



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE (UFAC)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA
AMAZÔNIA OCIDENTAL

VANESSA DE MORAES CARDOSO

**“PREVALÊNCIA E FATORES PREDITIVOS DE VARIZES DE ESÔFAGO EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS
ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO ACRE”**

RIO BRANCO

2019

VANESSA DE MORAES CARDOSO

**“PREVALÊNCIA E FATORES PREDITIVOS DE VARIZES DE ESÔFAGO EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS
ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO ACRE”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Cirley Maria de O. Lobato

RIO BRANCO

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

- C268p Cardoso, Vanessa de Moraes, 1980-
" Prevalência e fatores preditivos de varizes de esôfago em pacientes portadores de hepatites virais crônicas atendidos no Hospital das Clínicas do Acre"/ Vanessa de Moraes Cardoso; orientadora: Dr^a. Cirley Maria de O. Lobato. – 2019.
88 f. : il. ; 30 cm.
- Mestrado (Dissertação) – Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental, Rio Branco, 2019.
Inclui referências bibliográficas, anexos e apêndices.
1. Varizes de esôfago. 2. Cirrose hepática. 3. Fatores preditivos. I. Lobato, Cirley Maria de O. (Orientador). II. Título.

CDD: 660

Bibliotecária: Nádya Batista Vieira CRB-11º/882.

VANESSA DE MORAES CARDOSO

**“PREVALÊNCIA E FATORES PREDITIVOS DE VARIZES DE ESÔFAGO EM
PACIENTES PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS ATENDIDOS NO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO ACRE”**

Dissertação apresentada para a obtenção do título de Mestre em Ciência da Saúde no
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental da
Universidade Federal do Acre - UFAC:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr (a) Cirley Maria de Oliveira Lobato (Presidente)
Universidade Federal do Acre - UFAC

Prof. Dr(a) Carolina Pontes Soares (Membro Externo)
Faculdade Barão do Rio Branco - UNINORTE

Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva (Membro Interno)
Universidade Federal do Acre – UFAC

Data da Defesa 10/07/2018

As sugestões da Comissão Examinadora e as Normas MECs para o formato da Dissertação foram contempladas.

Prof. Dr(a) Cirley Maria de Oliveira Lobato
Universidade Federal do Acre - UFAC

DEDICATÓRIA

Aos meus Pais

A Nilander pela paciência e incentivo

Ao pequeno Lorenzo por tornar minha vida mais leve e cheia de alegria

AGRADECIMENTOS

A minha família pelo incentivos incessantes durante a formação acadêmica e profissional

À minha orientadora Dra. Cirley Maria de Oliveira Lobato pelo incentivo, confiança e conhecimento científico repassado durante a execução desse trabalho. Exemplo de profissional e competência. Apoio fundamental para o alcance dessa etapa.

As acadêmicas de Medicina da Universidade Federal do Acre (UFAC) Carolina Vidal Calid, MonyKelly Carvalho e Thaíse Duarte pela disponibilidade e dedicação nas coletas de dados dos prontuários dos pacientes do SAE.

Aos funcionários do Setor de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas do Acre. Em especial, a Jéssica Souza, pela colaboração e auxílio durante a assinatura a entrevista dos pacientes.

A todos os funcionários do SAE pela paciência e disponibilidade na colaboração da pesquisa.

As amigas Kátia Fernanda e Jairiane Nascimento pelo incentivo e apoio sempre presente.

Á todos os pacientes que aceitaram a participar do estudo dando um pouco do seu tempo e intimidade.

A persistência é o caminho do êxito
(Charles Chaplin)

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 18 |
| 1.1 Aspectos Epidemiológicos e Clínicos das Hepatites Virais Crônicas | 18 |
| 1.2 Estágios clínicos da hepatite viral crônica e hipertensão portal | 21 |
| 1.3 Formação e Classificação das varizes de esôfago | 22 |
| 1.4 Incidência de varizes de esôfago e hemorragia digestiva alta | 23 |
| 1.5 Marcadores não-endoscópicos preditores de varizes de esôfago | 24 |
| 1.6 Relevância do Estudo | 27 |
| 2 OBJETIVOS | 28 |
| 2.1 Primário | 28 |
| 2.2 Secundários | 28 |
| 3 MATERIAIS E MÉTODOS | 29 |
| 3.1 Tipo de Estudo e População do Estudo | 29 |
| 3.2 Consentimento informado | 30 |
| 3.3 Critérios de Inclusão | 30 |
| 3.4 Critérios de Exclusão | 30 |
| 3.5 Coleta e Análise dos dados | 31 |
| 3.5.1 Diagnóstico de Cirrose Hepática | 31 |
| 3.5.2 Entrevista e Coleta de dados dos prontuários | 31 |
| 3.5.3 Diagnóstico e Classificação das Varizes Esofágicas | 32 |
| 3.5.4 Coleta de exames laboratoriais e complementares | 32 |
| 3.5.5 Análise de Exames de Imagem | 33 |
| 3.5.6 Análise de Elastografia Hepática | 33 |
| 3.5.7 Cálculo do APRI | 33 |
| 3.5.8 Cálculo do PTAP | 34 |
| 3.6 Análise Estatística | 34 |
| 4 RESULTADOS | 36 |
| 5 DISCUSSÃO | 45 |
| 6 CONCLUSÃO | 49 |
| 7 REFERÊNCIAS | 50 |
| 8 APÊNDICE | 58 |
| 8.1 Apêndice I - Ficha de entrevista Clínica | 58 |
| 8.2 Apêndice II- Ficha de Coleta de Dados do Prontuário | 59 |

| | | |
|-----|--|----|
| 9 | ANEXOS | 66 |
| 9.1 | Anexo I..... | 66 |
| | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)..... | 66 |
| 9.2 | Anexo II..... | 69 |
| | Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa..... | 69 |
| 10. | ARTIGO | 70 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------|--|
| ALT | Alanina aminotransferase |
| APRI | <i>AST- to- Platelet Ration Index</i> (Índice de relação aspartate aminotransferase sobre plaquetas) |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| BT | Bilirrubina Total |
| CH | Cirrose Hepática |
| CP | Child-Pugh |
| CNS | Cartão nacional do SUS |
| DP | Desvio Padrão |
| EDA | Endoscopia digestiva alta |
| FA | Fosfatase alcalina |
| FIB4 | <i>Fibrosis 4 Score</i> (Índice para cálculo de fibrose hepática) |
| GGT | Gamaglutamiltransferase |
| GPP | Gradiente de pressão portal |
| GPVH | Gradiente de pressão veno-hepática |
| HDA | Hemorragia digestiva alta |
| HCC | Hepatocarcinoma |
| HC | Hospital das Clínicas |
| HP | Hipertensão portal |
| INR | Razão normalizada internacional |
| MS | Ministério da Saúde |
| OMS | Organização mundial de saúde |
| PTAP | Produto entre os valores de plaqueta e TAP |
| ROC | <i>Receiver operating Characteristics</i> |
| SADT | Serviço de atenção ao diagnóstico e terapêutica |

| | |
|------|--|
| TAP | Tempo de ativação de protrombina |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| USG | Ultrassonografia |
| VE | Varizes de esôfago |
| VGC | Varizes esofágicas de grosso calibre |
| VGE | Varizes gastroesofágicas |
| VGI | Varizes gástricas isoladas |
| VHB | Vírus da hepatite B |
| VHC | Vírus da hepatite C |
| VHD | Vírus da hepatite D |
| VPN | Valor preditivo negativo |
| VPP | Valor preditivo positivo |

LISTA DE TABELA

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Frequência das varizes de esôfago de acordo com o calibre encontrado, nos pacientes hepatopatas crônicos em estágio avançado que realizaram EDA no período de setembro a dezembro de 2017 no hospital das clínicas do Acre | 36 |
| Tabela 2. Perfil sócio demográfico e clínico dos pacientes hepatopatas crônicos em estágio avançado que realizaram EDA no período de setembro a dezembro de 2017 no hospital das clínicas do Acre | 38 |
| Tabela 3. Correlação de hemorragia digestiva alta entre os dois grupos estudados: Caso e Controle dos pacientes hepatopatas crônicos em estágio avançado que realizaram EDA no período de setembro a dezembro de 2017 no hospital das clínicas do Acre..... | 39 |
| Tabela 4. Análise entre grupos para cada possível preditor ordenada em ordem crescente do valor p. | 39 |
| Tabela 5. Análise da regressão logística multivariada dos exames laboratoriais que demonstram significância estatística no teste de Mann-Whitney | 40 |
| Tabela 6. Curva ROC ordenada de forma decrescente de acordo com a AUC de cada exame laboratorial | 41 |
| Tabela 7. Síntese e comparação dos melhores preditores de VE de qualquer calibre e VE de médio e grosso calibre nos pacientes cirróticos que realizaram EDA no período de setembro a dezembro de 2017 no hospital das clínicas do Acre | 42 |
| Tabela 8. Correlação entre os exames de imagem e a presença de varizes esofágicas entre os pacientes com CH que realizaram EDA no período de setembro a dezembro de 2017 no hospital das clínicas do Acre | 44 |
| Tabela 9. Contagem total de plaquetas como preditor de varizes esofágicas em cirróticos em outros estudos | 47 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Esquema sintetizando o recrutamento e divisão da amostra estudada em grupos: Grupo controle e Grupo Caso..... | 29 |
| Figura 2. Curvas ROC do produto PTAP, Plaquetas, TAP e Bilirrubina Total | 41 |
| Figura 3. Curva ROC do produto PTAP para o diagnóstico de VE de médio ou grosso calibre em cirróticos devido hepatites virais | 43 |

RESUMO

Introdução: As varizes de esôfago representam uma das complicações mais frequentes da hipertensão portal sendo detectadas através da endoscopia digestiva alta, no entanto, trata-se de um exame invasivo e de alto custo. Exames não invasivos capazes de indicar sinais de fibrose hepática e Hipertensão portal poderiam direcionar para a presença de varizes esofágicas.

Objetivo:. Avaliar a prevalência e preditores não-endoscópicos de varizes de esôfago em pacientes portadores de hepatites virais crônica, em estágio avançado, atendidos no Hospital das Clínicas (HC) do Acre. **Métodos:.** Estudo prospectivo observacional realizado no período de setembro a dezembro de 2017, onde 146 pacientes portadores de hepatites virais crônicas foram encaminhados ao serviço de endoscopia digestiva do HC do Acre para controle e /ou rastreio de VE. Foram selecionados 87 pacientes com diagnóstico de Cirrose hepática (CH). Divididos em dois grupos: Controle (n=25), cirróticos sem VE; e Caso (n=62), cirróticos com VE. Foram coletadas dos prontuário, informações dos resultados dos exames laboratoriais (com no máximo 3 meses após realização do exame), tais como contagem total de plaquetas (Plaq.) e o Tempo de Atividade da Protrombina (TAP). Foi calculado para todos os pacientes o produto entre os valores da Plaq. e o TAP (PTAP). O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar diferenças entre os grupos para os exames laboratoriais estudados, aqueles com $p < 0,05$ foram selecionados para análise de regressão logística multivariada a fim determinar os preditores de VE na amostra estudada. A curva ROC foi então confeccionada e os pontos de cortes escolhidos a fim de maximizar tanto a sensibilidade quanto especificidade do teste. **Resultados:** As varizes esofágicas foram detectadas em 62 pacientes (71,2%) em estágio de hepatopatia crônica avançada. O sexo masculino prevaleceu (71,2%) com média de idade de 55,9 ($\pm 12,9$). A hemorragia digestiva alta ocorreu em 8 pacientes (9,19%) com predomínio de VE de fino calibre (36,8%). Apenas os exames Plaq., TAP e o PTAP mostraram modesto poder de discriminar os pacientes com VE de qualquer calibre: Plaq. (AUC=0,723), TAP (AUC=0,726) e PTAP (AUC=0,756). Entretanto para a classificação de pacientes com VE de médio ou grosso calibre, a Plaq.

(AUC=0,815) e o PTAP (AUC=0,840) mostraram bom poder de discriminação.

Conclusão: A Prevalência de VE mostrou-se elevada (71,2%) nos pacientes cirróticos. PTAP revelou-se como bom preditor de VE nesses pacientes devido hepatites virais. Sendo de baixo custo, alta acessibilidade e não-invasivo, mostrou-se um possível método de rastreio de pacientes que realmente merecem indicação de EDA reduzindo, assim, o custo e riscos inerentes ao procedimento. A ocorrência de HDA foi baixa, devido à maior incidência de VE de fino calibre.

Palavras Chaves: Varizes de esôfago, Cirrose Hepática, Fatores Preditivos

ABSTRACT

Introduction: Esophageal varices represent one of the most frequent complications of portal hypertension being detected through upper gastrointestinal endoscopy. However, it is an invasive and costly examination. Noninvasive tests capable of indicating signs of liver fibrosis and portal hypertension could direct the presence of esophageal varices. **Objective:** To evaluate the prevalence and non-endoscopic predictors of varicose esophageal varices in patients with advanced chronic hepatitis, treated at Acre Hospital das Clínicas (HC). **Methods :** A prospective observational study was carried out from September to December 2017, in which 146 patients with chronic viral hepatitis were referred to the endoscopy department of HC Acre for control and / or screening of LV. We selected 87 patients with a diagnosis of hepatic cirrhosis (CH). Divided into two groups: Control (n = 25), cirrhotic without LV; and Case (n = 62), cirrhotic with LV. Data from laboratory results (with a maximum of 3 months after the test), such as total platelet count (Plaq) and Prothrombin Activity Time (TAP), were collected from the medical records. The product was calculated from the Plaq values for all patients and TAP (PTAP). The Mann-Whitney test was used to compare differences between the groups for the laboratory tests studied, those with $p < 0.05$ were selected for multivariate logistic regression analysis in order to determine the predictors of LV in the sample studied. The ROC curve was then made and the cut points chosen in order to maximize both the sensitivity and specificity of the test. **Results:** Esophageal varices were detected in 62 patients (71.2%) at an advanced stage of chronic liver disease. Males prevailed (71.2%) with mean age 55.9 (\pm 12.9). Upper gastrointestinal bleeding occurred in 8 patients (9.19%) with a predominance of LV of fine caliber (36.8%). Only the Plaq, TAP and PTAP tests showed modest power to discriminate patients with LV of any caliber: Plaq. (AUC = 0.723), TAP (AUC = 0.726) and PTAP (AUC = 0.756). However, for the classification of patients with LV of medium or large caliber, Plaq. (AUC = 0.815) and PTAP (AUC = 0.840) showed good discrimination power. **Conclusion:** Prevalence of LV was high (71.2%) in cirrhotic patients. PTAP was shown to be a good predictor of LV in these patients due to viral hepatitis. Being low cost, high accessibility and non-invasive, it was a possible method of screening patients that really deserve indication of EDA, thus reducing the cost and risks the procedure. The occurrence of HDA was low, due to the greater LV eminence of fine caliber.

Key Words: Esophageal varices, Hepatic Cirrhosis, Predictive Factors

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Epidemiológicos e Clínicos das Hepatites Virais Crônicas

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos, de distribuição universal, que têm em comum o hepatotropismo. Possuem semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, mas apresentam importantes diferenças epidemiológicas e quanto à sua evolução (Ferreira *et al.*,2004).

O vírus da hepatite B (VHB) está classificado na família HepaDNAviridae. Devido à sua alta especificidade, o VHB infecta o homem, que constitui o reservatório natural. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo já tiveram contato com o vírus da hepatite B, e que 325 milhões tornaram-se portadores crônicos. E no Brasil, de acordo com os dados do Ministério da Saúde (MS), estima-se que pelo menos 15% da população já esteve em contato com o vírus e que 1% da população apresenta doença crônica relacionada a este vírus (Donalísio, 2002; MSB, 2002)

Com relação a prevalência local, no período de 1999 a 2011, foram notificados 15.571 casos de hepatite B na Região Norte, o que corresponde a 13,1% do total de casos no Brasil, a maioria dos quais no estado do Acre (27,7%), seguido por Rondônia (24,5%) e Amazonas (22,8%) (MSB,2012).

O risco de desenvolver doença aguda icterícia aumenta com a idade do paciente, inversamente à possibilidade de cronificação. Esta, por sua vez, geralmente evolui sem apresentar sintomas que chamem a atenção durante muitos anos. Porém, na maioria das vezes, quando os pacientes procuram serviços médicos, já manifestam sinais de insuficiência hepática crônica tais como: icterícia, esplenomegalia, ascite e encefalopatia hepática. A evolução para forma crônica da doença depende da associação de alguns fatores como a replicação do vírus, a resposta imunológica, consumo etílico e a eventual infecção por outros vírus. O tratamento da hepatite B crônica nem sempre se faz necessário em todos os portadores da doença. Contudo, o tratamento utiliza-se de fármacos que inibem a replicação viral e atuam no controle da resposta inflamatória (MSB, 2002).

O vírus da hepatite Delta (VHD), único entre os vírus animais constituindo sozinho a família *Deltaviridae* (Denniston *et al.*,1986; Taylor,1990), descoberto em 1977 por Rizzetto *et al.* é reconhecido como o mais patogênico e infeccioso entre os vírus hepatotrópicos (Fonseca, 2002). Ele possui notável poder de dominância e supressão sobre outros agentes virais, observando-se, por exemplo, o seu efeito dominante na co-infecção com o VHB e na tripla infecção com o VHB + VHC (Sagnelli *et al.*,1997).

Em áreas endêmicas de hepatite B, a infecção pelo VHD representa grave problema de saúde pública. Estima-se que 18 milhões de pessoas encontram-se infectadas pelo VHD entre os 350 milhões de portadores crônicos do VHB no mundo. O estado de portador crônico do VHB (HBsAg positivo) constitui-se no principal fator epidemiológico para a propagação do VHD, o que ocorre, por exemplo, entre as populações nativas da Amazônia brasileira, peruana e venezuelana (Fonseca,2002; Casey *et al.*,1996; Hadler *et al.*,1983) reconhecidas como hiperendêmicas para o VHD, com prevalência em algumas áreas de mais de 60% entre os portadores de HBsAg (Ljunggren *et al.*,1985; De Paula *et al.*,2001).

Em países de baixa prevalência de infecção pelo VHB, a infecção pelo vírus Delta afeta os grupos de alto risco. Em nosso país, excetuando a região Amazônica ocidental e oriental, a prevalência de infecção por este patógeno mostra-se desprezível, seja em grupos de risco ou na população geral (Fonseca, 1993). A explicação para esses dados seria que o VHD ainda não encontra-se difundido na população geral, ou então, de que há resistência genética dessas populações à infecção pelo VHD (Chen *et al.*,1992).

Duas formas distintas de infecção pelo VHD são reconhecidas: a coinfeção quando é adquirido por susceptíveis ao VHB, e a superinfecção quando é transmitido a portadores crônicos do VHB. Na infecção simultânea VHB + VHD (coinfeção aguda), e após o estabelecimento do VHD, este último provoca interferência viral e inibe a síntese do VHB. Portanto, a coinfeção apresenta-se como hepatite aguda recidivante, de curso clínico bifásico, com dois picos séricos das aminotransferases. Tal padrão recidivante ocorre com maior frequência do que na clássica hepatite aguda B e relaciona-se à expressão

seqüencial dos vírus B e Delta (Rizzetto *et al.*,1987). O prognóstico da coinfeção B e D, mostra-se benigno, ocorrendo completa recuperação e eliminação dos vírus B e D em 95% dos casos (Fonseca, 1993; Rizzetto *et al.*,1977). Na superinfecção se observa uma evidente tendência a formas agudas graves, com quadros clínicos de hepatite fulminante bem reconhecidos, mas ao contrário da coinfeção, a eliminação do vírus se dá apenas em 10% dos casos, sobrevivendo nos demais uma hepatite crônica particularmente agressiva

Em atividade de replicação, o VHB oferece condições biológicas ao VHD e ajuda necessária para que este patógeno se dissemine célula-a-célula, aumentando a sua agressividade, podendo provocar formas graves de hepatite, determinando hepatite fulminante, o agravamento das lesões de hepatite crônica e potencializando a rápida progressão para cirrose hepática, fatos estes comumente observados na Amazônia ocidental brasileira (Fonseca,2002; Fonseca,1993).

Com relação às populações indígenas brasileiras, algumas pesquisas têm demonstrado alta endemicidade da infecção pelo HBV e HDV, com variações quanto à prevalência, à idade e ao modo de aquisição dos vírus. Nunes (2007) relatam que a transmissão do vírus da hepatite B e hepatite D, em populações indígenas da etnia Parakanã (Pará e Xingu), ocorre precocemente, principalmente entre crianças de 5 a 12 anos de idade e adultos jovens, provavelmente por transmissão familiar e/ou por contato sexual.

O vírus da hepatite C (VHC) também tem grande importância clínica e epidemiológica. Pertence ao gênero Hepacivirus da família Flaviridae, é constituído por uma fita simples de RNA, e estima-se que infecte cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo (Ferreira *et al.*,2004).

A hepatite C passou a ter notificação compulsória em 1996, tendo maior prevalência na região Sudeste e Sul do Brasil. Nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, regiões que apresentam taxas de detecção menores do que a nacional, foi observado aumento da incidência de hepatite C nos últimos anos. Em 2010, com exceção do Acre, que teve incidência de 18,1 casos/100.000 habitantes, todos os estados da Região Norte apresentam taxas

de detecção de hepatite C por 100.000 habitantes menores do que a média nacional para esse ano (5,4 casos/100.000 habitantes). Dentre as capitais da região, em 2010, observou-se as maiores taxas de detecção por 100.000 habitantes em Rio Branco/AC e Macapá/AM (5,0) mostrando a importância desta doença no Acre (Vieira *et al.*,2011).

No Brasil, segundo Vieira *et al.*, (2010) a variedade genotípica mais frequente do VHC é a 1, 2 e 3 e seus subgêneros. Desta variedade genotípica os pacientes portadores do genótipo 1, conhecidos com respondedores lentos ou não respondedores, possuem maior resistência e menor resposta ao tratamento com Interferon e Ribavirina. Já os genótipos 2 e 3 são mais responsivos ao tratamento, contudo o genótipo 3 é considerado o mais agressivo em relação a velocidade da formação de fibroses e cirrose (MSB,2012). Ao contrário das outras hepatites virais, um grande contingente de casos de hepatite C não cursa com sintomas na fase aguda da inflamação hepática.

1.2 Estágios clínicos da hepatite viral crônica e hipertensão portal

O estadiamento clínico do paciente portador de hepatite viral crônica é definido em três estágios: infecção crônica assintomática, hepatite crônica ativa, e cirrose hepática (CH). No primeiro estágio (infecção crônica assintomática), o paciente está infectado pelo vírus mas não há lesão detectável do fígado. No estágio de hepatite crônica ativa a agressão hepática já é existente, evidenciada por alterações laboratoriais e clínicas, entretanto não há ainda o diagnóstico de CH. O último estágio é o de cirrose hepática, onde há alterações histopatológicas compatíveis com cirrose. A progressão do estágio de hepatite crônica ativa para CH é variável, podendo o paciente ser detectado em diferentes momentos dessa progressão. O escore de Child-Pugh (CP) é uma forma de determinar o estágio da cirrose, fazendo-se através de alterações laboratoriais e clínicas que começam a ocorrer quando da instalação da lesão hepática, sendo usado para recomendações de tratamento anti-retroviral e transplante hepático.

Com a progressão da doença para a cronicidade, uma série de alterações fisiopatológicas vão se manifestando no organismo do paciente cirrótico, dentre

elas a Hipertensão portal (HP). Definida hemodinamicamente pelo aumento do gradiente de pressão no sistema portal (diferença pressórica entre a veia porta e veia cava inferior), o qual ocasionará a abertura de colaterais porto-sistêmicas que permitem drenagem do fluxo sanguíneo portal para a circulação sistêmica. Valores normais do gradiente de pressão portal (GPP) ou de seu equivalente, o gradiente de pressão veno-hepática (GPVH), variam entre 1 e 5 mmHg (Bosch *et al.*, 2008). A elevação desse gradiente de pressão acima de 5 mmHg configura o diagnóstico de HP (Lebrec *et al.*, 1980).

A Hipertensão portal por CH é clinicamente significativa quando aparecem manifestações da doença, como sangramento por varizes esôfago-gástricas, ascite, encefalopatia portossistêmica e síndrome hepatorenal ou quando o GPP encontra-se acima de 10 mmHg (Bosch *et al.*, 2008; Abraides *et al.*, 2001).

1.3 Formação e Classificação das varizes de esôfago

As varizes esofágicas (VE) são colaterais porto-sistêmica que se formam após a dilatação de canais vasculares pré-existent, geralmente localizados no esôfago distal (Sharara *et al.*, 2001). Aparecem apenas quando o GPVH encontra-se acima de 10 mmHg (Triantos *et al.*, 2007; Tiani *et al.*, 2008). Por outro lado, pacientes que mantém seu GPVH abaixo de 10 mmHg, possuem até 90% de probabilidade de não desenvolverem descompensações clínicas por 4 anos (Ripoll *et al.*, 2007).

As varizes são diagnosticadas com o auxílio da EDA (Método padrão ouro) e classificadas em esofágicas e/ gástricas (Triantos *et al.*, 2007). A graduação do seu calibre deve ser feita com a insuflação plena do esôfago, pois caso contrário pode-se superestimar seu calibre (Luketic *et al.*, 2000).

Segundo os critérios da Sociedade Japonesa de Pesquisa de Hipertensão Portal as varizes de esôfago são classificadas em fino calibre (F1) varizes retas, elevação mínima sobre a superfície de mucosa esofágica, as quais desaparecem completamente com a insuflação plena do esôfago; médio calibre (F2), tortuosas, calibre aumentado, as quais permanecem túrgidas com a

insuflação plena do esôfago, porém não ultrapassam 1/3 da luz do órgão; e grosso calibre (F3), Tortuosas, túrgidas a insuflação e ocupam mais que 1/3 do lúmen esofágico (Luketic *et al.*,2000).

. As varizes gástricas são divididas em gastroesofágicas (VGE) e gástricas isoladas (VGI). As VGE possuem continuação com as VE e são divididas em tipo 1, quando localizam-se na pequena curvatura, constituindo 70% das varizes gástricas e tipo 2 localizadas na grande curvatura, passando pelo fundo gástrico. As VGI também são classificadas em tipo 1 (situadas no fundo gástrico) e tipo 2 (situadas em outras partes do estômago) (Triantos *et al.*,2007; Luketic *et al.*,2000).

1.4 Incidência de varizes de esôfago e hemorragia digestiva alta.

Cerca de 50% dos pacientes com cirrose desenvolvem varizes esofágicas, sendo que 25 a 40% estão em risco de sangramento (Garcia-Tsao *et al.*,2010). A incidência de novas VE é de 5 a 15% ao ano e a progressão de seu calibre (fino para grosso), de 5 a 30% ao ano. A piora da função hepática documentada através de pontuação elevada na classificação de Child-Pugh, associado ao seu não-decréscimo durante o acompanhamento clínico, mostrou-se como um preditor da progressão do calibre das Varizes (Tiani *et al.*, 2008; Cáles *et al.*,1990).

A hemorragia digestiva secundária a ruptura das varizes é uma das mais letais complicações dos pacientes hepatopatas crônicos, representando a segunda causa de morte em pacientes com CH, ficando atrás apenas do hepatocarcinoma (HCC) Sangiovann *et al.*, 2006; Benvegnú *et al.*,2004). Um terço dos pacientes com VE terão pelo menos um episódio de HDA varicosa em suas vidas, ocorrendo a maioria nos 2 primeiros anos do diagnóstico das mesmas (Sharara *et al.*,2001; Vianna *et al.*, 1987). O primeiro episódio de sangramento está associado a uma mortalidade de 50% (Jalan *et al.*,2000). Daqueles que sobrevivem ao primeiro episódio de hemorragia, e caso não seja instituída terapia profilática, seja com beta-bloqueadores ou ligadura elástica, o risco de ressangramento é de até 70% no período de um ano (Toubia *et al.*,

2008; ASGE, 2005; Karsan *et al.*,2005). Devido a essa elevada taxa de sangramento e mortalidade é importante realizar o rastreamento de cirróticos em busca de varizes esofagogástricas para instituição da profilaxia de sangramentos primários, da terapêutica correta e profilaxia secundária. Sabe-se que a prevalência de varizes aumenta em pacientes com cirrose descompensada e que as varizes de maior calibre tendem a sangrar com maior facilidade (Sanyal *et al.*,2012).

O Ministério da saúde do Brasil em seu protocolo para tratamento das hepatites virais crônicas recomenda a realização de exame de endoscopia digestiva alta em todo paciente com hepatite viral crônica em sua primeira consulta no serviço de atendimento médico especializado, e a partir desse primeiro exame endoscopias adicionais conforme critério médico. Em pacientes com CH é proposto a realização de EDA a cada 6 a 12 meses (MSB,2015). Sugeriu-se, a partir do Congresso de Baveno III, que as endoscopias deveriam ser realizadas no período de 1 a 2 anos em pacientes compensados com varizes de pequeno calibre e de 2 a 3 anos nos pacientes sem varizes (Franchis *et al.*,2010).

Em pacientes que não possuem fatores de risco para o sangramento, a endoscopia pode ser prorrogada para dois anos. Os fatores de risco incluem: varizes de grosso calibre, pressões portal e intra-varicosa elevadas, tensão aumentada nas paredes das varizes, sinais vermelhos em sua superfície e disfunção hepática, como a presença de ascite e pacientes graus B e C na classificação de CP .

1.5 Marcadores não-endoscópicos preditores de varizes de esôfago

O V Encontro Consenso de Baveno (2010) recomenda a realização de EDA à todo paciente com suspeita de CH, devido a inexistência, até o momento de sua publicação, de marcadores não-endoscópicos confiáveis para predizer a presença de VE (Franchis *et al.*,2010). Entretanto, devido a relação entre fibrose hepática e hipertensão portal, exames capazes de identificar e quantificar o grau de fibrose hepática podem ser preditores da presença de varizes de esôfago

também. A biópsia hepática é o exame padrão-ouro para a avaliação da fibrose hepática. Entretanto, é um procedimento invasivo, que requer uma estrutura apropriada (WHO, 2014). A principal limitação da biópsia é o erro de amostragem – muitas vezes relacionado ao tamanho do fragmento e ao local do qual foi coletado.

Estudos recentes vem apontando para o emprego de métodos não invasivos como preditores da presença de fibrose e VE. Shibata *et al* (2016) demonstraram, em um estudo realizado no Japão, que a elastografia hepática (EH) tem sido um exame não invasivo com elevado valor preditivo da presença de VE.

A EH Consiste em um teste não invasivo de avaliação da fibrose através da medição da rigidez hepática, estando em estudo a sua utilidade na detecção de complicações da cirrose hepática. Existindo já recomendações sobre a possibilidade de evitar EDA em doentes com cirrose compensada, sem trombocitopenia e com elastância hepática > 20 kPa (Franchis,2015). Uma de suas principais vantagens é a avaliação de uma área maior do que aquela avaliada por fragmento de biópsia hepática e, ainda, a obtenção de resultados que reproduzem a real situação do parênquima hepático (MSB, 2015).

A plaquetopenia é o marcador não-endoscópico preditor de varizes esofágicas mais citados na literatura, com valores que variam de 40.000/mm a 150.000/mm (Chalasani et al.,1999; Schepis et al.,2001). Plaquetopenia abaixo de 40.000/ μ L possui 80% de especificidade para indicar varizes esofágicas de grosso calibre (VGC) e, acima de 105.000/ μ L, 80% de especificidade para sua ausência (Sharma *et al.*,2007).

A Esplenomegalia, por sua vez, foi correlacionada com a presença de VE e/ou VGC nos estudos de Madhotra *et al.*, (2012), Thomopoulos *et al.*, (2003) e Fagundes *et al* (2008).

Outros exames que avaliam a função hepática e esplênica também tem sido propostos como preditores de varizes de esôfago. Vários estudos avaliaram os escores de APRI e FIB4 como preditores de fibrose hepática e/ou varizes de esôfago. APRI (*AST to platelet ration index*) é um índice baseado na relação

entre aspartato aminotransferase (AST) e contagem de plaquetas. Com base na curva ROC (receive operator characteristic curve), dois pontos de corte foram estipulados para prever a ausência de fibrose avançada [APRI < 0,5; valor preditivo positivo (VPP) 64%; Valor preditivo negativo (VPN) 90%] ou sua presença (APRI > 1,50; VPP 91%; VPN 65%). Nos pacientes com APRI \leq 0,50, 85% não tem fibrose avançada, enquanto naqueles com APRI superior a 1,50 88% tem lesão (Wai *et al.*, 2003).

O sistema de pontuação FIB-4 usa a combinação de alguns parâmetros: idade do paciente, contagem de plaquetas, AST e alanina aminotransferase (ALT). Sendo que a pontuação < 1,45 tem um valor preditivo negativo de mais de 90% para fibrose hepática avançada de múltiplas etiologias. Uma pontuação de > 3,25 tem um valor preditivo positivo de 65% para fibrose avançada com uma especificidade de 97%. Ambos, atualmente, são recomendados pelo Ministério da Saúde como exames substitutos da biópsia hepática para prever presença de fibrose hepática avançada (Karsan *et al.*, 2005).

Pontuação elevada na classificação de Child-Pugh, queda no valor sérico de albumina ou aumento do TAP (tempo de ativação de protrombina) são também correlacionados à presença de VE. Estudo realizado por Berzigotti *et al.* (2008), demonstrou que a análise de regressão logística hierárquica multivariada incluindo variáveis significativamente associadas à presença de varizes em análise univariável mostraram ALT, albumina e aranhas vasculares como preditores independentes de VE.

Diâmetro da veia porta acima de 13 mm, presença de telangiectasias ao exame físico ou ascite foram preditores independentes da presença de VE, mas não do seu calibre (Schepis *et al.*, 2001; Madhotra *et al.*, 2002; Thomopoulos *et al.*, 2003; Berziogotti *et al.*, 2008).

1.6 Relevância do Estudo

A realização rotineira de EDA aumenta os custos da saúde pública, submete parte dos pacientes a exames desnecessários e pode levar a menor aderência ao acompanhamento clínico, em virtude de se tratar de um exame invasivo (Burton *et al.*,2007; Chalansani *et al.*,1999). Dessa forma, visando um melhor custo-benefício para adequada indicação desse tipo de exame, foi proposto a realização de um estudo transversal e prospectivo que visou avaliar a prevalência e preditores não –endoscópicos da presença de VE em portadores de hepatites virais crônicas, atendidos no Hospital das Clínicas do Acre, buscando descrever as características clínicas e epidemiológicas dos mesmos.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Verificar a prevalência e os fatores preditivos de varizes de esôfago em pacientes portadores de hepatites virais crônicas em estágios avançados de etiologia B, C e Delta, que realizaram EDA no período de setembro 2017 a dezembro de 2017 no Hospital das Clínicas do Acre.

2.2 Secundários

1. Descrever e analisar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes cirróticos que realizaram endoscopia digestiva nesse período
2. Verificar a frequência de hemorragia digestiva alta nos pacientes estudados.
3. Avaliar a sensibilidade de exames não-invasivos como fatores preditivos de varizes de esôfago

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo e População do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas do Acre com pacientes que faziam acompanhamento clínico no ambulatório de infectologia do Serviço de Atendimento Especializado (SAE) e que foram encaminhados para a realização de EDA para controle ou rastreio periódicos de VE, no centro de endoscopia digestiva do hospital. Trata-se de um estudo transversal, com a inclusão prospectiva de 146 pacientes portadores de hepatites virais crônicas que se submeteram ao exame endoscópico entre setembro a dezembro de 2017. Foram selecionados apenas aqueles que tinham o diagnóstico de CH dividindo-os em dois grupos: Grupo Controle, composto por 25 cirróticos sem evidências de VE; e Grupo Caso, 62 cirróticos com VE presentes ao exame de EDA (Fig.1)

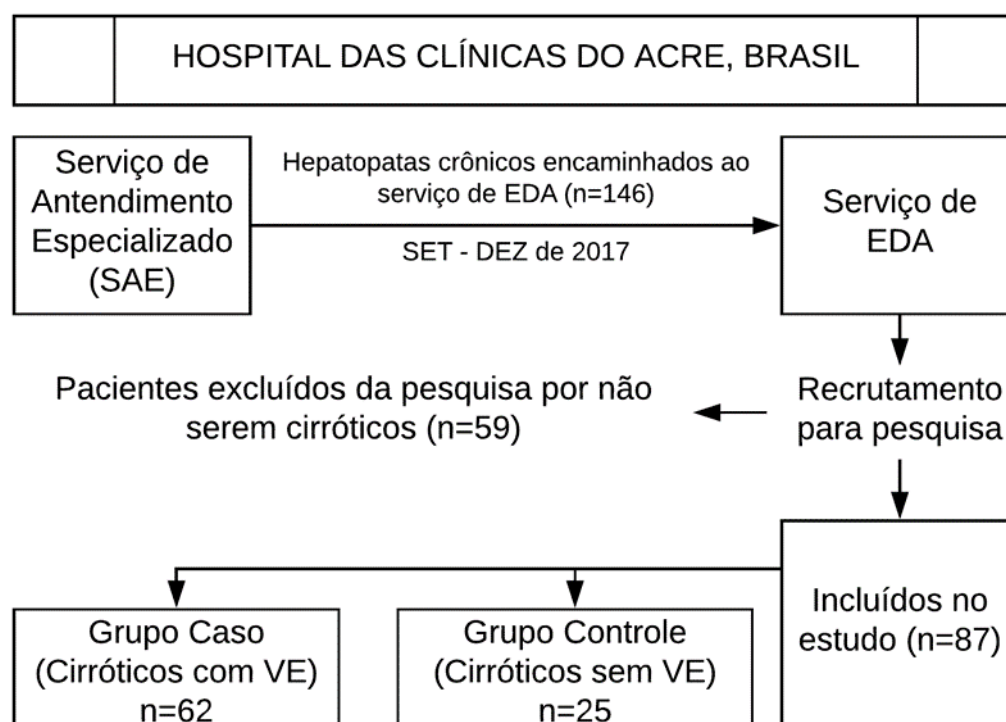


Figura 1 – Esquema sintetizando o recrutamento e divisão da amostra estudada em grupos: Grupo controle e Grupo Caso.

3.2 Consentimento informado

Conforme preconizado pela Declaração de Helsinki, elaborada pela associação médica mundial, todos os pacientes ou seus respectivos responsáveis foram informados e concordaram em participar da pesquisa após conhecimento do protocolo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo I), assinado em duas vias, permanecendo uma com o pesquisador responsável, para arquivamento junto ao processo da pesquisa, e a outra com o participante.

O trabalho foi aprovado em setembro de 2017 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas do Acre, processo número CAAE 73222217.2.00005009 (Anexo II).

3.3 Critérios de Inclusão

Foram inclusos no estudo pacientes maiores de 12 anos, qualquer etnia, portadores de hepatopatia crônica em estágio avançado por vírus B, C ou Delta, comprovados por sorologias, que foram submetidos a EDA no serviço de endoscopia do Hospital das Clínicas do Acre, no período de setembro a dezembro de 2017.

3.4 Critérios de Exclusão

A presença de uma das condições abaixo:

- Portador de cirrose hepática de outras etiologias que não as virais
- Pacientes incapazes mentalmente ou legalmente e que não obtiveram autorização do responsável legal;
- Pacientes grávidas ou em lactação;
- Crianças menores de 12 anos,

3.5 Coleta e Análise dos dados

3.5.1 Diagnóstico de Cirrose Hepática

O diagnóstico de CH foi confirmado pela associação de critérios clínicos (anamnese e exame físico), laboratoriais (albumina e TAP1NR), exames de imagens (ultrassografia e tomografia de abdome evidenciando: fígado com diminuição de tamanho, bordas rombas, superfície granular ou Indícios de sinais de hipertensão portal tais como: esplenomegalia, ascite e dilatação de veia porta). Elastografia hepática (elastância hepática $\geq 12,5$ kpa) e histopatologia (fibrose grau 4 pela classificação de METAVIR ou estágio 4 pela classificação da Sociedade Brasileira de Hepatologia).

3.5.2 Entrevista e Coleta de dados dos prontuários

Os pacientes encaminhados para a realização de EDA no serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas do Acre, que se encaixaram nos critérios de inclusão, foram convidados, previamente à realização do procedimento, a participarem do estudo.

Após a concordância com a assinatura do TCLE, foi efetuada uma entrevista para coleta de dados clínicos e epidemiológicos, assim como, obtida autorização para acesso ao prontuário e resultados de exames no sistema integrado de saúde (SIDS), serviço de Anatomia Patológica e Serviço auxiliar de diagnóstico e terapia (SADT).

A entrevista foi composta por um questionário elaborado pelos pesquisadores (Apêndice 1) com os seguintes blocos: dados sócio-demográficos e econômico (idade, sexo, raça, estado civil, religião, naturalidade, procedência, escolaridade e profissão), informações quanto a exposição a fatores de risco (uso de substâncias ilícitas, rapé, compartilhamento de material perfurocortantes e contato com familiares portadores de hepatites virais).

Outras informações: anamnese e exame físico, estadiamento da doença (Classificação de Child-Pugh), tratamento da hepatopatia crônica, resultados de

exames laboratoriais, sorologias, carga viral, biópsia hepática, elastografia hepática e ultrassom abdominal, foram obtidas do prontuário do paciente e registradas em uma ficha de coleta de dados, elaboradas pelos autores do estudo (Apêndice 2).

3.5.3 Diagnóstico e Classificação das Varizes Esofágicas

Todos os pacientes foram submetidos a EDA para avaliação da presença de varizes e sua classificação.

Para a realização do procedimento os pacientes foram submetidos a um jejum de 12 horas. Monitorizados com oxímetro de pulso. Realizado anestesia tópica de orofaringe com Xilocaína spray a 10% e sedação endovenosa com midazolan e fentanil em doses individualizadas.

Foram avaliados durante a EDA a presença ou não de varizes esofágicas com descrição de número de cordões varicosos e seus respectivos calibres

Quanto ao calibre, as varizes foram classificadas de acordo com critérios da Sociedade Japonesa de Pesquisa de Hipertensão Portal em: fino calibre (varizes retilíneas, que desaparece completamente com a insuflação do esôfago, F1) Moderado calibre (discretamente dilatadas e tortuosas, ocupando até 1/3 da luz esofágica no momento da insuflação, F2) e grosso calibre (dilatadas e tortuosas, ocupando mais de 1/3 da luz do órgão no momento da insuflação, F3).

3.5.4 Coleta de exames laboratoriais e complementares

Os resultados de exames laboratoriais para predizer a presença de VE, tais como: contagem de plaquetas, AST, ALT, TAP, INR, bilirrubinas, albumina e além de outros como exames de imagem: USG, elastografia e biópsia hepática foram obtidos através de registros dos prontuários dos pacientes e de acesso a sistemas informatizados como HOSPUB, SIDS e GAL a pesquisa foi feita através do nome e número do Cartão nacional de saúde (CNS).

3.5.5 Análise de Exames de Imagem

Foram registrados dados da última USG de abdome até 3 meses de diferença da realização da EDA. Analisou-se a ecogenicidade hepática, aspectos sugestivos de fibrose hepática, presença de esplenomegalia, ascite e dilatação de veia porta . Além de outras alterações de parênquima hepático não relacionados a hepatopatia crônica.

3.5.6 Análise de Elastografia Hepática

A elastografia hepática foi realizada através da medição com um aparelho Fibroscan® (Echosens, Paris, França), tendo todos obtido medições fidedignas (10 medições válidas, com taxa de sucesso $\geq 60\%$ e IQR $< 30\%$). Foi um dos métodos aplicados para identificar os pacientes com cirrose hepática, utilizando-se como elastância de referência um resultado maior ou igual a 12kPa. E um valor maior ou igual a 20 kPa como ponto de corte para verificar o valor preditivo de VE.

3.5.7 Cálculo do APRI

O APRI foi calculado utilizando-se a dosagem AST (UL) e a contagem de plaquetas (10^9), conforme a fórmula abaixo:

$$\text{APRI} = \left[\frac{\text{AST (xLSN)}}{\text{plaquetas (10}^9\text{L)}} \right] \times 100$$

3.5.8 Cálculo do PTAP

Incluiu-se, também, na análise como um possível preditor o produto entre os valores da Pla_{q.} e TAP de cada paciente, calculado como demonstrado pela fórmula

$$PTAP = \frac{Pla_{q.} [10^9/L] * TAP [seg.]}{1000}$$

3.6 Análise Estatística

As variáveis contínuas foram submetidas a uma análise descritiva com verificação de frequências, cálculo de média, mediana e desvio padrão quando apropriado. Utilizou-se o teste de χ^2 de Pearson para a comparação de variáveis categóricas.

Os possíveis preditores de VE em cirróticos foram submetidos ao teste não-paramétrico de Mann-Whitney e somente aqueles que demonstraram significância estatística ($p < 0,05$) foram submetidos à uma análise de regressão logística multivariada para determinação daquelas associadas de forma independente à presença de VE em cirróticos devidos hepatites virais.

Apenas os exames laboratoriais com significância estatística na análise de regressão logística multivariada obtiveram suas curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) construídas e a área sob a curva calculada com o intervalo de confiança de 95%. O poder discriminatório do teste foi classificado de acordo com a AUC (área sob a curva): nenhum (0,5 a 0,59), pobre (0,6 a 0,69), moderado (0,7 a 0,79), bom (0,8 a 0,89) e excelente (0,9 a 1). Posteriormente, os pontos de corte ótimos para cada teste foram escolhidos de maneira a maximizar tanto a sensibilidade e especificidade.

Em todos os testes usados, a significância estatística foi estabelecida para um valor de p igual ou inferior a 0,05. Os dados coletados em prontuários e em

entrevista foram armazenados e tratados com o programa Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, WA, USA).

A análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism 5.0, com exceção da regressão logística multivariada a qual foi executada utilizando-se o SPSS package for Windows 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4 RESULTADOS

No período compreendido entre setembro a dezembro de 2017, o SAE do Hospital das Clínicas do Acre encaminhou um total de 146 pacientes hepatopatas crônicos de etiologia viral ao serviço de EDA do mesmo hospital. Destes, 59 indivíduos não contemplavam os critérios para diagnóstico de cirrose hepática. Os 87 pacientes incluídos no estudo foram divididos em dois grupos: Caso; portadores de CH com VE, representado por 62 pacientes e Grupo Controle; cirrose sem varizes esofágicas composto por 25 pacientes.

A prevalência de VE analisada entre os pacientes portadores de CH foi de 71,2%. Quanto à classificação do calibre das varizes 32 (51,6%) eram de fino calibre, 17(27,4%) de médio calibre e 13 (12,6%) de grosso calibre, como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1- Frequência das varizes de esôfago de acordo com o calibre encontrado, nos pacientes hepatopatas crônicos em estágio avançado que realizaram EDA no período de setembro a dezembro de 2017 no hospital de clínicas do Acre

| Varizes de Esôfago | | | |
|---------------------------|----------------|----|-------|
| | Fino calibre | 32 | 51,6% |
| Classificação | Médio Calibre | 17 | 30,3% |
| | Grosso calibre | 13 | 12,6% |

A tabela 2 sintetiza os dados sócio demográficos da população estudada, de forma que se observou uma amostra predominantemente masculina: 62 homens (71,2%) e 25 mulheres (28,8%); com uma idade média de 55,9 ($\pm 12,9$), mediana de 58, tendo o mais novo 29 anos de idade e o mais velho 81. A maioria dos pacientes mostrou-se religiosa com 76 (87,3%) indivíduos afirmando possuir uma religião. Além disso, 9 (10,3%) afirmaram ser analfabetos, enquanto 30 (34,4%) finalizaram apenas o ensino fundamental e 34 (39%) concluíram o ensino médio. Quanto à profissão, quarenta e cinco pacientes (51,7%) afirmaram trabalhar, sendo a maioria (31%) profissionais liberais, enquanto 23 (26,4%) disseram ser aposentados e 13 (14,9%) desempregados.

Ao analisar a etiologia viral da cirrose dos pacientes da amostra, percebeu-se que a maior parte dos pacientes apresentava infecção pelo VHC com 48 (55,1%) infectados, 23 (26,4%) indivíduos infectados pelo VHB, 13 (15%) pela associação entre os VHB e VHD e, por fim, 3 (3,5%) acometidos tanto pelo VHB quanto VHC. Esses pacientes apresentavam um tempo médio de diagnóstico de 7 ($\pm 6,6$) anos, com mediana de 5, variando de 0 a 32 anos.

Durante anamnese com os pacientes pôde-se revelar que 23 (26,4%) não possuíam nenhum fator de risco para hepatites virais, 41 (47,2%) apresentavam um FR e os restantes 23 (26,4%), dois ou mais FR, sendo a transmissão familiar e a utilização de materiais perfuro-cortantes os mais mencionados. No entanto, são pacientes com poucas comorbidades ao passo que 52 (59,7%) relataram não sofrer com qualquer comorbidade, 22 (25,2%) até duas comorbidades e apenas 2 (2,3%) disseram sofrer com 3 ou mais comorbidades.

Tabela 2 – Perfil sócio demográfico e clínico dos pacientes hepatopatas crônicos, em estágio avançado, que realizaram EDA no período de setembro a dezembro de 2017 no hospital de clínicas do Acre.

| VARIÁVEIS | CATEGORIAS | CONTROLE | CASO | p* |
|----------------------|----------------------|-----------------|-------------|-----------|
| Sexo | Masculino | 17 | 45 | 0,6 |
| | Feminino | 8 | 17 | |
| Escolaridade | Analfabeto | 1 | 8 | 0,4 |
| | <8 anos | 8 | 22 | |
| | ≥8 anos | 10 | 24 | |
| | N informado | 6 | 8 | |
| Profissão | Aposentado | 6 | 17 | 0,3 |
| | Agricultor | 2 | 12 | |
| | Sem emprego | 3 | 10 | |
| | Profissional liberal | 11 | 16 | |
| | Funcionário público | 2 | 2 | |
| | N Informado | 1 | 5 | |
| Religião | Sem religião | 2 | 1 | 0,2 |
| | Católico | 12 | 21 | |
| | Evangélico | 10 | 32 | |
| | Outros | 0 | 1 | |
| | N informado | 1 | 7 | |
| Etiologia viral | VHB | 4 | 19 | 0,2 |
| | VHC | 18 | 30 | |
| | VHB+VHD | 2 | 11 | |
| | VHB+VHC | 1 | 2 | |
| Tempo de diagnóstico | ≥ 15 anos | 17 | 56 | 0,03 |
| | < 15 anos | 7 | 5 | |
| | N informado | 1 | 1 | |
| Fator de Risco | Nenhum | 4 | 19 | 0,5 |
| | 1 FR | 15 | 26 | |
| | ≥ 2 FR | 6 | 17 | |
| Comorbidades | Nenhuma | 12 | 40 | 0,4 |
| | 1 ou 2 | 9 | 13 | |
| | ≥3 | 1 | 1 | |
| | N informado | 3 | 8 | |

*Teste χ^2 de Pearson.

A hemorragia digestiva alta foi uma complicação referida por 8 pacientes (9,19%) do total de cirróticos e a maioria (87,5%) pertenciam ao grupo caso . Porém não houve significância estatística entre os grupos estudados ($p=0,15$). Tabela 3.

Tabela 3 – Correlação de Hemorragia digestiva alta entre os dois grupos estudados: Caso e controle

| HDA | GRUPO CONTROLE N=25 | GRUPO CASO N=62 | p* |
|-----|------------------------|--------------------|-------|
| NÃO | 24 | 55 | 0,152 |
| SIM | 1 | 7 | |

HDA: hemorragia digestiva alta; CH: cirrose hepática; VE: Varizes de esôfago. * (p<0,05)

Ao aplicar o teste não paramétrico de Mann-Whitney nos parâmetros analisados como possíveis preditores, observou-se maior significância estatística no produto plaqueta-TAP, seguido pela contagem total de plaquetas e TAP. Os exames laboratoriais INR, AST e ALT, não mostraram significância estatística (Tab. 4).

Tabela 4 – Análise entre grupos para cada possível preditor ordenada em ordem crescente do valor p.

| | CONTROLE (n=25) | | CASO (n=62) | | p# |
|----------|-----------------|---------------------|-------------|---------------------|--------|
| | n/M* | média (intervalo) | n/M* | média (intervalo) | |
| PTAP | 22/3 | 11,89 (5,5 – 22,7) | 49/13 | 7,91 (0,6 – 28,1) | 0,0006 |
| Plaq. | 25/0 | 158,2 (72 – 357) | 57/5 | 122,9 (22 – 495) | 0,001 |
| TAP | 22/3 | 78,73 (56 – 100) | 49/13 | 65 (28 – 100) | 0,002 |
| BT | 23/2 | 48,89 (0,1 – 133,4) | 54/8 | 3,71 (0,2 – 132,5) | 0,01 |
| APRI | 25/0 | 0,88 (0,09 – 3,6) | 57/5 | 2,14 (0,14 – 30,18) | 0,02 |
| Albumina | 24/1 | 4,22 (2,8 – 5) | 55/7 | 3,83 (1,9 – 5,2) | 0,02 |
| FIRB4 | 25/0 | 2,88 (0,43 – 8,84) | 56/6 | 5,27 (0,26 – 27,95) | 0,03 |
| INR | 22/3 | 1,25 (0,9 – 1,7) | 49/13 | 1,43 (0,3 – 2,66) | 0,05 |
| ALT | 25/0 | 39,80 (8 – 176) | 56/6 | 50,73 (10 – 197) | 0,1 |
| AST | 25/0 | 42,76 (11 – 111) | 57/5 | 55 (15 – 338) | 0,3 |

*M = dados ausentes em prontuário; # Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Tabela 5 – Análise da regressão logística multivariada dos exames laboratoriais que demonstraram significância estatística no teste de Mann-Whitney.

| | B | SE | Wald | Df | p | Exp(B) |
|-----------|----------|-----------|-------------|-----------|----------|---------------|
| Plaqueta | -0,196 | 0,072 | 7,337 | 1 | 0,007 | 0,822 |
| TAP | -0,117 | 0,49 | 5,721 | 1 | 0,01 | 0,89 |
| PTAP | -0,23 | 0,097 | 5,612 | 1 | 0,01 | 0,795 |
| BT | 1,397 | 0,601 | 5,401 | 1 | 0,02 | 4,042 |
| APRI | 2,284 | 1,194 | 3,662 | 1 | 0,05 | 9,816 |
| FIB4 | -0,475 | 0,632 | 0,564 | 1 | 0,4 | 0,622 |
| Albumina | 0,06 | 0,255 | 0,054 | 1 | 0,8 | 1,061 |
| Constante | 18,174 | 7,984 | 5,182 | 1 | 0,02 | 78106399 |

A análise do produto PTAP entre os grupos revelou que dentre os 25 pacientes do grupo Controle, 3 não possuíam a informação do valor do TAP e não foram considerados. Dos 62 pacientes do grupo Caso, um total de 13 pacientes não foram incluídos devido à falta de dados. Dessa forma, a análise foi realizada com 22 controles e 49 casos (Tab. 4).

Apenas os parâmetros PTAP, PlaQ, TAP, BT, APRI, FIB4 e Albumina foram submetidos à análise de regressão logística multivariada, a qual demonstrou significância estatística apenas para os quatro primeiros (Tab. 5).

Ao analisar a curva ROC dos possíveis preditores que se mostraram significantes na regressão logística multivariada (Fig. 2), pôde-se notar, com exceção da BT, uma AUC acima de 0,7 (Tabela 6). O produto PTAP, PlaQ e TAP mostraram um poder discriminatório modesto para a presença ou ausência de VE em pacientes cirróticos.

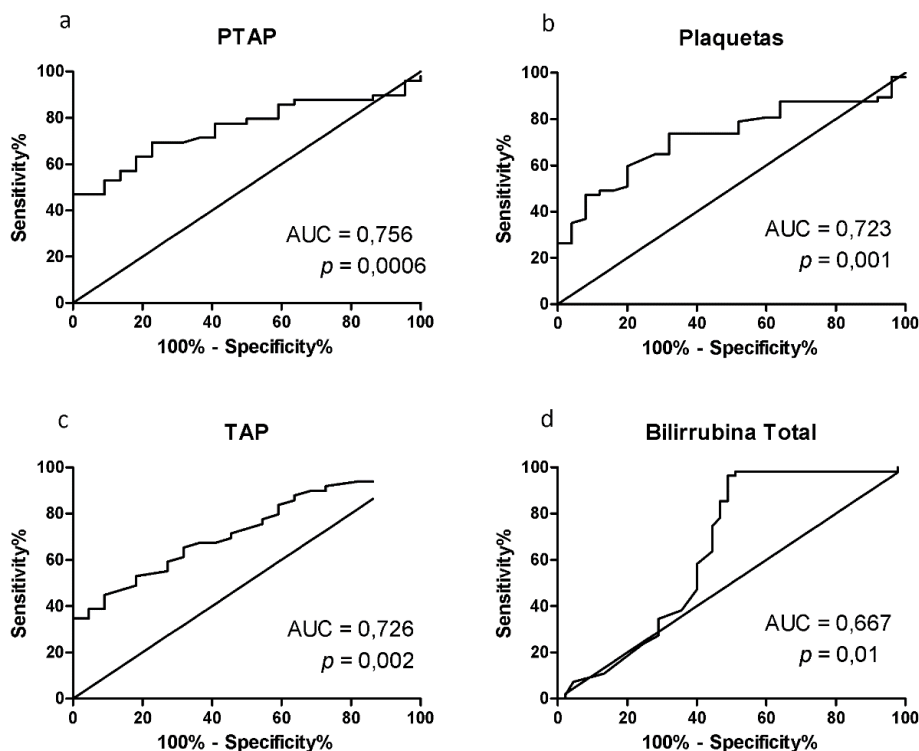


Figura 2 – Curvas ROC do produto PTAP, Plaquetas, TAP e Bilirrubina Total. PTAP = Plaquetas*TAP/1000. AUC: Área sob a curva ROC;

Tabela 6 – Curva ROC ordenada de forma decrescente de acordo com a AUC de cada exame laboratorial.

| | AUC | 95%IC | p |
|----------|------------|------------------|----------|
| PTAP | 0,756 | 0,646 – 0,865 | 0,0006 |
| Plaq. | 0,723 | 0,613 – 0,834 | 0,001 |
| TAP | 0,726 | 0,608 – 0,844 | 0,002 |
| BT | 0,667 | 0,533 – 0,799 | 0,01 |
| APRI | 0,659 | 0,537 – 0,780 | 0,02 |
| Albumina | 0,656 | 0,534 – 0,779 | 0,02 |
| FIRB4 | 0,646 | 0,525 – 0,767 | 0,03 |

AUC: Área sob a curva ROC; IC: Intervalo de Confiança.

É evidente, desta forma, que os melhores discriminadores laboratoriais para a presença ou ausência de VE em pacientes cirróticos são: Plaq., TAP e o

produto entre ambas. Não obstante, ao se comparar o poder discriminatório desses testes para a presença ou ausência de VE de médio ou grosso calibre percebe-se um aumento considerável na AUC (Tab. 7).

O poder discriminatório do TAP em separar os pacientes cirróticos que não possuem VE daqueles que possuem VE de qualquer calibre é de 0,7259. Em comparação, quando se utiliza o TAP para discriminar apenas aqueles cirróticos que possuem VE de médio ou grosso calibre, sua AUC aumenta para 0,7866. Esse aumento também pôde ser notado para Plaq., em que sua AUC aumentou de 0,7235 para 0,815; e para o PTAP, com um aumento da AUC de 0,7556 para 0,8402.

Ou seja, quando se deseja discriminar apenas a presença de VE de médio ou grosso calibre, os parâmetros Plaq. e PTAP apresentam bom poder discriminatório (AUC > 0,8).

Tabela 7 – Síntese e comparação dos melhores preditores de VE de qualquer calibre e VE de médio ou grosso calibre em cirróticos devido hepatites virais crônicas.

| | VE de qualquer calibre | | | VE de médio ou grosso calibre | | |
|-------------|------------------------|---------|---------|-------------------------------|----------|----------|
| | PTAP | Plaq. | TAP | PTAP | Plaq. | TAP |
| AUC | 0,756 | 0,723 | 0,726 | 0,840 | 0,815 | 0,787 |
| 95% CI inf. | 0,646 | 0,613 | 0,608 | 0,728 | 0,698 | 0,673 |
| 95% CI sup. | 0,865 | 0,834 | 0,844 | 0,953 | 0,932 | 0,900 |
| <i>p</i> | 0,0006 | 0,001 | 0,002 | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Corte | < 9,506 | < 141,5 | < 72,50 | < 6,876 | < 116,5 | < 67,50 |
| S% | 69,39 | 68,42 | 65,31 | 80,77 | 78,57 | 70,37 |
| E% | 68,18 | 68 | 68,18 | 80 | 77,78 | 68,18 |
| LH | 2,18 | 2,14 | 2,05 | 4,04 | 3,54 | 2,21 |
| VPP | 0,83 | 0,83 | 0,82 | 0,7 | 0,62 | 0,57 |
| VPN | 0,68 | 0,65 | 0,62 | 2,57 | 2,15 | 1,36 |

VE: Varizes Esofágicas; AUC: Área sob a curva ROC; Inf: Inferior; Sup: Superior; S%: Sensibilidade em %; E%: Especificidade em %; LH: Likelihood; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo.

A Tabela 7 mostra os valores da Sensibilidade e Especificidade para cada ponto de corte dos melhores exames laboratoriais preditores de presença ou ausência de VE em cirróticos. Os melhores resultados foram encontrados para

o PTAP, tal que o ponto de corte $< 6,9$ é capaz de prever a presença de VE de médio ou grosso calibre em cirróticos com uma sensibilidade e especificidade de 80,77% e 80%, respectivamente; e um VPP de 70% e VPN de 257% (Fig. 3).

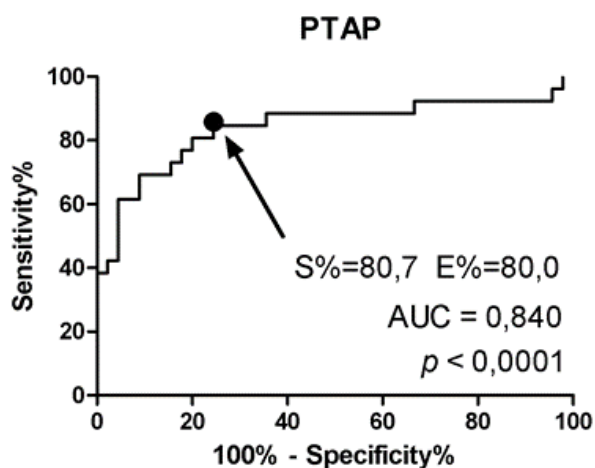


Figura 3 – Curva ROC do produto PTAP para o diagnóstico de VE de médio ou grosso calibre em cirróticos devido hepatites virais. AUC: Área sob a curva ROC; S%: sensibilidade em %; E%: especificidade em %.

A elastografia hepática foi realizada em 39 pacientes, apenas. Para análise de correlação o ponto de corte de elastância foi graduado em 20kPa e não foi observada diferenças estatísticas entre os grupos estudados ($p=0,284$). A USG para investigação de ascite e esplenomegalia só foi realizado em 74 pacientes. Não foi verificada diferenças estatísticas significantes na análise de esplenomegalia ou ascite pelo método ultrassonográfico entre os grupos estudados. Conforme demonstrado na tabela 8.

Tabela 8- Correlação entre os exames de imagem e a presença de varizes esofágicas entre os pacientes com CH que realizaram EDA no período de setembro a dezembro de 2017 no Hospital de Clinicas do Acre.

| VARIÁVEIS | CATEGORIAS | CONTROLE n(%) | CASO n(%) | p* |
|--------------------|-------------------|--------------------------|----------------------|-----------|
| EH | ≤ 20 kPa | 14 (51,9) | 13(48,1) | 0,284 |
| | >20Kpa | 5(26,3) | 14(73,7) | |
| USG Esplenomegalia | Ausência | 24(43,6) | 31(56,4) | 0,182 |
| | Presença | 5(26,3) | 14(73,7) | |
| USG Ascite | Ausência | 27(39,1) | 42(60,9) | 0,96 |
| | Presença | 2 (40) | 3(60) | |

EH: Elastografia hepática; USG: ultrassonografia. *p(<0,05)

5 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a prevalência de varizes de esôfago nos pacientes cirróticos submetidos a EDA no HC do Acre, nos últimos quatro meses de 2017, foi de 71,2% . Um pouco acima da média descrita na literatura, de 50% (Garcia-Tsao et al., 2007; Carbonell et al.,2004).

Houve um predomínio do sexo masculino, semelhante a de outros autores (Burton *et al.*,2007; Chalansani *et al.*,199; Madhotra *et al.*,2002). A média de idade encontrada, maior que 55 anos foi um pouco acima da encontrada em outros estudos. (Thomopoulos et al.,2003; Zaman *et al.*,1999)

A maior frequência do vírus C nesse estudo se assemelha a de outros autores, direcionando para a importância da infecção por VHC no Acre (Vieira *et al.*,2011).

Fatores de risco como presença de um portador na família ou compartilhamento de dispositivos perfuro-cortantes foram os mais frequentes citados. Evidências recentes se acumulam no sentido de demonstrar que dispositivos, objetos e /ou superfícies inanimadas contaminadas por sangue podem funcionar como reservatórios temporários para a transmissão pessoa a pessoa, principalmente do VHC (Williams *et al.*, 2004; Kamili *et al.*, 2007), justificando o contágio intra-domiciliar com o compartilhamento de utensílios pessoais.

A Hipertensão Portal (HP) é responsável por inúmeras complicações na cirrose hepática. Está associada a uma grande morbidade e mortalidade, particularmente pela presença de varizes esofágicas, ascite, infecções bacterianas, encefalopatia hepática e síndrome hepatorenal. Em nossa casuística dos 87 pacientes portadores de CH, 60 (68,9%) referiram algum tipo de complicação, estatisticamente significativa ($p=0000$). A mais frequente foi a presença de VE seguidas de ascite, hepatocarcinoma e encefalopatia hepática. Achados semelhantes encontrados por Mattos et al.,2010. Nenhum paciente referiu peritonite bacteriana espontânea e síndrome hepatorenal, complicações condizentes com a CH descompensada, não reflete a natureza dos pacientes estudados, todos compensados e de origem ambulatorial.

Nesta casuística a hemorragia digestiva alta varicosa foi referida por 8 pacientes, representando uma prevalência de 9,1 %. Apenas 1 paciente sem VE na EDA atual referiu histórico de HDA, no entanto a ausência de VE justifica-se pela erradicação terapêutica prévia, após o episódio de hemorragia em 2009. Esse achado está em concordância com estudos prévios que demonstram haver uma relação entre o maior calibre das varizes e o risco de sangramento (The North Italian Endoscopic, 1988). Polio e Groszmann (1986) associam o calibre à diminuição da espessura das paredes das varizes propiciando um maior risco de rompimento desses vasos.

O melhor exame laboratorial de rotina como um preditor isolado de VE em cirróticos, no presente estudo, foi a contagem total de plaquetas. Outros autores também avaliaram o poder desse exame na predição de VE em cirróticos (Tab. 9). Um dos melhores valores descritos foi encontrado por Esmat *et al* (2012) o qual relatou uma AUC da ROC de 0,912 para discriminação dos pacientes cirróticos com VE de qualquer calibre daqueles sem qualquer evidência de VE. Mas em contra ponto, também relatou uma AUC de apenas 0,676 para predição de VE de grosso calibre. Valores discrepantes aos encontrados neste estudo em que houve um maior poder discriminatório ao classificar os pacientes cirróticos com VE de médio/grosso calibre.

Farid e colaboradores (2007) também avaliaram em pacientes com cirrose devido a hepatites virais o poder discriminatório do exame de contagem total de plaquetas e obtiveram um resultado próximo ao aqui encontrado: uma AUC de 0,82 para classificação dos pacientes com VE de grosso calibre.

A baixa contagem de plaquetas esta correlacionada tanto com a presença de HP significativa (valores de GPVH acima de 10 mmhg) quanto com varizes esofágicas. Assim, plaquetopenia e VE estão associadas, pois ambas são consequências de um quadro de deteriorização da reserva funcional hepática, a qual traz modificações hemodinâmicas que exigiram adaptações do organismo. Os valores de plaquetopenia relacionados à presença de varizes esofágicas variam entre os estudos, provavelmente devido às diferenças existentes nas amostras de cada um

O produto PTAP se mostrou, portanto, mais eficiente em classificar os cirróticos com VE de médio/grosso calibre (AUC de 0,8402) do que apenas a contagem total de plaquetas tanto neste estudo quanto em outros 17 (Ding N.S *et al.*,2016; Sharma SK, *et al.*, 2007) que se propuseram analisar o mesmo.

Tabela 9 – Contagem total de plaquetas como preditor de varizes esofágicas em cirróticos em outros estudos.

| REFERÊNCIA | O ESTUDO INCLUIU... | | AUC da curva ROC | |
|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| | Cirróticos por hepatites virais? | Cirróticos por outras etiologias? | VE de qualquer calibre | VE de médio ou grosso calibre |
| Esmat (2012) [11] | Sim | Não | 0,912 | 0,676 |
| Farid (2017) [12] | Sim | Não | --- | 0,820 |
| Ding (2015) [13] | Sim | Sim | --- | 0,714 |
| Sharma (2006) [14] | Sim | Sim | --- | 0,690 |
| Gianini (2003) [15] | Sim | Sim | 0,880 | --- |
| Lee (2009) [16] | Sim | Sim | 0,814 | --- |
| Sebastianini (2010) [17] | Sim | Sim | 0,650 | --- |
| Sem (2008) [18] | Sim | Sim | 0,780 | --- |

AUC: Área sob a curva ROC;

A aplicação da medição de elastância hepática na avaliação da fibrose hepática já foi amplamente estudada, atualmente muitos trabalhos tem demonstrado sua utilidade na correlação com complicações da cirrose, notadamente a presença de VE e sua rotura, hepatocarcinoma e descompensação clínica (Castera *et al.*,20012; Binçinçan *et al* 2015; Li *et al.*,2016). Os trabalhos que relacionam a elastância hepática com a detecção de varizes mostram uma boa capacidade de predição. Embora não tenha sido demonstrada possibilidade de substituir totalmente a EDA pelo valor da elastância hepática na detenção de varizes, têm ocorrido avanços, estando já contemplada no consenso de Baveno VI a possibilidade de evitar EDA em doentes com cirrose compensada, sem trombocitopenia e com elastância hepática < 20 kPa (considerados um grupo com baixo risco de VE clinicamente significativas). (Francis *et al.*, 2015).

Neste estudo adotou-se um ponto de corte de 20kPa para verificar o poder preditivo da elastografia hepática em prever a existência de VE. Porém, não foi

observado diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com VE e sem VE $p > 0,05$. Este resultado pode estar relacionado com a pequena amostra de somente 34 pacientes submetidos ao exame.

Estudo realizado por *Cristina et al* obteve como pontos de corte ótimo para presença de VE de qualquer grau uma elastância $> 26,6$ kPa para a amostra geral e $> 23,4$ kPa para o grupo com cirrose de etiologia virídica e $> 26,6$ kPa nos doentes sem esplenomegalia ou trombocitopenia.

6 CONCLUSÃO

A prevalência de cirrose hepática na amostra inicial foi de 59,6%, sendo mais frequente no sexo masculino com média de idade de 55,9 anos e o agente viral predominante foi o vírus da hepatite C.

A prevalência de VE nesse grupo de paciente foi elevada (71,2%).

Observou-se uma baixa frequência de hemorragia digestiva alta nos pacientes estudados, fato correlacionado com o calibre das varizes esofágicas, predominando as de fino calibre.

O produto PTAP apresentou bom poder discriminatório para classificar a presença/ausência de VE em pacientes cirróticos devido hepatites virais crônicas, sendo melhor do que a contagem total de plaquetas ou TAP sozinhos. Sendo de baixo custo, alta acessibilidade e não-invasivo, mostrou-se um possível método de rastreio de pacientes que realmente merecem indicação de EDA reduzindo, assim, o custo e riscos inerentes ao procedimento.

No entanto, mais estudos são necessários para a validação deste produto como um bom preditor de VE em cirróticos. Além disso, deve-se fomentar a investigação de novos possíveis preditores não-invasivos para o rastreio de VE.

7 REFERÊNCIAS

1. Abraldes JG, Angermayr B, Bosch J. The management of portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 9(4):685-713. 2008.
2. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc.*62(5):651-655. 2005.
3. Benvegnú L, Gios M, Bocchetto S, et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.*53:744-749.2004.
4. Berzigotti A, Gilaburt R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 103(5): 1159-1167.2008
5. Bințișan A, Chira RI, Bințișan VV, Nagy GA, Mânzat-Săplăcan MR, Lușor-Platon M, et al. Value of hepatic elastography and Doppler indexes for predictions of esophageal varices in liver cirrhosis. *Med Ultrason.*17:5-11.2015
6. Bosch J; Berzigotti A, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J. hepatol.* 48 (suppl1):S68-S92.2008.
7. Burton J.R, Liangpunsakul S, Lapidus J, Giannini E, Chalasani N, Zaman A. Validation of multivariate model predicting presence and size of varices. *J. Clin Gastroenterol.*41(6):609-615.2007
8. Cales P, Desmorat H, Vine JP, Caucanas JP, Rvaud A, Gerin P, Brouet P, Pascal JP. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut.*31(11):1298-1302.1990.
9. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology.*40:652-659.2004.
10. Casey JL, Niro GA, Engle RE, Veja A, Gomez H, McCarthy, Watts DM, Hyams KC, Gerin JL. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D. virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: The roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *Journal of Infectious Diseases* 174:920-926, 1996

11. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.*;56:696-703.2012
12. Chalansani N, Imperiale T.F, Ismail A, Sood G, Carey M, Wilcox M, Madichetty H, Kwo PY, Boyer TD. Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* .94(11):3285-3291. 1999
13. Chen C.J.; Tseng S.F.; Lu C.F.; Lin H.C.; You A.I.; Chen C.S.; Hwang S.J.; Hsieh S.F.; Hsu S.T. Current seroepidemiology of hepatitis Delta virus infection among hepatitis B surface antigen carries of general and high risk populations in Taiwan. *Journal of Medical Virology* 38:97-101, 1992.
14. Cristina A; Pais C; Silva R; Silva N; Carrola P; Presa J. Transient Hepatic Elastography and Detection of Clinically Significant Esophageal Varices. *Revistaspmi.v.24.n.4.* 2017
15. Denniston K.J, Hoyer B.H, Smedile A, Wells F.V, Nelson J, Gerin, JL. Cloned fragmente of the hepatitis delta RNA genome, sequence and diagnostic application. *Science* v. 232, n.4752,p.873-5,1986.
16. De Paula, V.S.; Arruda, M.E.; Vitral, C.L.; Gaspar, A.M. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. *Memórias do Instituto Oswaldo cruz*, v. 96,n8,p.1123-1138, 2001.
17. Ding N.S et al., "Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices," *Liver Int.*, vol. 36, no. 2, pp. 240–245, 2016.
18. Donalísio MR. Epidemias e endemias brasileiras – perspectivas da investigação científica. *Rev. Bras.Epidemiol* .5(3): 226-8. 2002.
19. Esmat S., Omarn D. and Rashid L. "Can we consider the right hepatic lobe size/albumin ratio a noninvasive predictor of oesophageal varices in hepatitis C virus-related liver cirrhotic Egyptian patients?," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 23, no. 3, pp. 267–272, 2012.
20. Fagundes EDT, Ferreira AR, Roquete MLV, Penna FJ, Goulart EMA, Figueiredo Filho PP, Bittencourt PFS, Carvalho SD, Albuquerque W. Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and

- adolescents with portal hypertension syndrome. *JPGN*. 46(2):178-183. 2008
21. Ferreira, Cristina Targa and Silveira, Themis Reverbel da. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev. bras. epidemiol.* vol.7, n.4, pp. 473-487. ISSN 1980-5497.2004
 22. Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 63:743-52.2015
 23. Franchis R. Revising consensus in portal hypertension> report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 53(4):762-768.2010.
 24. Francis R, Dell`Era A, Primignani M. Diagnosis and monitoring portal hypertension. *Digest Liver Dis.* 40(5):312-317.2008
 25. Franchis R. Revising consensus in portal hypertension> report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 53(4):762-768.2010.
 26. Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of hepatology.*43(1):167–76. 2005
 27. Fonseca JCF. Hepatite D. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35(2): 181-190, mar-abr, 2002.
 28. Fonseca J.C.F. Hepatite Delta. In: Fonseca J.C.F (ed) *Hepatite Delta*. Imprensa Universitária, Manaus, AM, p.1-66. 1993
 29. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The New England journal of medicine.*4;362(9):823–32.2010.
 30. Graham, DY, Smith, JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* . 80:800.1981
 31. Hadler SC, Monzon M, Ponzetto A, Anzola R, Rivero D, Mandolfi A, Bracho A, Francis DP, Gerber MA, Thung S, Gerin J, Maynard JE, Popper H, Purcell RH. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Annals of Internal Medicine* 100: 339-344, 1983.

32. Li T, Qu Y, Yang B, Xue Y, Wang L. Evaluation of large esophageal varices in cirrhotic patients by transient elastography: a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 108:464-72. 2016
33. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *BSG Guidelines in Gastroenterology.* June 2000.
34. K. Farid, M. M. Omran, R. E. Farag, M. M. Arafa, and T. M. Emran, "Development and evaluation of a novel score for prediction of large oesophageal varices in patients with hepatitis C virus-induced liver cirrhosis," *Br. J. Biomed. Sci.*, vol. 74, no. 3, pp. 138–143, 2017.
35. Kamili, S.; Krawczynki, K.; Mccaustland, KA.; Li, X.; Alter, M.J. The infectivity of hepatitis C virus after drying and storing at room temperature. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v28,n.5, p.519-524, 2007.
36. Karsan H a., Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BMR, Suttorp MJ, Edelstein M a., et al. Combination Endoscopic Band Ligation and Sclerotherapy Compared with Endoscopic Band Ligation Alone for the Secondary Prophylaxis of Esophageal Variceal Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences* Feb 3;50(2):399–406. 2005.
37. Lebrech D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology.* 79:1139-1144. 1980
38. Levy C, Zein CO, Gomez J, Soldevila-Pico C, Firpi R, Morelli G, Nelson D. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5(7):803-808. 2007
39. Ljunggren, K.E.; Patarroyo, M.E.; Engle, R.; Purcell, R.H.; Gerin, J.L. Viral hepatitis in Colombia: a study of the "hepatitis of Sierra Nevada de Santa Marta". *Hepatology*, v.5, n2,p.299-304, 1985.
40. Luketic VA, Sanyal AJ. Esophageal varices: clinical presentation, medical therapy and endoscopic therapy. *Gastroenterol Clin North Am.* 29(2):337-385. 2000.
41. Madhotra R, Mulcahy HE, Willner I, Reuben A. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 34(1):81-85. 2002

42. Mattos AZ, Mattos AA, Vianna FF, Musskopf MI, Pereira-Lima JC, Maciel AC. Platelet count/spleen diameter ratio: analysis of its capacity as a predictor of the existence of esophageal varices. *Arq Gastroenterol.* 47(3):275-8.2010
43. McPherson S, Stewart SF, Henderson E et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 59:1265–9.2006
44. Ministério da Saúde - Programa Nacional de Hepatites Virais. Avaliação da Assistência às Hepatites Virais no Brasil. Brasília; 1-61.2002.
45. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais Ano III - nº 1; 2012.
46. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, 2015
47. Nunes, Heloisa Marceliano; Monteiro, Maria Rita de Cassia Costa and Soares, Manoel do Carmo Pereira. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* vol.23, n.11, pp. 2767-2779. 2005.
48. Polio J, Grozmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis.* 6:318-31.1986
49. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, Escorsell A, Garcian-Pagan JC, Makuch R, Patch D, Matloff DS, Bosch J. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 133(2):481-488. 2007.
50. Rizzetto M, Macagno S, Chiaberge E, Negro F, Giacomo C, Doglia M, Macagno S, Verme G, Marinucci G, Alfani D, Milazzo F, Fassati LR. Liver transplantation in hepatitis Delta virus disease. *Lancet* 2: 469-471, 1987.
51. Rizzetto M.; Canese M.G.; Aricó S.; Crivelli C.; Trepo C.; Bonino F.; Verme G. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system

- (Delta/anti-Delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *GUT* 18: 997-1003, 1977.
52. Roberts LR, Kamath PS. Pathophysiology and treatment of variceal hemorrhage. *Mayo Clin Proc.* 71(10):973-983.1996
53. Sanyal AJ, Bajaj JS. Prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. UpToDate [Internet]. June 2012. Available from: http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-recurrent-variceal-hemorrhage-inpatients-withcirrhosis?source=search_result&search=General+principles+of+the+management+of+variceal+hemorrhage&selectedTitle=4~150
54. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, Chiaramonte M, Craxi A, Giusti G, Piccinino F. Decrease in HDV endemicity in Italy. *Journal of Hepatology* 26 : 20 -24, 1997.
55. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17 –year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 43:1303-1310.2006.
56. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, D'Amico G, Pasta L, Craxi A, Saitta A, Raimondo G. Which patients with cirrhosis undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology.* 33(2):333-338. 2001.
57. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med.* 345(9): 669-681. 2001.
58. 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.* 22(11):1909-1915. 2007.
59. Shibata S., Umemura. T., Yamazaki. T., Fujimori. N., et al. (2016). Liver stiffness-Splein Size-to-Platelet Ration Risk Score Identifies Esophageal Varices in Japanese Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology Research.* Jan 2016.
60. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et. al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology.*43:1317-1325.2006
61. Taylor J.M. Structure and replication of hepatitis delta virus. *Seminars in Virology,* v.1, p.135-141,1990

62. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study.
N Engl J Med .319:983-989.1988
63. Tiani C, Abraldes JG, Bosch J. Portal hipertension: pre-primary and primary prophylaxis os variceal bleeding. Dig Liv dis. 40(5):318-327. 2008.
64. Triantos CK, Burroughs AK. Prevention of the developement of varices and first portal hypertensive bleeding episode. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 21(1):31-42. 2007.
65. Toubia N, Sanyal AJ, Portal hypertension and variceal hemorrhage. Med Clin North Am. 92(3):551-574.2008
66. Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, Katsakoulis EC, Iconomou G, Nikoloupoulou. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis. Dig Liv Dis. 35(7): 473-478. 2003
67. Vianna A, Hayes PC, Moscoso G, Driver M, Portmann B, Westaby D, Williams R. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. Gastroenterol. 93(4): 876-889. 1987.
68. Vieira Deusilene S, Alvarado-mora Mónica, Botelho Lívia, Carrilho Flair J, Pinho João RR and Salcedo Juan M. Distribution of hepatitis c virus (HCV) genotypes in patientswithchronicinfectionfrom Rondônia, Brazil.Virology Journal. 8:165.2011.
69. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok ASF. A simple noinvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 38(2):518-526.2003
70. Weller DA, De Guide JJ, Riegler JL. Utility of endoscopic evaluations in liver transplant candidates. Am J Gastroenterol. 93(8): 1346-1350. 1998 .
71. Williams, LT.; Perz, J.F.; Bell, B.P. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. Clinical Infectious Diseases, v.38, n11, p.1592-1598,2004.
72. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014

73. 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.*94(11):3292-3296.1999
74. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A, Bernardi M. Natural History of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol.*95(2):503-508. 2000.

8 APÊNDICE

8.1 Apêndice I - Ficha de entrevista Clínica

`` PREVALÊNCIA E FATORES PREDITIVOS DE VARIZES DE ESÔFAGO EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO ACRE ``

Data: ___/___/2017

CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO:

Características gerais

01. Data de nascimento ___/___/___ (conferir com documento) (1) com documento (2) sem documento

02. Idade: _____ anos _____ meses **03. Sexo:** (1) masculino (2) feminino

03 Naturalidade:

cidade: _____ estado: _____

04. Raça declarada ou informada: (1) branca (2) negra (3) indígena (4) oriental (ex. japonês, chinês) (5) parda [branco com negro] (6) mistura de branco com índio (7) outros mestiços (8) sem declaração

05. Religião: (1) católica (2) protestante (3) espírita (4) umbandista (5) evangélica (6) nenhuma (7) outra Qual? _____ (99) ns/nl

06. Escolaridade?

(0) analfabeto (1) ensino fundamental (5ª a 8ª série) (2) ensino médio (1º ao 3º ano) (3) ensino superior (4 ou mais anos) (99) ns/nl (88) nsa

07. Escolaridade: _____ (total de anos na escola ou equivalente em escolaridade) (99) ns/nl (88) nsa

08. Tabagismo? (0) nunca fumou (1) tabagista (pelo menos 1 cigarro nos últimos 30 dias) (2) é ex-tabagista (não fuma há pelo menos 30 dias)

09. Etilista? (0) não (1) sim (2) costumava beber, mas parou.

10. Exposição a fatores de risco: (0) nega (1) compartilhamento de perfuros-cortantes (2) uso de drogas ilícitas (3) familiares com hepatites (4) uso de rapé

11. Ocupação

atual? _____

12. Ocupação Anterior: (0) nenhuma (99) NS/NL

Tipo _____ 2 Local/Cidade/Estado: _____ 3. Período: _____

8.2 Apêndice II- Ficha de Coleta de Dados do Prontuário

**PREVALÊNCIA E FATORES PREDITIVOS DE VARIZES DE ESÔFAGO EM PACIENTES
PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DO**

BLOCO 1 A 9 –AVALIAÇÃO INICIAL DO PACIENTE

Bloco 1 – Informações Individuais

Nome: _____

Data de Nascimento ou Idade: _____ Gênero: (1) Masc (2) Fem

Raça: _____ Naturalidade: _____ Residência: _____

Procedência: _____ Escolaridade: _____

Religião: _____

Profissão/Ocupação: _____ Estado Civil: _____

Quantidade de filhos: _____

Tipo de hepatite: (1) HBV (2) HBV + HDV (3) HCV

Bloco 2 - HDA

| | HISTORICO DO PACIENTE NA PRIMEIRA CONSULTA |
|------------------|--|
| Data | ___/___/___ (99) ignorado |
| Queixa Principal | |
| HDA | |

Bloco 3 – Exame físico inicial

| | EXAME FÍSICO INICIAL DO PACIENTE |
|-----------------|----------------------------------|
| Data | ___/___/___ (99) ignorado |
| Peso | (99) ignorado |
| Altura | (99) ignorado |
| Exame do Abdome | |

| | |
|--|--|
| | |
| Exame Tórax | |
| Exame Cardiológico | |
| Exame Geral | |
| Presença de ascite: (0) não (1) sim (99) ignorado | Presença de confusão mental/sinais neurológicos: (0) não (1) sim (99) ignorado |

Bloco 4 – Complicações antes da primeira consulta

| Complicações antes da primeira consulta | | | |
|---|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Cirrose Descompensada | (0) não (1) sim (99) ignorado | Síndrome Hepatorrenal | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| CHC | (0) não (1) sim (99) ignorado | Hemorragia Digestiva Alta | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| Ascite | (0) não (1) sim (99) ignorado | Outra: _____ | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| Encefalopatia | (0) não (1) sim (99) ignorado | | |

Bloco 5 – Comorbidades antes da primeira consulta

| COMORBIDADES PRÉVIAS | | | |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| (0) Previamente hígido | (0) não (1) sim (99) ignorado | (14) Litíase biliar | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (1) Tabagismo | (0) não (1) sim (99) ignorado | (15) AVC | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (2) Alcoolismo | (0) não (1) sim (99) ignorado | (16) IAM | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (3) HAS | (0) não (1) sim (99) ignorado | (17) ICC | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (4) DM 1 | (0) não (1) sim (99) ignorado | (18) Arritmias cardíacas | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (5) DM 2 | (0) não (1) sim (99) ignorado | (19) DPOC | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (6) IRC | (0) não (1) sim (99) ignorado | (20) Asma | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (7) Obesidade | (0) não (1) sim (99) ignorado | (21) Depressão | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (8) Hipercolesterolemia | (0) não (1) sim (99) ignorado | (22) Artrite reumatóide | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (9) Hipertireoidismo | (0) não (1) sim (99) ignorado | (23) Desordem gástrica | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (10) Hipotireoidismo | (0) não (1) sim (99) ignorado | (24) Neoplasia | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (11) DRGE | (0) não (1) sim (99) ignorado | (25) Doença reumática | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (12) Pancreatite crônica | (0) não (1) sim (99) ignorado | (26) Discrasia sanguínea | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (13) Litíase renal | (0) não (1) sim (99) ignorado | (27) Outra | _____ |
| INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS PRÉVIAS | | | |
| (1) Nega | (0) não (1) sim (99) ignorado | (10) Prostatectomia | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (2) Laparotomia | (0) não (1) sim (99) ignorado | (11) Hernioplastia inguinal | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (3) Colectomia | (0) não (1) sim (99) ignorado | (12) Cesariana | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (4) Esplenectomia | (0) não (1) sim (99) ignorado | (13) Histerectomia | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (5) Hepatectomia | (0) não (1) sim (99) ignorado | (14) Ooforectomia | (0) não (1) sim (99) ignorado |
| (6) Tireoidectomia | (0) não (1) sim (99) ignorado | (15) Transplante renal | (0) não (1) sim (99) ignorado |

| | | | |
|---|---|-------------------------------------|--|
| (7) Colectomia (8) Postectomia (9) Apendicectomia | (0) não (1) sim (99) ignorado (0) não (1) sim (99) ignorado (0) não (1) sim (99) ignorado | (16) Excisão de tumor (17) Outro | (0) não (1) sim (99) ignorado _____ |
|---|---|-------------------------------------|--|

Bloco 6 – Exposição a fatores de risco

| | |
|---|-------------------------------|
| Uso de drogas EV ou com instrumentos compartilhados | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| USO DE GLUCOENERGAN | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Transfusão de sangue | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Cirurgias | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Tratamento dentário | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Manicure com compartilhamento de instrumentos | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Uso de rape | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Sexo sem proteção | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Múltiplos parceiros sexuais | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Pai, mãe ou irmãos com hepatite | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Participação em rituais com instrumentos perfurocortantes | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Outras atividades de risco | (0) Não (1) Sim (99) Ignorado |
| Qual? _____ | _____ |

Bloco7 – Avaliação Sorológica

| TIPO | DATA | RESULTADO | RESULTADO | RESULTADO | RESULTADO |
|----------------|------|------------------|--------------|--------------------|---------------|
| Anti-HCV | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| IgG Anti-HBc | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| IgM Anti-HBc | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| HBeAg | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| Anti-HBe | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| HbSAg | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| Anti-HbS | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| Anti-HDV total | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| Anti-HDV IgM | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| Anti-HAV total | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| Anti-HAV IgM | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| Anti-HEV | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| Anti-HIV | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| VDRL | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |
| Chagas | | (0) Não-reagente | (1) Reagente | (88) Não Realizado | (99) Ignorado |

Bloco 8 - Avaliação Viroológica

| HBV | DATA | HDV | DATA | HCV | DATA |
|----------------|------|----------------|------|----------------|------|
| Genótipo HBV: | | Genótipo HDV: | | Genótipo HCV: | |
| (0) Genótipo A | | (1) Genótipo 1 | | (1) Genótipo 1 | |
| (1) Genótipo B | | (2) Genótipo 2 | | (2) Genótipo 2 | |
| (2) Genótipo C | | (3) Genótipo 3 | | (3) Genótipo 3 | |

| | | | | | |
|--------------------|--|--------------------|--|-------------------|--|
| (3) Genótipo D | | (4) Genótipo 4 | | (4) Genótipo 4 | |
| (4) Genótipo E | | (5) Genótipo 5 | | (5) Genótipo 5 | |
| (5) Genótipo F | | (6) Genótipo 6 | | (6) Genótipo 6 | |
| (6) Genótipo G | | (7) Genótipo 7 | | | |
| (7) Genótipo H | | (8) Genótipo 8 | | | |
| (88) Não Realizado | | (88) Não Realizado | | 88) Não Realizado | |
| Carga Viral HBV | | Carga Viral HDV | | Carga Viral HCV | |
| _____ UI/ml | | _____ UI/ml | | _____ UI/ml | |
| log | | log | | log | |

Bloco 9- Estadiamento Clínico

| CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH | DATA : __/__/__ |
|-----------------------------|-----------------|
| (0) Child A | |
| (1) Child B | |
| (2) Child C | |

Bloco 10 - Estadiamento Histológico

| BIOPSIA HEPÁTICA | DATA : __/__/__ |
|---------------------|---------------------|
| Metavir: | |
| Atividade: | Fibrose: |
| (0) A0 | (0) F0 |
| (1) A1 | (1) F1 |
| (2) A2 | (2) F2 |
| (3) A3 | (3) F3 |
| (4) A4 | (4) F4 |
| (000) Não Realizado | (000) Não Realizado |

Bloco 11-Exames de Imagem

| US ABDOME (DATA: __/__/__) | TC DE ABDOME (DATA: __/__/__) |
|-----------------------------|-------------------------------|
| (88) NR (99) ignorado | (88) NR (99) ignorado |
| (1) Esplenomegalia | (1) Esplenomegalia |
| (2) Fígado Heterogêneo | (2) Fígado Heterogêneo |
| (3) Dilatação de veia porta | (3) Dilatação de veia porta |
| (4) Esteatose | (4) Esteatose |
| (5) Nódulos hepáticos | (5) Nódulos hepáticos |
| (6) Litíase biliar | (6) Litíase biliar |
| (7) Outro: _____ | (7) Outro: _____ |

| | | |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| DIAGNÓSTICOS: | DIAGNÓSTICOS: | |
| | | |
| ENDOSCOPIA | Data: ___/___/___ | |
| Varizes Esofágicas à EDA | Gastrite Endoscópica | Pesquisa de Urease (H. pylori) |
| (0) Ausentes | (0) Ausente | (0) Ausente |
| (1) VE Incipiente | (1) Gastrite enantematosa | (1) Presente |
| (2) VE Fino caliber | (2) Gastrite erosive | (2) Não informado |
| (3) VE Médio caliber | (3) Não informado | |
| (4) VE Grosso caliber | | |
| Outros Achados: | | |

| | | |
|---------------------|--------------------------|--|
| ELASTOGRAFIA | Data: ___/___/___ | |
| | | |
| | | |

| INTERFERON | DATA INÍCIO | SUSPENSÃO do TRATAMENTO? | DATA SUSPENSÃO | INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO? | DATA INTERRUPÇÃO OU TEMPO DE INTERRUPÇÃO |
|---------------------------------|-------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|--|
| Interferon Peguilado Alfa 2a | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Interferon Peguilado Alfa 2b | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Interferon Convencional Alfa 2a | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Interferon Convencional Alfa 2b | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| ANTIVIRAIS | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Tenofovir | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Entecavir | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Adefovir | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Lamivudina | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Adefovir + Lamivudina | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Adefovir + Entecavir | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Rivabirina | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |
| Outro: | | (0) não (1) sim (99) ign | | (0) não (1) sim (99) ign | |

Bloco 12 – Tratamento da Hepatite

| | |
|---|---|
| MOTIVO DA SUSPENSÃO DO TRATAMENTO | (tratamento finalizado antes do tempo previsto) |
| | |
| MOTIVO DA INTERRUÇÃO DO TRATAMENTO | (tratamento interrompido temporariamente e recomeçado) |
| | |
| ESQUEMAS EM ORDEM CRONOLÓGICA | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Bloco 13 – PCR

| | RESULTADOS | | RESULTADOS | | RESULTADOS |
|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| TIPO | (1)HBV (2)HDV (3)HCV | TIPO | (1)HBV (2)HDV (3)HCV | TIPO | (1)HBV (2)HDV (3)HCV |
| DATA | | DATA | | DATA | |
| SEMANA DE TRATAMENTO | | SEMANA DE TRATAMENTO | | SEMANA DE TRATAMENTO | |
| VALOR | | VALOR | | VALOR | |
| LOG | | LOG | | LOG | |

Bloco 14 – Exames Laboratoriais

| TIPO | DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO | DATA | RESULTADO |
|-----------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| Hb: | | | | | | |
| Ht: | | | | | | |
| Leuco. | | | | | | |
| Segme. | | | | | | |
| Bastõe | | | | | | |
| Eosinó | | | | | | |
| Linfóc. | | | | | | |
| Plaquet | | | | | | |
| TAP | | | | | | |
| INR | | | | | | |
| AST | | | | | | |
| ALT | | | | | | |
| GGT | | | | | | |
| FA | | | | | | |
| BT | | | | | | |
| BD | | | | | | |
| BI | | | | | | |
| Album | | | | | | |
| Uréia | | | | | | |
| Creat. | | | | | | |
| α -feto. | | | | | | |

9. ANEXOS

9.1 Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

1. Apresentação

A pesquisa “Prevalência e fatores preditivos de varizes de esôfago em pacientes portadores de hepatites virais crônicas atendidos no hospital das clínicas do acre” tem por objetivos avaliar a prevalência de varizes de esôfago em pacientes com hepatites virais crônicas submetidos a endoscopia digestiva alta no Hospital das Clínicas do acre. O estudo irá analisar os fatores clínicos e epidemiológicos associados ao surgimento dessas varizes. Serão realizadas entrevistas com os participantes da pesquisa e também coleta de informações nos prontuários do hospital. A população alvo é constituída por pacientes portadores de hepatite crônica por vírus B, C ou Delta, de qualquer etnia, e com idade acima de 12 anos, atendidos no hospital das Clínicas.

Trata-se de uma pesquisa de Mestrado em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental, realizada pelos pesquisadores Vanessa de Moraes Cardoso, pesquisadora responsável, RG 15162583 SSP/AM, CPF 66400465200, com a participação da orientadora Profa. Dra. Cirley Maria de Oliveira Lobato, RG 0638189-8 , CPF 237789542-53 , Para realizá-la, preciso(amos) de sua contribuição e, neste sentido, convido(amos) você a participar da referida pesquisa.

2. Esclarecimento

Esclarecemos que a sua participação na pesquisa consiste em responder os questionários durante a entrevista. Serão feitas perguntas referentes a fatores associados ao quadro da sua doença hepática crônica, a qual abrangerá os seguintes blocos: dados demográficos (idade, sexo, raça, estado civil, religião, naturalidade e procedência), informações sócio-econômico (escolaridade e profissão), informações quanto a exposição a fatores de risco (uso de substâncias ilícitas, rapé, compartilhamento de material pérfuro-cortantes, contato com familiares com hepatites virais entre outros). Essa participação incluirá sua autorização para acessar seu Prontuário Clínico para coletar dados referentes a história clínica, exames laboratoriais, sorologias, carga viral, estadiamento da doença, tratamento da hepatopatia crônica, resultado de biópsia hepática, elastografia hepática, ultrassonografia abdominal e laudo de endoscopia digestiva alta. Sua participação é voluntária, não haverá custos materiais ou financeiros para você, bem como não haverá remuneração pela sua participação. Você tem a garantia de plena liberdade de participação na pesquisa, podendo recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em

qualquer momento da realização da pesquisa, sem ter que justificar sua desistência e sem sofrer quaisquer tipos de coação ou penalidade.

Os possíveis risco da pesquisa são a exposição de dados pessoais ou constrangimento durante a entrevista. Esses, serão minimizados com a identificação do questionário por número e sua aplicação em ambiente reservado, de forma sigilosa no setor de endoscopia do Hospital das Clínicas, antes da realização do seu exame, na presença apenas dos pesquisadores envolvidos no projeto. Com relação aos prontuários clínicos, os riscos inerentes estão relacionados à possível lesão da integridade psíquica e/ou à privacidade decorrentes da exposição indevida dos dados particulares e sigilosos do seu prontuário em virtude da inadequada forma de acesso, coleta e guarda das informações obtidas. No entanto, para minimizar ou excluir os riscos, serão tomadas as providências e precauções através do TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS DE ARQUIVO, onde os pesquisadores se comprometem a manter a confidencialidade dos dados coletados nos arquivos do Hospital das Clínicas do Acre, e também dos dados que forem fornecidos durante a entrevista. Os pesquisadores garantem manter o mais amplo, absoluto e irrestrito sigilo profissional sobre a sua identidade durante e após o término da pesquisa. Desse modo, a identidade pessoal e/ou profissional será excluída de todos e quaisquer produtos da pesquisa para fins de publicação científica. Caso a pesquisa lhe cause algum dano explicitado nos riscos ou ocorridos em razão de sua participação na pesquisa, seu direito de indenização será garantido

A pesquisa proposta não lhe dará benefícios diretos e imediatos, no entanto, a sua participação contribuirá para que seja possível identificar outros métodos não invasivos para predizer a presença das varizes de esôfago, contribuindo para oferecermos um melhor seguimento clínico e terapêutico no futuro..

Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual terá a página 1 e 2 rubricadas e a última página assinada por você e pelo pesquisador responsável (ou por um membro da equipe). Para maiores informações e esclarecimentos sobre a pesquisa e/ou seus procedimentos, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Vanessa de Moraes Cardoso, pelo telefone nº (68)99911- 4273 e e-mail vanessacardoso23@gmail.com.

Por fim, nós, Vanessa de Moraes Cardoso, pesquisadora responsável e Dra. Cirley Maria de Oliveira Lobato, orientadora declaramos cumprir todas as exigências éticas contidas nos itens IV. 3, "a-h" e IV.5, "a" e "d", da Resolução CNS Nº 466/2012, durante e após a realização da pesquisa.

3. Consentimento

Eu, _____,
RG Nº _____, CPF Nº _____, declaro que:

- 1- Li e compreendi o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
- 2- Tenho conhecimento que minha participação na pesquisa **“Prevalência e fatores preditivos de varizes de esôfago em pacientes portadores de**

hepatites virais crônicas atendidos no hospital das clínicas do Acre” é livre e espontânea e consiste em conceder entrevista, responder os questionários aplicados e em autorizar o acesso ao seu Prontuário Clínico para coletar dados referentes ao histórico clínico, exames laboratoriais, sorologias, carga viral, estadiamento da doença (Classificação de Child-Pugh), tratamento da hepatopatia crônica, resultado de biópsia hepática, elastografia hepática, ultrassonografia abdominal e laudo de endoscopia digestiva alta.

3- Não terei nenhum custo e nem serei remunerado pela minha participação.

4- Posso desistir a qualquer momento como participante da pesquisa, sem ter que justificar minha desistência e nem sofrer quaisquer tipo de coação ou punição.

5- Não serei identificado nas publicações dos resultados da pesquisa.

Diante do exposto, aponho minha rubrica na página 1 e 2 do TCLE e minha assinatura abaixo (ou minha impressão digital) como prova do meu Consentimento Livre e Esclarecido em participar da pesquisa e de minha autorização para acesso ao meu Prontuário Clínico.

Rio Branco -Acre, _____ de _____ de _____.

Participante da Pesquisa

Pesquisador Responsável ou Pesquisador Assistente

Impressão digital do Participante da Pesquisa

Testemunhas:

1- _____
Nº do RG Assinatura legível (não rubricar)

2- _____
Nº do RG Assinatura legível (não rubricar)

Vanessa de Moraes Cardoso
Pesquisador Responsável

Cirley Maria de Oliveira Lobato
Pesquisador Responsável

9.2 Anexo II - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO
ACRE - HCA/FUNDHACRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: `` PREVALÊNCIA E FATORES PREDITIVOS DE VARIZES DE ESÔFAGO EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO ACRE ``

Pesquisador: Vanessa de Moraes Cardoso

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 73222217.2.0000.5009

Instituição Proponente: Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Acre- UFAC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.282.930

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO
ACRE - HCA/FUNDHACRE



Continuação do Parecer: 2.282.930

| | | | | |
|--|---|------------------------|------------------------------|--------|
| Infraestrutura | TERMO_DE_AUTORIZACAO_INSTITUCIONAL_SAE_DRMATONI.pdf | 08/06/2017 17:08:17 | Vanessa de Moraes Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | TERMO_DE_AUTORIZACAO_INSTITUCIONAL.pdf | 08/06/2017 17:08:03 | Vanessa de Moraes Cardoso | Aceito |
| Cronograma | CRONOGRAMA.docx | 08/06/2017 17:04:09 | Vanessa de Moraes Cardoso | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO BRANCO, 18 de Setembro de 2017

Assinado por:
Rosely de Freitas Padula
(Coordenador)

10. ARTIGO

**O PRODUTO PLAQUETA-TAP PODE SER UM BOM PREDITOR DE
VARIZES ESOFÁGICAS EM CIRRÓTICOS POR HEPATITES VIRAIS
CRÔNICAS**

Vanessa M. Cardoso^{1,3}, Cirley M.O. Lobato^{2,3}, Monykelly S. Carvalho³, Carolina V. Calid³,
Thaíse D.O.S. Silva³, Feliph M.A. Souza³.

¹Depart. de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas do Acre, Rio Branco 69920-193, Acre, Brasil.

²Depart. de Infectologia e Hepatologia, Hospital das Clínicas do Acre, Rio Branco 69920-193, Acre, Brasil.

³Escola médica, Universidade Federal do Acre, Rio Branco 69920-900, Brasil

Autor correspondente:

Vanessa de Moraes Cardoso

Rodovia BR 364, Km 04 - Distrito Industrial, Rio Branco - AC, 69920-900

E-mail: vanessacardoso23@gmail.com

RESUMO

Objetivo: avaliar o poder de exames laboratoriais de rotina, bem como dos indicadores de fibrose hepática APRI (Aspartate and Platelet Ratio Index) e FIB4 (Fibrosis 4 score), em prever a presença ou ausência de Varizes Esofágicas (VE) em pacientes cirróticos devido hepatites virais crônicas. **Métodos:** 87 pacientes foram divididos em dois grupos: Controle (n=25), cirróticos sem VE; e Caso (n=62), cirróticos com VE. O diagnóstico de VE foi firmado através de EDA. Por meio do prontuário, foram coletadas as informações dos resultados dos exames laboratoriais (com no máximo 3 meses após realização do exame), tais como contagem total de plaquetas (Plaq.) e o Tempo de Atividade da Protrombina (TAP). Foi calculado para todos os pacientes o produto entre os valores da Plaq. e o TAP (PTAP). O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar diferenças entre os grupos para os exames laboratoriais estudados, aqueles com $p < 0,05$ foram selecionados para análise de regressão logística multivariada a fim determinar os preditores de VE na amostra estudada. A curva ROC foi então confeccionada e os pontos de cortes escolhidos a fim de maximizar tanto a sensibilidade quanto especificidade do teste. **Resultados:** apenas os exames Plaq., TAP e o PTAP mostraram modesto poder de

discriminar os pacientes com VE de qualquer calibre: Plaq. (AUC=0,723), TAP (AUC=0,726) e PTAP (AUC=0,756). Entretanto para a classificação de pacientes com VE de médio ou grosso calibre, a Plaq. (AUC=0,815) e o PTAP (AUC=0,840) mostraram bom poder de discriminação. **Conclusão:** o PTAP mostrou-se como bom preditor de VE em pacientes cirróticos devido hepatites virais. Sendo de baixo custo, alta acessibilidade e não-invasivo, mostrou-se um possível método de rastreio de pacientes que realmente merecem indicação de EDA reduzindo, assim, o custo e riscos inerentes ao procedimento.

Palavras-chave: cirrose, hepatitis virais, varizes esofágicas

ABSTRACT

Objective: to evaluate routine laboratory tests, as well as the indicators of fibrosis APRI (Aspartate and Platelet Ratio Index) and FIB4 (Fibrosis 4 score), in predicting the presence or absence of Esophageal Varices (EV) in cirrhotic patients due to chronic viral hepatitis. **Methods:** 87 patients were divided into two groups: Control (n = 25), cirrhotic without EV; and Case (n = 62), cirrhotic with EV. The diagnosis of EV was established through Upper Digestive Endoscopy (UDE). The results of the laboratory tests (with a maximum of 3 months after the test), such as total platelet count (Plat.) and Prothrombin Activity Time (PAT), were collected through the medical record of each patient. The product of Plat. and PAT values was calculated for all patients. The Mann-Whitney test was used to compare differences between the groups for the laboratory tests, those with $p < 0.05$ were selected for multivariate logistic regression analysis in order to determine the predictors of EV in the sample studied. The ROC curve was then made and the cutoff points chosen in order to maximize both the sensitivity and specificity of the test. **Results:** only the Plat., PAT and PPAT showed modest power to discriminate patients with EV of any caliber: Plat. (AUC = 0.723), PAT (AUC = 0.726) and PPAT (AUC = 0.756). However, for the classification of patients with EV of medium or large caliber, Plat. (AUC = 0.815) and PPAT (AUC = 0.840) showed good discriminatory power. **Conclusion:** PPAT shown to be a good predictor of EV in cirrhotic patients due to viral hepatitis. Being low cost, high accessibility and non-invasive, it is a potential method of screening patients who really deserve indication of UDE, thus reducing the cost and risks inherent to the procedure.

Key-words: cirrhosis, viral hepatitis, esophageal varices

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é uma doença crônica relativamente comum, representada fundamentalmente por um estágio avançado de fibrose do parênquima hepático em que virtualmente qualquer patologia hepática que curse com dano hepatocelular crônico pode representar sua etiologia [1]. Entretanto, as causas infecciosas por hepatites virais crônicas ainda representam grande parte da etiologia de cirrose hepática e, portanto, constituem-se grande problema de saúde pública [2].

A fibrose avançada do parênquima hepático resulta, frequentemente, em hipertensão portal, uma alteração hemodinâmica que gera complicações graves como Varizes Esofágicas (VE) [1]. Apenas nos Estados Unidos da América, no ano de 2010, a cirrose hepática foi responsável por 49.500 mortes sendo a oitava causa de morte mais frequente [3].

A hemorragia varicosa representa grande parte do número de mortes dentre os cirróticos, haja vista sua alta taxa de mortalidade. Artigos antigos apontam 30% de mortalidade em uma única hemorragia varicosa, e que apenas um terço dos pacientes sobrevive por um ano [4,5]. Embora a sobrevivência dos pacientes tenha melhorado devido técnicas modernas de controle da hemorragia por varizes, as taxas de mortalidade ainda permanecem tão altas quanto 20% em seis semanas [6,7].

A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é considerada o procedimento padrão-ouro para o diagnóstico de VE [8]. No entanto, o alto custo e riscos inerentes tais como aqueles proporcionados pela indução anestésica, risco de sangramento durante o procedimento e a própria dor, têm suscitado no âmbito acadêmico uma busca por métodos não invasivos capazes de predizerem a presença/ausência de VE em pacientes cirróticos [9].

Em países subdesenvolvidos e com saúde pública precária deve-se incluir, além do alto custo e riscos, a facilidade de acesso ao serviço de EDA. Dessa maneira, encontrar um método confiável, mais barato, com menos riscos e acessível para classificar os pacientes com alto risco de VE seria de grande benefício tanto aos pacientes quanto aos provedores de saúde.

O presente estudo objetiva, portanto, avaliar o poder de exames laboratoriais de rotina: contagem total de plaquetas (Plaq.), tempo de atividade de protrombina (TAP), bilirrubina total (BT), albumina, índice internacional normalizado (INR), aspartato

aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT); bem como de índices indicadores de fibrose hepática: Aspartate and Platelet Ratio Index (APRI) e Fibrosis-4 score (FIB4), em prever a presença ou ausência de VE em pacientes cirróticos devido hepatites virais crônicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo

Este estudo está alinhado com o guideline TRIPOD – Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) [10].

Desenho e População do Estudo

Trata-se de um estudo observacional realizado em um serviço hospitalar de nível terciário (Hospital das Clínicas do estado do Acre, Brasil) com pacientes em acompanhamento clínico no ambulatório de infectologia do Serviço de Atendimento Especializado (SAE) e que foram encaminhados para a realização de EDA para controle ou rastreio periódicos de VE no Centro de Endoscopia Digestiva do mesmo hospital.

Foram incluídos no estudo pacientes: I) maiores de 12 anos; II) de qualquer etnia; III) portadores de hepatite viral crônica por vírus B, C ou Delta, comprovados por sorologias; IV) comprovadamente cirróticos; e V) que foram submetidos a EDA no serviço de endoscopia do Hospital das Clínicas do Acre, no período de setembro a dezembro de 2017.

Como critério de exclusão considerou-se a presença de pelo menos uma das seguintes condições: I) portador de hepatopatia crônica de outras etiologias que não por Vírus da Hepatite B (VHB), Vírus da Hepatite C (VHC) ou Vírus da Hepatite Delta (VHD); II) pacientes incapazes mentalmente ou legalmente e que não obtiveram autorização do responsável legal; III) pacientes grávidas ou em lactação; ou IV) crianças menores de 12 anos.

No período compreendido entre setembro e dezembro de 2017, o SAE do Hospital das Clínicas do Acre encaminhou um total de 146 pacientes hepatopatas crônicos ao serviço de EDA do mesmo hospital. Previamente à realização do procedimento de EDA foi efetuada uma entrevista para coleta de dados clínicos e epidemiológicos e também obtida autorização para acesso ao prontuário e resultados de exames no sistema integrado de saúde (SIDS), serviço de Anatomia Patológica e Serviço auxiliar de diagnóstico e terapia (SADT). Um total de 59 indivíduos foram excluídos por não cumprirem o critério

de inclusão 'IV' (ser cirrótico). Os 87 restantes foram incluídos no presente estudo. Após a avaliação da EDA foram divididos em dois grupos: Grupo Controle, composto por 25 cirróticos sem evidências de VE; e Grupo Caso, 62 cirróticos com VE presentes ao exame de EDA (Fig. 1).

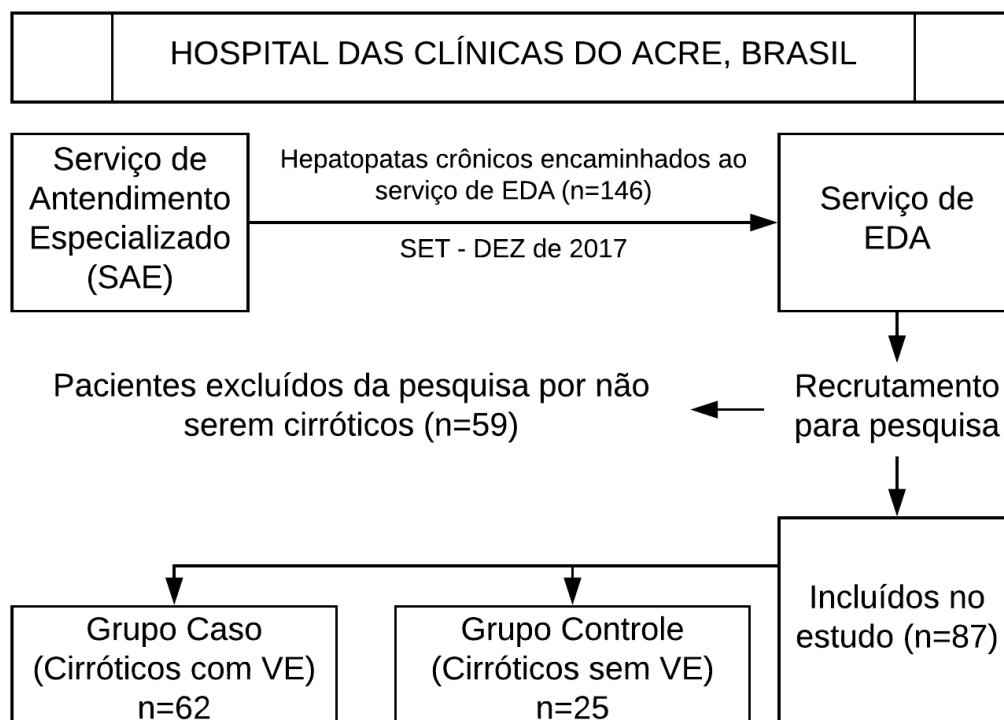


Figura 1 – Esquema sintetizando o recrutamento e divisão da amostra estudada em grupos.

Coleta de dados

A entrevista se deu através de um questionário elaborado pelos pesquisadores com os seguintes blocos: dados sociodemográficos (idade, sexo, religião, escolaridade e profissão) e perfil clínico (tempo desde o diagnóstico de infecção pelo vírus da hepatite, fatores de risco para hepatite e presença de comorbidades).

Outras informações tais como etiologia viral da cirrose hepática e resultados de exames laboratoriais (Plaq., TAP, BT, albumina, INR, AST e ALT) foram obtidas do prontuário do paciente. Todos os resultados de exames foram coletados com no máximo 3 meses após a execução do teste.

Os índices APRI e FIB4 foram calculados de acordo com as fórmulas 1 e 2, respectivamente:

$$APRI = \frac{AST [U/L]}{\frac{\text{Limite Superior de Normalidade do AST}}{Plaq.[10^9/L]}} * 100 \quad (1)$$

$$FIB4 = \frac{Idade [anos]*AST (U/L)}{Plaq.[10^9/L] * \sqrt{ALT[U/L]}} \quad (2)$$

Diagnóstico de Cirrose Hepática

O diagnóstico de cirrose hepática foi confirmado pela associação de critérios clínicos (anamnese e exame físico), laboratoriais (albumina e TAP/INR), exames de imagens (ultrassografia e tomografia de abdome evidenciando: fígado com diminuição de tamanho, bordas rombas, superfície granular; ou indícios de sinais de hipertensão portal tais como: esplenomegalia, ascite e dilatação de veia porta), elastografia hepática (elastância hepática $\geq 12,5$ kpa) e histopatologia (fibrose grau 4 pela classificação de METAVIR ou estágio 4 pela classificação da Sociedade Brasileira de Hepatologia).

Diagnóstico e Classificação das Varizes Esofágicas

Considerou-se a EDA como o procedimento padrão-ouro para o diagnóstico de VE. Todos os 87 pacientes cirróticos foram submetidos a EDA para avaliação da presença de varizes e sua classificação. Para tal, foram submetidos a um jejum de 12 horas, monitorizados com oxímetro de pulso, submetidos à anestesia tópica de orofaringe com Xilocaina spray a 10% e sedação endovenosa com midazolam e fentanil em doses individualizadas.

Foram avaliados durante a EDA a presença ou não de varizes esofágicas com descrição de número de cordões varicosos e seus respectivos calibres. Quanto ao calibre, foram classificadas de acordo com critérios da Sociedade Japonesa de Pesquisa de Hipertensão Portal em: fino calibre (varizes retilíneas, que desaparece completamente com a insuflação do esôfago, F1) Moderado calibre (discretamente dilatadas e tortuosas, ocupando até 1/3 da luz esofágica no momento da insuflação, F2) e grosso calibre (dilatadas e tortuosas, ocupando mais de 1/3 da luz do órgão no momento da insuflação, F3).

Preditores de VE em cirróticos

O presente estudo pretendeu analisar os seguintes parâmetros como possíveis preditores de VE em cirróticos por vírus de hepatite: Pla_{q.}, albumina, TAP, BT, APRI, FIB4, INR, AST e ALT.

Incluiu-se, também, na análise como um possível preditor o produto entre os valores da Pla_{q.} e TAP de cada paciente, calculado como demonstrado pela fórmula 3.

$$PTAP = \frac{Pla_{q.}[10^9/L]*TAP [seg.]}{1000} \quad (3)$$

Análise Estatística

As variáveis contínuas foram submetidas a uma análise descritiva com verificação de frequências, cálculo de média, mediana e desvio padrão quando apropriado. Utilizou-se o teste de χ^2 de Pearson para a comparação de variáveis categóricas.

Os possíveis preditores de VE em cirróticos foram submetidos ao teste não-paramétrico de Mann-Whitney e somente aqueles que demonstraram significância estatística ($p < 0,05$) foram submetidos à uma análise de regressão logística multivariada para determinação daquelas associadas de forma independente à presença de VE em cirróticos devidos hepatites virais.

Apenas os exames laboratoriais com significância estatística na análise de regressão logística multivariada obtiveram suas curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) construídas e a área sob a curva calculada com o intervalo de confiança de 95%. O poder discriminatório do teste foi classificado de acordo com a AUC (área sob a curva): nenhum (0,5 a 0,59), pobre (0,6 a 0,69), moderado (0,7 a 0,79), bom (0,8 a 0,89) e excelente (0,9 a 1). Posteriormente, os pontos de corte ótimos para cada teste foram escolhidos de maneira a maximizar tanto a sensibilidade e especificidade.

Em todos os testes usados, a significância estatística foi estabelecida para um valor de p igual ou inferior a 0,05.

Os dados coletados em prontuários e em entrevista foram armazenados e tratados com o programa Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, WA, USA). A análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism 5.0, com exceção da regressão logística multivariada a qual foi executada utilizando-se o SPSS package for Windows 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Ética

Conforme preconizado pela Declaração de Helsinki, elaborada pela associação médica mundial, todos os pacientes ou seus respectivos responsáveis foram informados e concordaram em participar da pesquisa após o conhecimento do protocolo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinado em duas vias, permanecendo uma com o pesquisador responsável, para arquivamento junto ao processo da pesquisa, e a outra com o participante.

O trabalho foi aprovado em setembro de 2017 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas do Acre, processo número CAAE 73222217.2.00005009.

RESULTADOS

A tabela 1 sintetiza os dados sociodemográficos da população estudada, de forma que se observou uma amostra predominantemente masculina: 62 homens (71,2%) e 25 mulheres (28,8%); com uma idade média de 55,9 ($\pm 12,9$), mediana de 58, tendo o mais novo 29 anos de idade e o mais velho 81. A maioria dos pacientes mostrou-se religiosa com 76 (87,3%) indivíduos afirmando possuir uma religião. Além disso, 9 (10,3%) afirmaram ser analfabetos, enquanto 30 (34,4%) finalizaram apenas o ensino fundamental e 34 (39%) concluíram o ensino médio. Quanto à profissão, quarenta e cinco pacientes (51,7%) afirmaram trabalhar, sendo a maioria (31%) profissionais liberais, enquanto 23 (26,4%) disseram ser aposentados e 13 (14,9%) desempregados.

Ao analisar a etiologia viral da cirrose dos pacientes da amostra, percebeu-se que a maior parte dos pacientes apresentava infecção pelo VHC com 48 (55,1%) infectados, 23 (26,4%) indivíduos infectados pelo VHB, 13 (15%) pela associação entre os VHB e VHD e, por fim, 3 (3,5%) acometidos tanto pelo VHB quanto VHC. Esses pacientes apresentavam um tempo médio de diagnóstico de 7 ($\pm 6,6$) anos, com mediana de 5, variando de 0 a 32 anos.

Durante anamnese com os pacientes pôde-se revelar que 23 (26,4%) não possuíam nenhum fator de risco para hepatites virais, 41 (47,2%) apresentavam um FR e os restantes 23 (26,4%), dois ou mais FR. No entanto, são pacientes com poucas comorbidades ao passo que 52 (59,7%) relataram não sofrer com qualquer comorbidade, 22 (25,2%) até duas comorbidades e apenas 2 (2,3%) disseram sofrer com 3 ou mais comorbidades.

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico e clínico da população estudada.

| VARIÁVEIS | CATEGORIAS | CONTROLE | CASO | <i>p</i>* |
|----------------------|----------------------|-----------------|-------------|------------------|
| Sexo | Masculino | 17 | 45 | 0,6 |
| | Feminino | 8 | 17 | |
| Escolaridade | Analfabeto | 1 | 8 | 0,4 |
| | <8 anos | 8 | 22 | |
| | ≥8 anos | 10 | 24 | |
| | N informado | 6 | 8 | |
| Profissão | Aposentado | 6 | 17 | 0,3 |
| | Agricultor | 2 | 12 | |
| | Sem emprego | 3 | 10 | |
| | Profissional liberal | 11 | 16 | |
| | Funcionário público | 2 | 2 | |
| | N Informado | 1 | 5 | |
| Religião | Sem religião | 2 | 1 | 0,2 |
| | Católico | 12 | 21 | |
| | Evangélico | 10 | 32 | |
| | Outros | 0 | 1 | |
| | N informado | 1 | 7 | |
| Etiologia viral | VHB | 4 | 19 | 0,2 |
| | VHC | 18 | 30 | |
| | VHB+VHD | 2 | 11 | |
| | VHB+VHC | 1 | 2 | |
| Tempo de diagnóstico | ≥ 15 anos | 17 | 56 | 0,03 |
| | < 15 anos | 7 | 5 | |
| | N informado | 1 | 1 | |

| | | | | |
|----------------|----------------|----|----|----------|
| Fator de Risco | Nenhum | 4 | 19 | 0,5 |
| | 1 FR | 15 | 26 | |
| | ≥ 2 FR | 6 | 17 | |
| Comorbidades | Nenhuma | 12 | 40 | 0,4 |
| | 1 ou 2 | 9 | 13 | |
| | ≥3 | 1 | 1 | |
| | N informado | 3 | 8 | |
| EDA | Sem VE | 25 | 0 | < 0.0001 |
| | Fino calibre | 0 | 32 | |
| | Médio calibre | 0 | 17 | |
| | Grosso calibre | 0 | 13 | |

*Teste χ^2 de Pearson.

Por meio de EDA confirmou-se a presença de VE em 62 pacientes (Casos) dentre os quais 32 (51,6%) revelaram possuir VE de fino calibre, 17 (27,4%) com VE de médio calibre e 13 (21%) com VE de Grosso calibre (Tab. 1).

Ao aplicar o teste não paramétrico de Mann-Whitney nos parâmetros analisados como possíveis preditores, observou-se maior significância estatística no produto plaqueta-TAP, seguido pela contagem total de plaquetas e TAP. Os exames laboratoriais INR, AST e ALT, não mostraram significância estatística (Tab. 2).

Tabela 2 – Análise entre grupos para cada possível preditor ordenada em ordem crescente do valor *p*.

| | CONTROLE (n=25) | | CASO (n=62) | | <i>p</i> [#] |
|----------|-----------------|---------------------|-------------|---------------------|-----------------------|
| | n/M* | média (intervalo) | n/M* | média (intervalo) | |
| PTAP | 22/3 | 11,89 (5,5 – 22,7) | 49/13 | 7,91 (0,6 – 28,1) | 0,0006 |
| Plaq. | 25/0 | 158,2 (72 – 357) | 57/5 | 122,9 (22 – 495) | 0,001 |
| TAP | 22/3 | 78,73 (56 – 100) | 49/13 | 65 (28 – 100) | 0,002 |
| BT | 23/2 | 48,89 (0,1 – 133,4) | 54/8 | 3,71 (0,2 – 132,5) | 0,01 |
| APRI | 25/0 | 0,88 (0,09 – 3,6) | 57/5 | 2,14 (0,14 – 30,18) | 0,02 |
| Albumina | 24/1 | 4,22 (2,8 – 5) | 55/7 | 3,83 (1,9 – 5,2) | 0,02 |
| FIRB4 | 25/0 | 2,88 (0,43 – 8,84) | 56/6 | 5,27 (0,26 – 27,95) | 0,03 |
| INR | 22/3 | 1,25 (0,9 – 1,7) | 49/13 | 1,43 (0,3 – 2,66) | 0,05 |
| ALT | 25/0 | 39,80 (8 – 176) | 56/6 | 50,73 (10 – 197) | 0,1 |
| AST | 25/0 | 42,76 (11 – 111) | 57/5 | 55 (15 – 338) | 0,3 |

*M = dados ausentes em prontuário; # Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Tabela 3 – Análise da regressão logística multivariada dos exames laboratoriais que demonstraram significância estatística no teste de Mann-Whitney.

| | B | SE | Wald | df | <i>p</i> | Exp(B) |
|-----------|----------|-----------|-------------|-----------|-----------------|---------------|
| Plaqueta | -0,196 | 0,072 | 7,337 | 1 | 0,007 | 0,822 |
| TAP | -0,117 | 0,49 | 5,721 | 1 | 0,01 | 0,89 |
| PTAP | -0,23 | 0,097 | 5,612 | 1 | 0,01 | 0,795 |
| BT | 1,397 | 0,601 | 5,401 | 1 | 0,02 | 4,042 |
| APRI | 2,284 | 1,194 | 3,662 | 1 | 0,05 | 9,816 |
| FIB4 | -0,475 | 0,632 | 0,564 | 1 | 0,4 | 0,622 |
| Albumina | 0,06 | 0,255 | 0,054 | 1 | 0,8 | 1,061 |
| Constante | 18,174 | 7,984 | 5,182 | 1 | 0,02 | 78106399 |

A análise do produto PTAP entre os grupos revelou que dentre os 25 pacientes do grupo Controle, 3 não possuíam a informação do valor do TAP e não foram considerados. Dos 62 pacientes do grupo Caso, um total de 13 pacientes não foram incluídos devido à falta de dados. Dessa forma, a análise foi realizada com 22 controles e 49 casos (Tab. 2).

Apenas os parâmetros PTAP, Plaquet., TAP, BT, APRI, FIB4 e Albumina foram submetidos à análise de regressão logística multivariada, a qual demonstrou significância estatística apenas para os quatro primeiros (Tab. 3).

Ao analisar a curva ROC dos possíveis preditores que se mostraram significantes na regressão logística multivariada (Fig. 2), pôde-se notar, com exceção da BT, uma AUC acima de 0,7 (Tabela 4). O produto PTAP, Plaquet. e TAP mostraram um poder discriminatório modesto para a presença ou ausência de VE em pacientes cirróticos.

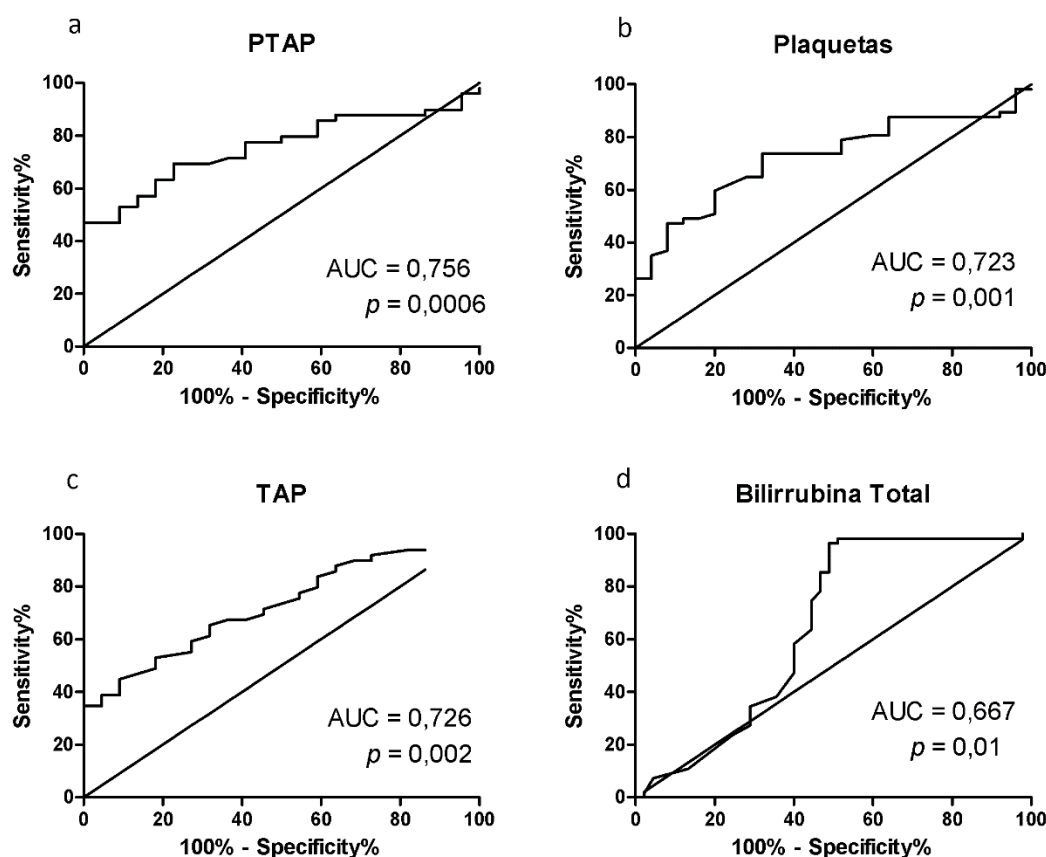


Figura 2 – Curvas ROC do produto PTAP, Plaquetas, TAP e Bilirrubina Total. PTAP = Plaquetas*TAP/1000. AUC: Área sob a curva ROC;

Tabela 4 – Curva ROC ordenada de forma decrescente de acordo com a AUC de cada exame laboratorial.

| | AUC | 95%IC | <i>p</i> |
|----------|------------|---------------|-----------------|
| PTAP | 0,756 | 0,646 – 0,865 | 0,0006 |
| Plaq. | 0,723 | 0,613 – 0,834 | 0,001 |
| TAP | 0,726 | 0,608 – 0,844 | 0,002 |
| BT | 0,667 | 0,533 – 0,799 | 0,01 |
| APRI | 0,659 | 0,537 – 0,780 | 0,02 |
| Albumina | 0,656 | 0,534 – 0,779 | 0,02 |
| FIRB4 | 0,646 | 0,525 – 0,767 | 0,03 |

AUC: Área sob a curva ROC; IC: Intervalo de Confiança.

É evidente, desta forma, que os melhores discriminadores laboratoriais para a presença ou ausência de VE em pacientes cirróticos são: Plaq., TAP e o produto entre ambas. Não obstante, ao se comparar o poder discriminatório desses testes para a presença ou ausência de VE de médio ou grosso calibre percebe-se um aumento considerável na AUC (Tab. 5).

O poder discriminatório do TAP em separar os pacientes cirróticos que não possuem VE daqueles que possuem VE de qualquer calibre é de 0,7259. Em comparação, quando se utiliza o TAP para discriminar apenas aqueles cirróticos que possuem VE de médio ou grosso calibre, sua AUC aumenta para 0,7866. Esse aumento também pôde ser notado para Plaq., em que sua AUC aumentou de 0,7235 para 0,815; e para o PTAP, com um aumento da AUC de 0,7556 para 0,8402.

Ou seja, quando se deseja discriminar apenas a presença de VE de médio ou grosso calibre, os parâmetros Plaq. e PTAP apresentam bom poder discriminatório (AUC > 0,8).

Tabela 5 – Síntese e comparação dos melhores preditores de VE de qualquer calibre e VE de médio ou grosso calibre em cirróticos devido hepatites virais crônicas.

| | VE de qualquer calibre | | | VE de médio ou grosso calibre | | |
|-------------|------------------------|---------|---------|-------------------------------|----------|----------|
| | PTAP | Plaq. | TAP | PTAP | Plaq. | TAP |
| AUC | 0,756 | 0,723 | 0,726 | 0,840 | 0,815 | 0,787 |
| 95% CI inf. | 0,646 | 0,613 | 0,608 | 0,728 | 0,698 | 0,673 |
| 95% CI sup. | 0,865 | 0,834 | 0,844 | 0,953 | 0,932 | 0,900 |
| <i>P</i> | 0,0006 | 0,001 | 0,002 | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Corte | < 9,506 | < 141,5 | < 72,50 | < 6,876 | < 116,5 | < 67,50 |
| S% | 69,39 | 68,42 | 65,31 | 80,77 | 78,57 | 70,37 |
| E% | 68,18 | 68 | 68,18 | 80 | 77,78 | 68,18 |
| LH | 2,18 | 2,14 | 2,05 | 4,04 | 3,54 | 2,21 |
| VPP | 0,83 | 0,83 | 0,82 | 0,7 | 0,62 | 0,57 |
| VPN | 0,68 | 0,65 | 0,62 | 2,57 | 2,15 | 1,36 |

VE: Varizes Esofágicas; AUC: Área sob a curva ROC; Inf: Inferior; Sup: Superior; S%: Sensibilidade em %; E%: Especificidade em %; LH: Likelihood; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo.

A Tabela 5 mostra os valores da Sensibilidade e Especificidade para cada ponto de corte dos melhores exames laboratoriais preditores de presença ou ausência de VE em cirróticos. Os melhores resultados foram encontrados para o PTAP, tal que o ponto de corte < 6,9 é capaz de prever a presença de VE de médio ou grosso calibre em cirróticos com uma sensibilidade e especificidade de 80,77% e 80%, respectivamente; e um VPP de 70% e VPN de 257% (Fig. 3).

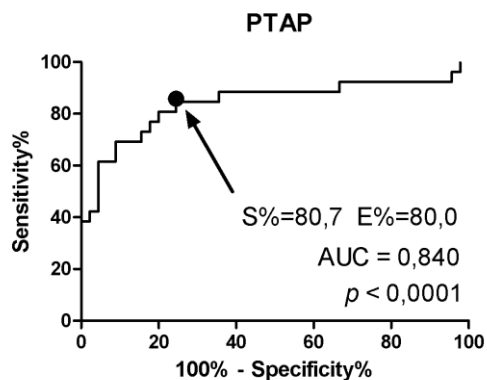


Figura 3 – Curva ROC do produto PTAP para o diagnóstico de VE de médio ou grosso calibre em cirróticos devido hepatites virais. AUC: Área sob a curva ROC; S%: sensibilidade em %; E%: especificidade em %.

DISCUSSÃO

Fortalezas do estudo

Dado o atual conhecimento dos autores não se sabe de nenhum estudo que tenha demonstrado o poder do PTAP como preditor de VE em cirróticos por hepatites virais crônicas. Desta maneira, o presente estudo apresenta algo novo ao âmbito acadêmico. É, também, um estudo que incluiu uma amostra heterogênea e representativa da realidade de uma área endêmica de Hepatites Virais Crônicas (Rio Branco, Acre, Amazônia Ocidental, Brasil).

Limitação

Sem eliminar a utilidade deste estudo, a não aplicação dos achados em uma segunda amostragem de pacientes representa a principal limitação deste trabalho.

Estudos semelhantes

O melhor exame laboratorial de rotina como um preditor isolado de VE em cirróticos, no presente estudo, foi a contagem total de plaquetas. Outros autores também avaliaram o poder desse exame na predição de VE em cirróticos (Tab. 6). Um dos

melhores valores descritos foi encontrado por Esmat et al [11] o qual relatou uma AUC da ROC de 0,912 para discriminação dos pacientes cirróticos com VE de qualquer calibre daqueles sem qualquer evidência de VE. Mas em contraponto, também relatou uma AUC de apenas 0,676 para predição de VE de grosso calibre. Valores discrepantes aos encontrados neste estudo em que houve um maior poder discriminatório ao classificar os pacientes cirróticos com VE de médio/grosso calibre.

Farid e colaboradores [12] também avaliaram em pacientes com cirrose devido a hepatites virais o poder discriminatório do exame de contagem total de plaquetas e obtiveram um resultado próximo ao aqui encontrado: uma AUC de 0,82 para classificação dos pacientes com VE de grosso calibre.

O produto PTAP se mostrou, portanto, mais eficiente em classificar os cirróticos com VE de médio/grosso calibre (AUC de 0,8402) do que apenas a contagem total de plaquetas tanto neste estudo quanto em outros [11-14] que se propuseram analisar o mesmo.

Tabela 6 – O estudo da contagem total de plaquetas como preditor de varizes esofágicas em cirróticos em outros estudos.

| REFERÊNCIA | O ESTUDO INCLUIU... | | AUC da curva ROC | |
|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| | Cirróticos por hepatites virais? | Cirróticos por outras etiologias? | VE de qualquer calibre | VE de médio ou grosso calibre |
| Esmat (2012) [11] | Sim | Não | 0,912 | 0,676 |
| Farid (2017) [12] | Sim | Não | --- | 0,820 |
| Ding (2015) [13] | Sim | Sim | --- | 0,714 |
| Sharma (2006) [14] | Sim | Sim | --- | 0,690 |
| Gianini (2003) [15] | Sim | Sim | 0,880 | --- |
| Lee (2009) [16] | Sim | Sim | 0,814 | --- |
| Sebastianini (2010) [17] | Sim | Sim | 0,650 | --- |
| Sem (2008) [18] | Sim | Sim | 0,780 | --- |

AUC: Área sob a curva ROC;

Vários estudos [11, 13, 15, 19-24] têm demonstrado grande potencial no uso da ultrassonografia (USG) e elastografia em métodos não invasivos para a predição de VE em cirróticos. No entanto, é preciso ressaltar que a USG possui um grande problema que se deve ao fato de ser operador-dependente, fazendo com que os resultados sejam mais variáveis; e a elastografia ainda enfrenta um momento de consolidação haja vista não haver padronização global quanto ao tipo de equipamento usado. Desta maneira, uma boa alternativa é confiar em exames já consolidados e não-operador-dependentes. Excelente resultado foi alcançado por Galal e colaboradores [25] ao utilizarem o resultado do exame sérico de Ácido Hialurônico com uma AUC para ROC de 0,916. Outro exemplo pode ser notado no trabalho de Kim e colaboradores [26] que ao utilizarem a razão P2/MS demonstraram uma AUC de 0.941.

CONCLUSÃO

O produto PTAP apresentou bom poder discriminatório para classificar a presença/ausência de VE em pacientes cirróticos devido hepatites virais crônicas, sendo melhor do que a contagem total de plaquetas ou TAP sozinhos. Sendo de baixo custo, alta acessibilidade e não-invasivo, mostrou-se um possível método de rastreamento de pacientes que realmente merecem indicação de EDA reduzindo, assim, o custo e riscos inerentes ao procedimento. No entanto, mais estudos são necessários para a validação deste produto como um bom preditor de VE em cirróticos. Além disso, deve-se fomentar a investigação de novos possíveis preditores não-invasivos para o rastreamento de VE.

DECLARAÇÕES

Disponibilidade de dados e materiais

O conjunto de dados utilizados e/ou analisados durante o estudo estão disponíveis mediante solicitação razoável ao autor correspondente.

Conflito de interesses

Nenhum dos autores possui qualquer conflito de interesses a declarar.

Financiamento

Este estudo não sofreu financiamento sendo todos os custos arcados pelos próprios autores.

REFERÊNCIAS

- [1] V. Diaz-Brito, H. Cardoso, and A. Sarmiento, “Hepatite vírica crónica: Proposta de um protocolo para o tratamento/seguimento da cirrose,” *Acta Med. Port.*, vol. 21, no. 1–3, pp. 179–192, 2008.
- [2] I. Conde, C. Vinaixa, and M. Berenguer, “Cirrosis por hepatitis C. Estado actual,” *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 148, no. 2, pp. 78–85, 2017.
- [3] F. Savasci-Acikalin, “Teacher beliefs and practice in science education,” *Asia-Pacific Forum Sci. Learn. Teach.*, vol. 10, no. 1, pp. 591–608, 2009.
- [4] D. Graham and J. Smith, “The course of patients after variceal hemorrhage,” *Gastroenterology*, no. 80, p. 800, 1981.
- [5] J. Smith and D. Graham, “Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis,” *Gastroenterology*, no. 82, p. 968, 1982.
- [6] I. Haq and D. Tripathi, “Recent advances in the management of variceal bleeding,” *Gastroenterol. Rep.*, vol. 5, no. 2, pp. 113–126, 2017.
- [7] J.-J. Yoo *et al.*, “Timing of upper gastrointestinal endoscopy does not influence short-term outcomes in patients with acute variceal bleeding,” *World J. Diabetes*, vol. 9, no. 9, pp. 157–164, 2018.
- [8] D. Jensen, “Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes,” *Gastroenterology*, vol. 122, no. 6, pp. 1620–30, 2002.
- [9] F. Zhang, T. Liu, P. Gao, and S. Fei, “Predictive Value of a Noninvasive Serological Hepatic Fibrosis Scoring System in Cirrhosis Combined with Oesophageal Varices,” vol. 2018, 2018.
- [10] “Transparent Reporting of a multivariable prediction model for individual Prognosis Or Diagnosis - TRIPOD,” 2015. [Online]. Available: <https://www.tripod-statement.org/>.
- [11] S. Esmat, D. Omarn, and L. Rashid, “Can we consider the right hepatic lobe size/albumin ratio a noninvasive predictor of oesophageal varices in hepatitis C virus-related liver cirrhotic Egyptian patients?,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 23, no. 3, pp. 267–272, 2012.
- [12] K. Farid, M. M. Omran, R. E. Farag, M. M. Arafa, and T. M. Emran, “Development and evaluation of a novel score for prediction of large oesophageal varices in patients with hepatitis c virus-induced liver cirrhosis,” *Br. J. Biomed. Sci.*, vol. 74, no. 3, pp. 138–143, 2017.
- [13] N. S. Ding *et al.*, “Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices,” *Liver Int.*, vol. 36, no. 2, pp. 240–245, 2016.

- [14] S. K. Sharma and R. Aggarwal, "Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 22, no. 11, pp. 1909–1915, 2007.
- [15] E. Giannini *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*, vol. 52, no. 8, pp. 1200–1205, 2003.
- [16] J. H. Lee *et al.*, "Complete blood count reflects the degree of oesophageal varices and liver fibrosis in virus-related chronic liver disease patients," *J. Viral Hepat.*, vol. 16, no. 6, pp. 444–452, 2009.
- [17] G. Sebastiani *et al.*, "Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study," *J. Hepatol.*, vol. 53, no. 4, pp. 630–638, 2010.
- [18] S. Sen and W. J. H. Griffiths, "Non-invasive prediction of oesophageal varices in cirrhosis," *World J. Gastroenterol.*, vol. 14, no. 15, pp. 2454–2455, 2008.
- [19] M. Ronot *et al.*, "Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis," *Eur. Radiol.*, vol. 24, no. 6, pp. 1394–1402, 2014.
- [20] D. Roccarina, M. Rosselli, J. Genesca, and E. A. Tsochatzis, "Elastography methods for the non-invasive assessment of portal hypertension," *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 12, no. 2, pp. 155–164, 2018.
- [21] S. Pritchett, A. Cardenas, D. Manning, M. Curry, and N. H. Afdhal, "The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific," *J. Viral Hepat.*, vol. 18, no. 4, 2011.
- [22] M. Mangone *et al.*, "Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive diagnosis of oesophageal varices: Is it useful in compensated cirrhosis?," *Dig. Liver Dis.*, vol. 44, no. 6, pp. 504–507, 2012.
- [23] A. Cristino, "Transient Hepatic Elastography and Detection of Clinically Significant Esophageal Varices," *Med. Interna (Bucur.)*, vol. 24, no. 4, pp. 275–284, 2017.
- [24] C. Cassinotto *et al.*, "Liver and spleen elastography using supersonic shear imaging for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and oesophageal varices," *Dig. Liver Dis.*, vol. 47, no. 8, pp. 695–701, 2015.
- [25] G. M. Galal, N. F. Amin, H. A. Abdel Hafeez, and M. A. H. El-Baz, "Can serum fibrosis markers predict medium/large oesophageal varices in patients with liver cirrhosis?," *Arab J. Gastroenterol.*, vol. 12, no. 2, pp. 62–67, 2011.
- [26] B. K. Kim *et al.*, "Prospective validation of P2/MS noninvasive index using complete blood counts for detecting oesophageal varices in B-viral cirrhosis," *Liver Int.*, vol. 30, no. 6, pp. 860–866, 2010.

