: 3 – fibrose septal e 4 – cirrose biliar.

** Equação preditora: $1.7445 + 1.0911$ (baço palpável) – 0.0130 (contagem de plaquetas) > 1.09

*** anexo 1 ponto de corte: 0.87

**** Avaliação do desenvolvimento de varizes em 25 pacientes de 124 que no início do estudo não apresentavam varizes

Giannini *et al.* avaliaram 266 pacientes cirróticos adultos com o objetivo de verificar se a relação plaquetas/tamanho do baço poderia prever varizes e observaram que a relação plaquetas/tamanho do baço (P/B) foi independente para a presença de varizes com ponto de corte de 909 ((n/mm³)/mm). Para valores P/B menores que 909, o VPN foi de 100% para o diagnóstico de varizes (Giannini *et al.*, 2003).

A relação $P/B < 909$ e o diagnóstico de VE foi motivo de uma metanálise recentemente publicada (Chawla *et al.*, 2012). Oito estudos foram selecionados, nos quais 1275 pacientes estiveram envolvidos, 60,5% portadores de cirrose por hepatite viral, predominantemente hepatite C. O resultado desta análise mostrou que este método a despeito de apresentar uma boa sensibilidade (89%), a especificidade foi de 74%, a taxa de probabilidade positiva e negativa foram de 3,5 e 0,12, respectivamente. O grau de evidência dos estudos foi baixo e os autores concluíram pela baixa confiabilidade do método neste grupo de pacientes.

Os índices hematológicos (leucócitos e plaquetas) foram estudados por Qamar *et al.* (2009). Os autores avaliaram retrospectivamente 213 pacientes adultos cirróticos compensados, acompanhados por nove anos. Foi observado que a presença de leucopenia e de plaquetopenia basais esteve relacionada aos desfechos: desenvolvimento de VE, hemorragia digestiva alta e mortalidade (Qamar *et al.*, 2009).

Park *et al.* (2009) conduziram um estudo em pacientes adultos com doença hepática crônica, compensada, fibrose graus 3 e 4 e HP (GPVH > 6 mmHg). Demonstraram que a aplicação de um modelo estatístico (*Risk Score*), utilizando como variáveis a contagem de plaquetas e a concentração sérica de bilirrubina, alcançou uma sensibilidade de 82% e especificidade de 76% para o diagnóstico de VE e esteve correlacionada à presença de HP definida por parâmetros hemodinâmicos (Park *et al.*, 2009).

No que se refere a crianças e adolescentes, Fagundes *et al.* avaliaram 111 crianças com síndrome de HP, sem história de sangramento digestivo, por um período de inclusão de 8 anos. Encontraram que a esplenomegalia, a contagem de plaquetas abaixo de 130.000

e a existência de HP pré-sinusoidal (Fibrose Hepática Congênita) e pré-hepática (OEHP) foram fatores preditivos da presença de varizes. Posteriormente, uma análise multivariada foi feita para o subgrupo de 85 pacientes cirróticos. Esplenomegalia e hipoalbuminemia (<3,5 g/dL) foram identificados como fatores independentes de VE: OR 14,6 (IC95% 1,7 – 125,3) e 4,17 (IC95% 1,43 – 12,18) respectivamente (Fagundes *et al.*, 2008).

Em 31 pacientes pediátricos com atresia biliar, avaliados por Colecchia *et al.*, o testes APRI, a relação entre plaquetas e tamanho de baço e os resultados da elastografia transitória mostraram maior acurácia em prever a presença de VE (Colecchia *et al.*, 2011).

Gana *et al.* buscaram identificar métodos clínicos capazes de identificar a presença de varizes em 51 crianças com HP (Gana *et al.*, 2010). Utilizando como variáveis independentes a contagem de plaquetas, a concentração de albumina e o escore Z do tamanho do baço idealizaram uma fórmula matemática (quadro 3) que se mostrou capaz de identificar VE nestas crianças.

Quadro 3: Modelo matemático *Clinical Prediction Rule (CPR)*- capaz de prever a presença de VE em pacientes pediátricos de acordo com Gana *et al.* (Gana *et al.*, 2010)

$$[(0,75 \times \text{plaquetas}) / (\text{SAZ} + 5)] + 2,5 \times \text{albumina}$$

Plaquetas medidas na unidade de $10^9/\text{L}$; SAZ = escore Z do tamanho do baço; albumina em g/L. O escore Z do tamanho do baço é medido segundo Megremis com tabela de tamanho relacionado com idade e sexo (Megremis 2004). Valor sugestivo da presença de VE < 130.

Em um estudo prospectivo, multicêntrico, que objetivou a validação dessa regra clínica, Gana *et al.* analisaram dados de 108 crianças e, baseados nos valores preditivos positivo e negativo, os testes não-invasivos com melhor acurácia foram a contagem de plaquetas e a CPR proposta pelos autores com pontos de corte de 115.000 e 115, respectivamente (Gana *et al.*, 2011b).

Como salientado previamente, a fibrose exerce um papel importante no processo de HP intra-hepática, estando a sua progressão associada ao desenvolvimento de complicações (D'Amico *et al.*, 2006). Embora, a biópsia hepática seja o método padrão para avaliar fibrose, trata-se também de um método invasivo sujeito a complicações e riscos importantes além de estar sujeita a erros amostrais e interpretações discordantes (Bravo *et al.*, 2001). Vários métodos não invasivos de avaliação do grau de fibrose têm surgido e despertado o interesse de pesquisadores também no que se refere à sua relação com o aparecimento de VE (De Ledinghen *et al.*, 2007; Chang *et al.*, 2009; McKiernan *et al.*, 2008; Tajiri *et al.*, 2010) A realização da elastografia transitória ou *FibroScan* é um desses exemplos. Estima o grau de rigidez/elasticidade do parênquima hepático e está surgindo como um grande aliado no diagnóstico de VE em pacientes com HP intra-hepática. Estudos em crianças mostram uma boa correlação da elastografia transitória com parâmetros clínicos (De Ledinghen *et al.*, 2007; Chang *et al.*, 2009). Apesar de resultados animadores, a elastografia é ainda um exame de alto custo e não disponível no nosso meio. Também pareceria promissora a utilização da ultrassonografia endoscópica. Com este exame demonstra-se claramente estruturas vasculares na parede esofágica (McKiernan *et al.*, 2008; Tajiri *et al.*, 2010), mas trata-se também de um método invasivo sujeito potencialmente às mesmas complicações descritas para a EGD no paciente pediátrico.

Inicialmente validado como um bom marcador não invasivo de fibrose em pacientes com hepatite crônica C, a relação contagem de plaquetas/ atividade sérica de AST - teste APRI (Way *et al.*, 2003), tem se mostrado um método de fácil execução, economicamente acessível e capaz de excluir a presença de cirrose ou fibrose em cerca de 90% de pacientes adultos (Leroy, 2008). Apresenta, entretanto alta variabilidade de resultados e baixa acurácia em cirróticos alcoolistas (Leroy, 2008). O teste APRI foi recentemente estudado em 35 pacientes pediátricos com atresia biliar. Houve correlação positiva entre APRI e escore Metavir: ponto de corte de 1,01 para $F \geq 3$ e de 1,42 para $F=4$, sugerindo que este teste pode ser um razoável marcador não invasivo de fibrose também no grupo pediátrico. (Kim *et al.*, 2010).

No que se refere ao comprometimento da síntese e da excreção hepáticas medidas por escores de gravidade da doença hepática, há evidências de que o risco de sangramento é maior nos pacientes mais comprometidos independentemente do tamanho das VE (Mehta *et al.*, 2010). Em pediatria, o comprometimento hepático do paciente cirrótico é habitualmente mensurado pela classificação de Child-Pugh e pelo escore internacional de alocação de órgãos, *Pediatric End-stage Liver Disease* (PELD).

Os métodos não invasivos como ferramentas de triagem podem ser simples e de baixo custo em grandes populações. Thabut *et al.* evidenciaram a importância de métodos não-invasivos para a detecção de HP grave determinada pela presença de VE, sugerindo que estes façam parte do arsenal diagnóstico em um futuro próximo (Figura 2) (Thabut *et al.*, 2011).

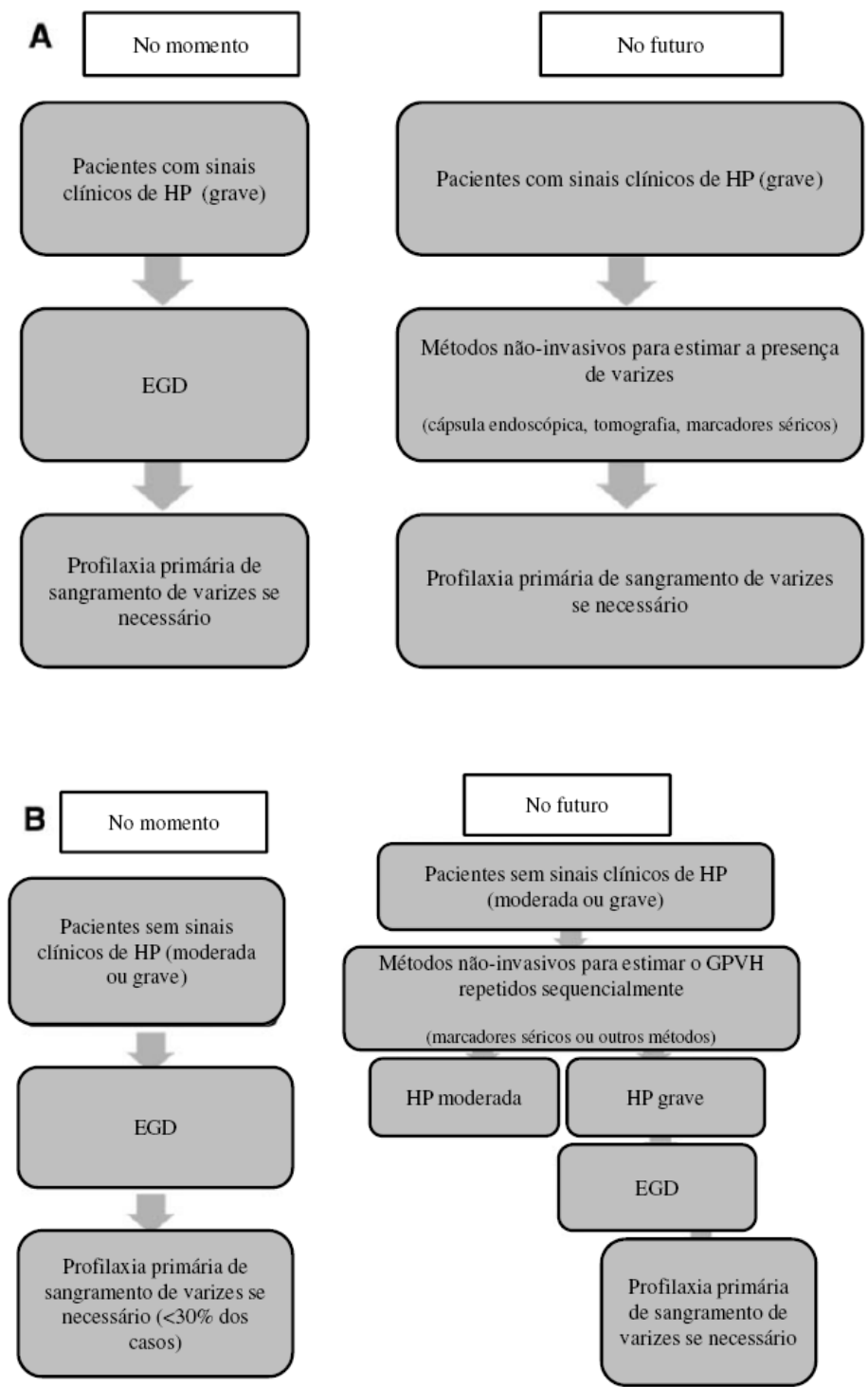


Figura 2. Algoritmo para a detecção de VE em pacientes com sinais de HP (A) e em pacientes sem sinais de HP (B). (Thabut *et al.*, 2011, adaptado).

3. Justificativa do estudo

A hemorragia por ruptura de varizes gástricas e/ou esofágicas é uma das mais importantes complicações associadas à HP de qualquer causa e acomete pacientes de qualquer faixa etária. Em adultos, recomenda-se a realização de EGD em todos os pacientes portadores desta síndrome, porém no grupo pediátrico não há consenso estabelecido.

A realização da EGD é na atualidade, o exame padrão para o diagnóstico de VE. Entretanto, tem as desvantagens de ser um procedimento invasivo, de risco (principalmente nos pacientes com necessidade de anestesia geral), que consome tempo e é de alto custo. Estima-se que dentre os pacientes adultos triados rotineiramente, a positividade do exame habitualmente é baixa tanto no que se refere à presença de VE quanto na identificação de marcadores de risco de sangramento (Garcia-Tsao & Bosch, 2010).

A busca de um marcador não invasivo da presença de VE que contemple a avaliação de parâmetros clínicos é um tema instigante, com maiores evidências nos pacientes cirróticos maiores de 18 anos. No Brasil, somente um estudo se dedicou à elucidação deste tema em pediatria (Fagundes *et al.*, 2008), cujo desfecho principal foi a pesquisa de VE.

O diagnóstico não invasivo de VE de médio e grande calibres, passíveis de tratamento endoscópico, é pouco estudado em adultos e não devidamente pesquisado em crianças.

Esse estudo se justifica pela escassez de publicações sobre o assunto na população pediátrica, pela aparente baixa prevalência de VE em pacientes submetidos à triagem endoscópica e pela invasividade do exame em um grupo invariavelmente submetido à sedação anestésica para o procedimento.

Questões de pesquisa:

- 1- Dentre os principais métodos não invasivos de diagnóstico de VE descritos na literatura e disponíveis no nosso meio, quais seriam aqueles de utilidade na faixa etária pediátrica?
- 2- Os mesmos métodos acima descritos seriam de valor na diferenciação de VE de médio e grande calibres?

4. Hipótese

Em pacientes pediátricos com HP, parâmetros não invasivos como: a avaliação do tamanho do baço, a mensuração da contagem de plaquetas, a aplicação da CPR proposta por Gana *et al.* (2011b) e o *risk score* proposto por Park *et al.* (Park *et al.*, 2009) são capazes de prever tanto a presença quanto o tamanho das VE. Naqueles com HP intra-hepática, acrescenta-se a estes o grau de fibrose medido pelo teste APRI, os critérios de maior gravidade da doença hepática definidos pela classificação de Child-Pugh e os escores PELD e MELD.

5. Objetivos

5.1 - Objetivo principal: Analisar métodos não invasivos preditores da presença de VE, disponíveis no nosso meio, em um grupo de pacientes pediátricos com HP atendidos no Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5.2 - Objetivos específicos

a) Avaliar a capacidade dos seguintes parâmetros clínicos e laboratoriais em predizer a presença de VE;

1- contagem de plaquetas;

2- tamanho do baço medido por ultrassonografia (esplenometria);

3- presença de esplenomegalia ao exame físico;

4- relação entre plaquetas e tamanho do baço;

5- CPR proposta por Gana *et al.*;

6- *Risk Score*;

7- classificação e escore Child-Pugh;

8- escore PELD e MELD;

9- teste APRI.

b) Avaliar a capacidade discriminatória destas variáveis no que se refere à identificação de VE passíveis de tratamento endoscópico (F2F3).

6. Pacientes e métodos:

6.1 Delineamento do estudo: estudo transversal.

6.2 Fator em estudo: métodos não invasivos preditores de VE disponíveis no nosso meio.

6.3 Desfechos: presença de VE e de VE passíveis de tratamento endoscópico (F2F3), diagnosticadas por EGD.

6.4 População em estudo: Pacientes pediátricos submetidos à primeira EGD para a triagem de VE, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 2000 a 2011.

6.4.1 Crítérios de inclusão:

Pacientes com HP definida conforme critério etiológico (anexo 3), submetidos a primeira EGD e assim distribuídos:

A) pacientes com HP intra-hepática, definida de acordo com critérios de hepatopatia crônica adotados pelo Setor de Gastroenterologia Pediátrica do HCPA (anexo 4);

B) pacientes com OEHVP (diagnóstico através de ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada ou ressonância magnética evidenciando obstrução da veia porta, presença de material intraluminal ou cavernoma da veia porta).

6.4.2 Crítérios de exclusão:

A) história prévia de sangramento;

B) tratamento prévio de ruptura de VE: endoscópico (ligadura elástica de VE, escleroterapia), medicamentoso (uso de beta-bloqueadores), radiológico (colocação de TIPS) ou cirúrgico (realização de derivação portossistêmica, transplante hepático);

C) intervenção profilática de sangramento digestivo, considerando-se as modalidades descritas no item precedente;

D) neoplasia hepática primária ou secundária.

6.5 Métodos

6.5.1 Avaliação endoscópica de VE

Foram selecionados para o estudo, todos os pacientes com diagnóstico de HP submetidos ao procedimento endoscópico, estando o resultado deste devidamente registrado em prontuário eletrônico padronizado pela instituição.

Todas as EGDs pediátricas realizadas durante o período de 2000 a 2011 foram revisadas, respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. A pesquisa de VE foi a indicação do procedimento em todos os casos.

Todos os exames foram realizados no Centro Cirúrgico Ambulatorial, do HCPA, por quatro endoscopistas diferentes, sendo dois deles endoscopistas pediátricos. Os pacientes seguiram a rotina do procedimento, a qual prevê jejum de 4-6 horas. Todos estiveram, sob sedação anestésica, no momento do exame. Os seguintes dados da EGD foram utilizados para análise dentro do protocolo do estudo: presença de VE e gástricas e o

grau das VE, avaliado de acordo com a classificação de Tajiri (F1: varizes de pequeno calibre; F2: varizes de médio calibre e F3: varizes de grande calibre) (Tajiri *et al.*, 2010).

6.5.2 Variáveis em estudo

Para a avaliação não invasiva da presença e do grau de VE, foram revisados e incluídos para análise, os dados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos coletados com intervalo de três meses antes ou depois do procedimento endoscópico.

Dentre os diversos métodos proposto pela literatura para este fim, selecionamos aqueles passíveis de serem realizados no nosso meio, considerando baixo custo, disponibilidade de obtenção e fácil interpretação. Foram agrupados em avaliação clínica, métodos laboratoriais, avaliação ultra-sonográfica e escores que contemplassem variáveis com as características de praticidade acima descritas.

Algumas variáveis foram estudadas em todos os pacientes e outras estiveram restritas ao grupo de pacientes com doença hepática crônica por avaliarem especificamente a relação da presença de VE com o grau de fibrose e a gravidade da doença hepática.

A) Avaliação Clínica

Dentro do item avaliação clínica, o tamanho do baço foi a variável selecionada para estudo. Foi considerada “esplenomegalia clínica“ o registro em prontuário da presença de baço aumentado ao exame físico, independente da presença de descrição da consistência ou do tamanho mensurado do baço.

Nos pacientes com doença hepática crônica, as presenças de ascite e/ou encefalopatia hepática, indispensáveis para a classificação de Child-Pugh, foram determinadas clinicamente ou através de estudo ultrassonográfico ou eletroencefalográfico, respectivamente, de acordo com dados existentes nos referidos prontuários.

A avaliação do parâmetro escore Z para estatura necessária ao cálculo do PELD foi realizada via *software* específico disponível no Serviço de Nutrição e Dietética do HCPA (*WHO anthro*).

B) Avaliação Laboratorial

Os parâmetros laboratoriais estudados foram: contagem de plaquetas, atividade de AST, concentrações séricas de bilirrubina, albumina e creatinina, além da atividade do tempo de protrombina, estimada pelo INR.

A contagem de plaquetas em sangue total foi analisada de forma isolada ou conforme a relação contagem de plaquetas/tamanho do baço em todos os pacientes. Além de ser utilizada em três métodos não invasivos, detalhados a seguir.

Os testes laboratoriais atividade de AST, concentrações séricas de bilirrubina, albumina, creatinina e INR foram estudados como parte de quatro sistemas de escore/classificação, apresentados posteriormente.

Todos os testes foram realizados dentro da avaliação do paciente com HP conforme estabelecido na rotina ambulatorial ou hospitalar na unidade de Gastroenterologia Pediátrica do HCPA.

Os valores de referência para cada exame estão descritos no anexo 5.

C) Avaliação Ultrassonográfica

A ultrassonografia abdominal com Doppler a cores foi realizada de acordo com a rotina ambulatorial ou hospitalar do Serviço de Radiologia do HCPA, buscando-se a caracterização do baço no que se refere à presença de esplenomegalia e/ou esplenometria (tamanho do maior eixo do baço em cm).

O escore Z do tamanho do baço (anexo 6) foi calculado de acordo com a descrição de Megremis *et al.* (2004) e este parâmetro foi avaliado juntamente com variáveis bioquímicas que compõem a CPR especificada na descrição dos escores clínicos.

D) Escores Clínicos

Cinco escores/classificações fizeram parte da avaliação não invasiva da presença de varizes neste estudo:

1. CPR:

$$[0,75 \times \text{plaquetas (} 10^9/\text{L)} / (\text{SAZ} + 5)] + 2,5 \times \text{albumina(g/L)}$$

O escore Z do tamanho do baço é medido segundo Megremis com tabela de tamanho relacionado com idade e sexo (anexo 6).

2. Risk Score:

$$14,2 - 7,1 \times \log_{10} [\text{plaquetas (} 10^9/\text{L)}] + 4,2 \times \log_{10} [\text{bilirrubina (mg/dL)}].$$

3. Classificação de Child-Pugh

Critérios avaliados / pontos	1	2	3
Albumina (g/dl)	>3,5	3,5 – 2,8	<2,8
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2 – 3	>3
Tempo de protrombina (seg)	>50%	50 - 30%	<30%
INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3
Encefalopatia hepática	Sem	1 ou 2	3 ou 4
Ascite	ausente	Leve ou controlada	Moderada ou tensa

Classificação A: 5-6 pontos / Child B: 7-9 pontos / Child C: 10-15 pontos

4. PELD (*Pediatric End Stage Liver Disease*)

$0,436 \text{ idade (menor que 1 ano)} - 0,687 \text{ Log}_e \text{ albumina} + 0,480 \text{ Log}_e \text{ bilirrubina total} + 1,875 \text{ Log}_e \text{ INR} + 0,667 \text{ déficit de crescimento}$ (McDiarmid *et al.*, 2002). Utilizado para menores de 12 anos.

5. MELD (*Model End Stage Liver Disease*)

$9,57 \times \text{Log}_e \text{ creatinina mg/dL} + 3,78 \times \text{Log}_e \text{ bilirrubina (total) mg/dL} + 11,20 \times \text{Log}_e \text{ INR} + 6,42$. Utilizado para maiores de 12 anos.

6. Teste APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) (Wai *et al.*, 2003)

$$[\text{AST} (\text{/ULN}) / \text{plaquetas} (10^9/\text{L})] \times 100$$

6.6 Considerações éticas

O projeto foi aprovado pelo CEP-HCPA sob o número 11-0635.

Trata-se de um estudo com análise histórica de dados obtidos através de revisão de prontuários. Não foram geradas informações que possam ter relevância para o tratamento destes pacientes individualmente, apesar de se esperar obter resultados que favoreçam o entendimento das VE em crianças com HP de uma maneira geral. A identificação dos pacientes foi protegida pelo uso de códigos e as informações obtidas somente serão divulgadas de forma anônima. Os pesquisadores do presente projeto se comprometeram a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados foram coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os pesquisadores assinaram o termo de consentimento para a utilização de dados conforme solicitado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. Concordaram, igualmente, que estas informações seriam utilizadas única e exclusivamente para execução do presente estudo.

6.7 Tamanho amostral

Considerando, risco relativo de 1,72, poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%, foi estimado um total de 113 pacientes estudados, subdivididos em dois grupos principais: 45 pacientes sem VE e 68 pacientes com VE. O cálculo do tamanho amostral, utilizou como base de dados o estudo de Fagundes *et al.* (2008).

6.8 Análise estatística

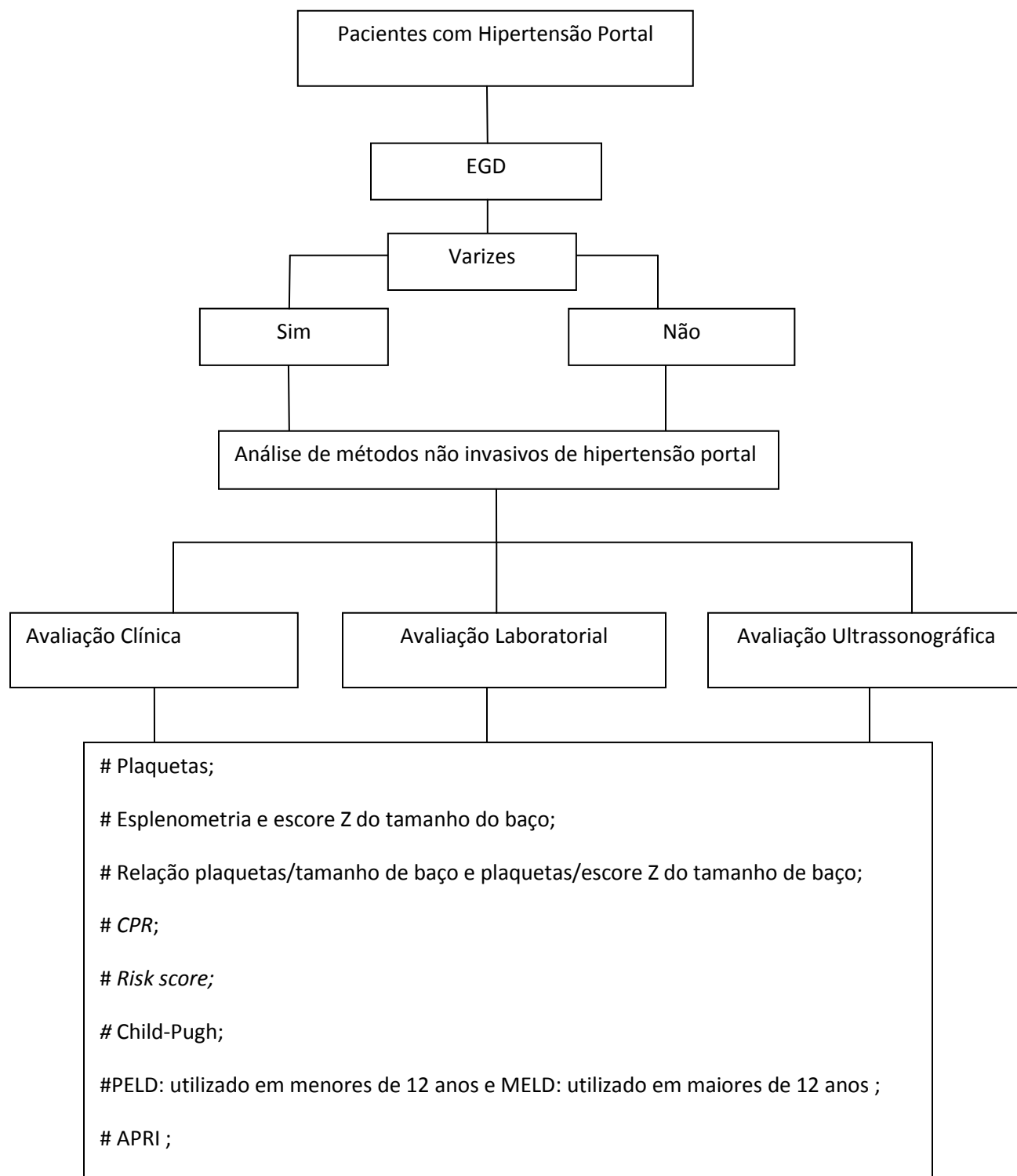
Os dados foram armazenados inicialmente no programa Excel da Microsoft e os cálculos estatísticos foram realizados no programa SPSS (IBM, Armonk, NY) versão 18.0.

Os resultados foram descritos através de tabelas de frequência simples e relativa, expressos em média e desvio padrão, mediana e intervalo interquartil e proporções \pm intervalo de confiança de 95% conforme apropriado. Variáveis contínuas (contagem de plaquetas, tamanho do baço, escore Z do tamanho do baço, escore Child-Pugh, escores PELD e MELD, APRI, CPR, *risk score*) foram comparadas através do teste t de Student ou Mann-Whitney conforme a normalidade dos dados. As variáveis categóricas (esplenomegalia, classificação de Child-Pugh) foram comparadas através do chi-quadrado ou do teste exato de Fisher. Algumas variáveis contínuas foram categorizadas para aprimoramento da análise. Valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos em todas as análises.

Os pontos de corte foram definidos a partir da construção de uma curva ROC e do cálculo da área sobre esta curva (AUROC). De acordo com o resultado da AUROC, os testes foram assim classificados: AUROC > 0,7: teste razoável; AUROC > 0,8: bom teste e AUROC > 0,9: teste excelente. O ponto de corte discriminatório foi determinado pela melhor relação entre sensibilidade e especificidade.

Após, foram calculados os valores preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e razão de verossimilhança positiva (RVP) e negativa (RVN) para esses pontos de corte e foi construído um modelo de regressão logística com as variáveis estatisticamente significativas nas análises univariadas.

7. Fluxograma



O mesmo fluxograma de estudo foi utilizado para o desfecho: varizes passíveis de tratamento endoscópico (F2 e F3).

8. Resultados

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2011 foram realizadas 3000 EGDs em pacientes pediátricos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Destes, 127 pacientes apresentavam indicação de pesquisa de VE e diagnóstico de doença hepática associada a HP, dos quais 24 foram excluídos do estudo (11 por história de sangramento digestivo prévio, 2 por não apresentarem exames laboratoriais coletados no prazo determinado pelo estudo, 4 por transplante hepático prévio, 4 por uso de beta-bloqueadores, 1 por realização de *shunt* cirúrgico, 1 por falta de confirmação etiológica e 1 por história prévia de ligadura elástica de VE). Cento e três foram considerados elegíveis para o estudo.

A média de idade da amostra foi de 8,9 anos ($\pm 4,7$ anos), 56 pacientes eram do sexo feminino (54,3%). Noventa e oito pacientes apresentavam HP intra-hepática, sendo atresia biliar (26/98: 25,2%) e hepatite autoimune (23/98: 22,3%), os diagnósticos mais prevalentes. Cinco crianças apresentavam o diagnóstico de OEHV, perfazendo 4,8% da amostra. VE foram encontradas em 71 crianças (68,9%), sendo 68 em pacientes com diagnóstico de HP intra-hepática e três em portadoras de OEHV. Trinta e quatro destes pacientes apresentavam evidência endoscópica de VE F2 ou F3.

Todos os pacientes incluídos tiveram coleta de sangue em um período de 15 dias (6-40 dias) antes ou depois da EGD. Oitenta e oito pacientes apresentaram esplenometria documentada, sendo que a mediana entre a realização deste exame e a EGD foi de 43 dias (7-90 dias).

A apresentação dos resultados será dividida em duas sessões: métodos não invasivos para a detecção da presença de VE e métodos não invasivos para a detecção de varizes passíveis de tratamento endoscópico (F2F3).

8.1 Métodos não invasivos para a detecção da presença de VE

Das variáveis incluídas na análise univariada, nove alcançaram significância estatística como preditores da presença de VE: a esplenometria, a esplenomegalia, a contagem de plaquetas, os valores de bilirrubinas totais, a CPR, o teste APRI, a relação entre plaquetas e o tamanho do baço, a relação plaquetas e escore Z do tamanho do baço e o *risk score* (Tabela 2).

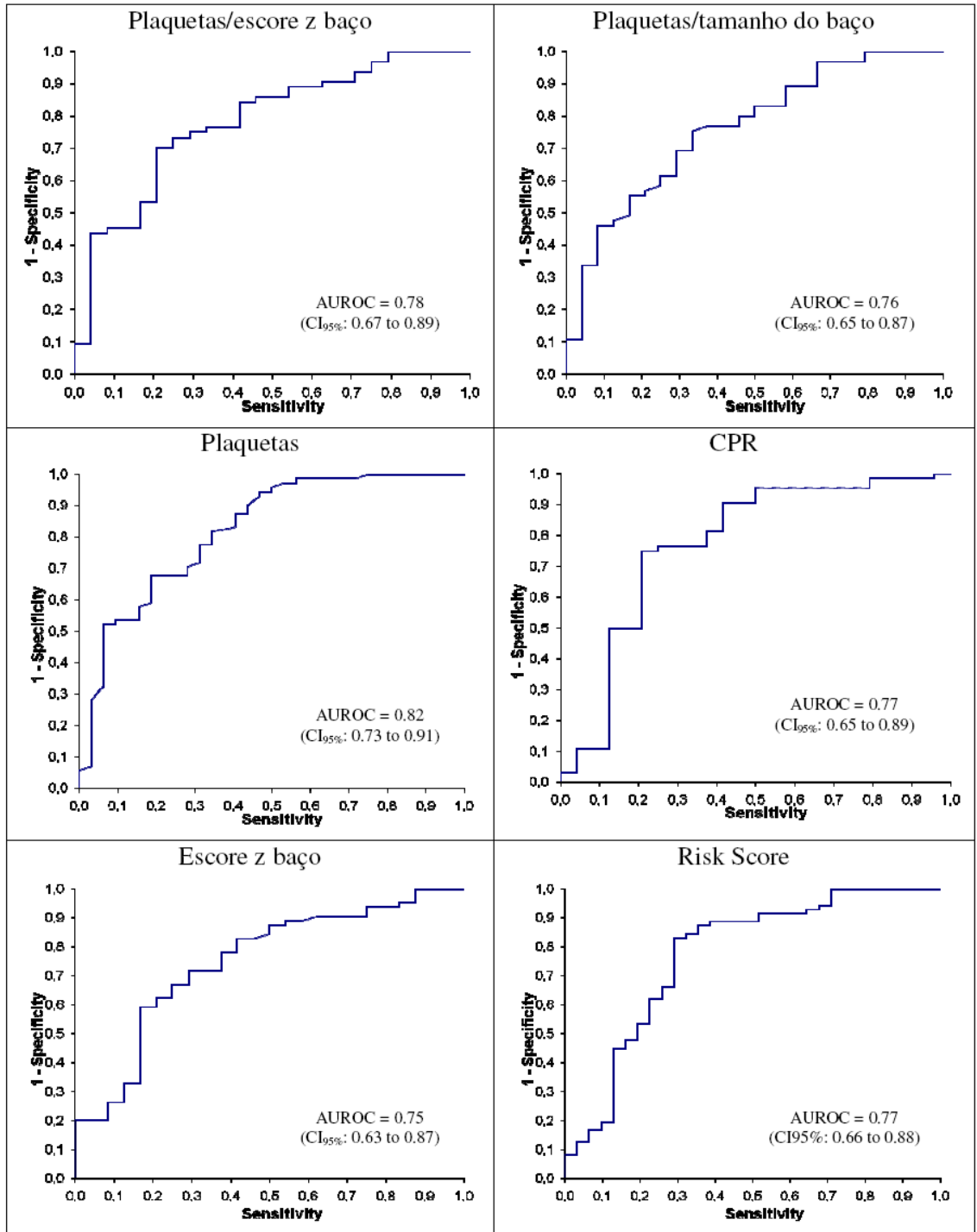
Tabela 2. Resultados da análise multivariada sobre a relação entre os métodos não invasivos em estudo e o desfecho relacionado à presença de varizes esofágicas.

Variáveis	Sem VE (n=32)	Com VE (n=71)	P valor
Plaquetas (10³/μL)	195 (±85,2)	101,7 (±50,8)	0,000*
Bilirrubinas(mg/dL)	0,6 (0,4-2,2)	1,4 (0,8-2,4)	0,016**
Albumina (g/dL)	4,1 (±0,7)	3,8 (±0,7)	0,077*
Esplenomegalia	73,3% (22)	95,5% (64)	0,001***
Esplenometria (cm)	12,2 (±2,7)(n=24)	14,6 (±3,3)(n=65)	0,001*
Escore Z baço	3,7 (±2,6)(n=24)	6,3 (±3,2)(n=65)	0,000*
Plaquetas/Zbaço	47,1 (27,2-123,3)	16,7 (7,9-31,1)	0,000**
Plaquetas/tamanho do baço	1,3 (0,8-2,2) (n=24)	0,7 (0,4-1,1) (n=65)	0,000**
CPR	121,1 (±21,1) (n=24)	103,6 (±17,5) (n=65)	0,001*
Risk score	-1,6 (±2,9)	1,2 (±2,6)	0,000*
Child-Pugh A/B/C	20/8/2	34/29/5	0,169***
MELD	3,6 (±7,1) (n=8)	6,6 (±4,6)(n=22)	0,290*
PELD	-2,2 (±10,2)(n=22)	-1,3 (±8,6)(n=46)	0,708**
APRI	1,0 (0,3-2,3)	2,3 (1,0-3,7)	0,001**
Child escore	6,6 (±1,3)	7,0 (±1,4)	0,074**

*Teste t. **Mann-Whitney. ***Qui-quadrado. CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; PELD: *Pediatric End-stage Liver Disease*; Zbaço: *Escore Z do baço*. Dados expressos em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

Para as variáveis: contagem de plaquetas, relação plaquetas/tamanho do baço, relação plaquetas/escore z do tamanho do baço, CPR, *risk score* e teste APRI, foram determinados pontos de corte específicos para a amostra estudada. Esses valores foram arbitrariamente selecionados pelos autores, tendo como base a variabilidade dos dados obtidos na população em estudo e a relação entre sensibilidade e especificidade de cada teste, obtidas através da análise da curva ROC (figura 3).

Figura 3. Curvas ROC: acurácia dos diferentes métodos em predizer a presença de VE.



Os pontos de corte utilizados para as posteriores análises e a variabilidade dos valores da curva ROC estão expressas nas tabelas específicas como indicado:

Tabela 3. Valores de plaquetas selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado=115.000)

Contagem de plaquetas	Sensibilidade	Especificidade	Relação S XE
145.000	0,68	0,77	0,53
160.000	0,65	0,81	0,53
111.000	0,81	0,66	0,53
114.000	0,81	0,67	0,54

Tabela 4. Valores da relação plaquetas/ tamanho do baço selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado=1,0)

Plaquetas / tamanho do baço	Sensibilidade	Especificidade	Relação S XE
1,00	0,66	0,72	0,48
0,93	0,70	0,69	0,49
1,06	0,66	0,73	0,49
1,10	0,66	0,75	0,50

Tabela 5. Valores da relação plaquetas/ escore z do tamanho do baço selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado=25)

Plaquetas/escore Z do baço	Sensibilidade	Especificidade	Relação S XE
28,12	0,75	0,72	0,54
25,46	0,79	0,69	0,54
28,91	0,75	0,73	0,55
26,39	0,79	0,70	0,55

Tabela 6. Valores da CPR selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado=115)

CPR	Sensibilidade	Especificidade	Relação S XE
113,44	0,79	0,72	0,57
114,63	0,75	0,76	0,57
113,48	0,79	0,73	0,58
114,02	0,79	0,75	0,59

Tabela 7. Valores do *Risk Score* selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado= -1,2).

Risk score	Sensibilidade	Especificidade	Relação S XE
-1,16	0,80	0,71	0,57
-1,33	0,84	0,67	0,57
-1,25	0,82	0,71	0,58
-1,28	0,83	0,71	0,59

Tabela 8. Valores do teste APRI selecionados da amostra para cálculo da curva ROC específica (ponto de corte determinado = 1,4)

APRI	Sensibilidade	Especificidade	Relação S XE
1,75	0,72	0,60	0,43
1,55	0,69	0,63	0,43
1,25	0,62	0,70	0,44
1,65	0,72	0,62	0,44

Apenas para a variável CPR, as amostras foram testadas com 2 pontos de corte diferentes, sendo um desses aquele determinado pelo estudo original (Gana *et al.*, 2011).

Determinados os pontos de corte, foi realizada uma regressão logística corrigida por bilirrubinas, albumina e escore Z do tamanho do baço. A escolha dessas variáveis ocorreu

pela significância das mesmas na análise univariada e por fazerem parte dos escores e fórmulas testados. Os resultados estão descritos na Tabela 9. Nesse contexto a CPR, a relação entre plaquetas e escore Z do tamanho do baço e o *risk score* foram indicadores independentes da presença de VE. Salienta-se que para valores de CPR < 114 e *risk score* < -1,2, a probabilidade de ocorrência de VE foi alta (OR: 20,74; OR: 7,47, respectivamente).

Tabela 9 - Preditores da presença de VE em análise de regressão logística corrigidos por albumina, bilirrubina e escore Z do baço.

Variáveis	OR	IC (95%)	P valor
Plaquetas	0,98	0,97-0,99	0,016
Plaquetas <115	3,10	0,97-9,88	0,056
Plaquetas/tamanho do baço < 1	2,20	0,65-7,43	0,203
Plaquetas/escore Z do baço < 25	4,27	0,90-20,26	0,067
CPR<115	7,99	1,45-43,82	0,017
CPR<114	20,74	2,66-161,50	0,004
Risk score -1,2	7,47	2,06-26,99	0,002
APRI >1,4	1,85	0,56-6,10	0,309

CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*.

Posteriormente, foi realizada a análise dos testes diagnósticos e determinados seus valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, RVP e RVN, descritos na Tabela 10.

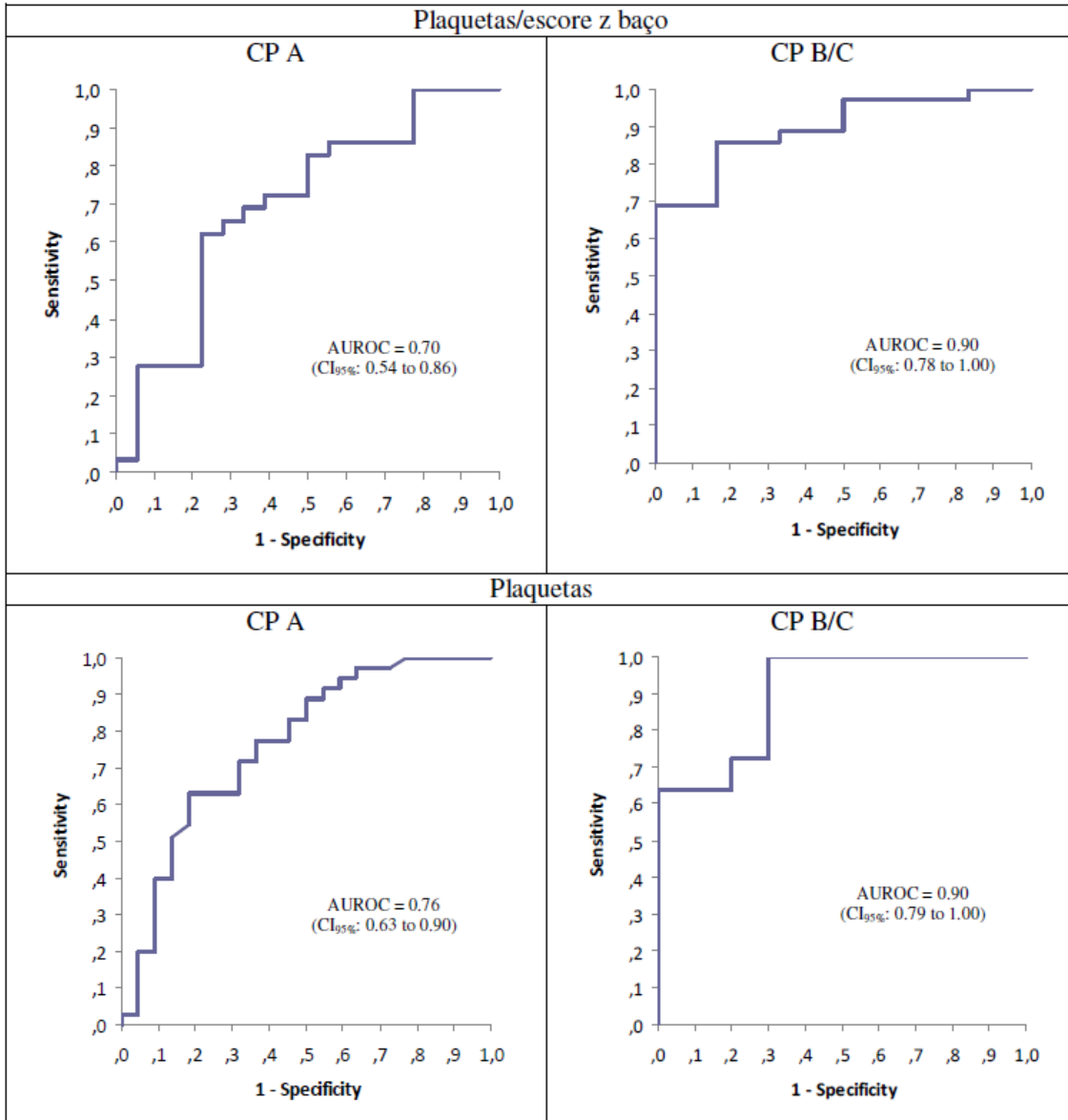
Tabela 10. Análise da acurácia dos testes diagnósticos em estudo para a presença de varizes esofágicas.

Variáveis	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RVP (IC95%)	RVN (IC95%)
Plaquetas <115	67,6 (55,3-77,9)	81,3 (62,9-92,1)	88,8 (76,6-95,4)	53 (38,4-67,2)	3,61 (1,72-7,54)	0,40 (0,28-0,56)
Plaquetas/ tamanho do baço <1	72,3 (59,6-82,3)	66,7 (44,6-83,6)	85,4 (72,8-93,0)	47,0 (30,1-64,6)	2,17 (1,20-3,89)	0,42 (0,27-0,64)
Plaquetas/ escore Z do baço <25	68,8 (55,8-79,4)	79,2 (57,3-92,0)	89,8 (76,9-96,2)	48,7 (32,7-64,9)	3,30 (1,48-7,32)	0,39 (0,27-0,58)
CPR <115	76,6 (64,0-85,8)	70,8 (48,7-86,5)	87,5 (75,3-94,4)	53,1 (35,0-70,4)	2,63 (1,38-4,96)	0,33 (0,20-0,53)
CPR <114	75,0 (62,3-84,6)	79,2 (57,3-92,0)	90,5 (78,5-96,5)	54,2 (36,8-70,8)	3,60 (1,63-7,95)	0,32 (0,20-0,49)
Risk score >-1,2	80,3 (67,2-89,3)	70,9 (51,7-85,1)	86,3 (75,2-93,2)	61,1 (43,5-76,4)	2,77 (1,57-4,85)	0,28 (0,17-0,45)
APRI > 1,4	63,4 (51,0-74,2)	65,6 (46,7-80,8)	80,3 (67,2-89,3)	44,7 (30,4-59,8)	1,84 (1,10-3,07)	0,56 (0,39-0,78)

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa; CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*.

Para testar a validade dos métodos em duas categorias diferentes de gravidade da doença hepática, os pacientes com HP intra-hepática foram classificados em Child-Pugh A (menor gravidade) e Child-Pugh BC (maior gravidade). Subsequentemente, os métodos que alcançaram significância estatística na análise multivariada foram testados para a presença de VE (Figura 4).

Demonstrou-se que esta estratificação melhorou a acurácia dos testes, tendo sido identificado um novo ponto de corte para a variável contagem de plaquetas (90.000). Este foi incorporado às análises subsequentes.



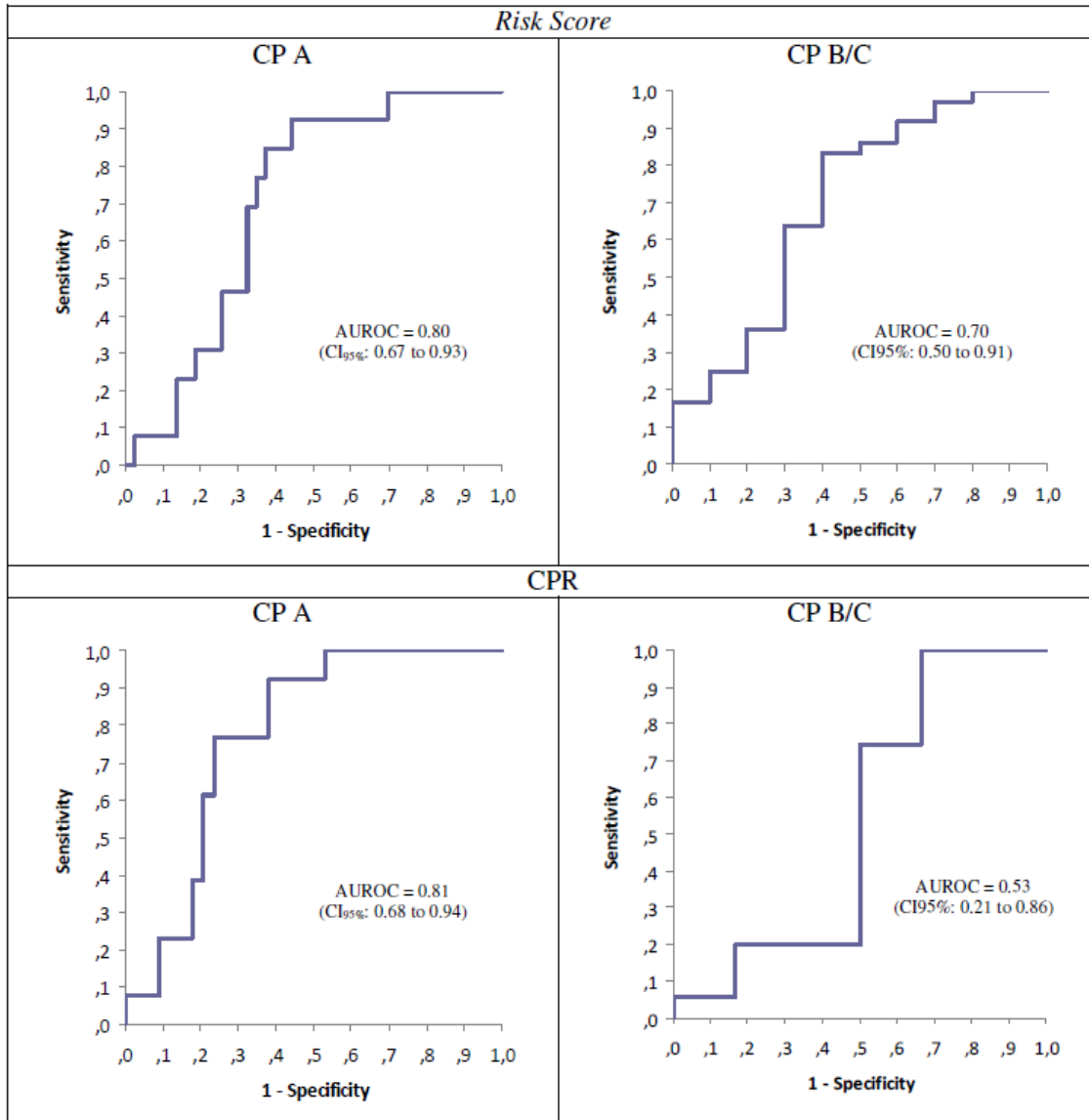


Figura 4. Curvas ROC para a presença de VE estratificada pela classificação de Child-Pugh.

As análises dos testes diagnósticos estão representadas nas Tabelas 11 e 12. Foram estatisticamente significativos os valores encontrados com as variáveis: contagem de plaquetas <90.000 (P=0,029); CPR <115 (P=0,005); CPR <114 (P=0,000) e *risk score* >= 1,2 (P=0,000) para pacientes classificados com Child-Pugh A. Nos pacientes com maior

gravidade da doença hepática (Child-Pugh BC), as variáveis com significância estatística foram: plaquetas <90.000 (P=0,001) e *risk score* >-1,2 (P=0,018).

Tabela 11. Análise da acurácia de testes diagnósticos para a presença de varizes na população de pacientes classificados como Child-Pugh A.

Variáveis	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RVP (IC95%)	RVN (IC95%)
Plaquetas <115.000	64,7 (46,5-79,7)	80,0 (55,7-93,4)	84,6 (64,3-94,9)	57,1 (37,4-74,9)	3,23 (1,30-8,04)	0,44 (0,27-0,71)
Plaquetas <90.000	41,2 (25,1-59,2)	90,0 (66,9-98,2)	87,5 (60,4-97,8)	47,4 (31,3-63,9)	4,12 (1,04-16,28)	0,65 (0,49-0,87)
Plaquetas/ escore Z do Baço <25	60,7 (40,7-77,9)	76,5 (49,8-92,2)	80,9 (57,4-93,7)	54,2 (33,2-73,8)	2,58 (1,04-6,39)	0,51 (0,31-0,84)
CPR <115	64,3 (44,1-80,7)	82,4 (55,8-95,3)	85,7 (62,6-96,2)	58,3 (36,9-77,2)	3,64 (1,25-10,55)	0,43 (0,26-0,73)
CPR <114	64,3 (44,1-80,7)	94,1 (69,2-99,7)	94,7 (71,9-99,7)	61,5 (40,7-79,1)	10,93 (1,59-74,65)	0,38 (0,23-0,63)
Risk score >-1,2	70,6 (52,3-84,3)	84,2 (59,5-95,8)	88,9 (69,7-97,1)	61,5 (40,7-79,1)	4,47 (1,55-12,9)	0,35 (0,20-0,59)

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa; CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*.

Tabela 12. Análise da acurácia de testes diagnósticos para a presença de varizes na população de pacientes classificados como Child-Pugh BC.

Variáveis	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RVP (IC95%)	RVN (IC95%)
Plaquetas <115.000	73,5 (55,3-86,5)	80,0 (44,2-96,5)	92,6 (74,2-98,7)	47,1 (23,8-71,5)	3,67 (1,05-12,9)	0,33 (0,18-0,61)
Plaquetas <90.000	64,7 (46,5-79,7)	100 (65,5-100)	100 (81,5-100)	45,5 (25,1-67,3)	Infinito	0,35 (0,22-0,56)
Plaquetas/ escore Z do baço <25	75,7 (57,4-88,3)	83,3 (36,5-99,1)	96,1 (78,4-99,8)	38,5 (15,1-67,7)	4,54 (0,75-27,49)	0,29 (0,15-0,57)
CPR <115	90,9 (74,5-97,6)	33,3 (5,9-75,9)	88,2 (71,6-96,2)	40,0 (7,3-82,9)	1,36 (0,77-2,43)	0,27 (0,05-1,54)
CPR <114	87,9 (70,9-96,0)	33,3 (5,9-75,9)	87,9 (70,9-96,0)	33,3 (5,9-75,9)	1,32 (0,74-2,35)	0,36 (0,07-1,75)
Risk score >-1,2	94,1 (78,9-98,9)	40,0 (13,7-72,6)	84,2 (68,1-93,4)	66,7 (24,1-94,0)	1,57 (0,94-2,62)	0,15 (0,03-0,76)

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa; CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*.

8.2 Métodos não invasivos para a detecção de varizes passíveis de tratamento endoscópico (F2F3).

Foi utilizado um novo desfecho: VE passíveis de tratamento endoscópico (F2 e F3) em pacientes com hipertensão portal intra-hepática (n=98). Os grupos para as análises foram: pacientes sem VE ou com VE de pequeno calibre (F1) n=66 e pacientes com VE F2 ou F3 n=32. De acordo com os resultados, as variáveis que alcançaram significância estatística foram: plaquetas, *risk score*, Child-Pugh escore, CPR, relação entre plaquetas e escore Z do tamanho do baço, assim como a relação entre plaquetas e tamanho do baço (Tabela 13).

Tabela 13. Análise univariada para a presença de VE passíveis de tratamento endoscópico.

Variáveis	Sem VE ou F1 (n=66)	VE F2 ou F3 (n=32)	P valor
Plaquetas (10³/μL)	147,5 (±83,35)	98,08 (±47,06)	0,000*
Bilirrubinas(mg/dL)	0,9 (0,5-2,2)	1,5 (0,9-2,2)	0,060**
Albumina (g/dL)	3,98 (±0,70)	3,79 (±0,59)	0,149*
Esplenomegalia	84,6% (55)	96,9% (31)	0,073***
Esplenometria(cm)	13,4 (±3,2)	14,8 (±3,3)	0,081**
Escore Z baço	5,16 (±3,11)	6,31 (±3,35)	0,110*
Plaquetas/zbaço	27,42 (13,15-58,19)	15,25 (7,9-31,7)	0,020**
Plaquetas/tamanho do baço	0,93 (0,57-1,44)	0,52 (0,4-1,21)	0,016**
CPR	112,38 (±21,98)	102,42 (±14,96)	0,013*
Risk score	-0,23 (±3,16)	1,37 (±2,42)	0,005*
Child-Pugh A/B/C	41/20/5	12/17/3	0,079***
MELD	5,75 (±6,03) (n=23)	6,28 (±2,69) (n=8)	0,740*
PELD	-2,09 (±10,25)(n=43)	-0,82 (±7,14)(n=24)	0,538**
APRI	1,6 (0,7-3,92)	2,3 (0,9-3,1)	0,495**
Child escore	6,77 (±1,4)	7,14 (±1,3)	0,043**

*Teste t. **Mann-Whitney. ***Chi-quadrado. CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; PELD: *Pediatric End-stage Liver Disease*; Zbaço: Escore Z do baço. Dados expressos em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

Na análise da área sobre a curva ROC, os testes apresentaram os seguintes desempenhos: plaquetas AUROC 0,67 (IC95% 0,57-0,78); o *risk score* AUROC 0,66 (IC95% 0,56-0,76); a CPR AUROC 0,65 (IC95% 0,54-0,77); a relação plaquetas/tamanho de baço AUROC 0,65 (IC95% 0,53-0,76) e a relação plaquetas/zbaço AUROC 0,65 IC95% 0,53-0,76. Com esses valores das curvas optamos por manter nessa análise os mesmos valores de ponto de corte utilizados nos cálculos da presença de varizes, incluindo o valor de 90.000 para plaquetas (Tabela 14).

Tabela 14. Valores de plaquetas selecionados para a determinação do ponto de corte:

Contagem de Plaquetas	Sensibilidade	Especificidade	Relação S XE
88.500	0,51	0,72	0,37
82.000	0,48	0,76	0,37
87.500	0,51	0,73	0,38
105.000	0,63	0,60	0,38

Um modelo de regressão logística foi construído: um utilizando como variável dependente a presença de VE passíveis de tratamento endoscópico (F2F3) e controlado por albumina, bilirrubina, escore Z do baço e a classificação de Child-Pugh (Tabela 15).

Tabela 15 - Preditores da presença de VE passíveis de tratamento endoscópico (F2F3) em análise de regressão logística corrigidos por albumina, classificação de Child-Pugh, bilirrubina e escore Z do baço.

Variáveis	OR	IC (95%)	P valor
Plaquetas	0,99	0,98-1,00	0,055
Plaquetas <115.000	1,74	0,63-4,82	0,287
Plaquetas <90.000	1,77	0,61-5,13	0,280
Plaquetas / Escore Z do Baço<25	3,99	1,04-15,32	0,043
Plaquetas/tamanho do baço <1	1,76	0,55-5,68	0,342
CPR <115	4,87	1,10-21,55	0,037
CPR<114	8,59	1,78-41,38	0,007
Risk score >-1,2	6,09	1,43-25,90	0,014

CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*.

Posteriormente, foi realizada a análise do desempenho dos testes diagnósticos para VE passíveis de tratamento endoscópico com determinação dos valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, RVP e RVN, descritos na Tabela 16.

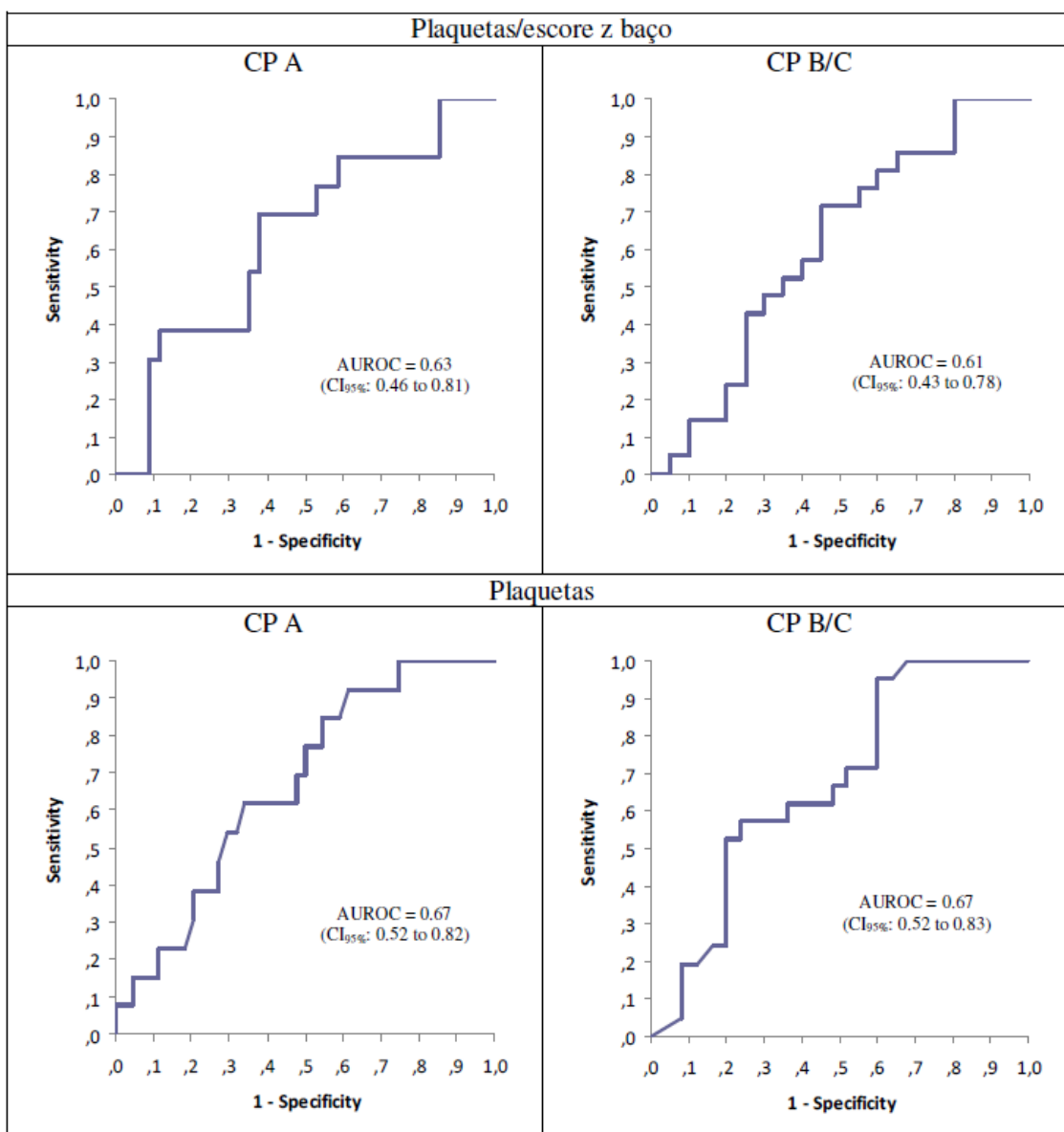
Tabela 16. Análise da acurácia dos testes diagnósticos em estudo para a presença de varizes esofágicas passíveis de tratamento endoscópico.

Variáveis	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RVP (IC95%)	RVN (IC95%)
Plaquetas <115.000	65,7 (47,7-80,3)	54,4 (41,9-66,3)	75,5 (60,8-86,2)	42,5 (29,5-56,7)	1,44 (1,01-2,05)	0,63 (0,38-1,05)
Plaquetas/ zbaço <25	71,4 (53,4-84,7)	54,7 (40,5-68,2)	74,3 (57,6-86,4)	51,0 (36,5-65,3)	1,58 (1,10-2,27)	0,52 (0,29-0,93)
Plaquetas/ tamanho do Baço<1	71,4 (53,5-84,7)	44,4 (31,1-58,5)	70,6 (52,3-84,2)	45,4 (32,2-59,3)	1,29 (0,94-1,77)	0,64 (0,35-1,17)
CPR <115	80,0 (62,5-90,9)	47,2 (33,5-61,2)	78,1 (59,5-90,0)	50,0 (36,5-63,5)	1,51 (1,12-2,05)	0,42 (0,21-0,87)
CPR <114	80,0 (62,5-90,9)	52,8 (38,7-66,4)	80,0 (62,5-90,9)	52,8 (38,7-66,4)	1,70 (1,22-2,36)	0,38 (0,19-0,77)
Risk score >- 1,2	85,7 (68,9-94,6)	46,3 (34,2-58,8)	86,1 (69,7-94,7)	45,4 (33,3-58,1)	1,60 (1,23-2,07)	0,31 (0,13-0,72)

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa; CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*.

Para a identificação de VE de médio e grande calibres (F2 e F3), as variáveis que alcançaram significância estatística foram a relação entre plaquetas e escore z do baço menor que 25, a CPR menor que 114 e o *risk score* maior que -1,2, apresentando alta probabilidade de ocorrência de VE passíveis de tratamento endoscópico (F2 e F3).

Como previamente descrito para a presença de VE, a classificação de Child-Pugh foi aplicada para esse desfecho. A acurácia, no entanto, não teve desempenho semelhante à análise anterior (Figura 5).



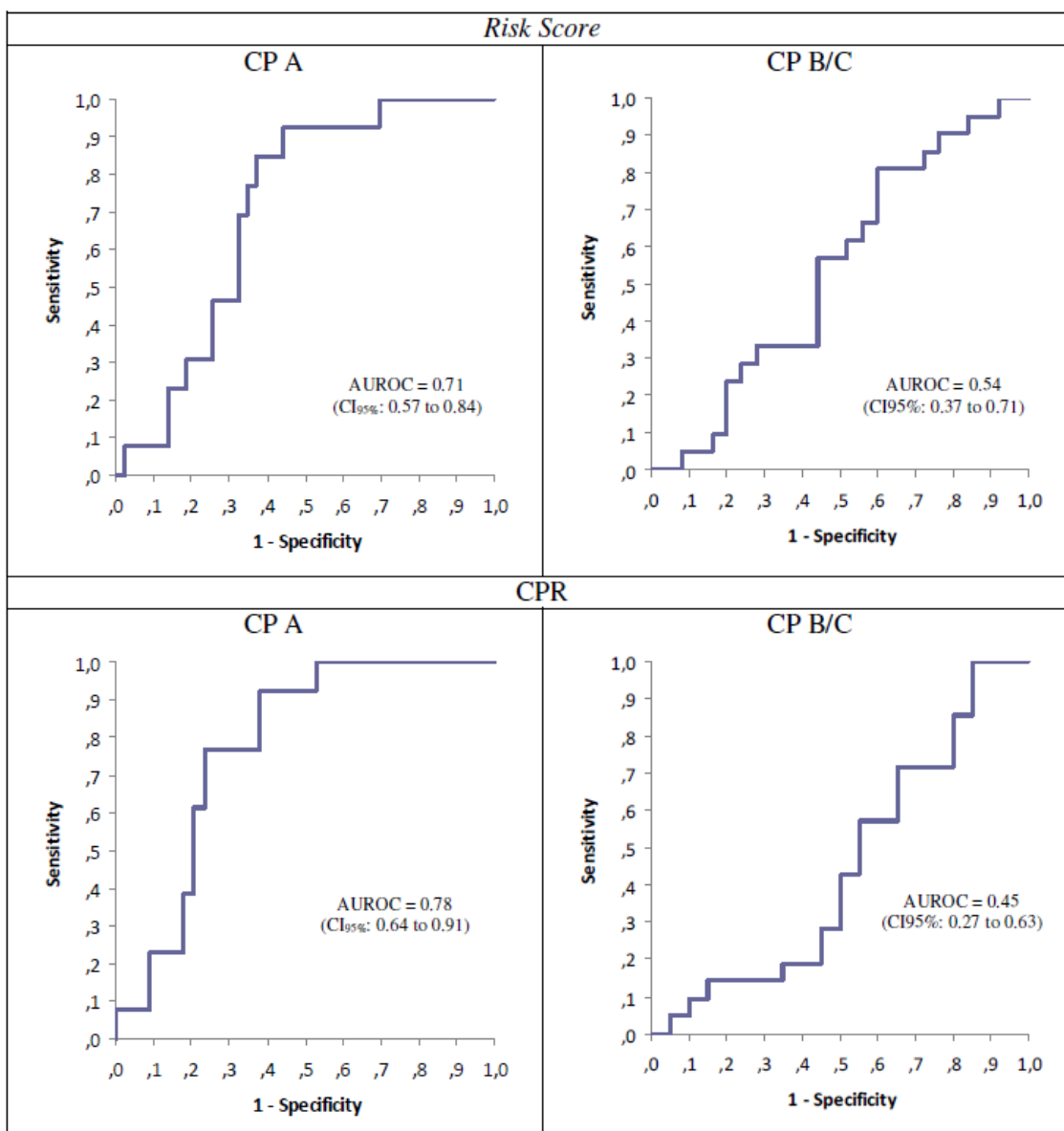


Figura 5. Curvas ROC para a presença de VE passíveis de tratamento endoscópico estratificadas pela classificação de Child-Pugh.

Nessa análise de VE passíveis de tratamento endoscópico, a CPR <115 (P=0,019); CPR <114 (P=0,006) e *risk score* >-1,2 (P=0,009) apresentaram elevados valores preditivos

negativos (Tabela 17 e 18). Nenhum desses critérios foi estatisticamente significativo para CP BC.

Tabela 17. Análise da acurácia de testes diagnósticos para a presença de varizes passíveis de tratamento endoscópico na população de pacientes classificados como Child-Pugh A.

Variáveis	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RVP (IC95%)	RVN (IC95%)
Plaquetas	38,5	73,2	31,3	78,9	1,43	0,84
<90.000	(15,1-67,7)	(56,7-85,2)	(12,1-58,5)	(62,2-89,8)	(0,61-3,36)	(0,53-1,31)
Plaquetas	61,5	56,1	30,7	82,1	1,40	0,68
<115.000	(32,3-84,8)	(39,8-71,2)	(15,1-51,9)	(62,4-93,2)	(0,80-2,43)	(0,33-1,41)
Plaquetas/ escore Z do baço <25	69,2	62,5	42,8	83,3	1,85	0,49
(38,9-89,6)	(43,7-78,3)	(22,6-65,6)	(61,8-94,5)	(1,04-3,28)	(0,21-1,15)	
CPR <115	76,9	65,6	47,6	87,5	2,24	0,35
(45,9-93,8)	(46,7-80,8)	(26,4-69,6)	(66,5-96,7)	(1,27-3,93)	(0,13-0,98)	
CPR <114	76,9	71,9	52,6	88,5	2,74	0,32
(45,9-93,8)	(53,0-85,6)	(29,5-74,8)	(68,7-96,9)	(1,46-5,13)	(0,17-0,89)	
Risk score > -1,2	84,6	60,0	40,7	92,3	2,12	0,26
(53,7-97,3)	(43,4-74,7)	(23,0-60,9)	(73,4-98,6)	(1,36-3,30)	(0,07-0,95)	

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa; CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*.

Tabela 18. Análise da acurácia de testes diagnósticos para a presença de varizes passíveis de tratamento endoscópico na população de pacientes classificados como Child-Pugh BC.

Variáveis	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RVP (IC95%)	RVN (IC95%)
Plaquetas	63,2	60,0	54,5	68,2	1,58	0,61
<90.000	(38,6-82,7)	(38,9-78,2)	(32,7-74,9)	(45,1-85,3)	(0,87-2,85)	(0,32-1,16)
Plaquetas	73,7	48,0	51,8	70,6	1,42	0,55
<115.000	(48,6-89,8)	(28,3-68,2)	(32,3-70,8)	(44,0-88,6)	(0,89-2,25)	(0,23-1,26)
Plaquetas/ escore Z do baço <25	78,9	45,0	57,7	69,2	1,44	0,47
	(53,9-93,0)	(23,8-67,9)	(37,2-76,0)	(38,8-89,6)	(0,91-2,27)	(0,17-1,26)
CPR <115	89,5	15,0	50,0	60,0	1,05	0,70
	(65,5-98,2)	(3,9-38,9)	(32,7-67,2)	(17,0-92,7)	(0,83-1,34)	(0,11-4,54)
CPR <114	89,5	20,0	51,5	66,7	1,12	0,53
	(65,5-98,1)	(6,6-44,3)	(33,8-68,8)	(24,1-94,0)	(0,85-1,46)	(0,09-2,89)
Risk score >-1,2	94,7	20,0	47,4	83,3	1,18	0,26
	(71,9-99,7)	(7,6-41,3)	(31,3-63,9)	(36,5-99,1)	(0,95-1,48)	(0,03-2,43)

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa; CPR: *clinical prediction rule*; APRI: *AST to platelet ratio index*.

9. Discussão

Algumas questões relacionadas à HP em pacientes pediátricos ainda permanecem em aberto e despertam o interesse dos pesquisadores. A definição hemodinâmica mais precisa, a história natural, o momento da indicação da EGD e a instituição da profilaxia primária estão entre estes (Ling *et al.*, 2011).

Estudo realizado por Gana *et al.* entre médicos canadenses demonstrou que mais de 70% deles solicitam a triagem endoscópica para a detecção de VE em pacientes com distúrbios hepáticos, sendo as principais indicações: evidências ultrassonográficas de colaterais portossistêmicas (51%); presença de esplenomegalia (47%); desenvolvimento de cirrose (42%); presença de trombocitopenia (37%) e evidências de doença crônica (5%) (Gana *et al.*, 2011a). No Brasil, estes números não são conhecidos.

A utilização de métodos não invasivos para a detecção de VE pode ser de utilidade para nortear a indicação da EGD, especialmente no grupo pediátrico, que apresenta maior vulnerabilidade aos eventos adversos da intervenção invasiva. Esta premissa foi a incentivadora do desenho deste estudo, o qual objetivou testar a capacidade de alguns métodos não invasivos, disponíveis no nosso meio, de detectar a presença de VE em pacientes pediátricos. A seleção do parâmetro clínico, ultrassonográfico, modelo matemático ou escore clínico esteve baseada tanto em estudos envolvendo pacientes pediátricos quanto adultos, dada a escassez dos primeiros.

Esta discussão será dividida em duas sessões: métodos não invasivos para a detecção da presença de VE e métodos não invasivos para detecção de VE passíveis de tratamento endoscópico (F2F3).

9.1 Métodos não invasivos para a detecção da presença de VE

A presença de plaquetopenia é sugerida como preditora do surgimento de VE na grande maioria dos estudos. Apesar disto, nenhum ponto de corte consensual foi até o momento definido. Nas séries pediátricas os resultados são bastante variados: 115.000 para Gana *et al.*(2011b) e 130.000 para Fagundes *et al.* (2008). Trombocitopenia é uma complicação comum em pacientes com doença hepática crônica, atingindo 76% dos cirróticos (Afdhal *et al.*, 2008). Geralmente a causa da trombocitopenia é multifatorial e inclui seqüestro esplênico de plaquetas, supressão da produção pela medula óssea e redução da atividade da trombopoetina (Afdhal *et al.*, 2008). Um estudo envolvendo 62 crianças, 25 com cirrose, 20 com OEHVP e 17 crianças saudáveis pareadas por sexo e idade demonstrou que os níveis de trombopoetina eram significativamente menores em crianças com cirrose quando comparado com crianças normais ou com OEHVP (El-Sayed *et al.*, 2011). Os autores sugerem que a trombocitopenia em cirróticos é secundária a diminuição de trombopoetina e em crianças com OEHVP possa ser somente secundário ao hiperesplenismo (El-Sayed *et al.*, 2011). Se estes resultados forem reprodutíveis, a redução nos níveis de trombopoetina pode ser responsável por parte dos casos de plaquetopenia observados na nossa amostra constituída predominantemente por pacientes com HP intra-hepática e refletiria mais um grau de disfunção hepatocelular do que HP propriamente dita. Interessantemente, a contagem de plaquetas diminuída esteve correlacionada à presença de VE tanto no nosso estudo quanto naquele de Gana *et al.* (2011b). Procuramos definir um ponto de corte e este foi também semelhante ao observado por Gana *et al.*, a presença de plaquetas < 115.000 apresentou boa sensibilidade para a detecção de VE: AUROC 0,82 (IC95% 0,73-0,91). Em análise multivariada, o número absoluto de plaquetas foi preditor

independente da presença de VE, apresentando OR 0,98 (IC95% 0,97-0,99; P=0,016). O ponto de corte de 115.000 não alcançou significância estatística (OR 3,10; IC95% 0,97-9,88; P=0,056), mas acreditamos que o número pequeno da amostra talvez explique este resultado. Na casuística de Gana *et al.* (2011b), a contagem de plaquetas não foi preditor independente de VE (OR 1,02; IC95% 0,99-1,05; P=0,12) (Gana *et al.*, 2011b), como observado na população adulta (Qamar *et al.*, 2008).

A presença de esplenomegalia foi descrita na população pediátrica com cirrose como marcador de alta sensibilidade para a presença de VE. (Fagundes *et al.*, 2008). Na nossa casuística, houve uma prevalência de 83,5% de esplenomegalia detectada ao exame físico, havendo diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem varizes, sendo uma das variáveis identificadas na análise univariada. O dado é objetivo, mas depende da destreza e atenção do examinador. Não nos parece ser um parâmetro que possa ser utilizado isoladamente e universalmente. Apesar de esplenomegalia ser considerada um critério maior de HP, especialmente nos pacientes com doença hepática crônica (Orlando *et al.*, 2011), a validade da mensuração ultrassonográfica do tamanho do baço em pediatria é dependente do sexo e da idade dos pacientes (Megremis *et al.*, 2004). Assim sendo, realizamos no presente estudo duas análises: o tamanho do baço em cm e o escore Z do tamanho do baço. Em análise univariada as duas variáveis foram estatisticamente significativas. Optamos por utilizar, na análise multivariada e posteriormente na regressão logística, o escore Z do tamanho do baço por considerar essas diferenças de idade e sexo.

Parece razoável que o método ideal seja uma combinação de parâmetros. A relação entre plaquetas e tamanho de baço parece ser um marcador acurado para a presença de VE em adultos cirróticos. É um método simples, de baixo custo e facilmente aplicável, porém mais uma vez, não há consenso sobre o ponto de corte dessa relação. Este foi o objetivo de uma metanálise recente que concluiu que para uma relação plaquetas/tamanho de baço < 909 [correspondente a $0,9 (10^3/\mu\text{L})/\text{cm}$], a sensibilidade do método era de 89% e a especificidade de 74% (Chawla *et al.*,2012). Segundo os autores, nenhum outro valor admitido em outras publicações justificou a caracterização da relação como uma ferramenta de rastreamento de VE. Colecchia *et al.* estudaram a relação plaquetas/tamanho de baço em crianças com atresia biliar após portoenterostomia, utilizando um ponto de corte de 1,06 (Colecchia *et al.*, 2011). A sensibilidade observada foi de 72,7%, a especificidade foi de 93% e a AUROC de 0,90 (Colecchia *et al.*, 2011). Alcantara *et al.*(2012) avaliaram 53 crianças, 35 com doença hepática crônica e 18 com OEHPV e identificaram que a relação entre a contagem de plaquetas e o índice esplênico (maior dimensão longitudinal do baço/dimensão normal para faixa etária) nas crianças com doença hepática crônica apresentou sensibilidade de 88,2%, especificidade de 70,5% (Alcantara *et al.*, 2012). No presente estudo, o ponto de corte estabelecido foi de 1,0 [$(10^3/\mu\text{L})/\text{cm}$] e observamos diferença estatisticamente significativa na relação plaquetas/tamanho de baço quando se comparou pacientes com VE e sem VE. Os resultados demonstraram razoável sensibilidade e baixa especificidade, configurando uma AUROC de 0,76 (IC95%: 0,65-0,87). No entanto, no modelo de regressão logística essa relação não apresentou diferença estatisticamente significativa. Há que se considerar que enquanto o número de plaquetas é um critério objetivo e reprodutível, o tamanho do baço medido clinicamente ou por

avaliação ultrassonográfica, está sujeito a vieses de aferição, como já discutido. Além disso, os diferentes estudos acima apresentam variações nas correções visando à heterogeneidade do tamanho do baço na população pediátrica. Uma alternativa interessante é amenizar esta variabilidade utilizando o escore Z do tamanho do baço. A relação plaquetas/escore Z do tamanho do baço foi descrita por Gana *et al.* e caracterizada como um bom teste de triagem de VE, configurando uma AUROC de 0,84 ($P < 0,001$) com ponto de corte de 24 (Gana *et al.*, 2011b). Na nossa amostra, obtivemos uma AUROC 0,78 (IC95%, 0,67-0,88), sendo o teste classificado como razoável e o ponto de corte foi definido em 25.

Gana *et al.* idealizaram um modelo matemático para o diagnóstico da presença de VE, utilizando como variáveis: relação plaquetas/ escore Z do tamanho do baço e concentração sérica de albumina. Este modelo, então, contemplava variáveis relacionadas tanto à HP quanto à função hepática. O modelo foi criado através de um estudo retrospectivo (Gana *et al.*, 2010) e posteriormente validado prospectivamente em um estudo multicêntrico (Gana *et al.*, 2011b). A aplicação do modelo proposto (CPR), para um ponto de corte de 116, obteve sensibilidade de 81%, especificidade de 73%, sendo a AUROC igual a 0,80. Os autores sugerem que aqueles pacientes que apresentassem um resultado final da CPR menor que 115 ou contagem de plaquetas menor que 115 mil deveriam ser candidatos à EGD para pesquisa de VE (Gana *et al.*, 2011b). No que se refere à CPR, testamos dois pontos de cortes diferentes: aquele sugerido originalmente (115) e outro definido estatisticamente com dados da nossa população em estudo (114). A AUROC foi de 0,77 (IC95% 0,64-0,89), sendo a CPR por nós também classificada como razoável. Após aplicação do modelo de regressão logística, corrigido por albumina, bilirrubinas e escore Z do baço, a CPR apresentou OR de 7,79 (IC95% 1,45-43,82; $P=0,017$). Para o

ponto de corte de 114, obtivemos OR de 20,74 (IC95% 2,66-161,5; P=0,004), o que na nossa amostra também parece diferenciar pacientes com e sem VE, podendo ser de utilidade na indicação de EGD. Há que se considerar que a CPR só foi avaliada, até o momento, em três estudos, sendo dois do grupo de Gana *et al.* e o presente. O estudo de validação da CPR (retrospectivo, como o nosso) avaliou 51 pacientes e o ponto de corte admitido foi de 130 (Gana *et al.*, 2010). Posteriormente, quando da aplicação prospectiva do modelo, o ponto de corte passou a ser 115 (Gana *et al.*, 2011b). Na nossa amostra, os melhores resultados estavam relacionados a um ponto de corte de 114. O tamanho das amostras do estudo de Gana *et al.* (2011b) é equivalente ao nosso, mas o grande intervalo de confiança observado neste estudo, talvez reflita a necessidade da aplicação da CPR em um número maior de pacientes a fim de se definir o ponto de corte ideal.

A aplicação de um escore de risco para a identificação de pacientes com VE, partiu de um estudo de Park *et al.* (2009). Esses autores observaram HP hemodinamicamente significativa (GPVH ≥ 10 mmHg) em 17/61 (27%) dos pacientes com fibrose graus 3 e 4. O escore utiliza como variáveis independentes a contagem de plaquetas e a concentração de bilirrubinas e um ponto de corte diagnóstico igual a -1,0. A sensibilidade do teste para prever VE foi de 82%, a especificidade de 76% e a AUROC 0,82 (IC95% 0,67-0,98) (Park *et al.*, 2009). No presente estudo, o *Risk Score* foi avaliado demonstrando sensibilidade de 80,3%, especificidade de 70,9% e AUROC 0,77 (IC95% 0,66-0,88) com ponto de corte de -1,2. É a primeira vez que este escore é avaliado na população pediátrica e nossos resultados sugerem que a exemplo da contagem de plaquetas < 115.000 e da CPR < 114 , é um método razoável quando se trata da detecção não invasiva de VE. Para esta variável, observamos OR 7,47 (IC95% 2,06-26,99; P=0,002).

Baseado nas evidências da estreita relação entre o grau de fibrose e a presença de VE, estudamos exclusivamente naqueles pacientes com HP intra-hepática, o teste APRI. Este teste foi previamente avaliado em 68 pacientes pediátricos com doença hepática crônica e evidenciou a capacidade de diferenciar pacientes com fibrose graus 3 e 4 daqueles sem fibrose (AUROC 0,97 para um ponto de corte de 0,82) (Calderón *et al.*, 2012). Foi também estudado em 35 crianças com atresia biliar. Os autores observaram uma boa correlação entre valores do APRI maiores ou iguais a 1,42 e a classificação F4 do escore METAVIR, sugerindo-o como um razoável marcador não invasivo de fibrose (Kim *et al.*, 2010). Posteriormente, Colecchia *et al.*, também em pacientes com atresia biliar, descreveram uma boa correlação desse mesmo teste com a presença de VE, obtendo, para um ponto de corte de 0,96, uma AUROC de 0,88 (Colecchia *et al.*, 2011). Chongsrisawat *et al.* utilizaram o APRI e a elastografia transitória para a detecção da presença de VE e gástricas em crianças com atresia biliar e observaram para o ponto de corte de 1,92, sensibilidade de 84%, especificidade de 83% e AUROC 0,87 (IC95% 0,78-0,96) (Chongsrisawat *et al.*, 2011). Nossa amostra foi constituída por 25,2% de pacientes portadores de atresia biliar. Ao contrário dos achados precedentes, o teste APRI não apresentou um bom desempenho como marcador não invasivo de VE: AUROC 0,69 (IC95% 0,57-0,82). Talvez esse possa ser um melhor marcador em pacientes com atresia biliar e alterações histológicas avançadas, hipótese a qual não pudemos testar devido às características do desenho do estudo.

Os escores de alocação de órgãos para o transplante (PELD e MELD), que inferem a gravidade da doença hepática em pacientes com HP intra-hepática, não alcançaram significância estatística nas análises. Provavelmente por termos selecionado pacientes

quando da sua primeira EGD, o que pode ter incluído pacientes com menor gravidade da doença.

A classificação de Child-Pugh foi selecionada como variável do estudo por se tratar de um método de conhecimento universal, que considera parâmetros sempre medidos em pacientes com doença hepática crônica, de fácil aplicabilidade, até mesmo na população pediátrica. Em adultos a prevalência de VE é maior em pacientes mais graves (CP BC) (Garcia-Tsao & Bosch 2010). Foi objeto do nosso estudo, verificar o “comportamento” dos métodos não invasivos em grupos de pacientes com graus variados de gravidade da doença hepática. A estratificação dos pacientes em Child-Pugh A, B e C, como classicamente realizada, não foi capaz de identificar pacientes com VE à EGD. Entretanto, o agrupamento desses indivíduos em Child-Pugh A (menor gravidade) e Child-Pugh BC (maior gravidade) melhorou o desempenho dos testes não invasivos. Na população estudada por Burton *et al.* (2007), a contagem de plaquetas menores que 90.000 foi capaz de predizer a presença de VE em pacientes cirróticos CP BC (Burton *et al.*, 2007). Os pacientes estudados por nós apresentaram predominantemente CP A, nos quais a contagem de plaquetas <90.000, a CPR <114 e o *risk score* >-1,2 mostraram boa sensibilidade para a presença de VE, com elevado VPP.

Os valores de OR observados com as variáveis: contagem de plaquetas, CPR (para ponto de corte 114) e *Risk Score* nos sugerem que a associação destas três variáveis, aliadas a classificação de Child-Pugh, possa ser de utilidade na triagem de crianças com HP que serão submetidas à EGD.

Na Tabela 19, estão sumarizados as características e os resultados dos estudos pediátricos publicados sobre o tema, incluindo a nossa casuística.

Tabela 19. Estudos de métodos diagnósticos não invasivos em pediatria.

Autor, data	N	População	Método não Invasivo	Sensibilidade% (IC95%)	Especificidade% (IC95%)	VPP % (IC95%)	VPN % (IC95%)	RVP	RVN	AUROC
Fagundes et al., 2008	111 (Com VE 67)	HP intra e extra-hepática	Esplenomegalia	97,7 (86-99,9)	26,8 (14,8-43)	58,9 (46,8-70)	91,7 (59,8-99,6)			
			Albumina < 3,5	47,7 (32,7-63)	82,9 (67,4-92)	75 (54,8-88,6)	59,6 (45,8-72,2)			
			Pelo menos 1 dos dois exames (avaliados 85 cirróticos)	97,7 (86-99,9)	22 (11,1-38)	57,3 (45-68,5)	90 (54,1-99,5)			
Gana et al., 2010	51 (Com VE 17)	HP intra e extra-hepática	CPR* <130	94	81	83	94	5,00	0,06	0,93
Colecchia et al., 2011	31 (Com VE 15)	Atresia biliar	APRI (>0,96)	86	81	87,5	87	4,62	0,16	0,88
			Elastografia (>10,9)	87	87,5	87	87,5	6,90	0,15	0,92
			Plaquetas/tamanho do baço (≤1,06)	72,7	93	91	80	2,28	0,00	0,90
			Elastografia – plaquetas/baço (≥9,2)	91	92	91	92	12,8	0,21	0,96
Gana et al., 2011b	108 (Com VE 74)	HP intra e extra-hepática	CPR* <116	83	53	79	58	3,06	0,64	0,84
			Plaquetas/escore Z do baço <24	81	73	87	64	1,75	0,58	0,80
			Plaquetas <115	81	70	86	63	2,76	0,63	0,79
Presente estudo, 2012	103 (com VE 71)	HP intra e extra-hepática	CPR*							
			<115	76,6 (64,0-85,8)	70,8 (48,7-86,5)	87,5 (75,3-94,4)	53,1 (35,0-70,4)	2,63	0,33	0,77
			<114	75,0 (62,3-84,6)	79,2 (57,3-92,0)	90,5 (78,5-96,5)	54,2 (36,8-70,8)	3,60	0,32	
			Plaquetas/escore Z do baço <25	68,8 (55,8-79,4)	79,2 (57,3-92,0)	89,8 (76,9-96,2)	48,7 (32,7-64,9)	3,30	0,39	0,78
			Plaquetas <115	67,6 (55,3-77,9)	81,3 (62,9-92,1)	88,8 (76,6-95,4)	53 (38,4-67,2)	3,61	0,40	0,82
			Plaquetas/tamanho do baço <1	72,3 (59,6-82,3)	66,7 (44,6-83,6)	85,4 (72,8-93,0)	47,0 (30,1-64,6)	2,17	0,42	0,76
			Risk score > -1,2	80,3 (67,2-89,3)	70,9 (51,7-85,1)	86,3 (75,2-93,2)	61,1 (43,5-76,4)	2,77	0,28	0,77
APRI >1,4	63,4 (51,0-74,2)	65,6 (46,7-80,8)	80,3 (67,2-89,3)	44,7 (30,4-59,8)	1,84	0,56	0,69			

9.2 Métodos não invasivos para a detecção de varizes passíveis de tratamento endoscópico (F2F3).

Um estudo realizado com o objetivo de definir a história natural do desenvolvimento de VE e a prevalência de sangramento em crianças com atresia biliar demonstrou a presença de VE F2 e F3 em 28% das crianças submetidas à EGD antes dos dois anos de idade (Duché *et al.*, 2010). O risco de sangramento para estes pacientes foi aproximadamente 7 vezes maior quando comparados com aqueles sem VE e o primeiro episódio de sangramento digestivo ocorreu em média aos 17 meses de idade (Duché *et al.*, 2010). Então, a definição de métodos não invasivos que indiquem a presença de VE F2 e F3, com conseqüente potencial de sangramento, poderá ser de utilidade adicional à indicação de EGD. Nesse contexto, foi ampliada nossa análise com o objetivo de identificar dentre os métodos não invasivos, aqueles capazes de discriminar as VE passíveis de tratamento endoscópico (F2F3).

Em análise univariada, as variáveis que alcançaram significância estatística na diferenciação de pacientes sem VE ou com VE de pequeno calibre (F1) daqueles com VE passíveis de tratamento endoscópico (F2F3) foram: plaquetas, *risk score*, classificação de Child-Pugh, CPR, relação plaquetas/escore Z do baço e relação plaquetas/tamanho do baço.

Alguns estudos, utilizando pacientes adultos descreveram a contagem de plaquetas como preditor de VE F2 e F3, embora sem haver consenso quanto ao ponto de corte, que variou de 80.000 a 150.000. (Burton *et al.*, 2007; Ismail *et al.*, 2008; Sarangapani *et al.*, 2010). Na casuística de Burton *et al.* (2007), a presença de menos de 80.000 plaquetas, em

cirróticos Child-Pugh A apresentava boa especificidade para o diagnóstico de VE de grande calibre (VPN=92,1%) (Burton *et al.*, 2007). Em crianças, a relação entre métodos não invasivos e VE passíveis de tratamento endoscópico foi estudada, também por Gana *et al.*, e plaquetas foi o melhor preditor com área sobre a curva ROC de 0,73 (IC95% 0,64-0,83)(Gana *et al.*, 2011b). Na nossa amostra, contagem de plaquetas apresentou área sobre a curva ROC de 0,67 (IC95% 0,57-0,78; P<0,001), com os melhores pontos de corte entre 88.000 e 105.000. No modelo de regressão logística, entretanto, não teve significância estatística. Os resultados do estudo de Gana *et al.* não podem ser totalmente comparados com os nossos desde que não são apresentados, no primeiro, os resultados da regressão logística.

O tamanho do baço foi identificado como um importante preditor de VE F2 e F3 em estudos em adultos (Hong *et al.*, 2011, Sarangapani *et al.*, 2010). A esplenomegalia é descrita também em pacientes hospitalizados com sangramento digestivo (Ismail *et al.*, 2008). No presente estudo, a análise desse parâmetro apesar de diferenciar pacientes com e sem VE, não foi capaz de identificar aqueles com VE passíveis de tratamento endoscópico. Duas podem ser as justificativas para esse resultado: o número de pacientes estudados não foi suficiente para que uma significância estatística fosse encontrada e/ou o parâmetro isoladamente não é capaz de discriminar esse desfecho.

A relação entre plaquetas e tamanho do baço foi utilizada para a determinação de VE passíveis de tratamento endoscópico (F2F3) por Sarangapani *et al.*, através da relação Plaquetas/diâmetro do baço com ponto de corte de 909 [correspondente a 0,9 ($10^3/\mu\text{L}$)/cm] e encontrado AUROC 0,88 (IC95% 0,81-0,91, P<0,001) com sensibilidade 88,5% e

especificidade de 83% (Sarangapani *et al.*, 2010), resultado semelhante não foi observado na nossa amostra. Acreditamos que o ajuste dessa variável para sexo e idade também é de valor quando avaliamos as diferenças entre os graus de varizes. De fato, a relação entre plaquetas e escore Z do baço alcançou uma AUROC 0,73 (IC95% 0,63-0,82) nos pacientes estudados por Gana *et al.* e melhorou o desempenho dessa variável na nossa amostra, conferindo risco de aproximadamente 4 (IC95% 1,04-15,32; P=0,043) para presença de VE passíveis de tratamento endoscópico (F2F3).

A CPR foi avaliada por Gana *et al.* (2011b) para VE F2 e F3 e apresentou AUROC 0,68 (IC95% 0,58-0,79) (Gana *et al.*, 2011b). Os pontos de corte testados apresentaram valores semelhantes de sensibilidade e especificidade (80% e 47,2-52,8% respectivamente), na regressão logística, entretanto, o ponto de corte de 114 apresentou um OR de 8,59 (IC95% 1,78-41,38, P=0,007). Trata-se de uma regra que pode ser utilizada para VE passíveis de tratamento endoscópico, apesar da baixa especificidade.

O *risk score* ainda não foi avaliado na literatura para esse desfecho. No presente estudo, para o ponto de corte de -1,2, a variável apresentou sensibilidade de 85,7%, especificidade de 46,3%; AUROC 0,66 (IC95% 0,56-0,76) e na regressão logística OR 6,09 (IC95% 1,43-25,90, P=0,014), o que pode configurá-la em uma ferramenta auxiliar na indicação de EGD.

Esperávamos que os índices de gravidade da fibrose e da doença hepática fossem capazes de diferenciar os pacientes quanto aos diferentes graus de VE, entretanto, isto só foi observado quando da análise da classificação CP. Talvez por ser uma variável que

contemple parâmetros relacionados à HP, como são a presença de ascite e encefalopatia hepática.

A classificação de Child-Pugh apresentou diferença estatisticamente significativa na análise univariada de VE (F2F3), demonstrando que a gravidade da doença hepática pode discriminar os pacientes com VE passíveis de tratamento endoscópico daqueles sem VE e com VE F1. Além disso, assim como observado para a presença de VE, a estratificação conforme a gravidade melhorou o desempenho dos testes, especialmente nos pacientes com CP A. Foram verificados, então, elevados VPN em pacientes CP A para $CPR < 114$ e $risk\ score > -1,2$ (88,5% e 92,3%, respectivamente). A falta de significância estatística para CP BC deve estar relacionada ao pequeno n da amostra.

A CPR, a relação entre plaquetas e score Z do baço e o *risk score* foram consideradas variáveis independentes para a presença de VE F2 e F3 ($P=0,007$; 0,043 e 0,014), sendo que crianças com $CPR < 114$ e $risk\ score > -1,2$ apresentam um risco 8,59 e 6.09 vezes maior de apresentarem VE passíveis de tratamento endoscópico que os outros indivíduos da amostra, respectivamente. A amostra pequena do presente estudo não apresenta poder suficiente para indicar a CPR e o *risk score* como método de triagem para VE passíveis de tratamento endoscópico, talvez possamos inferir que, com uma amostra maior e com a utilização da classificação de Child-Pugh, eles possam se tornar úteis na indicação da triagem de VE passíveis de tratamento endoscópico.

10. Considerações Finais

Esse estudo apresenta algumas limitações: o desenho retrospectivo impede o cegamento dos endoscopistas, assim como a avaliação da variabilidade interobservador nas ultrassonografias; o pequeno número de pacientes com HP pré-hepática impede a comparação com HP intra-hepática. Por outro lado, tamanho da amostra se assemelha ao do estudo prospectivo de Gana *et al.* (Gana *et al.*, 2011b), além de ser o primeiro estudo a testar o *risk score* em crianças.

O presente estudo demonstra que, em pacientes pediátricos com HP, a presença de esplenomegalia e plaquetopenia prediz a presença de VE. Plaquetopenia isoladamente pode ser um bom marcador, mas a sensibilidade parece ser maior quando associamos plaquetas a outras variáveis, seja escore Z do tamanho do baço, ou formando a CPR ou compondo o *risk score*. Quando aplicado os pontos de corte do presente estudo a uma população de crianças com doença hepática crônica, na qual a presença VE está em 68,9% dos casos, 90,5% das crianças com a CPR menor que 114 apresentarão VE na EGD, assim como 88,9% delas com plaquetas menores que 115.000 ou 89,8% delas com a relação entre plaquetas e escore Z do baço menor que 25.

O grau de fibrose medido indiretamente pelo teste APRI, nessa amostra não representou um bom teste para a detecção da presença de VE, nem para VE passíveis de tratamento endoscópico. Essa avaliação indireta do grau de fibrose, traduzido por uma HP clinicamente significativa, foi melhor representada pelo *risk score*, onde 86,3% das crianças com este teste maior que -1,2 apresentaram VE. Esse escore, bem como a CPR, representaram as melhores sensibilidades e valores preditivos positivos para a presença de VE passíveis de tratamento endoscópico.

O comprometimento hepático medido pela classificação de Child-Pugh e pelos escores de alocação de órgãos PELD e MELD não foi fortemente correlacionado a presença de VE, mas o escore de Child-Pugh foi estatisticamente significativo quando correlacionado a VE passíveis de tratamento endoscópico. Isso pode evidenciar que um comprometimento da síntese e excreção hepáticas tem relação também com a evolução da HP.

Nossos resultados corroboram as informações da literatura envolvendo pacientes pediátricos com HP que denotam uma boa acurácia diagnóstica de testes não invasivos para a detecção de VE. Ainda restam lacunas a serem respondidas em estudos subsequentes com amostras maiores, principalmente no que se refere à identificação de VE passíveis de tratamento endoscópico.

11. Conclusões

Conclui-se que, em pacientes pediátricos com HP, atendidos no Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com VE diagnosticadas em EGD:

- 1) A contagem de plaquetas menor que 115.000, a CPR menor que 114 e o *risk score* maior que -1,2 predizem a presença de VE;
- 2) A esplenomegalia, o teste APRI, a classificação de Child-Pugh, os escores PELD e MELD não foram variáveis capazes de prever a presença de VE.

No que se refere à capacidade discriminatória dos parâmetros em identificar varizes passíveis de tratamento endoscópico (F2F3) em pacientes com hipertensão portal intra-hepática, conclui-se que:

- 1) A CPR menor que 114, o *risk score* maior que -1,2, a relação entre plaquetas e escore z do baço menor que 25 foram capazes de identificar essas VE;
- 2) A contagem de plaquetas, a esplenomegalia, os escores PELD e MELD e o teste APRI não conseguiram discriminar VE passíveis de tratamento endoscópico.

12. Referências Bibliográficas

- Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, *et al.* Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 1000–7.
- Alcantara RV, Yamada RM, De Tommaso AM, Bellomo-Brandão MA, Hessel G. Non-invasive predictors of esophageal varices in children and adolescents with chronic liver disease or extrahepatic portal venous obstruction. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88: 341-6.
- Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1166-75.
- Barrera F, Riquelme A, Soza A, Contreras A, Barrios G, Padilla O, *et al.* Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive prediction of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2009; 8: 325-30.
- Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 3-25.
- Bosch J, Navasa M, Garcia-Pagán JC, DeLacy AM, Rodés J. Portal Hypertension. *Med Clin North Am*. 1989; 73: 931-53.
- Bravo AA, Sheet SG, Shopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495-500.
- Burton JR, Liangpunsakul S, Lapidus J, Giannini E, Chalasani N, Zaman A. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 609-15.

- Calderón JF, Villota SM, García GR, Romano BG, Ramos MCB, Silva LC *et al.* Non-invasive markers of liver fibrosis in chronic liver disease in a group of Mexican children. A multicenter study. *Annals of Hepatology* 2012; 11: 364-8.
- Cárdenas A & Ginès P. Portal Hypertension. *Current Opinion in Gastroenterology* 2009; 25: 195-201.
- Chang HK, Park YJ, Koh H, Kim SM, Chung KS, Oh JT, Han SJ. Hepatic Fibrosis Scan for Liver Stiffness Score Measurement: A Useful Preendoscopic Screening Test for the Detection of Varices in Postoperative Patients With Biliary Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 323-28.
- Chawla Y, Duseja A, Dhiman RK. Review article: the modern management of portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 881-94.
- Chongsrisawat V, Vejapipat P, Siripon N, Poovorawan Y. Transient elastography for predicting esophageal/gastric varices in children with biliary atresia. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 41-5.
- Colecchia A, Di Biase AR, Scafoli E, Predieri B, Iughetti L, Reggiani ML, *et al.* Non-invasive methods can predict oesophageal varices in patients with biliary atresia after a Kasai procedure. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43: 659-63.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 217-31.

- de Franchis R. Revising Consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 762-8.
- De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol.* 2000; 33: 846-52.
- De Ledinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, *et al.* Liver stiffness measurement in children using Fibroscan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 443–50.
- De Souza MC, Pretto FM, Minuzzi RR, *et al.* Endoscopia digestiva em pediatria. In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. *Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria.* São Paulo: Manole; 2012, p.827-56.
- Duché 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: 1952-60.
- Edom PT, Meurer L, Silveira TR, Matte U, Santos JL. Immunolocalization of VEGF A and Its Receptors, VEGFR1 and VEGFR2, in the Liver From Patients With Biliary Atresia. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011; 19: 360–8.
- El-Sayed R, El-Ela MA, El-Raziky MS, Helmy H, El-Ghaffar AA, El-Karaksy H. Relation of serum levels of thrombopoietin to thrombocytopenia in extrahepatic portal vein obstruction versus cirrhotic children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33:e267-70.

- 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: 178-83.
- Ferri PM, Ferreira AR, Fagundes ED *et al.* Portal vein thrombosis in children and adolescents: 20 years experience of a pediatric hepatology center. *Arq Gastroenterol.* 2012; 49: 69-76.
- Gana JC, Turner D, Roberts EA, Ling SC. Derivation of a Clinical Prediction Rule for the Noninvasive Diagnosis of Varices in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 188-93.
- Gana JC, Valentino PL, Morinville V, O'Connor C, Ling SC. Variation in care for children with esophageal varices: a study of physicians, patients and families approaches and attitude. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011a; 52: 751-5.
- 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* 2011b; 141: 2009-16.
- Garcia-Tsao G & Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-32.
- Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*, 2010; 51: 1445-9.

- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
- Giannini E, Botta F, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, Mele MR *et al.* Platelet count/ spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1200-5.
- Giannini EG, Botta F, Borro P, Dulbecco P, Testa E, Mansi C *et al.* Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis.* 2005; 37: 779–85.
- 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: 2511–9.
- Gordon FD. Ascites. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 285:99.
- Guturu P & Shah V. New insights into the pathobiology of portal hypertension. *Hepatol Res* 2009; 39: 1016-9.
- Hessel G. Hipertensão Portal. In: Tommaso AM, Porta G. *Manual de Hepatologia Pediátrica.* São Paulo: Atheneu; 2009, p. 213-9.
- Hong W, Dong L, Jiang Z, Zhu Q, Jin S. Prediction of large esophageal varices in cirrhotic patients using classification and regression tree analysis. *Clinics* 2011; 66: 119-24.
- Ismail FW, Shah HA, Hamid S, Abbas Z, Abid S, Mumtaz K, *et al.* Noninvasive predictors of large esophageal varices in patients hospitalized with gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatol Int* 2008; 2: 124-8.

- Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology* 2002; 122: 1620-30.
- Kim SY, Seok JY, Seok JH, Koh H. Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 198-202.
- Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Benson JT, Malinchoc M, LaRusso NF, *et al.* A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 688-94.
- Leroy V. Other non-invasive markers of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 52-7.
- Ling SC, Walters T, McKiernan PJ, Schwarz KB, Garcia-Tsao G, Shneider BL. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 254–61.
- McDiarmid S, Anand R, Lindblad AS, *et al.* Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 173-81.
- McKiernan PJ, Sharif K, Gupte GL. The role of endoscopic ultrasound for evaluating Portal Hypertension in children being assessed for intestinal transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 1470-3.
- McKiernan PJ. Treatment of variceal bleeding. *Gastroenterol Endosc Clin North Am* 2001; 11: 789-812.

- Megremis SD, Vlachonikolis IG, Tsilimigaki AM. Spleen length in childhood with US: normal values based on age, sex, and somatometric parameters. *Radiology* 2004; 231:129–34.
- Mehta G, Abraldes JG, Bosch J. Developments and controversies in the management of oesophageal and gastric varices. *Gut* 2010; 59: 701-5.
- Miller-Keane Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied health, 7^a Ed, 2003, Saunders, US.
- Miraglia R, Luca A, Maruzzelli L, Spada M, Riva S, Caruso S, *et al.* Measurement of hepatic vein pressure gradient in children with chronic liver diseases. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 624-9.
- Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: the liver and portal haemodynamics. *Current Opinion in Critical Care* 2011; 17: 170-6.
- Mowat AP. Hepatitis and cholestasis in infancy: intrahepatic disorders. In: Mowat AP. *Liver disorders in childhood*. London: Butterworth; 1994, p.43-78.
- Orlando R, Lirussi F, Basso SM, Lumachi F. Splenomegaly as risk factor of liver cirrhosis. A retrospective cohort study of 2,525 patients who underwent laparoscopy. *In vivo* 2011; 25: 1009-12.

- Pariante D, Franchi-Abella S. Paediatric chronic liver diseases: how to investigate and follow up? Role of imaging in the diagnosis of fibrosis. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 906-19.
- Park SH, Park TE, Kim YM *et al.* Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24: 1289-93.
- Pinto RB & Silveira TR. Hipertensão portal. In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. *Hepatologia em Pediatria*. São Paulo: Manole; 2012, p. 509-47.
- Poddar U, Thapa BR, Rao KL, Singh K. Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: is it different from the West? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1354-7.
- Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, *et al.* Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 47: 153-9.
- Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, *et al.* Incidence, Prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: 689-95.
- Santos JL, Carvalho E, Bezerra JA. Advances in biliary atresia: from patient care to research. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 522-7.
- Sarangapani A, Shanmugam C, Kalyanasundaram M, Rangachari B, Thangavelu P, Subbarayan JK. Noninvasive prediction of large esophageal varices in chronic liver disease patients. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 38-42.

- Schwarzenberger E, Meyer T, Golla V, Sahdala NP, Min AD. Utilization of platelet count spleen diameter ratio in predicting the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 146-50.
- Sebastiani G. Serum biomarkers for the non-invasive diagnosis of liver fibrosis: the importance of being validated. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 595-7.
- Snowdon VK, Guha N, Fallowfield JA. Noninvasive Evaluation of Portal Hypertension: Emerging Tools and Techniques. *Int J Hepatol* 2012; 691089.
- Sharara AI & Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669-81.
- Sharma SK & Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *Journal of Gastroenterology and hepatology* 2007; 22: 1909-15.
- Shneider B, Emre S, Groszmann R, Karani J, McKiernan P, Sarin S *et al.* Expert pediatric opinion on the report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 893-907.
- Shneider BL, Bosch J, de Franchis R *et al.* Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Pediatr Transplant* 2012; 16: 426-37.
- Shneider BL. Portal Hypertension. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver Disease in Children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 129-51.
- Tafarel JR, Tolentino LHL, Correa LM, Bonilha DR, Piauilino P, Martins FP, *et al.* Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by noninvasive markers. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011; 23: 754-8.

- Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, *et al.* General rules for recordings endoscopic findings of esophagogastric varices. *Dig Endosc* 2010; 22: 1-9.
- Thakkar K, El-Serag HB, Mattek N, *et al.* Complications of pediatric EGD: a 4-year experience in PEDS-CORI. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 213-21.
- Thabut D, Moreau R, Lebrec D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011; 53: 683-94.
- Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: New targets for the treatment of portal hypertension? *Journal of Hepatology* 2010; 53: 976-80.
- Treeprasertsuk S, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, *et al.* The predictors of the presence of varices in patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 1302-10.
- Vieira SM, Matte U, Kieling CO, Barth AL, Ferreira CT, Souza AF, *et al.* Infected and Noninfected Ascites in Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 289-94.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaran HS *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-26.
- Zein CO, Lindor KD and Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 39: 204-10.

13. Anexos

Anexo 1. Escore da clínica Mayo para CEP: $R = 0.03$ (idade [anos]) + $0.54 \log_e$ (bilirubina [mg/dL]) + $0.54 \log_e$ (aspartato aminotransferase [U/L]) + 1.24 (sangramento por VE [0/1]) - 0.84 (albumina [g/dL]) (Kim *et al.*, 2000).

Anexo 2. Classificação das VE de esôfago de acordo com a Sociedade Japonesa.

Localização (L)	Esôfago superior (Ls)	Esôfago médio (Lm)	Esôfago inferior (Li)	
Forma (F)	Sem VE (F0)	VE de pequeno calibre (F1)	VE de médio calibre (F2)	VE de grande calibre, nodulares (F3)
Cor	VE brancas	VE azuis	VE trombosadas brancas	VE trombosadas azuis
Sinais vermelhos	Manchas vermelhas	Pontos vermelhos	Pontos de hematocisto	Telangiectasia
Sinais de sangramento	Esguichar e/ou jorrar sangue	Gotejar (babar) sangue	Ponto vermelho	Ponto branco
Achados na mucosa	Erosão	Úlcera	Cicatriz	

Fonte: adaptado de Tajiri *et al.* 2010 (Tajiri et al, 2010)

Anexo 3. Classificação etiológica de HP em pediatria

INTRA-HEPÁTICA	PRÉ-HEPÁTICA
Esquistossomose	Obstrução extra-hepática da veia porta
Hipertensão portal idiopática	Estenose congênita da veia porta
Fibrose hepática congênita	Compressão extrínseca da veia porta
Sarcoidose	Trombose da veia esplênica
Cirrose	
Hepatites B, C e D	
Deficiência de alfa-1 anti-tripsina	
Atresia biliar	
Hepatite autoimune	
Síndromes colestáticas familiares	
Fibrose cística	
Hemocromatose perinatal	
Doença de Wilson	
Colangite esclerosante primária	
Glicogenose tipo IV	
Tirosinemia	
Galactosemia	
Drogas	
Hiperplasia nodular focal	

Fonte: Adaptado de Hessel. (Hessel G, 2009)

Anexo 4. Critérios para o diagnóstico de hepatopatia crônica na infância.

Critérios Clínicos	Critérios Laboratoriais	Critérios Histológicos
Fígado endurecido com lobo esquerdo aumentado	Aspartato aminotransferase (AST) persistentemente elevada	Presença de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário confinado a tríade portal ou estendendo-se desta ao parênquima hepático subjacente e causando necrose celular.
Esplenomegalia	Albumina sérica menor ou igual a 3,5 g/dL	
Ascite	Tempo de Protrombina maior que 15 segundos após vitamina K parenteral	
Shunts cutâneos portossistêmicos		
Retardo do desenvolvimento		

Fonte: adaptado de Mowat AP. (1994)

Anexo 5. Valores de referência dos exames laboratoriais utilizados na análise:

contagem de plaquetas: em número absoluto, sendo que os valores de referência são de 180 a 400 $10^3/\mu\text{L}$.

albumina sérica: descrita em valor absoluto tendo como referência 3,4 a 4,8 g/dL.

AST e ALT: utilizando como unidade U/L e valores de referência, respectivamente, 15 a 40 e 10 a 40.

tempo de protrombina: avaliado em valores absolutos em segundos com controles e INR, sendo utilizado também nos escores clínicos.

bilirrubina sérica: valores absolutos em mg/dL e foi utilizado também nos escores clínicos.

creatinina: descrita em valor absoluto e tendo como unidade mg/dL.

Anexo 6. Comprimento do baço em 454 crianças saudáveis de acordo com idade e sexo.

Idade e sexo	N	Média	dp	Mediana	Mínimo	Máximo	Estatura (cm)
1-2 anos							
F	18	6.3	0.69	6.3	5.1	8.2	74-90
M	17	6.8	0.72	6.7	5.6	8.3	76-88
2-4 anos							
F	24	7.5	0.83	7.6	5.7	8.9	89-111
M	22	7.6	1.07	7.4	5.9	9.9	85-110
4-6 anos							
F	36	8.0	0.74	8.0	6.7	9.5	100-120
M	18	8.1	1.01	8.2	6.4	9.9	99-120
6-8 anos							
F	25	8.2	0.99	8.2	6.6	10.0	111-135
M	26	8.9	0.91	8.7	7.4	10.5	110-135
8-10 anos							
F	26	8.7	0.92	9.2	6.8	10.5	113-150
M	15	9.0	1.02	9.9	7.3	11.2	118-145
10-12 anos							
F	34	9.1	1.09	9.7	7.9	11.4	124-162
M	19	9.8	1.05	10.4	8.5	11.3	127-158
12-14 anos							
F	30	9.8	1.02	9.7	7.9	11.6	137-168
M	18	10.2	0.81	10.4	8.5	11.7	140-171
14-17 anos							
F	13	10.3	0.69	10.6	8.7	11.0	153-175
M	13	10.7	0.90	10.7	9.5	12.5	160-182

Média, dp, mediana, mínimo e máximo referem-se ao comprimento do baço medido em cm.

Adaptado de Megremis, 2004.

14. Artigo 1

Name of journal: *World Journal of Gastroenterology*

ESPS Manuscript NO: 528

Columns: BRIEF ARTICLES

Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension

Adami MR *et al.* Clinical predictors of esophageal varices in children

Marina Rossato Adami, Cristina Targa Ferreira, Carlos Oscar Kieling, Vania Hirakata, Sandra Maria Gonçalves Vieira

Marina Rossato Adami, Cristina Targa Ferreira, Carlos Oscar Kieling, Vania Hirakata, Sandra Maria Gonçalves Vieira, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, zip code: 90040-060, Brasil.

Author contributions: Adami MR, Ferreira CT, Kieling CO, Vieira SMG designed the research; Adami MR, Kieling CO performed the research; Adami MR, Kieling CO, Hirakata V analyzed the data; Adami MR, Ferreira CT, Kieling CO, Hirakata V, Vieira SMG wrote the paper.

Supported by Financial support was provided by FIPE-HCPA (Research and Events Support Fund at Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Correspondence to: Dr. Marina Rossato Adami, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Jari 671/812. Bairro: Passo d'Areia, Zip Code: 91350-170, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. marinaadami2008@gmail.com

Telephone:+55-51-99613460 Fax:

Received: September 14, 2012 **Revised:** December 25, 2012

Accepted: January 11, 2013 **Published online:** April 7, 2013

Abstract

AIM: To evaluate clinical and laboratory parameters for prediction of Bleeding from esophageal varices (EV) in children with portal hypertension.

METHODS: Retrospective study of 103 children (mean age: 8.9 ± 4.7), 95.1% with intrahepatic portal hypertension. All patients had no history of bleeding and underwent esophagogastroduodenoscopy for EV screening. We recorded variceal size (F1, F2 and F3), red-color signs and portal gastropathy, according to the Japanese Research Society for Portal Hypertension classification. Patients were classified into two groups: with and without EV. Seven noninvasive markers were evaluated as potential predictors of EV: (1) platelet count; (2) spleen size z score, expressed as a standard deviation score relative to normal values for age; (3) platelet count to spleen size z score ratio; (4) platelets count to spleen size (cm) ratio; (5) the clinical prediction rule (CPR); (6) the aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI); and (7) the risk score.

RESULTS: Seventy-one children had EV on first endoscopy. On univariate analysis, spleen size, platelets, CPR, risk score, APRI, and platelet count to spleen size z score ratio showed significant associations. The best noninvasive predictors of EV were platelet count (AU_{ROC} 0.82; 95% CI, 0.73-0.91), platelet: spleen size z score (AU_{ROC} 0.78; 95% CI, 0.67-0.88), CPR (AU_{ROC} 0.77; 95% CI, 0.64-0.89), and risk score (AU_{ROC} 0.77; 95% CI, 0.66-0.88). A logistic regression model was applied with esophageal varices as the dependent variable and corrected by albumin, bilirubin and spleen size z score. Children with a CPR < 114 were 20.7-fold more likely to have esophageal varices compared to children with CPR >114. A risk score > -1.2 increased the likelihood of EV (odds ratio 7.47; 95% CI, 2.06-26.99).

CONCLUSION: Children with portal hypertension with a CPR below 114 and a risk score greater than -1.2 are more likely to have present EV. Therefore, these two tests can be helpful in selecting children for endoscopy.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key words: Portal hypertension; Esophageal varices; Clinical predictors; Pediatric patients

Adami MR, Ferreira CT, Kieling CO, Hirakata V, Vieira SMG. Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012; 18

Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/18/0000.asp>

DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.18.0000>

INTRODUCTION

Portal hypertension is the underlying pathophysiological process that leads to the formation of portosystemic collaterals and heralds the onset of a severe complication: variceal hemorrhage. It is estimated that approximately 50% of pediatric patients with chronic liver disease and 90% of those with extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) will experience gastrointestinal bleeding [1,2]. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) is considered the primary modality for detection and surveillance of esophageal varices (EV) and to determine the risk of bleeding.

Guidelines for adult cirrhotic patients recommend universal EV screening by EGD at the time of the diagnosis of cirrhosis [3,4,5,6,7].

Many studies have sought to determine clinical, laboratory, or other noninvasive methods that could predict the presence of EV. Preliminary data suggests that laboratory tests such as platelet count, albumin and ultrasonographic parameters such as presence of splenomegaly, spleen size z score and platelet count to spleen size ratio and the clinical prediction rule (CPR; calculated from platelet count, spleen size z-score, and albumin concentration) developed by Gana *et al* may be useful as first-line tools for identification of adults and pediatric patients at risk of variceal development and thus reduce the number of unnecessary EGDs [8-22].

The aim of this study was to analyze the following non-invasive methods for predicting EV in pediatric patients with portal hypertension submitted to EGD: platelet count, spleen size z score, platelet count to spleen size (cm) ratio, platelet count to spleen size z score ratio, CPR, Risk Score and the aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI).

MATERIALS AND METHODS

We conducted a retrospective evaluation of patients aged < 18 years with a diagnosis of chronic liver disease or EHPVO who underwent EGD between the 2000 and 2011 at

Hospital de Clinicas de Porto Alegre, a tertiary referral center in Southern Brazil. Portal hypertension was defined after the diagnosis of some conditions which natural progression occurs along with portal hypertension such as chronic liver disease and extra hepatic portal vein thrombosis. The following exclusion criteria were applied: active or previous variceal bleeding, prior variceal treatment (any type) or variceal bleeding prophylaxis (including nonselective β -blocker use, endoscopic variceal ligation or sclerotherapy, surgical portosystemic shunt or transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion), liver transplantation, and malignancy.

The presence of EV on endoscopy was the primary endpoint. Clinical and demographic data, diagnoses, medication use, physical examination findings, and severity of liver disease, as assessed by pediatric end-stage liver disease (PELD) and model for end-stage liver disease (MELD) (for children > 12 years old) and the Child-Pugh classification, were reviewed. The results of laboratory tests and ultrasound scans were considered for analysis if performed within 3 mo of EGD.

Endoscopy was carried out as part of routine clinical care. Four different endoscopists, recorded variceal size (F1, F2 and F3), red-color signs, and portal gastropathy, according to Japanese Research Society for Portal Hypertension classification [23], and gastric varices according to the Sarin classification [24].

Three thousand EGDs were reviewed and 127 patients with chronic liver disease or EHPVO were identified. Twenty-four patients were excluded: eleven due to previous variceal bleeding, four due to non-selective β -blocker therapy, four due to liver transplantation, two with laboratory test performed over than 3 months of EGD, one due to surgical shunting, one due to no etiologic confirmation and one due to band ligation.

Seven non-invasive markers, previously described in adults and pediatric patients with portal hypertension, were evaluated as potential predictors of EV; (1) platelet count; (2) spleen size z score, expressed as a standard deviation score relative to normal values for age^[25]; (3) platelet count to spleen size z score ratio; (4) platelet count to spleen size (cm) ratio; (5) the Clinical Prediction Rule (CPR), proposed by Gana *et al* [22] which is calculated according to the following formula: $[(0.75 \times \text{platelets}) / (\text{spleen z score} + 5)] +$

(2.5 x albumin); (6) the APRI test; and (7) a risk score, calculated as follows: $[14.2 - 7.1 \times \log_{10} \text{platelets (} 10^9/\text{L)}] + [4.2 \times \log_{10} \text{bilirubin (mg/dL)}]$ ^[21].

For statistical analyses, patients were classified into two groups: patients with EV and patients without EV.

Data are expressed as mean and standard deviation, median and interquartile range, and proportions and 95% confidence interval (CI) as appropriate. A *P*-value of < 0.05 was considered statistically significant in all analyses. Continuous variables (such as laboratory data, spleen size z score, CPR, risk score) were compared using the Student *t*-test or the Mann-Whitney *U* test. Categorical variables (such as ascites, encephalopathy, and splenomegaly) were compared by the chi-square test or Fisher's exact test.

To determine test performance for prediction of EV, a receiver operator characteristic (ROC) curve was constructed and the area under the ROC curve (AU^{ROC}) was calculated. The cutoff value of the variables was determined at the point of highest sensitivity and specificity. Sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios were calculated for these cutoff values. A logistic regression model was used to evaluate the variables that reached statistical significance on univariate analysis, with EV as the dependent variable. All statistical analyses were performed in the SPSS 18.0. This study was approved by the local Research Ethics Committee.

RESULTS

A hundred and three patients were included, with a mean age of 8.9 (\pm 4.7) years. Fifty-six (56/103; 54.3%) patients were female. Ninety-eight (98/103; 95%) patients had a diagnosis of chronic liver disease and five (5/103; 4.8%) had EHPVO. Seventy-one of the (71/103; 68.9%) patients had EV. Varices were classified as F2 and F3 in 35 patients, with red spots in 12 patients. Sixteen (16/71; 22.5%) patients presented both esophageal and gastric varices, and one had isolated gastric varices. Twenty (20/103; 19.4%) patients had portal hypertensive gastropathy.

Spleen size, platelet count, CPR, APRI, platelet count to spleen size ratio, platelet count to spleen size z score ratio, and the risk score were able to discriminate patients with and without varices (Table 1).

On ROC curve analysis, the best predictors of esophageal varices were: platelet count; platelet count to spleen size z score ratio; CPR; risk score; platelet count to spleen size (cm) ratio; spleen size z score; and the APRI test (Figure 1). The cutoff points were established with the best relationship between sensitivity and specificity for each variable as follows: platelet count, 115 000; platelet count to spleen size z score ratio, 25; CPR, 114; Risk Score, -1.2; platelet count to spleen size ratio, 1.0; APRI test, 1.4.

A logistic regression model was applied with EV as the dependent variable, corrected by albumin, bilirubin and spleen size z score. Patients with a CPR < 114 were 20.7-fold more likely to have EV compared to children with CPR>114. Risk score >-1.2 increased the likelihood of varices (odds ratio 7.47; 95% CI, 2.06-26.99) (Table 2). Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio values for CPR, platelet count, platelet count to spleen size z score ratio, platelet count to spleen size (cm) ratio, risk score and APRI as EV predictors are presented on Table 3.

DISCUSSION

We evaluated seven non-invasive markers, two of which had never been tested in children, the platelet count to spleen size (cm) ratio and the risk score. We found that platelets, the platelet count to spleen size z score ratio, CPR, and the risk score were able to predict EV. The prevalence of EV observed in our sample was similar to those reported elsewhere [22,26,27].

Thrombocytopenia is a common complication of chronic liver disease, affecting 76% of cirrhotic patients [28]. Unlike in adults [13], isolated platelet count has been described as a predictor of EV in four out of four studies of pediatric patients [22, 26, 27, 29]. Nevertheless, there is still no consensus as to the best cutoff points, ranging from 100,000 to 130,000 [22,26].

Gana *et al.* demonstrated that platelet count (cutoff point=115,000) was the best predictor of EV, with an area under the ROC curve of 0.79 (95% CI, 0.69-0.90) [27]. In the present study, the cutoff of point was similar to that observed by Gana *et al* with an area under the ROC curve = 0.82 (95%CI, 0.73-0.91).

Splenomegaly is an important clinical sign of portal hypertension, especially in patients with chronic liver disease [30]. It has been used as such in several studies, both as an isolated parameter and as a component of scores or mathematical algorithms [22, 26, 27, 29]. In cirrhotic children studied by Fagundes *et al*, patients with splenomegaly were almost 15-fold more likely to have EV compared with those without splenomegaly [26]. In our study, 83.5% of patients had splenomegaly on physical examination, and, as observed by others, this variable discriminated patients with and without EV ($P = 0.001$).

Based on the premise that both thrombocytopenia and splenomegaly may depend on several factors related to chronic liver disease *per se*, Giannini *et al.* proposed studying the platelet count to spleen diameter ratio as a noninvasive rule predicting EV [8]. According to the authors, a ratio less than 909 was independently associated with the presence of EV, the negative predictive value found was reproducible even in patients with compensated disease, and it was cost effective [8].

In our study, a platelet count to spleen size (cm) ratio < 1.0 was able to discriminate patients with and without EV ($P < 0.000$), but did not reach statistical significance on logistic regression (OR=2.2; 95% CI (0.65-7.43); $P = 0.203$). This could be explained by age and gender differences in spleen size. We tried to minimize the impact of this factor by using the spleen size z score, but this parameter was also not able to reach statistical significance on logistic regression (OR=4.7; 95% CI (0.90-20.26); $P = 0.067$). A disadvantage of considering platelet count and spleen size is that this evaluation needs to be synchronously due the great variability of both.

More recently, a systematic review and meta-analysis sought to determine the evidence on the diagnostic accuracy of platelet count to spleen diameter ratio < 909 as a noninvasive predictor of EV and concluded that the quality of evidence of these studies was low, raising questions about the reliability of the platelet count to spleen diameter

ratio as a good predictor of EV [20]. We agree with Chawla *et al.* that the heterogeneity of patients studied may limit the value of this ratio as a noninvasive predictor of EV. The etiological diversity of patients in our sample may have played a role in our findings.

An interesting clinical prediction rule was developed and validated by Gana *et al.* in a retrospective study, using platelet count, spleen size z score and albumin as variables [22]. In a prospective, multicenter clinical trial, a CPR ≤ 116 had a sensitivity of 81%, a specificity of 73% and an AU^{ROC} of 0.84. The authors suggested that CPR under 115 could screen patients for endoscopy [27].

Apart from Gana *et al.*, we are the first group to test the CPR in children. To do so, we used two different cutoff points: 115 and 114. The best specificity was observed with a cutoff of 114 (79%). Other predictors identified by Gana *et al.* were platelet count under 115,000 and serum albumin level. On multivariate analysis, CPR (OR 0.62 95%CI 0.45-0.84, $P = 0.002$) and albumin (OR 3.1 95%CI 1.5-6.7, $P = 0.004$) were independent predictors [27]. In our study, logistic regression, adjusted for albumin, bilirubin and spleen size z score, had an OR of 7.79 (95% CI, 1.45-43.82) with a CPR cutoff of 115 and an OR of 20.74 (95%CI 2.66-161.5, $P = 0.004$) with a CPR cutoff of 114. This mathematical algorithm is simple, composed by available and noninvasive variables, and our results suggest that it is reproducible.

The degree of fibrosis can determine significant changes in the hepatic venous pressure gradient, and seems related to complications such as the development of EV [7]. Non-invasive markers for fibrosis have been tested in children with biliary atresia [29, 31]. There was good correlation between APRI and METAVIR scores in patients studied by Kim *et al.* [31], suggesting that the APRI test could predict the appearance of fibrosis in those patients (a cutoff of 1.42 was correlated with grade 4 fibrosis).

The APRI was studied by Collecchia *et al.* as a noninvasive marker of EV in pediatric patients with chronic liver disease. A cutoff >0.96 had a total accuracy of 83%. These results were not confirmed on multivariate analysis [29]. APRI, with a cutoff of >1.4 , was also used as a variable in this study, and we did not find this parameter to be statistically significant for prediction of EV on logistic regression. We did not test other cutoffs. In fact,

the exact thresholds of APRI for prediction of fibrosis constitute the main issue related to its diagnostic accuracy [32].

The Risk Score was another clinical model tested for predicting EV in adults with advanced fibrosis and portal hypertension. The AU^{ROC} of the risk score for prediction of EV was 0.82. The -1.0 cutoff had a sensitivity of 82% and a specificity of 76%. The authors suggested that this score should be validated as a noninvasive test to detect the presence of EV [21]. This was the first pediatric study to use the risk score. The cutoff of -1.2 had a sensitivity of 80.3%, a specificity of 70.9%, an AU^{ROC} of 0.77 (95% CI, 0.66-0.88), and an OR of 7.47 (95% CI 2.06-26.99, *P* = 0.002). This method is also composed by simple and available variables that proved to be good noninvasive parameters for EV detection in our patients. Furthermore, this method avoids the frequent use of ultrasound. It is worth noting that this method has not been tested in patients with pre-hepatic portal hypertension, and may not be an effective method in such patients, whose bilirubin levels are usually normal.

We tried to apply all known non-invasive clinical methods for prediction of esophageal varices to the study population. According to other pediatric studies, we also found platelet count to be a good predictor of esophageal varices, with a cutoff of 115 000. Children with a CPR under 114, in a logistic regression model, were 20.7-fold more likely to have EV compared to children with CPR >114. More studies of this rule are required to find the optimal cutoff value.

The risk score, previously studied in adults, was a good and inexpensive predictor of EV in our patients. We believe it should be tested as a tool that can potentially limit the number of endoscopies in pediatric patients.

This study has some limitations. The retrospective design precludes blinding of the endoscopists or controlling for interobserver variability in ultrasound tests. The small number of patients with pre-hepatic portal hypertension could not be compared with those with intrahepatic portal hypertension.

In conclusion, the results of this study suggest that platelet count, the Clinical Prediction Rule and risk score could be used to screen children with portal hypertension for endoscopy. Further studies with a prospective design are necessary to confirm these suggestions.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like acknowledge Professor Renato Borges Fagundes and Dr Alexandre Araújo for suggestions.

COMMENTS

Background

Esophageal varices (EV) bleeding is a severe complication of portal hypertension. The standard diagnostic screening tool for EV is endoscopy, which is considered an invasive procedure in pediatric patients. Evaluate clinical and laboratory parameters for prediction of EV is very important to avoid unnecessary endoscopy, especially in children. Some studies have reported that platelet count and spleen size could be used to predict EV, but there is no agreement in the cut-off point.

Research frontiers

The development of mathematical models, such as CPR and risk score, that involves variables associated with intrahepatic portal hypertension seems to be promising. The research hotspot is to evaluate the parameters that could predict esophageal varices in children and reduce the indication of endoscopy.

Innovations and breakthroughs

Few previous studies in pediatric patients evaluated platelet count, clinical prediction rule (CPR), splenomegaly isolated in different population. The risk score was studied only in adults and aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) was not used to predict EV in children. The risk score, that use platelet count and bilirubin as variables, should be used as a tool that can limit endoscopies indications in pediatric patients with the advantage of not using spleen size. The predictive value was similar to CPR and better than platelet count isolated.

Applications

The study suggest that both CPR and risk score could be used to screen children with portal hypertension for endoscopy.

Terminology

CPR is a clinical prediction rule, proposed by Gana *et al.* that use as independent variables platelet count, spleen size z score (based on age and gender) and albumin [22,27]. Risk score is a score proposed by Park *et al.* [21] to be used in patients with advanced fibrosis to determine clinically significant portal hypertension and was used to predict EV, using platelet count and bilirubin.

Peer review

This is a very interesting manuscript that further delineates clinical variables that are readily available and which can be used to increase the yield of endoscopy for identifying esophageal varices in children with portal hypertension. Though the variables studied have all been reported previously, the validation of these variables in children is an important extension of this work.

Manuscript is extension of other works. Strength is the volume of patients used and the statistical analysis. Presentation of data is clear. Weakness is out right novelty. However, has a potential to modulate treatment decisions and avoid unnecessary procedures on vulnerable populations.

REFERENCES

1. **Ling SC**, Walters T, McKiernan PJ, Schwarz KB, Garcia-Tsao G, Shneider BL. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 254-261. [PMID:21336158 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318205993a]
2. **Poddar U**, Thapa BR, Rao KL, Singh K. Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: is it different from the West? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1354-1357. [PMID:17683492 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05102.x]
3. **de Franchis R**. Revising Consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 762-68. [PMID:20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]
4. **Garcia-Tsao G**, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938. [PMID:1787935 DOI: 10.1002/hep.21907]
5. **Shneider B**, Emre S, Groszmann R, Karani J, McKiernan P, Sarin S, Shashidhar H, Squires R, Superina R, de Ville de Goyet J, de Franchis R. Expert pediatric opinion on the report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 893 - 907. [PMID:17096755 DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00597.x]

6. **Jensen DM.** Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology* 2002; 122: 1620-1630. [PMID:12016427 DOI: 10.1053/gast.2002.33419]

7. **Garcia-Tsao G,** Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1445-1449. [PMID:20077563 DOI: 10.1002/hep.23478]

8. **Giannini E,** Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, Mele MR, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. 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. [PMID:12865282 DOI:10.1136/gut.52.8.1200]

9. **Zein CO,** Lindor KD and Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 39: 204-210. [PMID:14752839 DOI: 10.1002/hep.20029]

10. **Giannini EG,** Botta F, Borro P, Dulbecco P, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis* 2005; 37:779-785. [PMID:15996912 DOI: 10.1016/j.dld.2005.05.007]

11. **Giannini EG**, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, Sohaey R, Verhey P, Peck-Radosavljevic M, Mansi C, Savarino V, Testa R. 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. [PMID:17029607 DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00874.x]

12. **Sharma SK**, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 1909-1915. [PMID:17914969 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04501.x]

13. **Qamar AA**, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R; Portal Hypertension Collaborative Group. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 47: 153-159. [PMID:18161700 DOI: 10.1002/hep.21941]

14. **Barrera F**, Riquelme A, Soza A, Contreras A, Barrios G, Padilla O, Viviani P, Pérez-Ayuso RM. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive prediction of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2009; 8: 325-330. [PMID:20009131]

15. **Treepasertsuk S**, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Keach J, Schmoll J, Hoskin T, Thapa P, Enders F, Lindor KD. The predictors of the presence of varices in patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 1302-1310. [PMID:20044810 DOI: 10.1002/hep.23432]

16. **Schwarzenberger E**, Meyer T, Golla V, Sahdala NP, Min AD. Utilization of platelet count spleen diameter ratio in predicting the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 146-150. [PMID:19593164 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a745ff]
17. **Sarangapani A**, Shanmugam C, Kalyanasundaram M, Rangachari B, Thangavelu P, Subbarayan JK. Noninvasive prediction of large esophageal varices in chronic liver disease patients. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 38-42. [PMID:20065573 DOI: 10.4103/1319-3767.58767]
18. **Tafarel JR**, Tolentino LHL, Correa LM, Bonilha DR, Piauilino P, Martins FP, Rodrigues RA, Nakao FS, Libera ED, Ferrari AP, da Silveira Röhr MR . Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by noninvasive markers. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011; 23: 754-758. [PMID:21691209 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283488a88]
19. **Qamar AA**, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, Prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: 689-695. [PMID:19281860 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.021]
20. **Chawla S**, Katz A, Attar B, Gupta A, Sandhu DS, Agarwal R. Platelet count/spleen diameter ratio to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 431-436. [PMID:22410714 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283505015]

21. **Park SH**, Park TE, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, Kim DJ. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24: 1289-1293. [PMID:19682196 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05904.x.]
22. **Gana JC**, Turner D, Roberts EA, Ling SC. Derivation of a Clinical Prediction Rule for the Noninvasive Diagnosis of Varices in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 188-193. [PMID:19966576 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181b64437]
23. **Tajiri T**, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, Kokudo N, Kokudo S, Sakaida I, Sata M, Tajiri H, Tsukada K, Nonami T, Hashizume M, Hirota S, Murashima N, Moriyasu F, Saigenji K, Makuuchi H, Oho K, Yoshida T, Suzuki H, Hasumi A, Okita K, Futagawa S, Idezuki Y. General rules for recordings endoscopic findings of esophagogastric varices. *Dig Endosc* 2010; 22: 1-9. [PMID:20078657 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00929.x.]
24. **Sarin S**, Sundaran K, Ahuja R. Predictors of variceal bleeding: an analysis of clinical, endoscopic, and haemodynamic variables, with special reference to intravariceal pressure. *Gut* 1989; 30: 1757-1764. [PMID:2612990 DOI: 10.1136/gut.30.12.1757]
25. **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. [PMID:14990814 DOI: 10.1148/radiol.2311020963]
26. **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. [PMID:18223377 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318156ff07.]

27. **Gana JC**, Turner D, Mieli-Vergani G, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, Yap J, Morinville V, Brill H, Ling SC. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology* 2011; 141: 2009-2016. [PMID:21925123 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.049]

28. **Afdhal N**, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 1000-1007. [PMID:18433919 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009]

29. **Colecchia A**, Di Biase AR, Scaioli E, Predieiri B, Iughetti L, Reggiani ML, Montrone L, Ceccarelli PL, Vestito A, Viola L, Paolucci P, Festi D. Non-invasive methods can predict oesophageal varices in patients with biliary atresia after a Kasai procedure. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43: 659-663. [PMID:21596631 DOI: 10.1016/j.dld.2011.04.006]

30. **Orlando R**, Lirussi F, Basso SM, Lumachi F. Splenomegaly as risk factor of liver cirrhosis. A retrospective cohort study of 2,525 patients who underwent laparoscopy. *In vivo* 2011; 25:1009-1012. [PMID:22021698]

31. **Kim SY**, Seok JY, Han SJ, Koh H. Assessment of liver fibrosis and cirrhosis by aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 198-202. [PMID:20531020 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181da1d98]

32. **Leroy V**. Others non-invasive markers of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 52-57. [PMID:18973846 DOI: 10.1016/S0399-8320(08)73993-9]

Table 1. Univariate analysis for esophageal varices.

Variables	Varices (n = 71)	No varices (n=32)	P-value
Age	9.1 (±4.9)	8.5 (±4.4)	0.530
AST (U/L)	87 (51-158)	68 (36-178)	0.417
ALT (U/L)	78 (40-141)	54 (22-160)	0.197
INR	1.2 (1.1-1.4)	1.1 (1.1-1.3)	0.066
Bilirubin (mg/dL)	1.4 (0.8-2.4)	0.6 (0.4-2.2)	0.016
Albumin (g/dL)	3.8 (±0.6)	4.1 (±0.7)	0.077
Creatinine(mg/dL)	0.5 (±0.2)	0.5 (±0.2)	0.686
Splenomegaly	95.5% (64)	73.3% (22)	0.001
Spleen size (cm)	14.6(±3.3)(n=65)	12.2 (±2.7)(n=24)	0.001
Spleen size z score	6.3 (±3.2)(n=65)	3.7 (±2.6)(n=24)	0.000
Platelets (10³/μL)	102 (±50.8)	195 (±85.2)	0.000
Encephalopathy(1/2/3)¹	31/0/0	68/3/0	0.245
Ascites (1/2/3)²	31/0/1	59/9/3	0.100
MELD	6.6 (±4.6)(n=23)	3.6 (±7.1) (n=8)	0.290
PELD	-1.3(±8.6)(n=48)	-2.2 (±10.2)(n=24)	0.708
Child-Pugh A/B/C	35/31/5	22/8/2	0.169
Child score	7.0 (±1.4)	6.6 (±1.3)	0.074
CPR	103.6(±17.5)(n=65)	121.1(±21.1)(n=24)	0.001
Platelets/spleen size z score	16.7 (7.9-31.1)	47.1 (27.2-123.3)	0.000

APRI	2.3 (1.0-3.7)	1.0 (0.3-2.3)	0.001
Platelets/spleen size	0.7 (0.4-1.1)(n=65)	1.3(0.8-2.2) (n=24)	0.000
Risk score	1.2 (\pm 2.6)	-1.6 (\pm 2.9)	0.000

¹determined clinically or by EEG: 1=none; 2=grade 1 or 2; 3=grade 3 or 4

²determined clinically or by ultrasound: 1=no ascites; 2= controlled or mild; 3=moderate or tense.

AST: aspartate aminotransferase ALT: alanine aminotransferase INR: international normalized ratio MELD: model of end-stage liver disease PELD: pediatric end-stage liver disease CPR: clinical prediction rule APRI: aspartate aminotransferase to platelet ratio index

Table 2. Odds ratios for esophageal varices.

Variables	OR¹	95% CI	P
CPR <115	7.99	1.45-43.82	0.017
CPR <114	20.74	2.66-161.50	0.004
Platelets/spleen size z score <25	4.27	0.90-20.26	0.067
Platelets/spleen size <1	2.20	0.65-7.43	0.203
Platelets	0.98	0.97-0.99	0.016
Platelets <115	3.10	0.97-9.88	0.056
Risk score -1.2	7.47	2.06-26.99	0.002
APRI >1.4	1.85	0.56-6.10	0.309

¹Odds ratio computed by multivariate logistic regression model.

CPR: clinical prediction rule

Table 3. Diagnostic performance of variables as EV predictors.

Variables	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive predictive value (95% CI)	Negative predictive value (95% CI)	Positive likelihood ratio (95% CI)	Negative likelihood ratio (95% CI)
CPR <115	76.6 (64.0-85.8)	70.8 (48.7-86.5)	87.5 (75.3-94.4)	53.1 (35.0-70.4)	2.63 (1.38-4.96)	0.33 (0.20-0.53)
CPR <114	75.0 (62.3-84.6)	79.2 (57.3-92.0)	90.5 (78.5-96.5)	54.2 (36.8-70.8)	3.60 (1.63-7.95)	0.32 (0.20-0.49)
Platelets <115	67.6 (55.3-77.9)	81.3 (62.9-92.1)	88.8 (76.6-95.4)	53 (38.4-67.2)	3.61 (1.72-7.54)	0.40 (0.28-0.56)
Platelets/spleen size z score <25	68.8 (55.8-79.4)	79.2 (57.3-92.0)	89.8 (76.9-96.2)	48.7 (32.7-64.9)	3.30 (1.48-7.32)	0.39 (0.27-0.58)
Platelets/spleen size <1	72.3 (59.6-82.3)	66.7 (44.6-83.6)	85.4 (72.8-93.0)	47.0 (30.1-64.6)	2.17 (1.20-3.89)	0.42 (0.27-0.64)
Risk score >-1.2	80.3 (67.2-89.3)	70.9 (51.7-85.1)	86.3 (75.2-93.2)	61.1 (43.5-76.4)	2.77 (1.57-4.85)	0.28 (0.17-0.45)
APRI> 1.4	63.4 (51.0-74.2)	65.6 (46.7-80.8)	80.3 (67.2-89.3)	44.7 (30.4-59.8)	1.84 (1.10-3.07)	0.56 (0.39-0.78)

CPR: clinical prediction rule APRI: aspartate aminotransferase to platelet ratio index

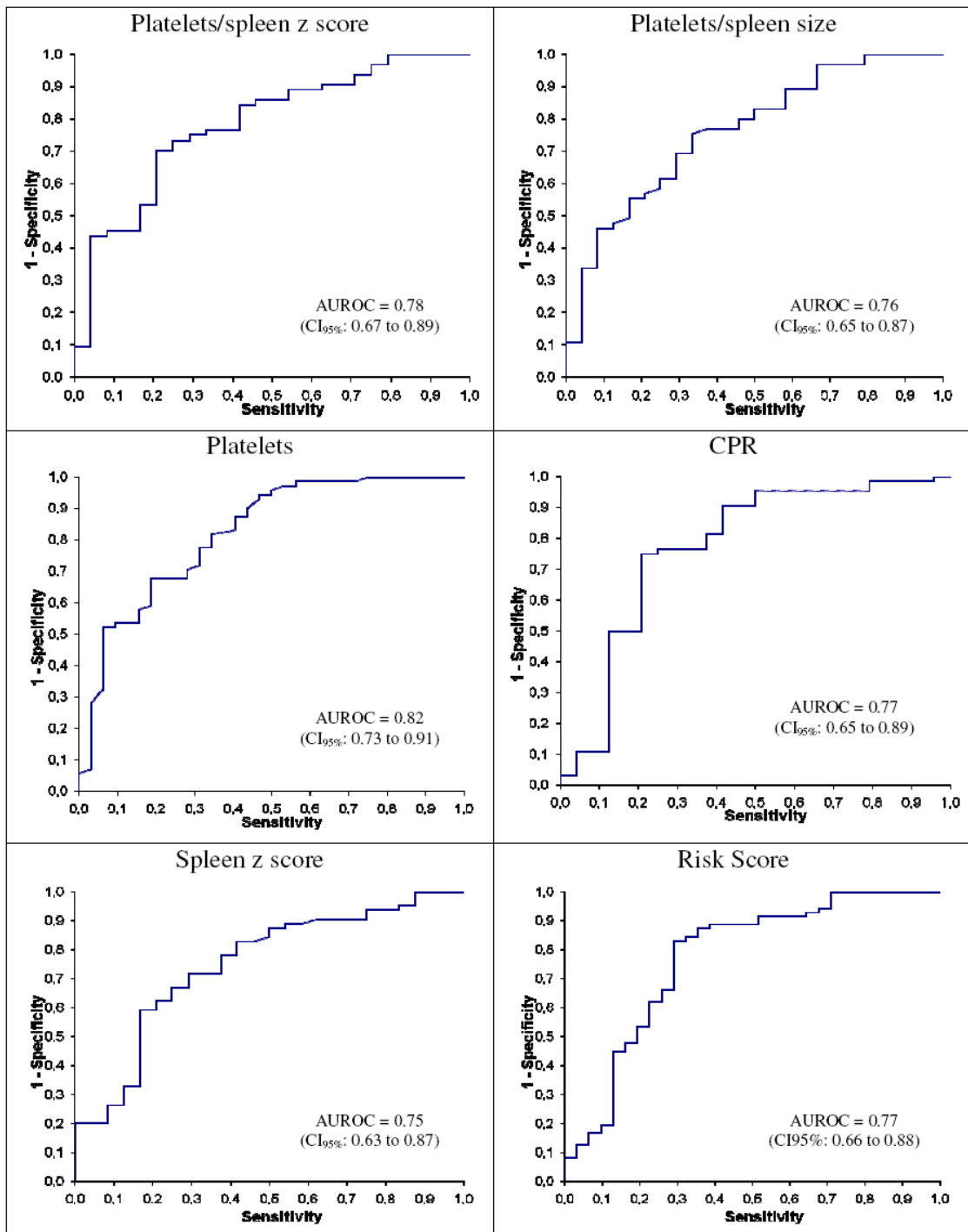


Figure 1. ROC curves for presence of esophageal varices.

15. Artigo 2

Noninvasive methods in predicting large esophageal varices in children with intra-hepatic portal hypertension

Adami MR, Ferreira CT, Kieling CO, Hirakata V, Vieira SMG.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Corresponding address:

Marina Rossato Adami

Rua Jari 671/812. Bairro Passo d'Areia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

e-mail: marinaadami2008@gmail.com

Short Title: Clinical predictors of large esophageal varices in children

Supportive foundations: Financial support was provided by FIPE-HCPA (Research and Events Support Fund at Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Journal target: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.

Abstract

Introduction: Esophageal varices (EV) bleeding is a severe complication of portal hypertension and can be fatal. The standard diagnostic screening tool for EV is endoscopy, which could be used as treatment of large esophageal varices, but it is still considered an invasive procedure in pediatric patients.

Aim: to evaluate clinical and laboratory parameters in predicting large EV in children with intra-hepatic portal hypertension.

Methods: Ninety eight children were retrospectively studied (mean age: 8.9 ± 4.7 years) with intra-hepatic portal hypertension. All patients had no bleeding history and they underwent upper GI endoscopy for EV screening. We recorded variceal size (F1, F2 and F3), red marks and portal gastropathy according to The Japan Society for Portal Hypertension classification. Patients were classified into two groups: G1: small (F1) and no varices and G2: large varices (F2 and F3). We evaluate noninvasive markers in predicting large EV: platelet count; spleen z score, expressed as a standard deviation score relative to normal values for age; platelet count/ spleen z score ratio; platelet count/ spleen size (cm) ratio; the Clinical Prediction Rule (CPR); APRI test; the risk score and Child-Pugh score.

Results: Thirty two children had large EV in the first endoscopy. In univariate analyses, platelet count, CPR, risk score, platelet count/ spleen z score ratio and Child-Pugh score were statistically significant in predicting large EV. The best noninvasive predictors of large varices were: platelets (AUROC 0.67; IC 95%, 0.57-0.78), CPR (AUROC 0.65; IC 95%, 0.54-0.76) and risk score (AUROC 0.66; IC 95%: 0.56-0.76). A logistic regression model was applied with large EV as the dependent variable and corrected by

albumin, Child-Pugh score, bilirubin and spleen size z score. Children with CPR under than 114 were 8.59-fold more likely to have large EV. Risk score >-1.2 increased the likelihood of large EV (OR 6.09; 95% CI, 1.43-25.90; P=0.014), as well as platelet count/spleen size z score lower than 25 (OR 3.99; 95%CI, 1.04-15.32; P=0.043).

Conclusions: Children with intra-hepatic portal hypertension with CPR below 114 and risk score higher than -1.2 and platelet count/spleen size z score lower than 25 had more chance to present large EV. Therefore those three tests could be helpful to select cirrhotic children to endoscopic treatment.

Introduction

It is estimated that approximately 50% of pediatric patients with chronic liver disease will present gastrointestinal bleeding. It is associated with important events such as requirement of blood transfusion, need for intensive care, development of sepsis, ascites and death (Ling *et al.*, 2011; El-Tawil, 2012).

In children with cirrhosis due biliary atresia, the prevalence of endoscopic esophageal varices (EV) was 70,4% in a series described by Duché *et al.* The first bleeding episode occurred before the second year of age and it was more frequent in those patients with large EV, gastric varices and/or presenting red marks on endoscopic examination. (Duché *et al.*, 2010). Previously, Miga *et al.* reported a risk of death or need for liver transplantation of 50% at 6 years after the first episode of EV bleeding in patients with biliary atresia (Miga *et al.*, 2001)

Hepatology guidelines recommend that all cirrhotic adult patients should undergo to endoscopic screening for EV (de Franchis, 2010). According to pediatric publications, the efficacy of primary prophylaxis has not been adequately evaluated in children and therefore the benefit of endoscopic screening is questionable (Shneider *et al.*, 2012).

Preliminar data suggests that noninvasive methods could predict the presence of EV in adult (Giannini *et al.*, 2003; Zein *et al.*, 2004; Giannini *et al.*, 2005; Giannini *et al.*, 2006; Sharma & Aggarwal, 2007; Qamar *et al.*, 2008; Qamar *et al.*, 2009; Barrera *et al.*, 2009; Treeprasertsuk *et al.*, 2010; Schwarzenberger *et al.*, 2010; Sarangapani *et al.*, 2010; Tafarel *et al.*, 2011; Chawla *et al.*, 2012; Park *et al.*, 2009) and pediatric patients (Fagundes *et al.*, 2008; Gana *et al.*, 2010; Gana *et al.*, 2011). Recently, we observed that

in children with portal hypertension, platelet count, the Clinical Prediction Rule described by Gana *et al* (Gana *et al.*, 2010; Gana *et al.*, 2011) and risk score (Park *et al.*, 2009) could be used to screen pediatric patients for endoscopy (Adami *et al.*, 2013).

It is well known the risk of EV bleeding is related to variceal size, red signs on varices assessed by endoscopy and the degree of liver dysfunction evaluated by Child-Pugh score (de Franchis, 2010). Methods such as CT scan, transient elastography and endoscopic capsule seem to be promising in detecting large EV but their cost-effectiveness are doubtful (de Franchis, 2008). To the best of our knowledge, there are no pediatric studies related to noninvasive methods in predicting large EV.

The aim of this study was to evaluate noninvasive methods for predicting large EV in pediatric patients with intra-hepatic portal hypertension.

Materials and Methods

Patients younger than 18 years with diagnosis of chronic liver disease who underwent to EGD between 2000 and 2011, at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, a tertiary medical center, in Southern Brazil were retrospectively evaluated. Patients presenting the following criteria were excluded from the analyses: active or previous variceal bleeding, any kind of variceal treatment or variceal bleeding prophylaxis such as: nonselective β -blocker use, endoscopic variceal ligation/ sclerotherapy, surgical porto-systemic shunt or transjugular intrahepatic portal-systemic shunt insertion, as well as liver transplantation and malignancy. The presence of EV in the endoscopy was the primary end point. We revised information regarding clinical and demographic data, diagnosis, medications use and physical examination. Results of laboratorial tests and ultrasound scan were considered to analysis if performed in an interval lower or equal than 3 months from the EGD.

Endoscopy procedure was carried out as part of routine clinical care. Four different endoscopists performed the examination. Endoscopic features such as variceal size (F1, F2 and F3), red marks and portal gastropathy, according to The Japan Society for Portal Hypertension classification (Tajiri *et al.*, 2010) and gastric varices according to Sarin classification (Sarin *et al.*, 1989) were reviewed.

We evaluated noninvasive markers in predicting EV previously described in adults and pediatric patients with portal hypertension: (1) platelet count; (2) spleen z score expressed as a standard deviation score relative to normal values for age (Megremis *et al.*, 2004); (3) platelets count/ spleen z score ratio; (4) platelets count/ spleen size (cm) ratio; (5) the Clinical Prediction Rule (CPR) calculated according the following formula proposed by Gana *et al* (Gana *et al.*, 2010): $[(0.75 \times \text{platelets})/(\text{spleen}$

z score + 5)] + (2.5 x albumin); (6)APRI test; (7) risk score: [14.2 – 7.1 x log₁₀ platelets (10⁹/L)] + [4.2 x log₁₀ bilirubin (mg/dL)] (Park *et al.*,2009) and Child-Pugh score.

For subsequent analyses, patients were classified in two groups: small and no varices (Group 1:G1) and large varices (F2 and F3- Group 2:G2).

Statistical Analysis

Data are presented using mean and standard deviation, median and interquartile range and proportions and 95% confidence interval as appropriate. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant in all analyses. Continuous variables (such as laboratory data, spleen z score, CPR, risk score) were compared using the Student *t* test or the Mann-Whitney test. Categorical variables (such as ascites, encephalopathy, splenomegaly) were compared by chi-square test or Fisher exact test.

To assess the tests performance in predicting EV, a receiver operator characteristic (ROC) curve was previously constructed and the area under the ROC (AUROC) was calculated. This analysis determined the cut-off value for each variable studied to predict EV and were as follows: platelet count: 115,000; platelets/spleen size z score: 25; CPR: 114; Risk Score: - 1.2; platelets/spleen size: 1.0 and APRI test: 1.4 (Adami *et al.*, 2013).

To identify independent predictors of large EV, variables that reached statistical significance in the univariate analyses (P<0.05) were subsequently included in a multivariate analysis.

SPSS program version18.0 were used to perform the statistical analyses.

This study was approved by the Ethics Committee of our institution.

Results

Three thousand EGDs were reviewed and 122 patients with chronic liver disease were identified. Twenty-four patients were excluded: eleven due to previous variceal bleeding, four due to non-selective β -blocker therapy, four due to liver transplantation, two with laboratory test performed over than 3 months of EGD, one due to surgical shunting, one due to no etiologic confirmation and one due to band ligation. Ninety eight (95%) patients were selected. Sixty eight (69.4%) patients presented EV. Demographic data are described on table 1. Thirty-two patients were classified as G2 (F2 and F3), red spots were diagnosed in 10 patients. Fifteen patients presented both esophageal and gastric varices, and one had isolated gastric varices. Eighteen patients had portal hypertensive gastropathy.

Platelets, CPR, Child-Pugh score, the relation between platelets and spleen size and platelets and spleen size z score and the risk score discriminated patients in G1 from those in G2 (Table 2).

In ROC curve analysis, the best predictors of large EV were: platelet count; the ratio of platelet count/ spleen z score; the CPR; the risk score; ratio of platelet count/ spleen size (cm) and the spleen size z score.

A logistic regression model was applied considering G2 as dependent variable corrected by albumin, bilirubin, spleen size z score and Child-Pugh score (Table 3). Children with CPR under than 114 were 8.59 more likely to have large EV. A risk score value over than -1.2 increased the likelihood of large EV (OR=6.09), as well as a platelets/spleen size z score <25 (OR=3.99). Results of sensitivity, specificity, positive

predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio of each studied variable as large EV predictors are presented on Table 4.

Discussion

We and others have demonstrated that some noninvasive predictors of EV enable to identify pediatric patients who have benefit to undergo to EGD, balancing the known risks of the procedure (Adami *et al.*, 2013; Fagundes *et al.*, 2008, Gana *et al.*, 2011). An unanswered question is: are these methods able to identify patients at risk of variceal bleeding? The importance of this issue is undoubted since the first episode of variceal hemorrhage can be catastrophic, especially in children (D'Antiga, 2012). This risk seems to be higher in patients with EV grades II and III (F2 and F3), endoscopic red marks and gastric varices as observed in adult cirrhotic population (de Franchis, 2010).

Taking that issue as a research question, we assessed the sensibility, specificity, VPP and VPN of seven non-invasive methods in predicting large EV, that means EV at risk of bleeding and then appropriated to treatment. All these methods had been previously tested in our pediatric population for EV detection.

In this study, from five tests that reached a statistical significance in univariate analysis, three were identified as a good predictor of large EV: the CPR (OR: 8.59), the risk score (OR: 6.09) and the platelets/spleen size z score <25 (OR: 3.99).

In a prospective, multicenter clinical trial, Gana *et al.* aimed to validate the ability of CPR to predict the presence of EV. Esophageal varices of any size were defined as the primary outcome and large EV as secondary one. They demonstrated that CPR value under than 115 was useful to identify children with EV of any size (Gana *et al.*, 2011). To differentiate patients with large EV, the test performance was weak [AUROC = 0.68 (95% CI, 0.58-0.79)]. The majority of patients studied by Gana *et al.*

were classified as Child-Pugh A (59/74:79%). Interestingly, when they analyzed repeated endoscopies using a patient as his own control, they observed that the CPR value was correlated with the observed change in variceal size. So that in one child whom EV developed, the CPR value diminished 5,2% and in ten children whom EV enlarged, the decrease of CPR was 1,2%. This prospective data could suggest that worsening of disease (intra-hepatic portal hypertension) can be detected by change in CPR. Our study population were composed by 45/98 (46%) patients Child-Pugh classification B and C. In this context, patients who had CPR under than 114 were about eight times more likely to have large EV. We hypothesized that this mathematical rule can distinguished, among patients with more severe disease, those who are at risk of bleeding. In addition, this screening could be useful in identify candidates for primary prophylaxis despite there is no consensus about this procedure among pediatric hepatologists (Shneider *et al.*, 2012; D'Antiga, 2012). Especially in decompensate cirrhotic, an episode of variceal bleeding can trigger ascites development, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome and hepatic encephalopathy, all well known events related to high morbidity.

The CPR involves results of variables routinely obtained. The test was not specific in detecting large EV in our patients suggesting that CPR results should be confirmed by a more accurate test. This feature does not preclude that this test could be used as a screening tool.

In a different study design of ours, Park *et al.*, determined the diagnostic accuracy of a laboratory model in predicting the presence of EV in adult patients with advanced fibrosis (Park *et al.*, 2009). The variables (platelets and bilirubin) formed a score called risk score. Using a cut-off equal to -1.0, the sensibility and specificity of

this score were 82% and 76%, respectively. The authors did not test the score in differentiating EV size. Our study is pioneering in evaluate the sensibility and specificity of the risk score in pediatric patients with intra-hepatic portal hypertension and large EV. Using a similar cut-off, the score was able in predicting large EV. Children with risk score $>- 1.2$, had a six fold probability of having large EV. This is not surprising since in patients studied by Park *et al.*, the model enabled identify patients with advanced fibrosis and significant grade of portal hypertension measured by HVPG (Park *et al.*, 2009).

The model utilizes routine laboratory tests but it has disadvantages: it is laborious to calculate and the good results were not yet validated in a prospective study. The test worth in children is unknown.

Other noninvasive parameter that deserves discussion is the platelet count/spleen size z score. Previously, Giannini *et al.* had demonstrated that the platelet count to spleen diameter ratio less than 909 was independently associated with the presence of EV, even in patients with compensated disease (Giannini *et al.*, 2003). These results are not uniform (Sarangapani *et al.*, 2010; de Mattos *et al.*, 2012; Mangone *et al.*, 2012). A meta-analysis has raised some questions about the cut-off used by Giannini *et al.* (Chawla *et al.*, 2011). In our hands, this ratio was not able to differentiate patients with large EV, significantly. Because in children, the spleen size differs linearly with age, we replaced the variable spleen size by spleen size z score and tested this ratio. The parameter reached statistical significance in logistic regression (OR=3.99; 95%CI 1.04-15.32; P=0.043). The spleen size z score was one of three variables studied by Gana *et al.*, in children with portal hypertension, that fitted in a model to predict EV (Gana *et al.*, 2011).

This study has limitations. Some of them are related to study design: data were collected retrospectively and then we were not able to control some important variables such as ultrasound scan and endoscopy results. It would be interesting to assess variables in different grades of liver disease severity.

In conclusion, our results suggest that Clinical Prediction Rule, risk score and platelet count/spleen size z score could be used to screen children with portal hypertension that should be considering for endoscopic treatment. However, the limitations of this study underscore the need of a prospective study in this group of patients.

References

- Adami MR, Ferreira CT, Kieling CO, Hirakata V, SMG Vieira. Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension.
- Barrera F, Riquelme A, Soza A, Contreras A, Barrios G, Padilla O, Viviani P, Pérez-Ayuso RM. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive prediction of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2009; 8: 325-330.
- Chawla S, Katz A, Attar B, Gupta A, Sandhu DS, Agarwal R. Platelet count/spleen diameter ratio to predict the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 431–436.
- D'Antiga L. Medical management of esophageal varices and portal hypertension in children. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012; 21: 211-8.
- de Franchis R. Non-invasive (and minimally invasive) diagnosis of oesophageal varices. *J Hepatol* 2008; 49: 520-7.
- de Franchis R. Revising Consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *JHepatol* 2010; 53: 762-68.
- de Mattos AZ, de Mattos AA. Platelet count/spleen diameter ratio: can it replace endoscopy for the screening of esophageal varices in cirrhotic patients? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1113.
- Duché 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: 1952-60.

El-Tawil AM. Trends on gastrointestinal bleeding and mortality: where are we standing? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1154-58.

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.

Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, Yap J, Morinville V, Brill H, Ling SC. A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology* 2011; 141: 2009-2016.

Gana JC, Turner D, Roberts EA, Ling SC. Derivation of a Clinical Prediction Rule for the Noninvasive Diagnosis of Varices in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 188-193.

Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, Mele MR, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. 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, Botta F, Borro P, Dulbecco P, Testa E, Mansi C, Savarino V, Testa R. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 779-785.

Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, Sohaey R, Verhey P, Peck-Radosavljevic M, Mansi C, Savarino V, Testa R. 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.

Ling SC, Walters T, McKiernan PJ, Schwarz KB, Garcia-Tsao G, Shneider BL. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage in children with portal hypertension: a framework for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 254–261.

Mangone M, Moretti A, Alivernini F, Papi C, Orefice R, Dezi A, Amadei E, Aratari A, Bianchi M, Tornatore V, Koch M. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive diagnosis of oesophageal varices: Is it useful in compensated cirrhosis? *Digestive and Liver Disease* 2012; 44: 504-507.

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.

Miga D, Sokol RJ, Mackenzie T, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Survival of first esophageal variceal hemorrhage in patients with biliary atresia. *J Pediatr* 2001; 139: 291-296.

Park SH, Park TE, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, Kim DJ. Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009; 24: 1289-1293.

Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R; Portal Hypertension Collaborative Group. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 47: 153-159.

Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Makuch R, Rendon G; Portal Hypertension Collaborative Group. Incidence, Prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: 689-695.

Sarangapani A, Shanmugam C, Kalyanasundaram M, Rangachari B, Thangavelu P, Subbarayan JK. Noninvasive prediction of large esophageal varices in chronic liver disease patients. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 38-42.

Sarin S, Sundaran K, Ahuja R. Predictors of variceal bleeding: an analysis of clinical, endoscopic, and haemodynamic variables, with special reference to intravariceal pressure. *Gut* 1989; 30: 1757-1764.

Schwarzenberger E, Meyer T, Golla V, Sahdala NP, Min AD. Utilization of platelet count spleen diameter ratio in predicting the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 146-150.

Sharma SK, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 1909-1915.

Shneider BL, Bosch J, de Franchis R *et al.* Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Pediatr Transplant* 2012: 1-12.

- Tafarel JR, Tolentino LHL, Correa LM, Bonilha DR, Piauilino P, Martins FP, Rodrigues RA, Nakao FS, Libera ED, Ferrari AP, da Silveira Röhr MR . Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by noninvasive markers. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011; 23: 754-758.
- Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, Kokudo N, Kokudo S, Sakaida I, Sata M, Tajiri H, Tsukada K, Nonami T, Hashizume M, Hirota S, Murashima N, Moriyasu F, Saigenji K, Makuuchi H, Oho K, Yoshida T, Suzuki H, Hasumi A, Okita K, Futagawa S, Idezuki Y. General rules for recordings endoscopic findings of esophagogastric varices. *Dig Endosc* 2010; 22: 1-9.
- Treprasertsuk S, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Keach J, Schmoll J, Hoskin T, Thapa P, Enders F, Lindor KD. The predictors of the presence of varices in patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 1302-1310.
- Zein CO, Lindor KD and Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 39: 204-210.

Table 1. Demographic characteristics.

Variables	G1(F1or no varices) (n=66)	G2 (F2 or F3) (n=32)
Age	8,8 (\pm 4,8)	9,1 (\pm 4,7)
Gender		
male	29 (44%)	17 (53%)
female	37 (56%)	15 (47%)
Diagnosis		
Biliary Atresia	18 (27%)	8 (25%)
Autoimmune Hepatitis	12 (18%)	9 (28%)
Biliary Cirrhosis	10 (15%)	2 (6%)
Sclerosing Cholangitis	5 (7%)	1 (3%)
Cystic Fibrosis	6 (9%)	0
Other causes	15 (23%)	12 (37%)

Table 2. Univariate analysis for large esophageal varices (LEV).

Variables	No varices or F1 (n=66)	Varices F2 or F3 (n=32)	P value
Platelets (10³/μL)	147.5 (±83.35)	98.08 (±47.06)	0.000
Bilirubin(mg/dL)	0.9 (0.5-2.2)	1.5 (0.9-2.2)	0.060
Albumin (g/dL)	3.98 (±0.70)	3.79 (±0.59)	0.149
Splenomegaly	84.6% (55)	96.9% (31)	0.073
Spleen size(cm)	13.4 (±3.2)	14.8 (±3.3)	0.081
Spleen size Z score	5.16 (±3.11)	6.31 (±3.35)	0.110
Platelets/spleen size z score	27.42 (13.15-58.19)	15.25 (7.9-31.7)	0.020
Platelets/spleen size	0.93 (0.57-1.44)	0.52 (0.4-1.21)	0.016
CPR	112.38 (±21.98)	102.42 (±14.96)	0.013
Risk score	-0.23 (±3.16)	1.37 (±2.42)	0.005
Child-Pugh Classification A/B/C	41/20/5	12/17/3	0.079
MELD	5.75 (±6.03) (n=23)	6.28 (±2.69) (n=8)	0.740
PELD	-2.09 (±10.25)(n=43)	-0.82 (±7.14)(n=24)	0.538
APRI	1.6 (0.7-3.92)	2.3 (0.9-3.1)	0.495
Child escore	6.77 (±1.4)	7.14 (±1.3)	0.043

CPR – Clinical Prediction Rule

MELD – Model for End-stage Liver Disease

PELD – Pediatric End-stage Liver Disease

APRI – AST to Platelet Ratio Index

Table 3. Logistic regression for large EV with platelets, spleen size z score, albumin, bilirubin and Child-Pugh score as independent variables.

Variables	OR	95% CI	P value
Platelets	0.99	0.98-1.00	0.055
Platelets <115,000	1.74	0.63-4.82	0.287
Platelets/spleen size z score <25	3.99	1.04-15.32	0.043
Platelets/spleen size <1	1.76	0.55-5.68	0.342
CPR <115	4.87	1.10-21.55	0.037
CPR <114	8.59	1.78-41.38	0.007
Risk score >-1.2	6.09	1.43-25.90	0.014
APRI >1.4	0.48	0.14-1.57	0.226

CPR – Clinical Prediction Rule

APRI – AST to Platelet Ratio Index

Table 4. Diagnostic performance of CPR, platelet count, platelets/spleen z score, platelets/spleen size, risk score and APRI as LEV predictors.

Variables	Sensibility (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	PLR (95% CI)	NLR (95% CI)
Platelets <115,000	65.7 (47.7-80.3)	54.4 (41.9-66.3)	75.5 (60.8-86.2)	42.5 (29.5-56.7)	1.44 (1.01-2.05)	0.63 (0.38-1.05)
Platelets/spleen size z score <25	71.4 (53.4-84.7)	54.7 (40.5-68.2)	74.3 (57.6-86.4)	51.0 (36.5-65.3)	1.58 (1.10-2.27)	0.52 (0.29-0.93)
Platelets/spleen size <1	71.4 (53.5-84.7)	44.4 (31.1-58.5)	70.6 (52.3-84.2)	45.4 (32.2-59.3)	1.29 (0.94-1.77)	0.64 (0.35-1.17)
CPR <115	80.0 (62.5-90.9)	47.2 (33.5-61.2)	78.1 (59.5-90.0)	50.0 (36.5-63.5)	1.51 (1.12-2.05)	0.42 (0.21-0.87)
CPR<114	80.0 (62.5-90.9)	52.8 (38.7-66.4)	80.0 (62.5-90.9)	52.8 (38.7-66.4)	1.70 (1.22-2.36)	0.38 (0.19-0.77)
Risk score > -1.2	85.7 (68.9-94.6)	46.3 (34.2-58.8)	86.1 (69.7-94.7)	45.4 (33.3-58.1)	1.60 (1.23-2.07)	0.31 (0.13-0.72)
APRI >1.4	57.1 (39.5-73.2)	47.0 (34.9-59.5)	68.0 (52.7-80.5)	35.7 (23.7-49.7)	1.08 (0.75-1.55)	0.91 (0.58-1.44)

CPR – Clinical Prediction Rule

APRI – AST to Platelet Ratio Index

PPV – Positive predictive value

NPV – Negative predictive value

PLR – Positive Likelihood ratio

NLR – Negative Likelihood ratio