

PERFIL DE COAGULAÇÃO E ALTERAÇÕES HEMATIMÉTRICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM OBSTRUÇÃO DA VEIA PORTA EXTRA-HEPÁTICA

Palavras-Chave: Obstrução de veia porta extra-hepática; crianças; coagulação; alterações hematimétricas

Autores:

Gabriela Barbosa Unger, FCM/Unicamp

Prof. Dr. Gabriel Hessel, Departamento de Pediatria da FCM/Unicamp

INTRODUÇÃO:

Anatomicamente, a veia porta é curta e calibrosa, sendo formada pela confluência entre as veias esplênica e mesentérica superior. Em aproximadamente um terço da população, a veia porta também passa a ser formada pela veia mesentérica inferior além das outras duas citadas. A veia esplênica apresenta diversas tributárias como as veias pancreáticas, mas principalmente ela é responsável pela drenagem venosa do baço. Existem anastomoses porto sistêmicas, as quais estabelecem comunicação entre o sistema venoso portal e o venoso sistêmico. Elas estão presentes na parte inferior do esôfago, no canal anal, na região periumbilical e nas faces posteriores de vísceras retroperitoneais, ou no fígado. Tais anastomoses garantem uma circulação colateral quando há obstrução da veia porta, por exemplo. A questão é que o excesso de volume nas anastomoses porto sistêmicas pode causar dilatações anormais das veias (varizes), as quais podem se romper e gerar hemorragias (Moore et al., 2014).

Em 2005, foi publicado o consenso sobre obstrução de veia porta extra-hepática pela Asian Pacific Association for the Study of the Liver, em que se estabeleceu que o uso do termo trombose da veia

porta (TVP) é inadequado para caracterizar a patologia, porque não exclui a trombose da veia porta intra-hepática causada por cirrose hepática ou disseminação de carcinoma hepatocelular, além de não incluir o desenvolvimento do cavernoma portal e da hipertensão portal. Por isso, o termo obstrução da veia porta extra-hepática (OVPEH) é mais adequado, uma vez que consiste em um distúrbio vascular caracterizado por obstrução da veia porta extra-hepática podendo ou não ter o envolvimento das veias porta intra-hepáticas, da veia esplênica ou da veia mesentérica superior. Desse modo, a obstrução apenas da veia esplênica ou da veia mesentérica superior não representa a OVPEH. Além disso, a obstrução da veia porta relacionada com quadros de doença hepática crônica ou neoplasia também não entram na classificação de OVPEH (Sarin et al., 2006).

Em cerca de 50% dos pacientes não é identificada a causa para a obstrução da veia porta extra-hepática. Quando é possível identificar a etiologia, podemos dividir em 3 categorias: 1) condições que levam à lesão direta da veia porta gerando obstrução, como onfalite, cateterismo da veia umbilical, peritonite neonatal, trauma abdominal ou operatório na veia, cistos e tumores; 2) anomalias

raras do desenvolvimento, como estenose da veia porta, atresia da veia porta e agenesia; 3) fatores indiretamente relacionados à trombose da veia porta, como sepse sistêmica neonatal de origem extra-abdominal, desidratação, múltiplas transfusões, estados de hipercogulabilidade e distúrbios mieloproliferativos (Sarin et al., 2002).

A fisiopatologia da OVPEH é baseada na formação de um trombo que provoca oclusão da veia porta extra-hepática associada a uma pressão final hepática normal e uma alta pressão no leito esplâncico. Em decorrência dessa obstrução, há um aumento da pressão portal, o que resulta no desenvolvimento de vasos colaterais ao redor da veia porta, os quais são observados em angiografia como transformação cavernomatosa (Warren et al., 1980). Esse mecanismo de formação de colaterais tem por objetivo manter a perfusão portal viável mesmo com a veia porta obstruída. O cavernoma normalmente se localiza no hilo hepático podendo se estender tanto intra como extra-hepático. Em geral, a OVPEH se apresenta de modo assintomático e o tempo entre a formação do trombo e o desenvolvimento da circulação colateral se dá em cerca de 3 semanas (De Gaetano et al., 1995).

A OVPEH em crianças é mais associada a quadros de evolução crônica e se caracteriza principalmente pela manifestação de sangramento decorrente do rompimento de varizes esofágicas. Esse sangramento usualmente se apresenta subitamente como hematêmese maciça (Sarin et al., 2006). Após a hemorragia digestiva alta, a segunda manifestação clínica mais frequente é a esplenomegalia, a qual em 40 a 80% dos pacientes com hiperesplenismo leve está associado a um quadro de trombocitopenia e leucopenia. De um modo geral, o aumento de pressão portal pode levar às seguintes morbidades crônicas:

hemorragia varicosa, esplenomegalia, síndrome hepatopulmonar, síndrome hepatorenal e ascite.

O diagnóstico é baseado em exames de imagem como US Doppler, tomografia computadorizada e ressonância magnética. O US Doppler é um exame não invasivo e de escolha em casos suspeitos, uma vez que apresenta sensibilidade de 70-90% e especificidade de 99% no diagnóstico de OVPEH, com capacidade de detectar o cavernoma portal, sendo visível um emaranhado de vasos tortuosos (Zwiebel et al., 1995).

O tratamento varia conforme a apresentação clínica. No caso de obstrução recente, a anticoagulação é uma escolha viável. Porém, na maioria dos casos, trata-se de uma obstrução crônica, sendo que o tratamento passa a ser voltado para o sangramento das varizes esofágicas, para a esplenomegalia, ou para outros sintomas que podem estar presentes. O tratamento cirúrgico pode ser resumido nas cirurgias de *shunt* porto sistêmico, as quais são restritas às seguintes situações: falha no controle do sangramento digestivo alto, hiperesplenismo relevante e síndrome hepato pulmonar. Há algumas indicações relativas para a cirurgia que são: esplenomegalia sintomática, varizes de grosso calibre com alto risco de sangramento, colangiopatia do cavernoma portal sintomática e deficiência de ganho pômbero-estatural (Sarin et al., 2006).

A ênfase na maioria das publicações tem sido voltada para o controle da hemorragia digestiva alta e sobre as indicações do tratamento cirúrgico (Éboli et al., 2018; Giouleme et al., 2013; Kim et al., 2017). Poucos trabalhos há sobre as alterações de coagulação e índices hematimétricos. Um estudo conclui a ausência de distúrbios de coagulação na OVPEH

(Prasad et al., 1990), enquanto outros 3 estudos encontraram anormalidades no tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e função plaquetária (Sheth et al., 1996; Robson et al., 1993; Bajaj et al., 2001).

Esta pesquisa tem como objetivo estudar anormalidades da coagulação e de índices hematimétricos em pacientes pediátricos com obstrução da veia porta extra-hepática.

METODOLOGIA:

Este estudo caracteriza-se por ser retrospectivo e longitudinal. Os pacientes, objeto desse estudo, foram atendidos no ambulatório de hepatologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP, centro terciário de referência em doenças hepáticas na faixa etária pediátrica. Foi realizada a análise retrospectiva dos prontuários, referentes aos pacientes com diagnóstico de obstrução da veia porta extra-hepática, admitidos antes de 18 anos durante o período 1991 a 2023, contabilizando 93 pacientes. Critérios de Inclusão: Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de obstrução extra-hepática da veia porta admitidos durante o período de 1991 até 2023 na faixa etária pediátrica. Critérios de exclusão: Foram excluídos os pacientes que não possuírem os resultados de exames de coagulação e hematimetria na admissão e na última consulta. Os pacientes admitidos e que preencheram os critérios de inclusão foram divididos em 3 grupos: Grupo 1 (OVPEH sem cirurgia), Grupo 2 (OVPEH com cirurgia sem esplenectomia) e Grupo 3 (OVPEH com cirurgia e esplenectomia).

A coleta de dados foi realizada através da revisão de prontuários. A ficha de coleta de dados conteve as seguintes informações: Grupo a que pertence (G1, G2 ou G3), sexo, idade de admissão no

ambulatório da Unicamp, idade da última consulta no ambulatório (até dezembro de 2023), tempo de seguimento, necessidade de cirurgia, tipo de cirurgia, idade em que realizou a cirurgia, resultado dos exames de tempo de protrombina (RNI), tempo de tromboplastina parcial ativada (R), hemoglobina e plaquetas na admissão e na última consulta até dezembro de 2023; índice esplênico (valores obtidos por ultrassom da seguinte forma: dimensão longitudinal do baço em cm/dimensão longitudinal do baço normal para aquela faixa etária em cm) na admissão e na última consulta até dezembro de 2023.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram construídas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores absolutos (N) e percentuais (%). Para as variáveis contínuas foram obtidas medidas descritivas (média, desvio padrão e mediana). A relação entre as variáveis dos pacientes nos grupos G1, G2 e G3 foi verificada pelo teste de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas e teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis categóricas. O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Com base nos dados apresentados na Tabela 1, a média etária na admissão foi 5,48 anos, sendo 33 do sexo feminino, com tempo médio de seguimento de 10,42 anos. Na admissão, a frequência de RNI e R alargados foi de 52,32%, e 26,8%, respectivamente, de anemia de 67,7% e plaquetopenia de 70,45%.

Tabela 1: Dados demográficos, tempo de seguimento em anos e frequência de resultados alterados de hemoglobina, R, RNI e plaquetas dos grupos 1, 2 e 3

Variável	Grupo 1 (N =78)	Grupo 2 (N = 4)	Grupo 3 (N = 11)	Frequência total
Sexo	1)26(33,3%)	1)2(50%)	1)5(45,5%)	1)33(35,4%)
1) F / 2) M	2)52(66,7%)	2)2(50%)	2)6(54,5%)	2)60(64,5%)

Idade de admissão em anos	5,78±3,68	3,73±0,95	4,04±3,10	5,48
Tempo de seguimento em anos	9,87±4,99	11,6±3,54	13,89±6,96	10,42
Anemia Adm 1) S / 2) N	1)49(65,3%) 2)26(34,6%)	1)2(50%) 2)2(50%)	1)10(90,9%) 2)1(0,09%)	1)61(67,7%) 2)29(32,2%)
R Adm Alargado 1) S / 2) N	1)17(25%) 2)51(75%)	1)2(50%) 2)2(50%)	1)3(30%) 2)7(70%)	1)22(26,8%) 2)60(73,1%)
RNI Adm Alargado 1) S / 2) N	1)37(52,1%) 2)34(47,9%)	1)2(50%) 2)2(50%)	1)6(54,5%) 2)5(45,5%)	1)45(52,3%) 2)41(47,7%)
Plaquetopenia Adm 1) S / 2) N	1)52(71,2%) 2)21(28,8%)	1)3(75%) 2)1(25%)	1)7(63,6%) 2)4(36,4%)	1)62(70,4%) 2)26(29,5%)

Quando comparados os valores dos grupos 1 e 3 (Tabela 2), percebe-se que há diferença estatística significativa nos valores de R, RNI e plaquetas na última consulta. Para R (p 0,0026), observou-se em G1 média de 1,15 ± 0,20, e em G3 de 0,99 ± 0,09. Para RNI (p 0,0038), observou-se em G1 média de 1,35 ± 0,23, e em G3 de 1,14 ± 0,10. Para plaquetas (p < .0001), observou-se em G1 média de 89934.25 ± 66975.73, e em G3 de 306090.91 ± 73250.88. Com base nisso, é possível concluir que a ausência de baço refletiu em redução de R e RNI, além de elevação na contagem de plaquetas na última consulta.

Tabela 2: Comparação dos resultados na admissão e na última consulta das variáveis R, RNI e Plaquetas dos pacientes dos grupos 1, 2 e 3

Variável	Grupo 1 (N = 78)	Grupo 2 (N = 4)	Grupo 3 (N = 11)	Valor-p
R Admissão	1,16 ± 0,23	1,51 ± 0,59	1,19 ± 0,20	0,4094
R Último	1,15 ± 0,20	1,04 ± 0,02	0,99 ± 0,09	0,0026*
RNI Admissão	1,29 ± 0,24	1,24 ± 0,15	1,35 ± 0,24	0,6860
RNI Último	1,35 ± 0,23	1,33 ± 0,14	1,14 ± 0,10	0,0038*
Plaquetas Admissão	127554,79 ± 86165,20	98250,00 ± 61667,79	114636,36 ± 74489,29	0,8230
Plaquetas Último	89934,25 ± 66975,73	60500,00 ± 29456	306090,91 ± 73250,88	< .0001*

*Os valores de p se referem a comparação dos pacientes do grupo 1 com o grupo 3

Quando analisado G1 individualmente (Tabela 3), observou-se que há diferença estatística significativa no índice esplênico (p<0,0001) quando

se compara na admissão (1.38 ± 0.27) e na última consulta (1.57 ± 0.27) pelo teste de Wilcoxon. Com isso, nota-se que o aumento do baço é uma evolução natural da doença.

Tabela 3: Comparação entre Índice esplênico na Admissão e na Última consulta no Grupo 1, os valores são expressos em média e desvio-padrão

Variável (Grupo1)	Média (N=51)	Valor-p
Índice esplênico Admissão	1,38 ± 0,27	-
Índice esplênico Último	1,57 ± 0,27	-
Diferença entre Adm e Últ	0,18 ± 0,31	< 0,0001

Continuando na análise individual de G1 (Tabela 4), observou-se que a comparação entre plaquetas e a dimensão do baço na última consulta é inversamente proporcional com significância estatística. No cálculo de coeficientes de correlação linear de Spearman, observou-se que a relação entre índice esplênico e plaquetas na última consulta revelou um coeficiente de -0,53298, com valor de p < .0001.

Tabela 4: Análise da relação entre Índice esplênico e plaquetas na última consulta pelo coeficiente de correlação linear de Spearman no Grupo 1

Variáveis (Grupo 1)	Relação entre Índice esplênico Último e Plaquetas Último
Coefficiente	-0,53298
Valor-p	<.0001
N	65

CONCLUSÕES:

Com base nos resultados apresentados, é possível concluir que foi alto o percentual de anemia, plaquetopenia e alargamento de RNI na admissão. Pode-se afirmar também que a esplenectomia foi responsável pela elevação na contagem de plaquetas e redução do R e RNI. Portanto, a alteração de RNI e R na admissão não se deve ao consumo de fatores de coagulação na região do cavernoma, mas sim, provavelmente no baço. Contata-se ainda que o aumento da dimensão do baço é evolução natural da doença e que há correlação inversa entre a dimensão do baço e a contagem de plaquetas.

BIBLIOGRAFIA

- BAJAJ, J. S.; BHATTACHARJEE, J.; SARIN, S.-K. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 6, p. 641–646, jun. 2001. Doi: 10.1046/j.1440-1746.2001.02392.x.
- DE GAETANO, A. M. et al. Cavernous transformation of the portal vein: patterns of intrahepatic and splanchnic collateral circulation detected with Doppler sonography. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 165, n. 5, p. 1151–1155, 1 nov. 1995. Doi:10.2214/ajr.165.5.7572494.
- ÉBOLI, L. P. e C. B.; MATIAS, M. C. A. do N.; CORDEIRO, R. N.; ARAÚJO, G. M. C.; SOUZA, E. . A. A.; LIMA, D. L. Avaliação da média de ressangramento em pacientes pediátricos com trombose da veia porta que fizeram uso de profilaxia endoscópica e/ou medicamentosa. **Revista de Medicina**, [S. l.], v. 97, n. 4, p. 396-401, 2018. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v97i4p396-401
- GIOULEME O, THEOCHARIDOU E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 2013;57(4):419-25. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a1cd7f.
- KIM SK; LEE KA; SAUK S; KORENBLAT K. Comparison of ransjugular intrahepatic portosystemic shunt with covered stent and ballon-occluded retrograde transvenous obliteration in managing isolated gastric varices. **Korean J Radiol**. 2017;18(2):345-54. doi: 10.3348/kjr.2017.18.2.345.
- MOORE, K. L.; DALLEY, A. F; AGUR, A. M. R. Anatomia Orientada para a Prática Clínica. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- PRASAD, C. V. et al. Hemostatic alterations in non-cirrhotic portal fibrosis, extrahepatic portal venous obstruction and Budd-Chiari syndrome. **Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology**, v. 9, n. 1, p. 57–60, 1 jan. 1990.
- ROBSON, S. C. et al. Disordered hemostasis in extrahepatic portal hypertension. **Hepatology**, v. 18, n. 4, p. 853–857, out. 1993. Doi: 10.1002/hep.1840180416.
- SARIN, S. K.; AGARWAL, S. R. Extrahepatic Portal Vein Obstruction. **Seminars in Liver Disease**, v. 22, n. 1, p. 043–058, 2002. Doi:10.1055/s-2002-23206.
- SARIN, S. K. et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. **Liver International**, v. 26, n. 5, p. 512–519, jun. 2006. Doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01269.x.
- SHETH, S. G. et al. Coagulation abnormalities in non-cirrhotic portal fibrosis and extra hepatic portal vein obstruction. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 44, n. 11, p. 790–791, 1 nov. 1996.
- WARREN, W. D. et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis. Physiology before and after shunts. **Annals of Surgery**, v. 192, n. 3, p. 341–349, 1 set. 1980. Doi:10.1097/00000658-198009000-00009.
- ZWIEBEL, W. J. Sonographic diagnosis of hepatic vascular disorders. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, v. 16, n. 1, p. 34–48, fev. 1995. Doi: 10.1016/0887-2171(95)90013-6.