

Non-invasive predictors of esophageal varices in children and adolescents with chronic liver disease or extrahepatic portal venous obstruction

Preditores não invasivos de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com hepatopatia crônica ou obstrução extra-hepática da veia porta

Roberta V. Alcantara¹, Roberto M. Yamada², Adriana M. A. De Tommaso¹,
Maria Angela Bellomo-Brandão¹, Gabriel Hessel³

Resumo

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

Pacientes e métodos: Estudo transversal que incluiu 53 crianças e adolescentes com hepatopatia crônica ou obstrução extra-hepática da veia porta, sem antecedente de hemorragia digestiva ou tratamento de varizes esofágicas, com até 20 anos de idade. Dois grupos foram formados: grupo I (35 pacientes com hepatopatia crônica) e grupo II (18 com obstrução extra-hepática da veia porta). Foram realizados hemograma, razão normalizada internacional, albumina, bilirrubina total, ultrassonografia de abdome e endoscopia digestiva alta. O índice esplênico foi determinado dividindo a dimensão esplênica pelo valor do limite superior da normalidade. As variáveis foram comparadas quanto à presença ou não de varizes esofágicas através de análise univariada (testes qui-quadrado, exato de Fischer e de Wilcoxon) e multivariada (regressão logística). A acurácia foi determinada a partir da área sob a curva ROC.

Resultados: As varizes esofágicas foram observadas em 48,5% dos pacientes do grupo I e em 83,3% do grupo II. Plaquetopenia ($p = 0,0015$), esplenomegalia ($p = 0,0003$) e a razão plaquetas/índice esplênico ($p = 0,0007$) se mostraram indicadores preditivos de varizes esofágicas entre os pacientes do grupo I. Após análise multivariada, a plaquetopenia (*odds ratio* = 21,7) se manteve como um indicador independente da presença de varizes esofágicas entre os pacientes com hepatopatia crônica.

Conclusão: O número de plaquetas, o índice esplênico e a razão plaquetas/índice esplênico se mostraram preditivos de varizes esofágicas em crianças e adolescentes com hepatopatia crônica. Não foram encontrados preditores de varizes esofágicas entre os pacientes com obstrução extra-hepática da veia porta.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(4):341-6: Varizes esofágicas, obstrução extra-hepática da veia porta, cirrose, hipertensão portal, criança, adolescente.

Abstract

Objective: To identify non-invasive predictors of esophageal varices in children and adolescents with chronic liver disease or extrahepatic portal venous obstruction (EHPVO).

Methods: 53 patients younger than 20 years with chronic liver disease or EHPVO and no history of bleeding or prophylactic treatment of esophageal varices (EV) were assessed. They were divided into 2 groups: group I (35 with chronic liver disease) and group II (18 with EHPVO). Their blood count, international normalized ratio (INR), albumin, bilirubin, abdominal ultrasonography and upper endoscopy results were taken. A splenic index was determined by dividing the patients' spleen dimension by its uppermost limit according to their age. The variables were compared to EV presence or not. Univariate (chi-square test, Fischer's exact test and Wilcoxon exact test) and multivariate (logistic regression) analyses were performed. A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed and the area under the ROC curve was calculated.

Results: EV were observed in 48.5% of group I patients and in 83.3% of group II patients. Low platelet count ($p = 0.0015$), splenomegaly ($p = 0.0003$) and splenic index ($p = 0.0007$) were statistically significant predictors of EV among group I patients. The multivariate analysis showed low platelet count (*odds* = 21.7) as an independent predictor of EV in patients with chronic liver disease.

Conclusion: Platelet count, splenic index and platelet-splenic index ratio were predictors of EV in children and adolescents with chronic liver disease. There were no EV predictors among group II patients.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(4):341-6: Esophageal varices, extrahepatic portal venous obstruction, cirrhosis, portal hypertension, child, adolescent.

1. Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.
2. Doutor. Professor adjunto, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP.
3. Professor associado, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: 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(4):341-6.

Artigo submetido em 10.01.12, aceito em 25.04.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2205>

Introdução

Levando-se em consideração a alta prevalência de varizes esofágicas (VE) em adultos cirróticos e a alta morbimortalidade relacionada à hemorragia digestiva alta, é consenso a realização de endoscopia digestiva alta (EDA) ao diagnóstico e a cada 1-2 anos, dependendo da gravidade da doença hepática^{1,2}.

Entretanto, o *screening* endoscópico em crianças e adolescentes com diagnóstico de cirrose implica em até 50% de endoscopias normais^{3,4}. Além de os pacientes serem submetidos desnecessariamente a um procedimento invasivo, há ainda a necessidade de anestesia geral para a realização do procedimento na maior parte das crianças. Leve-se em consideração também a superlotação dos serviços médicos e o alto custo para o sistema de saúde.

Restringir a realização da EDA a aqueles pacientes que apresentem indicadores laboratoriais ou ultrassonográficos capazes de prever a presença de varizes resultaria em melhor relação risco/benefício do estudo endoscópico.

Nos últimos anos, vários estudos têm tentado resolver essa questão ao correlacionar a presença de VE e diversos parâmetros clínicos, laboratoriais e/ou ultrassonográficos³⁻¹⁴. Entre estes, há apenas dois estudos na faixa etária pediátrica^{3,4}.

Fagundes et al.³ observaram que esplenomegalia, observada ao exame físico, e hipoalbuminemia foram indicadores de VE entre os 85 hepatopatas crônicos. Já Gana et al.⁴ avaliaram a dimensão do baço por ultrassonografia (US) e também concluíram ser a esplenomegalia um indicador de VE entre as crianças e adolescentes estudados. Além disso, criaram um indicador que incluiu o número de plaquetas, a dimensão esplênica e a dosagem sérica de albumina.

No presente estudo, o principal objetivo foi identificar preditores não invasivos de VE em crianças e adolescentes com hepatopatia crônica ou obstrução extra-hepática da veia porta (OEHPV).

Pacientes e métodos

O presente estudo transversal incluiu pacientes acompanhados nos ambulatórios de Hepatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), um hospital universitário terciário, entre janeiro de 2007 e setembro de 2011. Foi realizado obedecendo aos princípios da Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp sob parecer nº 141/2007. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos responsáveis pelos pacientes.

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

Foram incluídos no estudo 53 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Destes, 31 eram do gênero feminino.

Os pacientes foram divididos em dois grupos. No grupo I, foram incluídos 35 pacientes com hepatopatia crônica, e no grupo II, 18 pacientes com OEHPV. O escore de Child-Pugh¹⁵ foi calculado para os pacientes do grupo I.

Os exames laboratoriais (hemograma completo, coagulograma, albumina sérica e bilirrubina total) foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Unicamp e coletados até 3 meses da realização da EDA.

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

Do hemograma, foram avaliados: hemoglobina, número total de leucócitos e número de plaquetas. Foram adotados os valores de referência para hemoglobina e leucócitos conforme a faixa etária¹⁶. Foi considerada plaquetopenia quando havia menos que 150.000 plaquetas/mm³. A razão normalizada internacional (RNI) < 1,25 foi considerada normal. Hipoalbuminemia foi definida como albumina sérica < 3,5 g/dL.

Todos os pacientes foram submetidos à US de abdome no Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo da Unicamp (Gastrocentro), utilizando-se um aparelho Toshiba Power Vision 6000 e transdutor linear convexo de 3,75 MHz. Os exames foram realizados por dois médicos experientes que não tinham informações sobre o resultado da EDA realizada pelo paciente. A avaliação incluiu a dimensão longitudinal do baço, que foi expressa em milímetros. Com o intuito de uniformizar os dados, dividiu-se a dimensão longitudinal do baço de cada paciente pela dimensão máxima conforme o valor de referência para a faixa etária¹⁷, de tal forma que foi determinado o número de vezes que o baço estava aumentado. O valor obtido foi chamado de índice esplênico (IE), e IE > 1,0 foi definido como esplenomegalia.

Levando-se em consideração que vários podem ser os motivos que expliquem plaquetopenia em pacientes com doença hepática, optou-se pela determinação de uma razão plaquetas/baço dividindo-se o número de plaquetas pelo IE. O resultado obtido foi, então, dividido por 1.000 para facilitar a visualização dos dados. Além disso, foi realizada comparação do número de plaquetas entre os pacientes em uso de azatioprina (pacientes com hepatite autoimune) e os demais pacientes do grupo I.

EDA foi realizada em todos os pacientes por dois endoscopistas pediátricos experientes que não tinham informações sobre os resultados da US de abdome. A presença de VE, varizes gástricas (VG) e gastropatia da hipertensão portal (GHP) foi avaliada, assim como as características das mesmas¹⁸⁻²⁰. Os exames foram realizados no centro cirúrgico do Hospital de Clínicas da Unicamp e no Gastrocentro, sob sedação ou anestesia geral, com os endoscópios Pentax FG27x e Fuginon EG590WR.

Uma comparação entre as variáveis escolhidas e a presença ou não de VE, VG e GHP foi realizada. A análise univariada incluiu os testes exato de Fisher ou qui-quadrado para as variáveis categóricas e o teste de Wilcoxon para as variáveis contínuas²¹. A regressão logística multivariada, utilizando o método de seleção *stepwise*, foi realizada par-

tindo das variáveis com $p < 0,1$ na análise univariada²¹. A acurácia foi determinada a partir da área sob a curva ROC empregando o programa SPSS 17.0. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) das variáveis indicativas da presença de VE foram determinados²².

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

Resultados

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

No grupo I, foram incluídos 19 pacientes com hepatite autoimune, 10 com atresia biliar, três com colangite, um com fibrose cística, um com histiocitose e um com cirrose idiopática.

Entre os pacientes do grupo I, 82,4% foram classificados como Child-Pugh A; 14,7%, como Child-Pugh B; e 2,9%, como Child-Pugh C.

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

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

Não foram observadas VE em 18 pacientes do grupo I e em três do grupo II.

Foi realizada análise univariada das variáveis categóricas (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, RNI > 1,25 e esplenomegalia) quanto à presença ou não de VE. A plaquetopenia foi a única variável que apresentou diferença estatística significativa entre os pacientes do grupo I quanto à presença ou não de VE ($p = 0,0015$). Não houve diferença quando as mesmas variáveis foram avaliadas no grupo II.

Quando comparadas as variáveis contínuas à presença de VE, observou-se diferença significativa quanto ao número de plaquetas, esplenomegalia e razão plaquetas/IE no grupo I (Tabela 1). Não houve diferença quando as mesmas variáveis foram avaliadas no grupo II.

Após regressão logística, a variável número de plaquetas foi identificada como indicadora de VE entre os pacientes do grupo I (*cut-off* < 119.000; *odds ratio* = 21,7; IC95% 3,7-126,9; $p = 0,0006$). Sensibilidade, especificidade, VPP e VPN das variáveis analisadas podem ser observados na Tabela 2.

As mesmas variáveis, categóricas e contínuas, foram avaliadas na comparação entre os pacientes que apresentavam ou não VG, e foi observada diferença estatística entre as seguintes variáveis para os pacientes do grupo I: número de plaquetas, IE e razão plaquetas/IE (Tabela 3). Entre os pacientes do grupo II, a presença de plaquetopenia foi estatisticamente significativa entre os que apresentavam VE ($p = 0,0216$).

Quando comparadas à presença ou não de GHP, as variáveis categóricas plaquetopenia ($p = 0,0286$) e RNI > 1,25 ($p = 0,0233$) se mostraram significativas. As variáveis contínuas (número de plaquetas, RNI e razão plaquetas/IE) foram indicadoras de GHP entre os pacientes do grupo I (Tabela 4). A análise univariada dessas variáveis quanto à presença de GHP não mostrou diferença estatística entre os pacientes do grupo II.

Discussão

O sangramento de VE é uma complicação temida entre os pacientes com hipertensão portal, principalmente entre os cirróticos, devido à alta morbimortalidade. Recomenda-se, portanto, a realização da EDA ao diagnóstico e de profilaxia primária em pacientes selecionados²³.

Por outro lado, as VE não estão presentes em 30 a 50% das crianças com cirrose^{3,4,24}, o que implica em realização desnecessária de um exame invasivo e caro em muitos pacientes. No presente estudo, não foram observadas VE em

Tabela 1 - Análise univariada dos seguintes fatores preditivos da presença de varizes de esôfago em pacientes com hepatopatia crônica: razão normalizada internacional, plaquetas, índice esplênico e razão plaquetas/índice esplênico

Fator preditivo	Varizes esofágicas presentes* (n = 17)	Varizes esofágicas ausentes* (n = 18)	p
RNI	1,17 (1,02-1,92)	1,22 (1,02-1,98)	0,3166
Plaquetas	92.000 (33.000-275.000)	180.000 (59.000-391.000)	0,0011
IE	1,4 (1-1,62)	1,1 (1-1,49)	0,0003
Razão plaquetas/IE	62,3 (23,5-275)	157,8 (39,5-391)	0,0007

IE = índice esplênico; n = número de pacientes; RNI = razão normalizada internacional.
 * Os valores são expressos em mediana (mínimo-máximo).
 Foi utilizado teste de Wilcoxon.

51,4% dos pacientes com hepatopatia crônica. Vale ressaltar que a maioria destes foi classificada como Child-Pugh A.

Fatores preditivos da presença de VE em adultos cirróticos têm sido estudados com o objetivo de restringir a realização da EDA apenas aos pacientes com risco de apresentar VE⁵⁻¹⁴.

Na presente casuística, observou-se que a avaliação da presença de plaquetopenia e do número de plaquetas foi indicativa de VE entre os pacientes com hepatopatia crônica. Esse resultado reflete indiretamente a presença de hipertensão portal através do hiperesplenismo encontrado

Tabela 2 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia dos fatores preditivos (plaquetas, índice esplênico e razão plaquetas/índice esplênico) da presença de varizes esofágicas entre os pacientes do grupo I (n = 35)

Fator preditivo	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Plaquetas (IC95%)	< 119.000	76,4% (74-78,9)	88,2% (86,3-90)	86,6% (84,7-88,6)	78,9% (76,6-81,3)	83% (68,7-97,4)
IE ≥ 1,18 (IC95%)	88,2%	72,2% (86,4-90)	75% (69,7-74,7)	86,6% (72,5-77,7)	85,9% (84,7-88,5)	(73-98,9)
Razão plaquetas/IE (IC95%)	< 88	88,2% (86,3-90)	70,5% (67,9-73,2)	75% (72,5-77,5)	85,7% (83,7-87,7)	84,1% (70,1-98,1)

IC95% = intervalo de confiança de 95%; IE = índice esplênico; VPN = valor preditivo negativo; VPP = valor preditivo positivo.

Tabela 3 - Análise univariada dos seguintes fatores preditivos da presença de varizes gástricas em pacientes do grupo I: razão normalizada internacional, plaquetas, índice esplênico e razão plaquetas/índice esplênico

Fator preditivo	Varizes gástricas presentes* (n = 7)	Varizes gástricas ausentes* (n = 28)	p
RNI	1,22 (1,08-1,92)	1,20 (1,02-1,98)	0,5685
Plaquetas	92.000 (50.000-145.000)	144.000 (33.000-391.000)	0,0369
IE	1,54 (1,21-1,62)	1,15 (1-1,52)	0,0041
Razão plaquetas/IE	59,3 (31,2-109)	125 (23,5-391)	0,0192

IE = índice esplênico; n = número de pacientes; RNI = razão normalizada internacional.

* Os valores são expressos em mediana (mínimo-máximo).

Foi utilizado teste de Wilcoxon.

Tabela 4 - Análise univariada dos seguintes fatores preditivos da presença de gastropatia da hipertensão portal em pacientes do grupo I: razão normalizada internacional, plaquetas, índice esplênico e razão plaquetas/índice esplênico

Fator preditivo	GHP presente* (n = 8)	GHP ausente* (n = 27)	p
RNI	1,53 (1,08-1,98)	1,20 (1,02-1,45)	0,0278
Plaquetas	102.000 (50.000-145.000)	144.000 (33.000-391.000)	0,0332
IE	1,35 (1,15-1,60)	1,15 (1-1,62)	0,0491
Razão Plaquetas/IE	75,5 (31,2-109)	125,2 (23,5-391)	0,0369

GHP = gastropatia da hipertensão portal; IE = índice esplênico; n = número de pacientes; RNI = razão normalizada internacional.

* Os valores são expressos em mediana (mínimo-máximo).

Foi utilizado teste de Wilcoxon.

em grande parte dos pacientes com esplenomegalia. Além disso, essa variável se manteve mesmo após a análise multivariada: observou-se que pacientes do grupo I com menos de 119.000 plaquetas tinham mais chance de apresentar VE, com alta especificidade (88,2%), VPP (86,6%), VPN (78,9%) e acurácia (83%).

Estudos realizados em crianças^{3,4} e adultos^{5-11,13,14} obtiveram resultado semelhante. Fagundes et al.³ estudaram 85 crianças e adolescentes com hepatopatia crônica e observaram que pacientes com menos de 120.000 plaquetas tiveram maior chance de apresentar VE. Da mesma forma, Gana et al.⁴ também observaram menor número de plaquetas entre os pacientes que apresentavam VE.

Apesar de haver relato na literatura de que aproximadamente 2% dos pacientes em uso de azatioprina apresentaram plaquetopenia²⁵, foi realizada uma comparação entre o número de plaquetas dos pacientes em uso do medicamento e dos demais pacientes com hepatopatia crônica e não foi encontrada diferença estatística. Por essa razão, a avaliação dessa variável foi mantida para os pacientes com hepatite autoimune.

A presença de esplenomegalia foi significativa entre os pacientes com hepatopatia crônica que apresentavam VE ($p = 0,0003$), o que também foi encontrado por outros autores^{3,4,6,11,13,14}. Na presente casuística, $IE \geq 1,18$ mostrou boa acurácia (85,9%) e VPN de 86,6%. É possível que a dimensão esplênica possa discriminar os pacientes quanto à necessidade de realização de EDA, pois entre os 15 pacientes com $IE \leq 1,18$, apenas dois apresentaram VE, em ambos de pequeno calibre, sem sinal da cor vermelha (baixo risco de sangramento, sem necessidade de profilaxia primária).

Ao avaliar a razão plaquetas/IE, foram associadas duas variáveis importantes na tentativa de diminuir a interferência de outros mecanismos causadores de plaquetopenia e aumento do baço, e após a análise univariada, a variável se mostrou preditiva da presença de VE no grupo I.

Avaliação semelhante foi feita por Giannini et al.¹², em adultos, e validada recentemente²⁶. Os autores propõem que a razão entre o número de plaquetas e o diâmetro do baço (em milímetros) seja calculada e que valores menores que 909 sejam indicativos de EDA nesses pacientes. O *cut-off* utilizado mostrou sensibilidade de 91,5%, especificidade de 67%, VPP de 76,6% e VPN de 87%.

Gana et al.⁴ também incluíram a razão plaquetas/baço entre as variáveis estudadas em 108 crianças (98 hepatopatas e 10 com OEHPV); dividiram o número de plaquetas pelo respectivo escore z do baço e obtiveram sensibilidade de 83%, especificidade de 53% e VPP e VPN de 79 e 58%, respectivamente.

A comparação da razão plaquetas/baço entre este e os demais estudos não é possível por terem sido usadas metodologias diferentes. Em adultos¹², é possível dividir o número de plaquetas pela dimensão do baço, o que não pode ser realizado em crianças, visto haver diferentes valores de referência para cada faixa etária. Da mesma forma, não é possível a comparação com os resultados de Gana et al.⁴, por não terem sido utilizados os valores de referência da di-

mensão esplênica de maneira semelhante. A medida utilizada no presente estudo é facilmente reproduzível.

A presença de VE foi observada em 83,3% dos pacientes com OEHPV da presente casuística. Em outros estudos, VE foram observadas em 85 a 100% desses pacientes^{3,4,27,28}. Esses resultados sugerem que essas crianças são encaminhadas tardiamente a serviços médicos de referência.

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

É possível que o número de pacientes do grupo II tenha sido insuficiente para uma melhor avaliação das variáveis, principalmente porque a maioria dos pacientes apresentava VE. Além disso, a apresentação mais frequente da OEHPV é a hemorragia digestiva alta^{29,30}, o que dificultou o aumento da casuística.

Em conclusão, a presença de plaquetopenia, esplenomegalia e menor razão plaquetas/IE foi indicadora de VE entre os pacientes com hepatopatia crônica e pode auxiliar na indicação de EDA em crianças e adolescentes hepatopatas, mas não entre os pacientes com OEHPV.

Referências

1. 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;43:167-76.
2. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA; [Panel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding, Brazilian Society of Hepatology. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology.](#) Arq Gastroenterol. 2010;47:202-16.
3. 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.
4. Gana JC, Turner D, Mieli-Vergani G, Davenport M, Miloh T, Avitzur Y, et al. [A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children.](#) Gastroenterology. 2011;141:2009-16.
5. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen HR, Benner K. [Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease.](#) Am J Gastroenterol. 1999;94:3292-6.
6. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox CM, et al. [Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis.](#) Am J Gastroenterol. 1999;94:3285-91.
7. Ng FH, Wong SY, Loo CK, Lam KM, Lai CW, Cheng CS. [Prediction of oesophagogastric varices in patients with liver cirrhosis.](#) J Gastroenterol Hepatol. 1999;14:785-90.
8. Pilette C, Oberti F, Aubé C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, et al. [Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases.](#) J Hepatol. 1999;31:867-73.
9. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. [Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection?](#) Hepatology. 2001;33:333-8.
10. Zaman A, Becker T, Lapidus J, Benner K. [Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage.](#) Arch Intern Med. 2001;161:2564-70.

11. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. [Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis](#). *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:81-5.
12. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. [Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis](#). *Gut*. 2003;52:1200-5.
13. Sharma SK, Aggarwal R. [Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters](#). *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1909-15.
14. Cherian JV, Deepak N, Ponnusamy RP, Somasundaram A, Jayanthi V. [Non-invasive predictors of esophageal varices](#). *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17:64-8.
15. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. [Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices](#). *Br J Surg*. 1973;60:646-9.
16. Nathan DG, Oski FA. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003.
17. Konuş OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbaş G, Celik H, Işık S. [Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography](#). *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:1693-8.
18. Idezuki Y. [General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices \(1991\)](#). *Japanese Society for Portal Hypertension*. *World J Surg*. 1995;19:420-3.
19. Sarin SK, Mishra SR. [Endoscopic therapy for gastric varices](#). *Clin Liver Dis*. 2010;14:263-79.
20. Cubillas R, Rockey DC. [Portal hypertensive gastropathy: a review](#). *Liver Int*. 2010;30:1094-102.
21. Conover WJ. *Practical nonparametric statistics*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1999.
22. Agresti A. *Categorical data analysis*. 2nd ed. New York: Wiley-Interscience; 2002.
23. de Franchis R; Baveno V Faculty. [Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension](#). *J Hepatol*. 2010;53:762-8.
24. 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.
25. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. [Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience](#). *Gut*. 1993;34:1081-5.
26. 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.
27. Alvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. [Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk](#). *J Pediatr*. 1983;103:696-702.
28. Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. [Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience](#). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:630-4.
29. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. [Portal vein thrombosis: a review](#). *Am J Med*. 1992;92:173-82.
30. Gürakan F, Eren M, Koçak N, Yüce A, Ozen H, Temizel IN, et al. [Extrahepatic portal vein thrombosis in children: etiology and long-term follow-up](#). *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:368-72.

Correspondência:

Roberta Vacari de Alcantara
Departamento de Pediatria,
Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP
Rua Tessália Vieira de Camargo, n. 126, Barão Geraldo
CEP 13083-887 - Campinas, SP
Tel.: (19) 3521.7193
E-mail: rva@terra.com.br