



Data de Submissão: 02/06/2024

Data de Aprovação: 16/09/2024

ARTIGO DE REVISÃO

Profilaxia primária de hemorragia digestiva alta varicosa em crianças e adolescentes com hipertensão portal: uma revisão integrativa

Primary prophylaxis of variceal upper gastrointestinal bleeding in children and adolescents with portal hypertension: an integrative review

Igor Braga Vieira Baião Salgado¹, Eleonora Druve Tavares Fagundes², Adriana Teixeira Rodrigues³, Simone Diniz Carvalho⁴, Lara Floresta Neves Gonçalves⁵, Alexandre Rodrigues Ferreira⁶

Palavras-chave:

Cirrose hepática,
Varizes esofágicas
e gástricas,
Criança,
Adolescente,
Propranolol,
Endoscopia
gastrointestinal.

Resumo

A hipertensão portal é caracterizada pelo aumento da pressão sanguínea na veia porta e suas ramificações. Estudos recentes mostram que a hemorragia digestiva alta em crianças está associada à morbidade significativa, embora taxas de mortalidade sejam menores que em adultos. Estratégias profiláticas são aplicadas em alguns centros pediátricos, mas não há consenso sobre o melhor acompanhamento para essa população. O objetivo deste trabalho foi a realização de uma revisão integrativa sobre a profilaxia primária da hemorragia digestiva alta varicosa na população pediátrica com hipertensão portal, cirrótica ou não, tanto por meio do uso de betabloqueadores quanto pela realização de procedimentos endoscópicos, como ligadura elástica e a escleroterapia. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica nas bases de dados PubMed/Medline. Foram identificados 153 artigos e selecionados 26 para revisão integrativa, após leitura completa, sendo 2 metanálises, 3 ensaios clínicos randomizados e 21 observacionais não controlados. A revisão integrativa destaca as dificuldades e limitações associadas ao uso de betabloqueadores não seletivos em crianças, evidenciando uma considerável frequência de efeitos colaterais, levando à suspensão do medicamento. Estudos comparativos indicam um maior risco de sangramento no grupo utilizando propranolol em comparação com a profilaxia primária endoscópica, apesar das limitações metodológicas. Já os estudos avaliados sobre a profilaxia primária endoscópica indicam que ela possui poucas complicações e demonstra eficácia na erradicação das varizes, embora persista um alto risco de recidiva.

¹ Hospital das Clínicas, UFMG, Residente de Gastroenterologista Pediátrica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

² Hospital das Clínicas, UFMG, Doutora, Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro do Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

³ Hospital das Clínicas, UFMG, Doutora, Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro do Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁴ Hospital das Clínicas, UFMG, Mestre. Membro do Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁵ Faculdade de Medicina da UFMG, Graduanda do curso de Medicina, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁶ Hospital das Clínicas, UFMG, Doutor, Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro do Setor de Gastroenterologia Pediátrica, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Endereço para correspondência:

Igor Braga Vieira Baião Salgado.

Hospital das Clínicas, UFMG, Residente de Gastroenterologista Pediátrica, Belo Horizonte, MG, Brasil. Avenida Professor Alfredo Balena, 110, bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: igor.braga93@gmail.com

Keywords:

Liver cirrhosis,
Esophageal and
gastric varices,
Child,
Adolescent,
Propranolol,
Endoscopy,
Gastrointestinal

Abstract

Portal hypertension is characterized by increased blood pressure in the portal vein and its branches. Recent studies indicate that upper gastrointestinal bleeding in children is associated with significant morbidity, although mortality rates are lower than in adults. Prophylactic strategies are implemented in some pediatric centers, but there is no consensus on the optimal management for this population. The aim of this study was to conduct an integrative review on the primary prophylaxis of variceal UGIB in the pediatric population with portal hypertension, whether cirrhotic or not, through the use of beta-blockers and endoscopic procedures such as elastic band ligation and sclerotherapy. A integrative review of the scientific literature was conducted on the PubMed/Medline databases. A total of 153 articles were identified, and 26 were selected for integrative review after a thorough examination, comprising 2 meta-analyses, 3 randomized clinical trials, and 21 uncontrolled observational studies. The integrative review highlight the challenges and limitations associated with the use of non-selective beta-blockers in children, revealing a considerable frequency of side effects leading to drug discontinuation. Comparative studies indicate a higher risk of bleeding in the group using propranolol compared to primary endoscopic prophylaxis, despite methodological limitations. As for the evaluated studies on primary endoscopic prophylaxis, they suggest few complications and demonstrate efficacy in variceal eradication, although a high risk of recurrence persists.

INTRODUÇÃO

A hemorragia digestiva alta (HDA) secundária à ruptura de varizes esofágicas (VE) é uma das complicações mais frequentes da hipertensão portal e a principal causa de morbimortalidade nos adultos com doença hepática crônica. Por isso, estratégias que visem a diminuição da pressão portal com consequente prevenção da HDA, entre outras complicações, são altamente desejáveis¹.

Com esse objetivo, o Comitê Baveno reúne periodicamente, desde 1990, especialistas para a elaboração de diretrizes com base nas melhores evidências científicas disponíveis para manejo da hipertensão portal incluindo a abordagem do sangramento varicoso agudo e profilaxia primária e secundária da HDA. Nesses documentos iniciais, o rastreamento endoscópico da presença de VE era indicado para todo paciente com cirrose no momento do diagnóstico. Para os pacientes com VE de médio ou grosso calibre, sem história anterior de HDA, estava indicada a profilaxia primária com betabloqueador não seletivo ou ligadura endoscópica. Nessas primeiras diretrizes não havia recomendações específicas para crianças²⁻⁵.

Em 2005, um painel de especialistas foi convocado para revisar e adaptar o relatório do Baveno IV para a população pediátrica. Nesse documento, devido à falta de evidências científicas robustas, a profilaxia primária na faixa etária pediátrica não foi indicada a todas as crianças com hipertensão portal com risco de sangramento, mas apenas dentro de protocolos de pesquisa⁶. No Baveno V, essa recomendação foi mantida com avaliação individualizada de cada caso, considerando as crianças com risco maior de mortalidade por HDA como, por exemplo, aquelas que não estão em uma proximidade razoável de cuidados médicos⁷.

Em 2015 o Baveno VI contou com a realização de um simpósio satélite com foco na população pediátrica, publicado em 2016. Entretanto, essa publicação se limitou a discutir as evidências disponíveis sobre as indicações para o *shunt* Mesorex na obstrução extra-hepática da veia porta

(OEHPV). Novamente não houve consenso em relação à profilaxia primária de VE em cirróticos, devido à falta de evidências na faixa etária⁸.

O último encontro, Baveno VII, foi em outubro de 2021. Nos pacientes adultos, o Baveno VII orienta o uso da elastografia para identificação precoce de pacientes com hepatopatia crônica em risco de evoluir com hipertensão portal clinicamente significativa. Nesse consenso, o foco não está no rastreamento de VE nem apenas na profilaxia primária de HDA, mas na prevenção da descompensação em geral. Elastografia hepática transitória $\leq 15\text{kPa}$ associada à contagem de plaquetas ≥ 150.000 afasta hipertensão portal clinicamente significativa em pacientes com doença hepática clinicamente significativa (sensibilidade e valor preditivo negativo $>90\%$). Para os pacientes com hipertensão portal clinicamente significativa está indicado o uso de betabloqueadores não seletivos (propranolol, nadolol ou carvedilol) para prevenção da descompensação, sendo o carvedilol a primeira escolha. Uma vez em uso de betabloqueador, os pacientes não necessitam de triagem endoscópica, visto que isso não mudará a conduta. A endoscopia está somente indicada naqueles com contraindicações ou efeitos adversos associados ao uso do betabloqueador; em caso de pacientes com varizes de alto risco e contraindicação ou intolerância a betabloqueador, a ligadura elástica de varizes esofágicas (LEVE) deve ser recomendada. Nesse consenso, não houve nenhuma recomendação específica para a população pediátrica, novamente pela ausência de estudos na faixa etária⁹. O uso da elastografia hepática tem sido cada vez mais recomendado como medida não invasiva de avaliação de prognóstico em adultos. É importante considerar que na população pediátrica, os valores para elastografia ainda não são bem estabelecidos¹⁰.

Em crianças, os betabloqueadores já foram utilizados como prevenção primária de HDA, entretanto são poucos os estudos com resultados mostrando maior taxa de sangramento comparado à profilaxia primária endoscópica¹¹.

Atualmente sabemos que os episódios de HDA estão associados à alta morbidade e aumento na mortalidade,

embora em taxas menores comparado aos adultos^{12,13}. Um estudo retrospectivo avaliou a morbimortalidade em 174 episódios de HDA em crianças com hipertensão portal em um período de até 6 semanas do sangramento. A ascite foi a complicação mais comum (43,1%), sendo mais prevalente nos pacientes com cirrose. Além disso, outras complicações descritas foram infecção (31%), encefalopatia (14,9%) e necessidade de ventilação invasiva (12,6%). Não houve mortes por HDA nas 6 semanas após sangramento, mas a morbidade foi relevante¹⁴.

Por outro lado, um estudo longitudinal e multicêntrico publicado em 2022 analisou 869 crianças com atresia biliar de 16 centros nos Estados Unidos e Canadá, durante 16 anos. A mediana de idade da portoenterostomia foi de 60 dias de vida. A incidência geral de primeiro episódio de HDA em 5 anos de acompanhamento foi de 9,4% (IC 7-12,4) no estudo prospectivo. Nos pacientes com sinais de hipertensão portal (esplenomegalia e/ou plaquetopenia), a incidência sobe para 21,7% (IC 95%: 9,1-37,7). A sobrevida com fígado nativo em 5 anos foi de 45,1%¹⁵. Os autores consideram o risco de HDA baixo, mas é importante contextualizar a realidade nos Estados Unidos, com mediana de idade de portoenterostomia aos 60 dias e com quase metade dos pacientes transplantados com até 5 anos de vida. Esse fato muda o prognóstico dos pacientes, mas ainda não é realidade em muitos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Por outro lado, a morbidade é alta e todos esses fatores devem ser avaliados na decisão de estabelecer ou não medidas profiláticas.

Embora não haja recomendação explícita de rastreamento e profilaxia primária em crianças com hipertensão porta, um estudo em 2011 aplicou questionários a gastroenterologistas e hepatologistas pediátricos canadenses. Como resultado, 70% dos entrevistados relataram realizar triagem para VE em crianças selecionadas e 58% realizam tratamento profilático primário¹⁶. Em um estudo publicado em 2017 com profissionais de 38 hospitais de língua francesa, mais de 75% referiram usar endoscopia para rastrear pacientes com suspeita de hipertensão portal e mais de 90% disseram realizar escleroterapia ou LEVE quando são detectadas varizes de grau 2 com manchas vermelhas e varizes grau 3. Betabloqueadores não seletivos foram usados por aproximadamente 20% dos centros entrevistados¹⁷.

Dessa forma, o tema é controverso e o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa sobre a profilaxia primária da HDA varicosa na população pediátrica com hipertensão portal, cirrótica ou não, com betabloqueadores ou procedimentos endoscópicos, como LEVE e a escleroterapia.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica nas bases de dados PubMed/Medline com os termos em inglês “Endoscopic variceal ligation”, “High-risk varices”, “Endoscopic management”, “Gastrointestinal bleeding”,

“Portal hypertension”, “Esophageal varices”, “Ligation”, “Banding”, “Prophylaxis”, “Prevention”, “Children”, “Infants” e “Adolescents”. Foram avaliados artigos em inglês e português, sem restrição de data, com pacientes de idade entre 0 e 18 anos.

RESULTADOS

Foram identificados 153 artigos por meio de pesquisa no PubMed. Desses, 26 foram selecionados para revisão integrativa, após leitura completa, sendo 2 metanálises, 3 ensaios clínicos randomizados e 21 observacionais não controlados.

Uso de Betabloqueadores

Os betabloqueadores não seletivos são a base para o tratamento da hipertensão portal em adultos com cirrose hepática^{9,18}.

Os betabloqueadores não seletivos atuam tanto nos receptores adrenérgicos beta 1 quanto nos receptores adrenérgicos beta 2. O bloqueio beta1-adrenérgico reduz a frequência cardíaca e o débito cardíaco, com uma diminuição do fluxo de cerca de 20%. O bloqueio beta2-adrenérgico causa vasoconstrição esplâncnica devido ao tônus adrenérgico sem oposição, com consequente redução no fluxo sanguíneo portal. O carvedilol é um betabloqueador não seletivo que possui efeito anti-alfa1-adrenérgico intrínseco, causando vasodilatação intra-hepática e diminuindo ainda mais a pressão portal. Estudos na população adulta demonstraram que o carvedilol foi mais bem tolerado do que as doses terapêuticas de propranolol¹⁸.

Por esses mecanismos, os betabloqueadores não seletivos diminuem a pressão portal em aproximadamente 15%. Ensaios clínicos randomizados demonstram sua eficácia na prevenção do sangramento varicoso inicial e ressangramento subsequente. Evidências recentes também indicam que os betabloqueadores podem prevenir a descompensação hepática em pacientes com cirrose compensada e o risco de óbito^{9,18-20}.

Ao contrário das evidências na população adulta, estudos na população pediátrica são bastante limitados. Em 2021 foi publicada uma revisão da Cochrane sobre o tema, porém nenhum ensaio clínico randomizado foi encontrado para análise comparando o uso do betabloqueador com nenhuma intervenção²¹. Um ensaio clínico randomizado foi excluído da análise porque as crianças foram randomizadas para dois grupos com diferentes betabloqueadores (propranolol e carvedilol) sem grupo-controle²². A maioria dos estudos realizados até o momento são observacionais e retrospectivos e serão detalhados abaixo (Tabela 1).

O primeiro estudo sobre propranolol na hipertensão portal em crianças foi publicado em 1985 por Ozsoylu *et al.* (1985)²³ com objetivo de avaliar a pressão portal. Para 13 crianças com hipertensão portal foi administrado propranolol

Tabela 1. Estudos sobre propranolol e outros betabloqueadores na profilaxia primária de hemorragia digestiva varicosa em crianças e adolescentes.

Estudo	Desenho e Profilaxia	N	Desfecho	Principais Resultados	Tempo de Seguimento	Observações
Ozsoylu <i>et al.</i> (1985) ²³ Turquia	Série de casos Retrospectivo Propranolol	13 profilaxia 1ª e 2ª	Pressão porta, medida na veia esplênica	Redução da pressão esplênica em todos pacientes compensados e somente em 3/8 com quadro descompensado	Não informado	Não relata desfecho HDA, nem distinção entre profilaxia 1ª e 2ª
Shashidar <i>et al.</i> (1999) ²⁴ EUA	Série de casos Retrospectivo Propranolol	17 profilaxia 1ª	HDA	HDA: 6/17 (35,3%), relacionado à adesão ou não resposta. Nenhum paciente do estudo precisou descontinuar a terapia por efeito colateral.	Média 30 meses	Limitações: a maioria dos pacientes com VE de pequeno calibre (sabidamente com menor risco de sangramento), ausência de estratificação de acordo com a gravidade
Erkan <i>et al.</i> (2003) ²⁵ Turquia	Série de casos Retrospectivo	22 profilaxia 1ª 13 só propranolol, 2 ET, 7 propranolol + ET	HDA	HDA: Grupo propranolol: 2/13 (15,4%) Terapia combinada: 1/7 (14,3%).	5.2 ± 2.5 anos (mínimo de 2 anos)	Avaliou em conjunto propranolol e escleroterapia
Samantha <i>et al.</i> (2011) ²² Índia	Ensaio clínico randomizado Propranolol X carvedilol	Total 62 (41 hipertensão portal sinusoidal e 21 pré-sinusoidal)	A eficácia definida como ausência de HDA + diminuição do grau de VE, das VG ou da gastropatia da hipertensão portal	HDA: 3/62 (4,83%) Diminuição grau das VE: 40/62 (64,5%) Aumento grau das VE: 9/62 (14,5%) 8/9 crianças com VGE associadas, a gravidade das lesões reduziu. O carvedilol foi mais eficaz que o propranolol nos meses 4 e 5 de seguimento ($p = 0.035$ e 0.034), mas com resultados a longo prazo semelhantes.	2 anos	Etiologia pré-sinusoidal respondeu melhor ao tratamento, tanto propranolol quanto carvedilol. Limitações: maioria dos pacientes tinha VE de menor calibre, ou seja, com baixo risco de sangramento
Pimenta <i>et al.</i> (2016) ²⁶ Brasil	Série de casos Retrospectivo Propranolol X LEVE	26 cirróticos 17 propranolol 13 LEVE: 9 contraindicações + 4 efeitos colaterais do propranolol	HDA	HDA no grupo propranolol: 6/17 (35,6%) - 3 (17,6%) morreram devido à HDA. 7/17 (41,2%) propranolol suspenso, 3 por falha de beta-bloqueio e 4 por efeitos adversos como sonolência, broncoespasmo e hipotensão.	Propranolol 2,7 anos (1,2-3,5) LEVE 2,2 anos (1,9-2,6)	No grupo de pacientes que realizou profilaxia primária endoscópica com LEVE não foi observado nenhum episódio de HDA
Quintero <i>et al.</i> (2020) ¹¹ Espanha	Coorte Propranolol retrospectivo X LEVE prospectivo	Total 64 - 32 em cada grupo Grupo propranolol controle retrospectivo	HDA	HDA no grupo propranolol 7/32 (21,9%) X ligadura 1/32 (3,2%), $p < 0,02$ Risco de HDA para propranolol X LEVE 2,6 (IC 95%, 1.53-3.67)	Mínimo de 1 ano	Não houve nenhuma diferença significativa observada na sobrevida com 1 e 3 anos de seguimento dos dois grupos

Legenda: ET = escleroterapia; LEVE = ligadura elástica de varizes esofágicas; HDA = hemorragia digestiva alta; HP = hipertensão portal; OEHPV = obstrução extra-hepática da veia porta; VE = varizes esofágicas; VG = varizes gástricas.

(dose inicial de 2mg/kg/dia e máxima de 8mg/kg/dia) até obter redução de 25% da frequência cardíaca. A pressão portal (medida pela pressão esplênica) foi reduzida em todos os pacientes com hipertensão portal compensada e em apenas 3 dos 8 com quadro descompensado. Não foi feita distinção entre profilaxia primária e secundária nem houve acompanhamento a longo prazo para avaliar o risco de HDA²³.

Entre 1989 e 1996, Shashidhar *et al.* (1999)²⁴ avaliaram retrospectivamente 21 crianças que receberam somente propranolol como profilaxia primária (17 pacientes) e profilaxia secundária (4 pacientes) com idade variando de 9 meses a 18 anos. Dos pacientes selecionados, 19 (90,4%) apresentavam hipertensão portal secundária à cirrose (8 pacientes com atresia biliar) e dois (9,5%) por OEHP. A graduação das VE foi descrita em 16 pacientes: 11 (68%) de pequeno calibre e 5 (31%) de grande calibre. A dose de propranolol foi ajustada até atingir uma redução de 25% na frequência cardíaca em repouso: dez pacientes (47,6%) receberam doses entre 1,0 e 2,0mg/kg/dia, seis (28,5%) receberam doses menores que 1mg/kg/dia e cinco (23,8%) estavam recebendo doses maiores de 2,0mg/kg/dia. A redução desejada da frequência cardíaca foi alcançada em 17 (80,9%) pacientes. Durante o período acompanhado (média de 30 meses), 14 (66,6%) dos 21 pacientes não apresentaram HDA. Dos 7 pacientes que tiveram episódios de sangramento (6 em profilaxia primária e 1 em profilaxia secundária), 2 (28,5%) não tiveram boa adesão ao medicamento e 4 (57,1%) estavam recebendo doses inferiores a 1mg/kg/dia. Dois dos 3 pacientes que tiveram redução da frequência cardíaca menor que 25% apresentaram HDA. Os efeitos colaterais foram mínimos: dois pacientes relataram tonturas e cefaleia. Nenhum paciente do estudo precisou descontinuar a terapia. As principais limitações deste estudo residem no fato de a maioria dos pacientes terem VE de pequeno calibre (sabidamente com menor risco de sangramento) e a ausência de estratificação de acordo com a gravidade da doença hepática²⁴.

Em 2003, Erkan *et al.* (2003)²⁵ avaliaram retrospectivamente, de forma descritiva, 62 crianças com hipertensão portal (16 com causas extra-hepáticas e 46 com causas intra-hepáticas) que receberam profilaxia primária (22 pacientes) ou secundária (40 pacientes). A escolha do tipo de tratamento dependeu do grau de VE encontrado: pacientes com varizes de fino ou médio calibre foram tratados em monoterapia com propranolol e os pacientes com varizes de grosso calibre receberam aleatoriamente somente escleroterapia ou tratamento combinado. A dose de propranolol utilizada foi de 1 a 2mg/kg/dia, sendo ajustada até obter uma redução de 25% da frequência cardíaca. Na profilaxia primária, 13 pacientes receberam propranolol isoladamente, 2 receberam escleroterapia, e 7, uma combinação dos dois tratamentos. Dois pacientes em uso de propranolol sangraram durante o seguimento (15,4%) e 1 de 7 pacientes que receberam terapia combinada (14,3%). Apesar das limitações, inclusive em avaliar conjuntamente os

pacientes em profilaxia primária e secundária, o estudo teve um período longo de acompanhamento do tratamento, de 5.2 ± 2.5 anos (mínimo de 2 anos)²⁵.

Em 2011, Samanta *et al.* (2011)²⁶ avaliaram em um ensaio clínico randomizado 62 crianças com hipertensão portal com idade inferior a 12 anos: um grupo recebeu profilaxia primária com propranolol e outro com carvedilol (31 pacientes em cada grupo). A dose inicial de propranolol foi de 1mg/kg/dia e a de carvedilol de 0,3mg/kg/dia, sendo as doses tituladas até redução da frequência cardíaca em 25%. Todos os pacientes foram submetidos à endoscopia, inicialmente com frequência mensal nos primeiros 6 meses, sendo espaçada até trimestralmente, durante tempo de seguimento de 2 anos. A eficácia foi definida como ausência de HDA associada à diminuição do grau de VE, das varizes gástricas ou da gastropatia da hipertensão portal. Durante o seguimento, 3 crianças (4,83%) apresentaram sangramento (uma do grupo propranolol e 2 do grupo carvedilol). Houve diminuição no grau das varizes esofágicas em 40 crianças, aumento em 9 e nenhuma alteração em 13 casos. Em 9 crianças com varizes gastroesofágicas associadas, 8 tiveram a gravidade das lesões reduzidas. Não houve efeito colateral durante o seguimento relacionado ao uso dos medicamentos. As crianças com etiologia pré-sinusoidal responderam melhor e mais rapidamente ao tratamento, tanto propranolol quanto carvedilol. O carvedilol foi estatisticamente mais eficaz que o propranolol nos meses 4 e 5 de seguimento ($p=0.035$ e $p=0.034$), mas com resultados a longo prazo semelhantes, ressaltando a melhor relação custo-efetividade do propranolol²². Embora seja um estudo randomizado, é importante ressaltar que a maioria dos pacientes tinha VE de menor calibre no início do tratamento: 38 pacientes com VE grau I, 18 pacientes de grau II, apenas 6 pacientes de grau III, ou seja, tinham menor risco de sangramento. O principal desfecho verificado foi a redução de tamanho de varizes, e não o desfecho relevante que é a hemorragia.

Publicado em 2016, Pimenta *et al.* (2016)²⁶ avaliaram, em um estudo descritivo, uma coorte com 26 pacientes pediátricos cirróticos entre 2004 e 2014 que realizaram profilaxia primária para HDA, sendo atresia biliar e hepatite autoimune os diagnósticos mais prevalentes. A mediana do tempo de seguimento foi de 2,7 (1,2-3,5) anos no grupo propranolol e 2,2 (1,9-2,6) anos no grupo ligadura. A profilaxia primária foi indicada para aqueles pacientes que apresentavam varizes de médio ou grosso calibre ou manchas vermelhas. A profilaxia endoscópica com LEVE foi realizada nos pacientes com contraindicação ao uso de betabloqueadores ou naqueles que descontinuaram o tratamento por efeitos adversos ou má adesão. A dose do propranolol variou de 1mg/kg/dia a 3,1mg/kg/dia, ajustada mensalmente até redução de 25% da frequência cardíaca. A LEVE foi repetida a cada 3 semanas até a erradicação das varizes. Dos 26 pacientes acompanhados, 17 receberam propranolol como profilaxia primária e 9 tinham contraindicação ao uso do betabloqueador e realizaram

profilaxia primária endoscópica. Seis (35,6%) dos 17 pacientes utilizando propranolol apresentaram HDA após mediana de tempo de 1,9 anos de acompanhamento, sendo que 3 (17,6%) morreram devido ao episódio. Sete (41,2%) pacientes tiveram o propranolol suspenso durante o acompanhamento, três por falha de betabloqueio e quatro por efeitos adversos como sonolência, broncoespasmo e hipotensão. No grupo de pacientes que realizou profilaxia primária endoscópica com LEVE, não foi observado nenhum episódio de HDA. Dessa forma, nesse estudo todos os pacientes que tiveram HDA estavam no grupo propranolol. Além disso, o propranolol apresentou elevado número de contraindicações e efeitos colaterais. Por outro lado, a profilaxia endoscópica não foi associada a nenhum episódio de sangramento²⁶.

Quintero *et al.* (2020)¹¹ avaliaram a eficácia e segurança do propranolol em um braço retrospectivo (2009-2013) comparado à LEVE de forma prospectiva (2014-2018) em crianças com hipertensão portal e VE, com tempo de seguimento mínimo de 1 ano. Não houve diferença entre os dois grupos em relação a sexo, idade, peso, etiologia da hipertensão portal, tempo de seguimento, dados laboratoriais e endoscópicos. A dose inicial do grupo propranolol foi de 1mg/kg/dia a cada 8 horas, titulado até reduzir a frequência cardíaca basal em 25%, mas sem ultrapassar a dose máxima de 5mg/kg/dia. Os pacientes foram reavaliados mensalmente até obter a redução da frequência cardíaca desejada e a cada 3 a 6 meses depois. No grupo de pacientes que receberam profilaxia com propranolol, 7 dos 32 pacientes (21,9%) apresentaram HDA (1 óbito) e 7 (21,9%) tiveram que suspender o tratamento por efeitos colaterais (3 por hipotensão e 4 por broncoespasmo). Todos, exceto 1, dos 25 pacientes que conseguiram manter propranolol, atingiram a frequência cardíaca basal desejada. A dose média foi de 2,4mg/kg/dia (variando 1,4-3,2mg/kg/dia). O tempo médio desde o início do propranolol até o sangramento foi de 32,5 meses. No grupo de LEVE, apenas 1 paciente apresentou HDA. Os dados mais detalhados da LEVE serão apresentados na seção de profilaxia endoscópica. Diferenças estatisticamente significativas foram observadas na taxa de sangramento entre os grupos propranolol e ligadura (7/32 [21,9%] x 1/32 [3,2%], $p<0,02$). A taxa de risco de sangramento para os pacientes com propranolol em comparação com os de ligadura foi de 2,6 (IC 95%, 1.53-3.67). Não houve diferença significativa observada na sobrevida com 1 e 3 anos de seguimento dos dois grupos. A limitação deste artigo é a utilização do grupo-controle retrospectivo; nove pacientes do grupo propranolol necessitaram de transplante hepático. Dessa forma, a gravidade pré-tratamento desse grupo poderia ser maior, explicando parcialmente a maior taxa de sangramento¹¹.

Como pode ser percebido, são poucos estudos sobre o tema (Tabela 1), com número limitado de pacientes, a maioria retrospectivos e com várias limitações metodológicas.

Embora betabloqueadores não seletivos tenham seu uso bem estabelecido em adultos cirróticos, em crianças há

uma série de dificuldades e limitações. Na revisão integrativa realizada, detectamos uma frequência considerável de efeitos colaterais que resultaram na suspensão do medicamento, sendo os principais deles broncoespasmo e hipotensão. Além disso, existe a preocupação de que o betabloqueio possa afetar a resposta da criança diante da possível HDA, uma vez que nesta faixa etária ela é dependente da frequência cardíaca. As doses utilizadas variaram bastante e a maioria dos estudos utilizou a dose necessária para obter redução em 25% da frequência cardíaca basal. Entretanto, na consulta pediátrica, a avaliação da frequência cardíaca em repouso pode ser difícil, o que torna ainda mais desafiador o ajuste de dose. Além disso, com o ganho de peso é necessário o ajuste da dose, ao mesmo tempo que a frequência cardíaca cai com o aumento da idade. Outros fatores a serem considerados são o tempo de tratamento prolongado e o risco de sangramento com a suspensão, mesmo que temporária, do medicamento. Os poucos estudos que compararam betabloqueadores e a profilaxia primária endoscópica, embora com as limitações metodológicas já descritas, mostraram que o risco de sangramento no grupo utilizando o propranolol foi maior. Dessa forma, estudos multicêntricos, randomizados e prospectivos são necessários para se estabelecer melhor o papel dos betabloqueadores, incluindo o carvedilol, na hipertensão portal na faixa etária pediátrica, uma vez que essas drogas se mostraram importantes na prevenção não só da HDA, mas também da descompensação da cirrose entre os adultos^{9,18}.

Tratamento Endoscópico

O primeiro tratamento endoscópico da HDA por varizes hemorrágicas foi realizado com a escleroterapia. A partir da demonstração de sua eficácia no controle da HDA, a escleroterapia também foi avaliada em relação à profilaxia primária. Em crianças, a experiência já acumula mais de 30 anos e, com isso, não é incomum que os estudos avaliem profilaxia primária e secundária conjuntamente. Posteriormente, com o uso da LEVE e seus bons resultados, a tendência foi preferir esse método para erradicação de varizes, pelo menor risco de complicações. Atualmente a maioria dos serviços que realiza a profilaxia primária endoscópica prefere a LEVE e reserva a escleroterapia para casos com impossibilidade técnica de realizar a ligadura, principalmente em crianças pequenas.

Apenas dois estudos randomizados e controlados sobre a profilaxia primária endoscópica foram publicados até o momento: um brasileiro do grupo do Instituto da Criança da Universidade de São Paulo²⁷ (avaliou escleroterapia) e outro do grupo do envolvendo o King's College Hospital de Londres²⁸ (LEVE). Esse estudo inglês foi publicado como um piloto para avaliação da viabilidade e segurança de um ensaio clínico randomizado. As crianças com varizes de grosso calibre foram randomizadas para receber LEVE profilática (12 crianças) ou compor o grupo-controle (10 pacientes). Todos completaram pelo menos 6 meses de acompanhamento.

Uma das doze (8%) crianças do grupo de profilaxia primária evoluiu com HDA uma semana após a LEVE. Três das dez (30%) crianças do grupo-controle evoluíram com HDA. A mortalidade foi de 8% no grupo de ligadura (mas de causa não relacionada à intervenção) contra 0% no grupo-controle. O estudo foi publicado apenas como um resumo, sem relatar a idade ou o diagnóstico das crianças incluídas²⁸. Não há publicações posteriores do grupo após esse estudo piloto.

A análise da Cochrane envolveu apenas esse estudo, o único ensaio clínico randomizado encontrado que avaliou a realização de LEVE como profilaxia primária em comparação a nenhuma intervenção. O estudo foi considerado com alto risco de viés e a evidência para realizar qualquer recomendação foi considerada muito escassa²⁹.

O outro estudo randomizado publicado avaliou o uso de escleroterapia como profilaxia primária. Gonçalves *et al.* (2000)²⁷ avaliaram, entre 1991 e 1998, em um estudo controlado, prospectivo e randomizado, 100 crianças com hipertensão portal e VE menores que grau IV com idade variando de 11 meses a 13 anos (mediana de 4,3 anos). A maioria dos pacientes tinha atresia biliar (37/100), 20 pacientes tinham cirrose criptogênica, 13, hepatite autoimune e 9 OEHPV. A maioria dos pacientes era classificação Child A (88/100) e apenas 1 Child C. Metade delas recebeu escleroterapia e metade foi o grupo-controle (apenas exames clínicos e endoscópicos regulares). O tempo de acompanhamento variou de 18 meses (tempo mínimo após término das sessões de escleroterapia) a 8 anos (mediana de 36 meses). O grupo que realizou a profilaxia recebeu escleroterapia a cada 21 dias até a obliteração completa das varizes. O grupo-controle realizou endoscopias semestralmente. A complicação mais observada foi dor e febre após o procedimento, resolvida com analgesia, sem complicações mais graves. Nesse período, a escleroterapia erradicou VE em 47/50 crianças (94%), mas apenas 38 delas (76%) não apresentaram HDA. Antes da erradicação completa das varizes, a HDA ocorreu em 12 pacientes (24%). Seis crianças (12%) tinham varizes gástricas, 3 delas (50%) sangraram. Durante o período, 9 (18%) dos pacientes do grupo escleroterapia morreram: 3 deles por HDA e os demais por sepse ou doença hepática terminal. No grupo-controle, 42% das crianças tiveram sangramento varicoso. Oito crianças (16%) do grupo-controle morreram (4 por HDA e 4 por doença hepática terminal ou sepse). A escleroterapia endoscópica reduziu o risco de HDA (24% X 48% - $p < 0,05$), mas não melhorou a taxa de mortalidade (18% X 16% - $p > 0,05$). A escleroterapia não aumentou a incidência de varizes gástricas ($p > 0,05$), mas, quando presentes, havia um maior risco de sangramento (3/6 X 0/5 - $p < 0,05$). Por outro lado, a incidência de gastropatia da hipertensão portal foi significativamente mais frequente no grupo escleroterapia (16 % X 6% - $p < 0,05$), assim como o risco de sangramento nesse sítio ($p < 0,05$). Embora seja um estudo controlado, a classificação endoscópica das varizes não foi descrita, sendo excluídos os pacientes com VE grau IV e 88% dos pacientes

tinham cirrose compensada (Child A). Dessa forma, os pacientes com maior risco de sangramento foram excluídos. Os autores justificaram a exclusão dos pacientes com varizes de Grau IV pelo esperado pior prognóstico, maior chance de sangrar após procedimento e pela alegação de razões éticas, uma vez que poderiam ser alocadas no grupo-controle, sem nenhum tratamento²⁷.

Os demais estudos analisados são retrospectivos, com várias limitações metodológicas e são apresentados em ordem cronológica de publicação na tabela 2³⁰⁻⁴⁴. Os trabalhos mais relevantes e com maior número de pacientes são detalhados abaixo.

Em 2013 Duché *et al.* (2013)³⁶ publicaram um estudo retrospectivo de profilaxia primária e secundária em 66 crianças com atresia biliar entre 2001 e 2011. Foram coletados dados de crianças com hipertensão portal e VE grau 3 ou grau 2 com manchas vermelhas e/ou varizes gástricas que receberam tratamento endoscópico profilático. Trinta e seis crianças (idade média de 15 meses) foram submetidas à profilaxia endoscópica primária. A EDA foi realizada com anestesia geral e infusão contínua de octreotida a 2mcg/kg/hora, iniciada 1 hora antes do procedimento e reduzida gradualmente para 1mcg/kg/h após 2-3 dias, conforme protocolo do serviço. Não há relato de efeitos colaterais secundários ao octreotida. A profilaxia foi realizada com escleroterapia ou LEVE, dependendo da idade e do peso. A erradicação de varizes ocorreu em 27/36 crianças (75%), com número médio de 4,2 sessões para erradicar. Não houve nenhum episódio de HDA após a erradicação nesse grupo durante o seguimento médio de 28 meses. Apenas complicações menores foram detectadas após o procedimento: 2 crianças (6%) apresentaram sangramento precoce após o procedimento pelo controle incompleto das varizes, uma teve episódio transitório de febre após escleroterapia. Houve recorrência das varizes em 37% das crianças, com intervalo variando entre 1 e 89 meses. Não houve surgimento de varizes gástricas durante o acompanhamento. A probabilidade de sobrevida aos 3 anos foi de 97% no grupo que fez profilaxia primária³⁶.

Em 2017 Duché *et al.* (2017)³⁷ publicaram um novo estudo que acompanhou 1.300 crianças com hipertensão portal cirróticas ou não do período de 1989 a 2014 com objetivo de descrever os fatores endoscópicos preditivos de HDA, as complicações dos episódios hemorrágicos e a experiência com profilaxia primária com 170 crianças que nunca tinham sangrado e apresentavam varizes de alto risco: 120 cirróticas e 50 com OEHPV ou fibrose hepática congênita. A abordagem dependia da causa da hipertensão porta, podendo ser cirúrgica, radiológica e endoscópica (escleroterapia ou LEVE). Não foram utilizados betabloqueadores. A profilaxia endoscópica primária com escleroterapia ou LEVE foi realizada em 23/50 pacientes não cirróticos, com erradicação obtida em 22 (95,7%) deles; recorrência ocorreu em 6 pacientes (26%), com um episódio de HDA após recorrência. A média de seguimento desses pacientes foi de 4,1 anos (0,75-15

Tabela 2. Estudos sobre profilaxia primária endoscópica de hemorragia digestiva varicosa em crianças e adolescentes.

Estudos	Desenho e Técnica utilizada	N	Erradicação	Recidiva	HDA	Tempo de Seguimento	Observações
Howard et al. (1998) ³⁰ Inglaterra	Série de casos profilaxia 1ª e 2ª ET	17	11 pacientes (64,7%) após um número médio de 3,8 sessões	Sem dados	Sem dados	Média 2,5 anos	Sem dados de HDA, recidiva e efeitos adversos da profilaxia 1ª e 2ª em separado
Maksoud et al. (1991) ³¹ Brasil	Retrospectivo ET	26	92,3% após uma média de 4,7 sessões	Sem dados	42,3% 8 óbitos (2 por HDA)	1,9 anos.	Cirróticos e não cirróticos com VE grau 3 ou 4 de Paquet
Sasaki et al. (1998) ³² Japão	Retrospectivo LEVE	11 crianças com AB: 9 profilática	8 dos 11 (72,7%)	Sem dados	1 episódio de HDA por deslizamento da banda elástica com hemorragia maciça	Não informado	Somente crianças com AB, idade média de 7,8 anos
Goncalves et al. (2000) ²⁷ Brasil	Prospectivo, randomizado ET X controle	100 crianças com VE <grau 4 50 ET 50 controle 37/100 tinham atresia biliar 88/100 Child A - apenas 1 Child C 9/100 OEHPV	47 de 50 crianças (94%)	Sem dados	ET reduziu o risco de HDA (24% X 48% - $p<0,05$), mas não melhorou a mortalidade (18% X 16% - $p>0,05$).	Mediana 36 meses (variando de 18 meses a 8 anos)	Os pacientes com maior risco de sangramento foram excluídos (VE < grau 4 e apenas 1 Child C) ET não aumentou a incidência de VG ($p>0,05$), mas quando presentes, havia um maior risco de sangramento ($p<0,05$). A gastropatia da HP foi mais frequente no grupo ET (16 % X 6% - $p<0,05$), assim como o risco de sangramento neste sítio ($p<0,05$).
Celinska Cedro et al. (2003) ³³ Polônia	Prospectivo LEVE	37 crianças de 4 a 7 anos (22 cirrose e 15 OEHPV)	90,3% após 2 sessões de LEVE intervalos de 3 meses	Recorrência de varizes sem sangramento em 3 (8,1%) crianças	Nenhum episódio	16 meses após a interrupção do tratamento profilático	4 pacientes foram submetidos a transplante hepático antes de erradicar as varizes 16 crianças do estudo foram tratadas anteriormente com propranolol, mas ainda preenchiam os critérios de inclusão Curto tempo de seguimento

Duché et al. (2008)³⁴ França	Prospectivo ET	13 lactentes AVB	8 (61,5%) erradicaram varizes Média de 4,2 sessões	Sem dados	0/8 que erradicaram 2/5 que não erradicaram (1 óbito)	Sem dados	Número pequeno de pacientes, mas população homogênea (lactentes com AB e na maioria com doença hepática terminal)
Mckiernan et al. (2011)²⁸ Reino Unido	Prospectivo, randomizado, multicêntrico LEVE	12 profilaxia 1ª X 10 controle	Sem dados	Sem dados	1 das 12 (8,3%) no grupo profilaxia 3 das 10 (30%) no grupo varizes grosso calibre sem profilaxia	2 anos	Estudo piloto 1 das 12 (8,3%) crianças no grupo profilaxia morreu de causas não relacionadas a profilaxia
Lampela et al. (2012)³⁵ Finlândia	Retrospectivo ET	16 AB profilaxia primária	Sem distinção entre profilaxia primária e secundária	Sem distinção entre profilaxia primária e secundária	4 dos 16 (25%) pacientes em profilaxia primária tiveram HDA durante seguimento, todos pertencentes ao grupo com falha na portoenterostomia.	Médio de 1,7 anos	
Duché et al. (2012)³⁶ França	Retrospectivo, unicêntrico ET ou LEVE	36 com AB	27/36 crianças (75%)	37%.	Nenhuma HDA após erradicação	Médio de 28 meses	Apenas AB, não randomizado Número médio de 4,2 sessões para erradicar
Duché et al. (2017)³⁷ França	Retrospectivo, ET ou LEVE	Cirróticos 110 Não cirróticos 23	Cirróticos: 76/110 (69%) Não cirróticos: 22/23 (95,7%)	Cirróticos: 40% Não cirróticos: 26%	Cirróticos: 20/110 HDA - 18,2% (17 no início do tratamento e 3 após recidiva) 5 óbitos por HDA Não cirróticos: 1 (4,3%) HDA	Cirróticos 4,5 anos (0,1-20 anos) Não cirróticos: 4.1 (0.75-15) anos	Maioria AVB 34 não erradicaram - 3 óbitos e 29 seguiram para transplante hepático antes de terminar erradicação, 1 TIPS
Galand et al. (2017)³⁸ França	Retrospectivo LEVE	30	17% de erradicação 77% reduziram número ou grau	Sem dados	17%	4,9 anos	Não houve diferença significativa na sobrevida livre de HDA entre profilaxia 1ª e 2ª 70% utilizaram betabloqueadores de forma associada
Prasad et al. (2019)³⁹ India	Retrospectivo LEVE	11 profilaxia primária na fibrose portal não cirrótica	100%	36%	Óbito em 3 crianças por HDA antes da erradicação	48 meses	

Quintero et al. (2020)⁴¹ Espanha	Retrospectivo LEVE prospectivo X Propranolol	64 - 32 em cada grupo	75% Mediana de 2 sessões	6,5%	HDA no grupo propranolol 7/32 (21,9%) X ligadura 1/32 (3,2%), $p < 0,02$ Risco de HDA para propranolol X LEVE 2,6 (IC 95%, 1.53-3.67)	Não informado Mínimo de 1 ano	Não houve nenhuma diferença significativa observada na sobrevida com 1 e 3 anos de seguimento dos dois grupos
Oliveira et al. (2020)⁴⁰ Brasil	Coorte prospectivo LEVE	14 de profilaxia primária com OEHP	85,7%, número médio de 3,5 sessões para erradicar.	41,7%	14,7%	5,7 anos	Coorte que acompanhou por 12 anos.
Lee et al. (2021)⁴¹ Malásia	Retrospectivo LEVE e ET	16 (1 com VE grau I e 4 grau II que viviam distante do centro) 6 OEHP e 5 AB	Sem dados	1/16 6,2%	Probabilidade de sangramento comparado a profilaxia 2ª (1/16 X 14/38, $p=0,022$)	8,9 + -4,7 anos	Menor número de repetições de EDA na profilaxia 1ª que na 2ª ($p=0,021$) sem diferença de sobrevida geral ou com fígado nativo entre profilaxia 1ª e 2ª ($p=0,33$ e $0,39$ respectivamente)
Chen et al. (2022)⁴² Taiwan	Retrospectivo LEVE	38	Sem dados	Sem dados	14,4% na profilaxia primária e 32,4% na secundária $p=0,38$	Mediana 12,5 anos	Profilaxia 1ª sem impacto na sobrevida geral ou livre de transplante ($p=0,39$ e $0,49$) comparado a profilaxia 2ª
Slowik et al. (2022)⁴³ Estados Unidos	Retrospectivo ET ou LEVE	87	7%	Sem dados	24%	Mediana 2,13 anos	Melhora na sobrevida geral e sobrevida com fígado nativo na profilaxia primária em relação a 2ª
Ackerman et al. (2022)⁴⁴ França	Retrospectivo ET ou LEVE	145	93% após 6 meses	45%	17%	Mediana 3,7 anos	Todos receberam octreotide no procedimento VE grau 3 tiveram pior probabilidade de erradicação e varizes ao longo da cárdia precisaram de tempo maior para erradicar

Legenda: AB = atresia biliar; EDA = Endoscopia Digestiva Alta; ET = escleroterapia; LEVE = ligadura elástica de varizes esofágicas; HDA = hemorragia digestiva alta; HP = hipertensão portal; OEHP = obstrução extra-hepática da veia porta; TIPS = Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; VE = varizes esofágicas.

anos), sem nenhum óbito durante o período de seguimento. Entre os cirróticos, a profilaxia endoscópica foi realizada em 110/120 pacientes, com erradicação obtida em 76 deles (69%). A recidiva das varizes de alto risco ocorreu em 40% das crianças que erradicaram. O tempo médio de seguimento desses pacientes foi de 4,5 anos (0,1-20 anos). A probabilidade de sobrevida livre de sangramento em dez anos após profilaxia primária endoscópica em crianças com varizes de alto risco

foi de 96% para crianças sem cirrose e 72% para crianças cirróticas. A probabilidade de sobrevida global em dez anos após profilaxia primária foi de 100% nas crianças sem cirrose e de 93% nas cirróticas. Com a publicação desses diversos trabalhos, o grupo francês se consolida como um dos principais serviços pesquisadores e defensores da profilaxia primária³⁷.

O estudo de Quintero et al. (2020)¹¹ já foi apresentado anteriormente. Aqui, apresentamos o braço prospectivo (2009-

2013) que avaliou a ligadura como profilaxia primária com tempo de seguimento mínimo de 1 ano. No grupo de LEVE, 31 dos 32 pacientes (96,8%) não apresentaram HDA. Somente um paciente apresentou episódio de sangramento menor seis dias após procedimento com ligadura, por queda de uma das bandas elásticas. Vinte e quatro pacientes (75%) atingiram erradicação das varizes, com mediana de 2 procedimentos (variando de 1- 4) antes da erradicação e mediana de tempo para erradicar de 3,4 meses (variando de 1,10 - 13,33). Nenhum efeito adverso na ligadura foi observado, exceto dor retroesternal em dois pacientes, que melhorou com uma dose única de analgesia convencional. Dois pacientes apresentaram recidiva de VE sem HDA com 2 e 6 meses após a erradicação. Diferenças estatisticamente significativas foram observadas na taxa de sangramento entre os grupos propranolol e ligadura (6/32 [21,9%] x 1/32 [3,2%], $p < 0,02$) mas não houve nenhuma diferença significativa observada na sobrevida com 1 e 3 anos de seguimento dos dois grupos. A probabilidade de HDA foi maior no grupo utilizando propranolol. No entanto, deve-se lembrar das limitações metodológicas já ressaltadas anteriormente do grupo-controle retrospectivo do propranolol¹¹.

Um estudo retrospectivo norte-americano publicado em 2022⁴³ (com dados entre 1994 e 2019) avaliou 87 crianças de profilaxia primária endoscópica com LEVE ou escleroterapia em comparação com 52 crianças de profilaxia secundária. A mediana do número de EDA no grupo de profilaxia primária foi menor que no grupo de profilaxia secundária (3 x 6, $p=0,005$). A profilaxia primária foi associada a um menor número de episódios de HDA em relação à secundária (24% x 51%, $p=0,02$) e com significativamente menos internações na unidade de terapia intensiva pediátrica (1% x 7%, $p<0,001$). Poucos pacientes alcançaram a erradicação completa de varizes, apenas 7% no grupo de profilaxia primária, em parte pelo número de pacientes que ainda estavam em fase inicial de erradicação ao término do estudo. Não houve nenhuma morte relacionada à HDA ou complicações da EDA. Houve melhor sobrevida geral ($p=0,023$) e sobrevida com fígado nativo ou livre de *shunt* ($p<0,001$) no grupo de profilaxia primária, mesmo quando excluídos pacientes com OEHP, ao contrário dos resultados de Chen *et al.* (2022)⁴².

Em 2022 foi publicado, pelo grupo francês de Ackermann *et al.* (2022), um estudo retrospectivo de 145 crianças com hipertensão portal que realizaram profilaxia primária entre 2006 e 2019⁴⁴. A mediana de idade dos pacientes acompanhados foi de 3,7 anos (variando de 4 meses a 17 anos) e 116 (80%) desses pacientes eram cirróticos, sendo 95 (65,5%) com atresia biliar. Cada sessão foi realizada sob anestesia geral, com infusão contínua de octreotida endovenosa conforme protocolo avaliado anteriormente pelo grupo³⁷. A profilaxia primária endoscópica foi realizada com LEVE em 114 crianças (mediana de idade 5 anos, variando de 6 meses a 17 anos) e escleroterapia em 31 crianças (mediana de idade de 9 meses, variando de 3,5 meses a 7 anos); esta

última principalmente nas crianças com peso inferior a 8kg. Para avaliar a gravidade endoscópica foi utilizado o escore *high risk varices* (HRV) calculado da seguinte forma: um ponto para varizes esofágicas grau 1, 2 pontos para grau 2, 3 pontos para grau 3 e 1 ponto se presença de manchas vermelhas ou varizes gástricas ao longo da cárdia. A erradicação das varizes foi obtida em 135 (93%) das crianças, com uma média de 6 meses, sendo necessárias de 1-8 sessões; o número de sessões para erradicar foi menor no grupo de ligadura quando comparado ao de escleroterapia, embora os protocolos e intervalos entre as sessões fossem diferentes entre os métodos. Houve recorrência das varizes em 45% das crianças; a primeira recorrência foi registrada entre 2 meses e 5 anos após erradicação; não houve diferença significativa no risco da primeira recorrência nos cirróticos e não cirróticos ($p=0,97$). HDA ocorreu em 26/145 pacientes (17%) durante o período de seguimento: 15/26 durante o período inicial de tratamento endoscópico; 7/26 após recidiva de varizes; 4/16 de outros sítios (varizes ectópicas, gastropatia ou úlcera duodenal). Independente da causa da hipertensão portal, varizes esofágicas de grau 3 tiveram pior probabilidade de erradicação ($p=0,02$). Efeitos adversos foram raros: febre (2 pacientes), úlcera mucosa (6 pacientes), estenose esofágica (1 paciente) e perfuração esofágica com derrame pleural (1 paciente). A taxa de mortalidade do estudo foi baixa, com 3,4% de óbito por outras causas. A probabilidade de sobrevida global em 10 anos após a primeira sessão de tratamento foi de 95% e a de sobrevida livre de HDA foi de 75%.

Na análise multivariada, um escore HRV menor foi associado com melhor sobrevida livre de HDA. Nas crianças com cirrose, atividade de protrombina foi associada com maior risco de sangramento grave (resultando em morte ou necessidade de transplante hepático urgente): atividade média de 65% nos pacientes com eventos graves X 82% nos pacientes sem HDA ($p=0,002$), mantido na análise multivariada. Os autores, na discussão, ponderam que não há dúvidas de que, em crianças com cirrose, a HDA tem muitas consequências graves, com aumento de morbidade e aumento na mortalidade nas 6 semanas após o sangramento. Dessa forma, a profilaxia primária de HDA em crianças de risco deve ser considerada⁴⁴.

Em crianças com OEHP, um *shunt* cirúrgico como o Meso-rex deve ser tentado. Como a gravidade endoscópica das varizes foi associada a piores resultados na erradicação, os autores sugerem abordagem precoce pela detecção de preditores não invasivos de hipertensão portal em crianças de risco, ainda nos primeiros meses de vida, para que a EDA de triagem seja realizada antes que os sinais endoscópicos estejam muito avançados. É importante ressaltar que o risco de recorrência de varizes persiste após tratamento endoscópico, a menos que o tratamento definitivo como transplante hepático ou *shunt* cirúrgico sejam realizados, por isso, é necessária vigilância endoscópica prolongada para detectar e tratar recidivas. Para crianças cirróticas, com padrão endoscópico grave e baixa atividade de protrombina, os autores sugerem

acelerar o encaminhamento para transplante hepático. Com essas ressalvas, o grupo defende a profilaxia primária⁴⁴ em contraponto ao grupo norte-americano¹⁵. Vários fatores devem ser considerados nesta discussão como: risco de HDA nos pacientes com cirrose e OEHVP, morbimortalidade dos episódios, distância geográfica dos pacientes dos centros de referência e, finalmente, a eficácia das abordagens.

De modo geral, a profilaxia primária endoscópica, nos estudos avaliados, apresentou poucas complicações e bons resultados na erradicação das varizes; no entanto, o alto risco de recidiva das varizes persiste. Ao contrário do que se acreditava anteriormente, nesses estudos não houve grande risco de sangramentos por varizes gástricas e ectópicas.

CONCLUSÕES

A profilaxia primária medicamentosa ou endoscópica de HDA varicosa na população pediátrica não é um consenso. A profilaxia medicamentosa com o propranolol mostrou muitos desafios: efeitos colaterais, dificuldade em atingir o betabloqueio e, em alguns estudos, baixa efetividade em reduzir a chance de HDA. Foram poucos estudos publicados, sendo a maioria séries de casos retrospectivos e somente um ensaio clínico randomizado. Não está claro se a fisiopatologia hemodinâmica em crianças com cirrose e hipertensão portal é igual aos adultos. A redução do débito cardíaco pelos betabloqueadores pode potencialmente ser prejudicial às crianças, impedindo a taquicardia compensatória durante a HDA varicosa. Além disso, efeitos colaterais como broncoespasmo, hipoglicemia e hipotensão são frequentes, levando à descontinuidade da medicação. Dessa forma, os dados pediátricos disponíveis são inconclusivos e ainda muito limitados para apoiar o uso rotineiro dos betabloqueadores como profilaxia primária de HDA varicosa. A maioria dos serviços abandonou a prática, que ainda é o método de escolha na população adulta, já que está associado a melhores desfechos e prevenção não só de HDA mas de outras complicações da hipertensão portal.

Já a profilaxia primária endoscópica por meio da escleroterapia ou da LEVE é mais utilizada, principalmente na Europa e no Brasil. A LEVE tem sido o método de escolha de profilaxia primária para a maior parte dos centros que realizam o procedimento. É importante ressaltar que, na maioria dos estudos analisados, houve altas taxas de recidiva das varizes, uma vez que sua causa, a hipertensão portal, não é abordada. Para a erradicação das varizes, são necessários vários procedimentos endoscópicos, geralmente sob anestesia geral, envolvendo seus riscos e custos. Além disso, embora pouco frequentes, complicações como ulceração, estenose ou perfuração esofágica podem ocorrer após os procedimentos endoscópicos.

Os grupos de estudos norte-americanos, em geral, levam em conta a baixa mortalidade na população pediátrica e muitos não realizam a profilaxia primária por esse motivo. Além disso, um estudo já citado nesta revisão considerou

como baixa a incidência de HDA em pacientes com atresia biliar¹⁵. Entretanto, devemos considerar a diferença nos cenários avaliados: no caso dos países desenvolvidos e com maior acesso da população ao sistema de saúde, as cirurgias de portoenterostomia são realizadas precocemente, aumentando a chance de sucesso do procedimento, assim como os transplantes hepáticos, modificando o prognóstico desses pacientes. Embora a mortalidade dos episódios de HDA na população pediátrica realmente não possa ser considerada alta, a morbidade é considerável, envolvendo dias de internação, infecção, ascite, encefalopatia e necessidade de ventilação invasiva¹²⁻¹⁴.

Os países da Europa, por outro lado, têm a tendência de realizar a profilaxia primária endoscópica. O grupo com maior casuística é o francês do Hospital Bicêtre de Paris que demonstrou boa segurança, com raros efeitos adversos e altas taxas de erradicação das varizes^{37,44}. Os grupos brasileiros, em geral, também costumam realizar a profilaxia primária endoscópica^{27,31,40}. É importante sempre pesar o risco-benefício do procedimento, que não é isento de complicações, mas que pode melhorar consideravelmente a qualidade de vida desses pacientes.

Embora importante, a realização de ensaios clínicos randomizados e controlados não é de simples execução na população pediátrica — uma grande amostra de pacientes é necessária, considerando as perdas de seguimento por transplante hepático, óbitos e *shunts* cirúrgicos, o que só seria viável em um estudo multicêntrico. É importante que as futuras pesquisas abordem questões como a história natural, risco de sangramento varicoso, eficácia da profilaxia primária e melhora na sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Shneider BL. Portal Hypertension in Children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. Cambridge: Cambridge University Press; 2021: 74-93.
2. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M, Fleig W, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. J Hepatol. 1992;15(1-2):256-61.
3. de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 1996;25(3):390-4.
4. 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(5):846-52.
5. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2005;43(3):547.
6. 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(8):893-907.
7. Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, 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(5):426-37.

8. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*. 2016;63(4):1368-80.
9. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;77(1):271.
10. Galina P, Alexopoulou E, Mentessidou A, Mirilas P, Zellos A, Lykopoulou L, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography in detecting hepatic fibrosis in children with autoimmune hepatitis, biliary atresia and other chronic liver diseases. *Pediatr Radiol*. 2021;51(8):1358-68.
11. Quintero J, Juampérez J, Mercadal-Hally M, King ML, Ortega J, Molino JA, et al. Endoscopic variceal ligation as primary prophylaxis for upper GI bleeding in children. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(2):269-75.
12. Carneiro de Moura M, Chen S, Kamath BM, Ng VL, Ling SC. Acute Variceal Bleeding Causes Significant Morbidity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):371-6.
13. Molleston JP, Bennett WE Jr. Mortality, Risk Factors and Disparities Associated with Esophageal Variceal Bleeding in Children's Hospitals in the US. *J Pediatr*. 2021;(232):176-82.
14. Gama MCFLR, Fagundes EDT, Queiroz TCN, Rodrigues AT, Vieira LC, Ferreira AR. Predictive factors of morbidity associated with esophageal variceal bleeding in children with portal hypertension. *Arq Gastroenterol*. 2023;60(2):247-56.
15. Bass LM, Ye W, Hawthorne K, Leung DH, Murray KF, Molleston JP, et al. Risk of variceal hemorrhage and pretransplant mortality in children with biliary atresia. *Hepatology*. 2022;76(3):712-26.
16. 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 attitudes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):751-5.
17. Jeanniard-Malet O, Duché M, Fabre A. Survey on Clinical Practice of Primary Prophylaxis in Portal Hypertension in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):524-7.
18. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep*. 2019;20(2):100063.
19. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
20. Villanueva C, Torres F, Sarin SK, Shah HA, Tripathi D, Brujats A, et al. Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77(4):1014-25.
21. Cifuentes LI, Gattini D, Torres-Robles R, Gana JC. Beta-blockers versus placebo or no intervention for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;26(1):CD011973.
22. Samanta T, Purkait R, Sarkar M, Misra A, Ganguly S. Effectiveness of beta blockers in primary prophylaxis of variceal bleeding in children with portal hypertension. *Trop Gastroenterol*. 2011;32(4):299-303.
23. Ozsoylu S, Koçak N, Yüce A. Propranolol therapy for portal hypertension in children. *J Pediatr*. 1985;106(2):317-21.
24. Shashidhar H, Langhans N, Grand RJ. Propranolol in prevention of portal hypertensive hemorrhage in children: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29(1):12-7.
25. Erkan T, Cullu F, Kutlu T, Emir H, Yeşildağ E, Sarımurat N, et al. Management of portal hypertension in children: a retrospective study with long-term follow-up. *Acta Gastroenterol Belg*. 2003;66(3):213-7.
26. Pimenta JR, Ferreira AR, Bittencourt PF, Resende CB, Fagundes ED, Silva IM. Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(4):257-61.
27. Gonçalves ME, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic sclerotherapy in children with esophageal varices: long-term results of a controlled prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2000;35(3):401-5.
28. Mckiernan PJ, Preece MA, Daly A, McDonald A, Gissen P. A multicentre randomised controlled pilot trial of variceal band ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in childhood portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol*. 2011;52(1):189-90.
29. Cifuentes LI, Gattini D, Torres-Robles R, Gana JC. Band ligation versus sham or no intervention for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children and adolescents with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;26(1):CD011561.
30. Howard ER, Stringer MD, Mowat AP. Assessment of injection sclerotherapy in the management of 152 children with oesophageal varices. *Br J Surg*. 1988;75(5):404-8.
31. Maksoud JG, Gonçalves ME, Porta G, Miura I, Velhote MC. The endoscopic and surgical management of portal hypertension in children: analysis of 123 cases. *J Pediatr Surg*. 1991;26(2):178-81.
32. Sasaki T, Hasegawa T, Nakajima K, Tanano H, Wasa M, Fukui Y, et al. Endoscopic variceal ligation in the management of gastroesophageal varices in postoperative biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1998;33(11):1628-32.
33. Celińska-Cedro D, Teisseyre M, Woynarowski M, Socha P, Socha J, Ryzko J. Endoscopic ligation of esophageal varices for prophylaxis of first bleeding in children and adolescents with portal hypertension: preliminary results of a prospective study. *J Pediatr Surg*. 2003;38(7):1008-11.
34. Duché M, Habès D, Roulleau P, Haas V, Jacquemin E, Bernard O. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of large esophagogastric varices in infants with biliary atresia. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(4):732-7.
45. Lampela H, Kosola S, Koivusalo A, Launonen J, Jalanko H, Rintala R, et al. Endoscopic surveillance and primary prophylaxis sclerotherapy of esophageal varices in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(5):574-9.
36. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Baujard C, Chevret L, Frank-Soltysiak M, et al. Experience with endoscopic management of high-risk gastroesophageal varices, with and without bleeding, in children with biliary atresia. *Gastroenterology*. 2013;145(4):801-7.
37. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol*. 2017;66(2):320-7.
38. Galand J, Ley D, Coopman S, Michaud L, Guimber D, Turck D, et al. Primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children by ligation is safe and as efficient as secondary prophylaxis. *J Hepatol*. 2018;68(3):600-1.
39. Prasad D, Sen Sarma M, Yachha SK, Srivastava A, Poddar U. Pediatric non-cirrhotic portal fibrosis: role of endoscopic management in determining long-term outcome. *Hepatol Int*. 2020;14(2):281-7.
40. Oliveira APP, Ferreira AR, Fagundes EDT, Queiroz TCN, Carvalho SD, Franco Neto JA, et al. Endoscopic prophylaxis and factors associated with bleeding in children with extrahepatic portal vein obstruction. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(6):755-62.
41. Lee WS, Song ZL, Em JM, Chew KS, Ng RT. Role of primary prophylaxis in preventing variceal bleeding in children with gastroesophageal varices. *Pediatr Neonatol*. 2021;62(3):249-57.
42. Chen MC, Yeh PJ, Chao HC, Chen CC, Lai MW. Primary endoscopic variceal ligation reduced acute variceal bleeding events but not long-term mortality in pediatric-onset portal hypertension. *J Formos Med Assoc*. 2022;121(8):1515-22.
43. Slowik V, Bernardes A, Wasserkrug H, Fischer RT, Daniel JF, Grammatikopoulos T. Use and safety of prophylactic endoscopy from a single center serving urban and rural children with portal hypertension. *Sci Rep*. 2022;12(1):25.
44. Ackermann O, Darmellah-Remil A, Bernard O, Boytchev I, Staiti G, Gonzalès E, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Primary Prophylaxis of Bleeding in Children With High-Risk Gastroesophageal Varices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(4):491-6.