

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA  
MESTRADO E DOUTORADO**

**TROMBOSE DA VEIA PORTA EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES: DEFICIÊNCIA DAS PROTEÍNAS C, S E  
ANTITROMBINA E PESQUISA DAS MUTAÇÕES FATOR V  
LEIDEN, G20210A DA PROTROMBINA E C677T DA METILENO-  
-TETRAIDROFOLATO REDUTASE**

*Raquel Borges Pinto*

Porto Alegre

2000

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

**TROMBOSE DA VEIA PORTA EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES: DEFICIÊNCIA DAS PROTEÍNAS C, S E  
ANTITROMBINA E PESQUISA DAS MUTAÇÕES FATOR V  
LEIDEN, G20210A DA PROTROMBINA E C677T DA METILENO-  
-TETRAIDROFOLATO REDUTASE**

*Raquel Borges Pinto*

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup> Dra. Themis Reverbel da Silveira

*Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Gastroenterologia.*

Porto Alegre

2000

---

### Catálogo na Fonte

---

P659d Pinto, Raquel Borges.

Trombose da veia porta em crianças e adolescentes: deficiência das Proteínas C, S e antitrombina e pesquisa das mutações Fator V Leiden, G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase. / Raquel Borges Pinto. – Porto Alegre: UFRGS, 2000.

198 f., : il., gráf., tab..

Tese (Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia.

1. Proteínas. 2.Coagulação. 3. Crianças. 4. Adolescentes. 5.Fator V Leiden. 6.Trombose. I. Título. II. Silveira, Themis Reverbél da, orientador.

CDU : 616.149

Ficha catalográfica elaborada por Ivone Job, CRB-10 / 624

*Com amor para:*

*minha mãe, **Célia***

*meu noivo, **Pedro***

*meu irmão, **Sandro***

---

## Agradecimentos

---

- À professora **Themis Reverbel da Silveira**, pela amizade, orientação e inestimáveis ensinamentos na área científica e pessoal. Sua competência, sua dedicação à gastroenterologia pediátrica, seu espírito científico e a busca insaciável do conhecimento incentivam as pessoas que a cercam a tentar seguir o seu caminho.
- À **Liane Röhsig**, pelo fundamental auxílio na realização dos exames hematólogicos, pela amizade e pelo incentivo à realização deste trabalho.
- À **Dra. Eliane Bandinelli**, responsável pela realização dos exames de biologia molecular deste estudo, por seu incentivo, dedicação à profissão e interesse científico.
- Ao **Fábio Ramos Oliveira** e a todos os **funcionários** do Laboratório de Hemoterapia, pelo auxílio na realização dos exames hematológicos.
- Ao **Dr. Hugo Cheinquer**, pela importante sugestão de incluir crianças com cirrose neste estudo.
- Ao **Dr. Mário Wagner** e à **Vânia Hirakata**, pelo auxílio na análise estatística deste estudo.
- À professora **Maria do Horto Motta**, pela cuidadosa revisão do texto.

- À **Clair Azevedo**, pelo auxílio e dedicação na formatação final do texto.
- À **Glória Jaqueline Martins Marian**, pela amizade, pela ajuda inestimável em momentos importantes e pela sua alegria de viver.
- À **Lídia Dornelles**, pelo auxílio na coleta dos exames dos pacientes do interior do Estado.
- À **Cristiane Appelt de Menezes**, pelo seu auxílio e boa vontade.
- Ao FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos) e ao CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pelo apoio financeiro.
- Em especial, aos **pacientes** e seus **familiares**.

---

## SUMÁRIO

---

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	X
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	XI
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	XII
<b>RESUMO</b> .....	XV
<b>ABSTRACT</b> .....	XVIII
<b>1 - INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>1.1 - Coagulação Sangüínea</b> .....	21
1.1.1 - <i>Considerações Gerais</i> .....	21
1.1.2 - <i>Mecanismo da Coagulação – Proteínas Procoagulantes e Inibidoras da Coagulação</i> .....	21
1.1.3 - <i>Distúrbios Pró-Trombóticos</i> .....	28
1.1.3.1 - <i>Deficiência das Proteínas Inibidoras da Coagulação</i> .....	32
1.1.3.2 - <i>Mutações Pró-Trombóticas</i> .....	40
<b>1.2 - Hipertensão Porta</b> .....	47
1.2.1 - <i>Considerações Gerais</i> .....	47
1.2.2 - <i>Fisiopatologia</i> .....	51
1.2.3 - <i>Classificação e suas Principais Causas em Crianças</i> .....	56
1.2.4 - <i>Manifestações Clínicas</i> .....	64
1.2.5 - <i>Exames Diagnósticos e Complementares</i> .....	68
<b>2 - JUSTIFICATIVA</b> .....	75
<b>3 - OBJETIVOS</b> .....	77
<b>3.1 - Geral</b> .....	77
<b>3.2 - Específicos</b> .....	77

<b>4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	79
<b>4.1 - Delineamento do Estudo</b> .....	79
<b>4.2 - População Estudada</b> .....	79
<b>4.3 - Cálculo do Tamanho da Amostra</b> .....	82
<b>4.4 - Critérios de Inclusão dos Pacientes</b> .....	82
<b>4.5 - Critérios de Exclusão dos Pacientes</b> .....	83
<b>4.6 - Logística</b> .....	84
4.6.1 - <i>Avaliação Clínica dos Pacientes</i> .....	85
4.6.2 - <i>Avaliação Laboratorial</i> .....	86
4.6.2.1 - Exames Hematológicos e de Bioquímica.....	87
4.6.2.2 - Dosagem da Atividade das Proteínas Inibidoras da Coagulação.....	89
4.6.2.3 - Análise das Mutações.....	90
<b>4.7 - Análise Estatística</b> .....	94
<b>4.8 - Considerações Éticas</b> .....	95
<b>5 - RESULTADOS</b> .....	97
<b>5.1 - Características da Amostra Estudada</b> .....	97
5.1.1 - <i>Características Clínicas</i> .....	97
5.1.2 - <i>Exames Diagnósticos e Complementares</i> .....	102
5.1.3 - <i>Resultado da Atividade das Proteínas Inibidoras da Coagulação e da Pesquisa das Mutações</i> .....	107
5.1.3.1 - Pacientes com Trombose da Veia Porta (Grupo 1).....	108
5.1.3.2 - Pais das Crianças com Trombose da Veia Porta (Grupo 2).....	109
5.1.3.3 - Controles sem Hepatopatia (Grupo 3).....	111
5.1.3.4 - Controles com Cirrose (Grupo 4).....	112
<b>5.2 - Resumo da Frequência dos Distúrbios Pró-Trombóticos em Cada Grupo</b> .....	116



<b>6 - DISCUSSÃO</b> .....	124
<b>6.1 - Considerações Gerais</b> .....	124
<b>6.2 - Características da Amostra Estudada</b> .....	125
<i>6.2.1 - Características Clínicas</i> .....	125
<i>6.2.2 - Exames Diagnósticos e Complementares</i> .....	131
<b>6.3 - Distúrbios Pró-Trombóticos nos Pacientes com Trombose da Veia Porta</b> .....	135
<b>6.4 - Distúrbios Pró-Trombóticos nos Pacientes com Cirrose</b> .....	147
<b>7 - CONCLUSÕES</b> .....	152
<b>8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	155
<b>ANEXOS</b>	

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

AAS:	ácido acetilsalicílico
ALT:	alanina aminotransferase
AMP:	monofosfato de adenosina
APC:	proteína C ativada
Arg:	arginina
AST:	aspartato aminotransferase
AT:	antitrombina
AVBEH	Atresia de vias biliares extra-hepática
BD:	bilirrubina de reação direta
BI:	bilirrubina de reação indireta
BT:	bilirrubina total
C <sub>4</sub> b-BP	proteína que se liga ao C <sub>4</sub>
CIVD:	coagulação intravascular disseminada
dl:	decilitros
DNA:	ácido desoxirribonucléico
DP:	desvio padrão
EPCR	receptor endotelial da proteína C
<i>et al.:</i>	<i>et alii</i> (e outros)
FA:	fosfatase alcalina
FV:	fator V
FVL:	fator V Leiden
FVIII:v WF	complexo formado pelo fator VIII e o fator de von Willebrand
g/dl:	grama por decilitro
g:	grama
g%:	grama por cento
GGT:	gama-glutamilttransferase
Hb:	hemoglobina
HCPA:	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDA:	hemorragia digestiva alta
<i>HindIII:</i>	enzima de restrição derivada da bactéria <i>Haemophilus influenza</i> cepa dIII
<i>HinfI:</i>	enzima de restrição derivada da bactéria <i>Haemophilus influenza</i> cepa fI
HMWK	cininogênio de alto peso molecular
Ht:	hematócrito
INR:	razão normatizada internacional
leu:	leucina
LLA:	leucemia linfocítica aguda
mg%:	miligrama por cento
<i>MnlI:</i>	enzima de restrição derivada da bactéria <i>Moraxella nonliquefaciens</i> cepa I
mm:	milímetro
MTHFR:	metileno-tetraidrofolato redutase
n:	número absoluto de casos
NR:	não realizado
p:	valor de significância
pb:	pares de bases
PC:	proteína C
PCR:	reação em cadeia da polimerase
PGI <sub>2</sub>	prostaglandina I <sub>2</sub>
PS:	proteína S
RM:	ressonância magnética
TC:	Tomografia computadorizada
TP:	tempo de protrombina
TPA:	ativador do plasminogênio tecidual
TTPA:	tempo de tromboplastina parcial ativada
UFRGS:	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
US:	ultra-sonografia
U/l:	unidade por litro
μ:	média
χ <sup>2</sup> :	qui-quadrado

---

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1</b>	Representação esquemática da cascata da coagulação.....	22
<b>Figura 2</b>	Sistema da proteína C.....	26
<b>Figura 3</b>	Ilustração do sistema venoso porta realizada por Vesalius.....	48
<b>Figura 4</b>	Sistema vascular intra-hepático.....	49
<b>Figura 5</b>	Representação das leis de Ohm e de Poiseuille.....	52
<b>Figura 6</b>	Sistema venoso porta e as colaterais portossistêmicas na hipertensão porta.....	54
<b>Figura 7</b>	Lei de La Place modificada por Frank.....	55
<b>Figura 8</b>	Representação dos locais de aumento da resistência vascular ao fluxo sanguíneo porta.....	57
<b>Figura 9</b>	Composição da amostra estudada.....	80
<b>Figura 10</b>	Identificação da mutação fator V Leiden por PCR.....	92
<b>Figura 11</b>	Identificação da mutação G20210A no gene da protrombina por PCR.....	93
<b>Figura 12</b>	Identificação da mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase por PCR.....	94
<b>Figura 13</b>	Representação gráfica da atividade da proteína C em cada grupo.....	117
<b>Figura 14</b>	Representação gráfica da atividade da proteína S em cada grupo.....	118
<b>Figura 15</b>	Representação gráfica da atividade da antitrombina em cada grupo.....	119
<b>Figura 16</b>	Distribuição dos pacientes em relação à frequência da deficiência, isolada ou associada, das proteínas inibidoras da coagulação.....	122
<b>Figura 17</b>	Mecanismo proposto para a redução da atividade das proteínas inibidoras da coagulação em crianças e adolescentes com trombose da veia porta.....	144

---

## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 1</b>	Incidência de tromboembolismo venoso de acordo com a idade.....	29
<b>Tabela 2</b>	Prevalência de fatores de risco para trombose na população geral e em pacientes com trombose venosa.....	31
<b>Tabela 3</b>	Condições e drogas que podem alterar os níveis das proteínas inibidoras da coagulação.....	36
<b>Tabela 4</b>	Classificação etiológica de hipertensão porta em pediatria.....	58
<b>Tabela 5</b>	Comparação entre a frequência de hipertensão porta extra e intra-hepática em casuísticas pediátricas.....	60
<b>Tabela 6</b>	Entidades clínico-laboratoriais associadas à trombose do sistema venoso porta em pediatria.....	62
<b>Tabela 7</b>	Métodos diagnósticos da hipertensão porta.....	69
<b>Tabela 8</b>	Intensidade da doença hepática de acordo com a classificação de Child-Pugh.....	81
<b>Tabela 9</b>	Valores de referência dos exames hematológicos e de bioquímica utilizados no estudo.....	88
<b>Tabela 10</b>	Características dos pacientes com trombose da veia porta (grupo 1).....	98
<b>Tabela 11</b>	Intercorrências no período neonatal e anomalias associadas nos pacientes com trombose da veia porta.....	100
<b>Tabela 12</b>	Achados ao exame físico dos pacientes com trombose da veia porta.....	101
<b>Tabela 13</b>	Resultado dos exames hematológicos realizados pelos pacientes com trombose da veia porta por ocasião do início do estudo.....	103
<b>Tabela 14</b>	Resultado das provas de função hepática realizadas pelos pacientes com trombose da veia porta por ocasião do início do estudo.....	104
<b>Tabela 15</b>	Exames diagnósticos e complementares realizados nos pacientes com trombose da veia porta.....	105

<b>Tabela 16</b>	Atividade das proteínas C, S e antitrombina e resultado da pesquisa das mutações nos pacientes com trombose da veia porta (grupo 1).....	108
<b>Tabela 17</b>	Atividade das proteínas C, S e antitrombina e resultado da pesquisa das mutações nos pais dos pacientes com trombose da veia porta (grupo 2).....	110
<b>Tabela 18</b>	Atividade das proteínas C, S e antitrombina e resultado da pesquisa das mutações nos controles sem hepatopatia (grupo 3).....	111
<b>Tabela 19</b>	Atividade das proteínas C, S e antitrombina nos controles com cirrose (grupo 4).....	113
<b>Tabela 20</b>	Atividade das proteínas C, S e antitrombina nos controles com cirrose do subgrupo Child-Pugh A.....	114
<b>Tabela 21</b>	Atividade das proteínas C, S e antitrombina nos controles com cirrose do subgrupo Child-Pugh B ou C.....	115
<b>Tabela 22</b>	Resumo da freqüência de deficiência das proteínas C, S e antitrombina e do resultado da pesquisa das mutações em cada grupo estudado.....	116
<b>Tabela 23</b>	Comparação da deficiência das proteínas C, S e antitrombina entre os pacientes com trombose da veia porta e os grupos controles.....	120
<b>Tabela 24</b>	Motivo principal da investigação da trombose da veia porta em casuísticas pediátricas.....	127
<b>Tabela 25</b>	Anomalias congênitas associadas à trombose da veia porta.....	130
<b>Tabela 26</b>	Freqüência de deficiência das proteínas inibidoras da coagulação em crianças e adolescentes com trombose da veia porta.....	136
<b>Tabela 27</b>	Freqüência dos distúrbios pró-trombóticos hereditários e dos fatores de risco adquiridos em crianças e adolescentes com trombose da veia porta.....	138

---

## RESUMO

---

---

## RESUMO

---

**Objetivo:** A trombose da veia porta é uma causa importante de hipertensão porta em crianças e adolescentes, porém, em uma proporção importante dos casos, não apresenta fator etiológico definido. O objetivo desse estudo é determinar a frequência de deficiência das proteínas inibidoras da coagulação – proteínas C, S e antitrombina – e das mutações fator V Leiden, G20210A no gene da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase em crianças e adolescentes com trombose da veia porta, definir o padrão hereditário de uma eventual deficiência das proteínas inibidoras da coagulação nesses pacientes e avaliar a frequência da deficiência dessas proteínas em crianças e adolescentes com cirrose.

**Casuística e Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo com 14 crianças e adolescentes com trombose da veia porta, seus pais (n = 25) e dois grupos controles pareados por idade, constituídos por um grupo controle sem hepatopatia (n = 28) e um com cirrose (n = 24). A trombose da veia porta foi diagnosticada por ultra-sonografia abdominal com Doppler e/ou fase venosa do angiograma celíaco seletivo. A dosagem da atividade das proteínas C, S e antitrombina foi determinada em todos os indivíduos e a pesquisa das mutações fator V Leiden, G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase, nas crianças e adolescentes com trombose da veia porta, nos pais, quando identificada a mutação na criança, e nos controles sem hepatopatia.

**Resultados:** Foram avaliados 14 pacientes caucasóides, com uma média e desvio padrão de idade de 8 anos e 8 meses  $\pm$  4 anos e 5 meses e do diagnóstico de 3 anos e 8 meses  $\pm$  3 anos e seis meses. Metade dos pacientes pertenciam ao gênero masculino. O motivo da investigação da trombose da veia porta foi hemorragia digestiva alta em 9/14 (64,3%) e achado de esplenomegalia ao exame físico em

5/14 (35,7%). Anomalias congênitas extra-hepáticas foram identificadas em 3/14 (21,4%) e fatores de risco adquiridos em 5/14 (35,7%) dos pacientes. Nenhum paciente tinha história familiar de consangüinidade ou trombose venosa. A deficiência das proteínas C, S e antitrombina foi constatada em 6/14 (42,9%) ( $p < 0,05$  vs controles sem hepatopatia), 3/14 (21,4%) ( $p > 0,05$ ) e 1/14 (7,1%) ( $p > 0,05$ ) pacientes com trombose da veia porta, respectivamente. A deficiência dessas proteínas não foi identificada em nenhum dos pais ou controles sem hepatopatia. A mutação G20210A no gene da protrombina foi identificada em um paciente com trombose da veia porta e em um controle sem hepatopatia ( $p = 0,999$ ), mas em nenhum desses foi identificado a mutação fator V Leiden. A mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase foi observada na forma homozigota, em 3/14 (21,4%) dos pacientes com trombose da veia porta e em 5/28 (17,9%) controles sem hepatopatia ( $p = 0,356$ ). A freqüência da deficiência das proteínas C, S e antitrombina nos pacientes com cirrose foi de 14/24 (58,3%), 7/24 (29,2%) e 11/24 (45,8%), respectivamente ( $p < 0,05$  vs controles sem hepatopatia), sendo mais freqüente nos pacientes do subgrupo Child-Pugh B ou C, que foi de 11/12 (91,7%), 5/12 (41,7%) e 9/12 (75%), respectivamente ( $p < 0,05$  vs controles sem hepatopatia).

**Conclusões:** A deficiência de proteína C foi freqüente nas crianças e adolescentes com trombose da veia porta e não parece ser de origem genética. A deficiência de proteína S, antitrombina e as presenças das mutações G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase foram observadas mas não apresentaram diferença estatística significativa em relação ao grupo controle sem hepatopatia. O fator V Leiden não foi identificado. Os resultados deste estudo sugerem que a deficiência da proteína C pode ocorrer como consequência da hipertensão porta. Os distúrbios pró-trombóticos hereditários não parecem apresentar um papel importante em relação à trombose nas crianças e adolescentes estudadas.

**Palavras-chaves:** trombose da veia porta; hipertensão porta; cirrose; proteínas inibidoras da coagulação; proteína C, proteína S, antitrombina, fator V Leiden; mutação G20210A da protrombina; mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase.



---

## **ABSTRACT**

---

---

## ABSTRACT

---

**Objective:** Portal vein thrombosis is a major cause of portal hypertension in children and adolescents; yet, its etiology is not clearly defined in a considerable number of cases. The present study aims at determining the prevalence of blood coagulation disorders – protein C, protein S and antithrombin – and factor V Leiden, G20210A prothrombin, and C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutations in children and adolescents with portal vein thrombosis, as well as assessing the hereditary character of these disorders in these patients, and also evaluating the prevalence of blood coagulation disorders in children and adolescents with cirrhosis.

**Study design:** A prospective study was carried out, including children and adolescents with portal vein thrombosis (n = 14), their parents (n = 25), two age-matched control groups, one without liver disease (n = 28), and another with cirrhosis (n = 24). Portal vein thrombosis was diagnosed through abdominal Doppler ultrasonography and/or venous phase of selective coeliac angiograms. The activity of protein C, protein S and antithrombin was evaluated for all individuals; the presence of factor V Leiden, G20210A prothrombin, and C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations was investigated in children and adolescents with portal vein thrombosis, in parents when their respective children presented any of these mutations, and in the control group without liver disease.

**Results:** 14 Caucasian patients were assessed. The mean and standard deviation for age were 8 years and 8 months  $\pm$  4 years and 5 months while the mean and standard deviation for diagnosis were 3 years and 8 months  $\pm$  3 years and six months. Half of the patients were males. Initial clinical manifestations upon diagnosis were digestive hemorrhage in 9/14 (64.3%) and splenomegaly on physical

## Abstract

examination in 5/14 individuals (35.7%). Patients presented extrahepatic anomalies in 3/14 (21.4%) and acquired risk factors in 5/14 (35.7%) of the cases. None of the patients had a family history of consanguinity or venous thrombosis. The frequency of protein C, protein S and antithrombin deficiency was observed in 6/14 (42.9%) ( $p < 0.05$  vs. controls without liver disease), 3/14 (21.4%) ( $p > 0.05$ ) and 1/14 (7.1%) ( $p > 0.05$ ) of patients, respectively. None of the portal vein thrombosis patients or controls presented protein C, S or antithrombin deficiency. One portal vein patient and one control ( $p = 0.999$ ) presented G20210A prothrombin mutation. None of these patients presented the factor V Leiden. The homozygous form of C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation was observed in 3/14 patients with portal vein thrombosis (21.4%) and in 5/28 controls (17.9%) ( $p = 0.356$ ). The frequency of coagulation inhibitor deficiency was high in cirrhotic patients (14/24 (58.3%) PC, 7/24 (29.2%) PS and 11/24 (45.8%) AT;  $p < 0.05$  vs. controls), especially in Child-Pugh B and C patients (11/12 (91.7%) PC, 5/12 (41.7%) PS and 9/12 (75%) AT;  $p < 0.05$  vs. controls).

**Conclusions:** Protein C deficiency was frequent in children and adolescents with portal vein thrombosis and does not seem to be an inherited condition. Protein S and antithrombin deficiency, and G20210A prothrombin and C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutations were observed but did not present statistically significant differences when compared to the controls without liver disease. Factor V Leiden was not observed. The results suggest the protein C deficiency may originate from portal hypertension. The hereditary prothrombotic disorders do not seem to play a vital role in thrombosis in children and adolescents with portal vein thrombosis.

**Key-words:** portal vein thrombosis; portal hypertension; cirrhosis; coagulation inhibitors proteins; protein C; protein S; antithrombin; factor V Leiden; G20210A prothrombin gene mutation, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation.

---

## **1 - INTRODUÇÃO**

---

---

## 1 - INTRODUÇÃO

---

### 1.1 - Coagulação Sangüínea

#### 1.1.1 - Considerações Gerais

A hemostasia é caracterizada pelo equilíbrio dinâmico entre a fluidez sangüínea e a coagulação. Qualquer desequilíbrio neste sistema hemostático, composto de fatores pró-trombóticos e antitrombóticos, pode predispor a um sangramento anormal ou a trombose. As alterações no fluxo sangüíneo, na parede do vaso e na composição química do sangue, conhecidas por tríade de Virchow, descrita em 1845, estão envolvidas na patogênese da trombose e são objetivos de pesquisa até hoje (*apud* BERTINA, 1997a)<sup>1</sup>.

#### 1.1.2 - Mecanismo da Coagulação – Proteínas Procoagulantes e Inibidoras da Coagulação

De acordo com SCHAFFER (1994), a fluidez sangüínea é mantida pelas células endoteliais íntimas intactas e pelos inibidores fisiológicos da coagulação, que preservam o fluxo sangüíneo em condições normais e participam da limitação do coágulo sangüíneo no local da lesão vascular.

---

<sup>1</sup> ASTRUP, T. The hemostatic balance. **Thromb. Diath. Haemorrh.**, v.2, p.347-357, 1958.

O sistema da coagulação é normalmente quiescente, mas torna-se ativo dentro de segundos após a ruptura da integridade do endotélio. A resposta à lesão vascular culmina na formação do tampão plaquetário e geração do coágulo de fibrina.

A hemostasia é composta por quatro eventos principais responsáveis pela manutenção da integridade vascular. A fase inicial é caracterizada por uma constrição vascular que limita o fluxo sangüíneo à área de lesão. Em seguida, as plaquetas tornam-se ativadas e formam o tampão plaquetário. A estabilidade desse tampão é alcançada com a formação do coágulo de fibrina, proveniente da via intrínseca ou extrínseca de uma cascata de reações esquematizadas na figura 1. O último evento é caracterizado pela dissolução do coágulo para restabelecer o fluxo sangüíneo normal, através da ação da plasmina.

**Fig. 1 - Representação esquemática da cascata da coagulação.** HMWK: cininogênio de alto peso molecular; PL: fosfolípídeo; APC: proteína C ativada; TFP1: inibidor da rota do fator tecidual; PDF: produtos de degradação da fibrina; PAI-1: inibidor da ativação do plasminogênio; UK: uroquinase; SK: estreptoquinase; TPA: ativador do plasminogênio do tipo tecidual; a letra que segue ao algarismo romano indica o fator de coagulação ativado (RUTHERFORD & FRENKEL, 1999).

- *Ativação plaquetária e fator de von Willebrand*

A exposição ao colágeno causa a adesão das plaquetas à superfície subendotelial, que é facilitada pela secreção do fator de von Willebrand pelas células endoteliais. Este circula no plasma sob a forma de um complexo com o fator VIII (FVIII:vWF). As plaquetas tornam-se ativadas e liberam, entre outras substâncias, tromboxano  $A_2$ , resultante do metabolismo das prostaglandinas, fator de ativação plaquetária e difosfato de adenosina, as quais estimulam uma agregação plaquetária adicional.

- *Cascata da coagulação*

A cascata da coagulação é composta por uma série de reações proteolíticas interligadas, originadas de duas vias: intrínseca e extrínseca, que convergem para a ativação do fator X, a partir do qual tornam-se idênticas e levam à formação do coágulo de fibrina. O sistema enzimático é gerado em uma velocidade constante, através da formação de complexos multimoleculares constituídos por um zimogênio (proteína precursora inativa), um co-fator e uma enzima conversora. Em cada estágio, um zimogênio é convertido a uma serina protease correspondente, responsável por uma subsequente transição zimogênio-protease. A conversão de cada zimogênio ou proenzima a uma enzima resulta da clivagem de uma ou duas ligações peptídicas internas específicas, com concomitantes alterações tridimensionais na forma da molécula e formação de um sítio enzimático ativo (BAUER & ROSENBERG, 1991).

A ativação da via intrínseca ocorre após o contato do plasma com a superfície das células endoteliais expostas que ativa os fatores XII e XI. A conversão da glicoproteína precalicreína em calicreína provoca a ativação do fator XII. A calicreína circula na forma de um complexo na proporção 1:1 com o cininogênio de alto

peso molecular (HMWK), que é um polipeptídeo que também transporta o fator XI. O fator XII ativado, por sua vez, também ativa a precalicreína e, em seqüência, os fatores XI, IX e X. Na via extrínseca, a lesão tecidual resulta em alterações sutis no subendotélio com expressão do fator tecidual, que é uma glicoproteína de superfície celular que se liga aos fosfolípidos da membrana, resultando em um rápido início da coagulação. O fator tecidual ativa o fator VII, que é responsável pela ativação dos fatores X e IX.

O fator X ativado, em associação com os fosfolípidos e outros co-fatores, o fator V e o cálcio, catalisa a clivagem da protrombina (fator II) para gerar a trombina (fator IIa). Finalmente, a trombina cliva o fibrinogênio gerando monômeros de fibrina, os quais sofrem polimerização para formar o coágulo (FURIE & FURIE, 1992). A estabilização do coágulo de fibrina é decorrente da formação de ligações peptídicas entre as plaquetas e as moléculas de fibrina. A trombina também apresenta outras ações que incluem: a ativação das plaquetas, dos fatores V e VIII, promovendo a sua própria formação e do fator XIII (fator estabilizador da fibrina), que forma um coágulo insolúvel (NACHMAN & SILVERSTEIN, 1993).

- *Sistema fibrinolítico*

A dissolução enzimática do coágulo de fibrina é realizada por enzimas do sistema fibrinolítico, permitindo que o fluxo sanguíneo seja restabelecido. Esse sistema também apresenta uma cascata de reações, com proteínas ativadoras e inibidoras do plasminogênio. A ativação do plasminogênio provém da secreção do ativador do plasminogênio tecidual pelas células endoteliais (TPA) em resposta à estimulação pela trombina e pela ação das enzimas uroquinase e estreptoquinase, resultando na geração de plasmina, que digere e dissolve o coágulo de fibrina, com liberação de seus produtos de degradação (HIGH, 1988).



- *Mecanismos de regulação da coagulação sangüínea*

A regulação da coagulação é dependente de uma interação complexa entre proteínas procoagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticas. O principal local de controle da interação entre essas proteínas é provavelmente a superfície do endotélio vascular, que além de apresentar atividade coagulante na presença de lesão vascular, possui atividade anticoagulante, fibrinolítica e antiplaquetária, em condições normais. A atividade anticoagulante é caracterizada pelo impedimento da adesão das plaquetas circulantes ao subendotélio e pela secreção de trombosmodulina que, ligada à trombina, torna-se um ativador da proteína C, que é um inibidor da coagulação. A atividade fibrinolítica é obtida pela síntese e secreção endotelial dos ativadores do plasminogênio, em resposta à estimulação pela trombina. A inibição plaquetária é obtida através da síntese, pelo endotélio, de três potentes agentes antiplaquetários: prostaciclina ( $PGI_2$ ), oriunda do metabolismo das prostaglandinas, óxido nítrico e alguns nucleotídeos de adenina (RODGERS, 1999).

A geração patológica de excesso de trombina também é controlada pelas proteínas inibidoras da coagulação: proteínas C, S e antitrombina, pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e pela plasmina (NACHMAN & SILVERSTEIN, 1993). Essas proteínas, quando ativadas, inibem fatores específicos da coagulação, produzindo um mecanismo de controle da coagulação que envolve diferentes passos da cascata da coagulação (BAUER & ROSENBERG, 1991).

- *Sistema da proteína C*

O sistema da proteína C tem um papel crítico na regulação negativa do processo de coagulação sangüínea (ESMON, 1992). Esse sistema pode ser dividido em três etapas: ativação da proteína C, inativação dos fatores Va, VIIIa e do inibidor

do plasminogênio e inibição da proteína C ativada (APC) (CLOUSE & COMP, 1986). A representação do sistema da proteína C pode ser vista na figura 2.

**Fig. 2 - Sistema da proteína C.** PC: proteína C; PCI: inibidor da proteína C; APC: proteína C ativada; T: trombina; TM: trombomodulina; EPCR: receptor da célula endotelial; PS: proteína S; PSBP: proteína que se liga à proteína S;  $\alpha$ -1-AT:  $\alpha$ -1 antitripsina; C<sub>4</sub>BP: proteína que se liga ao C<sub>4</sub> (ESMON, 1992; ESMON, 1999).

Na primeira etapa, a proteína C é ativada através da clivagem da ligação Arg<sub>169</sub>-Leu<sub>170</sub> pela trombina. A ativação envolve a liberação de um peptídeo da porção aminoterminal da cadeia pesada (ESMON, 1992). Essa reação, normalmente muito lenta, pode ser bastante acelerada pela ligação da trombina à trombomodulina, que é um receptor de superfície do endotélio vascular, resultando na formação de um complexo na proporção 1:1. Esse complexo rapidamente ativa a proteína C, em uma reação dependente de cálcio. A concentração da trombomodulina é aumentada na superfície intacta do endotélio (HIGH, 1988).

A proteína C ativada apresenta atividade anticoagulante e fibrinolítica (ESMON, 1992). A atividade anticoagulante é exercida em associação com seu co-

fator não enzimático, a proteína S. A interação entre a APC e a proteína S ocorre na superfície das plaquetas e do endotélio, resultando na inativação dos fatores Va e VIIIa através de clivagens proteolíticas seletivas (ESMON *et al.*, 1999). A inativação do fator V ocorre em uma reação bifásica, com uma clivagem rápida na Arg506, seguida por uma clivagem lenta na Arg306. A primeira clivagem afeta parcialmente a atividade do fator Va, enquanto a inativação completa ocorre na segunda clivagem. A proteína S estimula intensamente a segunda fase, aumentando cerca de 20 vezes a hidrólise da Arg306 (BORGEL, GANDRILLE & AIACH, 1997). A ação fibrinolítica da proteína C é caracterizada pela inibição do inibidor do plasminogênio, causando uma aceleração da conversão de plasminogênio em plasmina, facilitando assim a fibrinólise (SAKATA *et al.*, 1986).

O controle do sistema da proteína C ocorre em vários níveis. A ativação da proteína C pode ser regulada pela atividade da trombomodulina na superfície das células endoteliais e a trombomodulina também é modulada por uma variedade de mecanismos, como endotoxinas e citocinas inflamatórias (GREENBERG & ORTHNER, 1999). A velocidade da ativação, causada pelo complexo trombina-trombomodulina ainda é influenciada por uma outra proteína específica do endotélio, chamada de receptor endotelial da proteína C (EPCR) e da APC (ESMON *et al.*, 1999). Esse receptor liga essas proteínas à superfície do endotélio resultando na perda da atividade anticoagulante (SIMMONDS & LANE, 1994). Ele se localiza quase exclusivamente nas células endoteliais dos grandes vasos, estando ausente, ou em pequena quantidade, nos capilares (ESMON *et al.*, 1999).

### *Antitrombina*

A antitrombina pertence ao grupo dos inibidores diretos da trombina, que inclui a  $\alpha$ -1 antitripsina e o co-fator II da heparina, os quais formam complexos estáveis com a trombina, enzima chave no processo da coagulação, com conseqüente neutralização da sua atividade (ANDREW, 1995). A antitrombina é o principal anti-coagulante desse grupo e também é responsável pela inibição dos fatores X, IX, XII e XI. Funcionalmente, a antitrombina apresenta dois sítios de ligação. Um deles é responsável pela ligação e reação com a trombina, e outro, com a heparina. O mecanismo de ação da antitrombina envolve a formação de um complexo com a trombina que, na ausência da heparina, a inativação da trombina ocorre lentamente. Com a ligação concomitante à heparina, a velocidade da formação desse complexo é bastante acelerada (BAUER & ROSENBERG, 1991). A neutralização da trombina pelo complexo heparina-antitrombina é seguida pela liberação da heparina, que torna-se disponível para catalisar múltiplas vezes a inativação da trombina (HIGH, 1988).

#### **1.1.3 - Distúrbios Pró-Trombóticos**

A trombofilia pode ser definida como uma tendência aumentada ao desenvolvimento da trombose (LANE *et al.*, 1996) e os estados de hipercoagulabilidade, como condições, adquiridas ou constitucionais, associadas à hiperatividade do sistema de coagulação e/ou desenvolvimento de tromboembolismo (BERTINA, 1997a).

A trombose venosa afeta tanto crianças como adultos, mas é muito menos comum na infância e apresenta fatores etiológicos e manifestações clínicas distintas. Com base em um estudo populacional canadense realizado por ANDREW *et*

al. (1994), a incidência de trombose na pediatria foi estimada em 7/100.000 crianças/ano. De acordo com este estudo, a idade de maior risco de desenvolvimento da trombose venosa na infância parece ser durante o primeiro ano de vida e após a puberdade.

A incidência da ocorrência de tromboembolismo venoso aumenta com a idade, conforme exposto na tabela 1 (ROSENDAAL, 1997). Alguns mecanismos próprios da infância são responsáveis por uma menor ocorrência de tromboembolismo nesse período. Esses mecanismos incluem: menor capacidade de gerar trombina, maior capacidade de inibição da trombina e aumento das propriedades anticoagulantes dos vasos sanguíneos (SCHMIDT & ANDREW, 1995). Mesmo assim, qualquer desequilíbrio no sistema hemostático durante esse período pode desencadear trombose venosa.

**Tabela 1** - Incidência de tromboembolismo venoso de acordo com a idade

Idade	Incidência de tromboembolismo venoso (100.000/ano)
0 - 14	0,6
15 - 24	20,2
25 - 39	39,3
40 - 54	74,2

Fonte: ROSENDAAL, 1997

Cinco defeitos genéticos foram estabelecidos como fatores de risco para trombose venosa, que consistem na deficiência das proteínas C, S e antitrombina e mutações no fator V (fator V Leiden) e G20210A no gene da protrombina (ROSENDAAL, 1999). O maior risco para trombose na presença da mutação C677T

da enzima metileno-tetraidrofolato redutase, ainda não está bem definido (LEGNANI *et al.*, 1997).

A deficiência congênita de uma proteína inibidora da coagulação foi inicialmente relatada por EGEBERG em 1965, que descreveu a associação de deficiência de antitrombina e tromboembolismo em uma família (*apud* JOIST, 1990)<sup>2</sup>, sendo identificada posteriormente por outros autores (THALER & LECHNER, 1981; HIRSCH, PIOVELLA & PINI, 1989; DEMERS *et al.*, 1992). A partir dos anos 80, a deficiência de proteína C (GRIFFIN *et al.*, 1981; HORELLOU *et al.*, 1986; MATSUDA *et al.*, 1988; TOLLEFSON, FRIEDMAN & MARLAR, 1988; BOVIL *et al.*, 1989) e de proteína S (COMP *et al.*, 1984; SCHWARZ *et al.*, 1984; KAMIYA *et al.*, 1986; ENGESSER *et al.*, 1987; BOYER-NEUMANN *et al.*, 1988) foi observada em indivíduos pertencentes a várias famílias com trombofilia.

Com o conhecimento da deficiência das proteínas C, S e antitrombina como fatores de risco para trombose venosa, até meados de 1990, era possível a identificação da causa da trombose em apenas 5% (KOSTER *et al.*, 1995) a 10% (BERTINA, 1997b) de pacientes com trombofilia.

Esta situação se modificou em 1993, com o descobrimento do fenótipo da resistência à proteína C ativada (APC) como um fator de risco comum para a trombose (DAHLBÄCK, CARLSSON, SVENSSON, 1993). Em 1994, foi identificado, pelo grupo de BERTINA *et al.* (1994), em Leiden, que a maioria dos casos de resistência à APC era causada pela mutação G1691A no gene do fator V, tornando-o resistente à inativação pela proteína C. O fator V Leiden, então, foi reconhecido como a causa mais comum de trombofilia hereditária na população caucasóide (DAHLBÄCK, 1997).

---

<sup>2</sup> EGEBERG, O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. **Thromb. Diath. Haemorrh.**, v.13, p.516-530, 1965.

Em 1995, FROSST *et al.* identificaram uma variante comum no gene da enzima metileno-tetraidrofolato redutase, que resulta na diminuição da atividade dessa enzima com conseqüente aumento dos níveis plasmáticos da homocisteína, sendo sugerido como um possível fator de risco genético para doença vascular. A hiperhomocisteinemia leve a moderada é um fator de risco conhecido para trombose (FERMO *et al.*, 1995; RAY, 1998; De STEFANO *et al.*, 1999).

Outro avanço recente na investigação dos fatores de riscos genéticos para a trombose foi a identificação da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II), por POORT *et al.* (1996).

A prevalência dos principais fatores de risco conhecidos para trombose venosa está exposta na tabela 2.

**Tabela 2** - Prevalência de fatores de risco para trombose na população geral e em pacientes com trombose venosa

Fator de risco	População geral (%)	Pacientes com trombose (%)
Deficiência da proteína C	0,2-0,4	3
Deficiência da proteína S	NC	1-2
Deficiência da antitrombina	0,02	1
Fator V Leiden	5	20
Mutação G20210A da protrombina	2	6
Hiper-homocisteinemia (> 18,5 µmol/L)	5	10

Fonte: ROSENDAAL, 1999; NC: não conhecida

Contrastando com os distúrbios hemorrágicos hereditários, como as hemofilias, que freqüentemente são atribuídos a uma alteração genética única, as manifestações clínicas da hipercoagulabilidade parecem resultar de interações entre múltiplos genes e o meio (KOELEMAN, REITSMA & BERTINA, 1997; ROSENDAAL, 1999).

Com o progresso na investigação dos fatores de riscos para a trombose, um novo conceito foi formulado. A trombose venosa, atualmente, é considerada como uma doença multifatorial, resultante da ocorrência de vários fatores genéticos e adquiridos simultâneos. O episódio de trombose parece ocorrer em pacientes com uma predisposição hereditária, devido a um ou mais distúrbios da coagulação, precipitados por um insulto trombogênico adquirido (ROSENDAAL, 1999). Estudos recentes realizados em pacientes pediátricos, sugerem que, assim como nos adultos, a etiologia da trombose na infância e na adolescência parece ser multifatorial (UTTENREUTHER-FISCHER *et al.*, 1997; EHRENFORTH *et al.*, 1999; BONDUEL *et al.*, 2000; NOWAK-GÖTTL *et al.*, 2000; KOSCH *et al.*, 2000).

### 1.1.3.1 - Deficiência das Proteínas Inibidoras da Coagulação

- **Proteína C**

A proteína C é uma glicoproteína plasmática reconhecida inicialmente como um anticoagulante por MAMMEN, THOMAS & SEEGERS (1960), sendo chamada originalmente de autoprotrombina II-A. Em 1976, foi purificada e reconhecida como uma proteína vitamina K-dependente por STENFLO. As proteínas dependentes de vitamina K possuem uma região aminoterminal com resíduos de ácido glutâmico que é convertida em ácido carboxiglutâmico por uma carboxilase que requer vita-



mina K, para torná-las funcionalmente ativas (LANE & HATHAWAY, 1985). Somente em 1981, MARLAR, KLEISS & GRIFFIN demonstraram que o efeito anticoagulante da proteína C era causado pela inativação dos fatores V e VIII ativados (*apud* MANUCCI & VIGANO, 1982)<sup>3</sup>.

O gene para a proteína C foi mapeado no cromossoma 2 (q13-q14) e corresponde a 11 kb de DNA, com 9 exons e 8 introns (LANE *et al.*, 1996). Sua síntese é hepática (FAIR & MARLAR, 1986) e provavelmente endotelial (TANABE, SUGO & MATSUDA, 1991). A proteína C é produzida na forma de uma cadeia única e convertida em uma molécula de duas cadeias, através da remoção de um dipeptídeo (Arg<sub>157</sub>-Thr<sub>158</sub>). A molécula de cadeia dupla, que é a forma predominante no plasma, é formada pela cadeia pesada, que apresenta 41.000 Dalton, e pela leve, com 21.000 Dalton. A cadeia pesada contém o sítio ativo, e a leve, uma região na porção aminoterminal, rica em ácido  $\alpha$ -carboxiglutâmico.

A concentração plasmática da proteína C é de 4  $\mu$ g/ml (MILETICH, SHERMAN & BROZE, 1987) e os níveis normais no adulto variam de 70% a 130% (GUGLIELMONE & VIDES, 1992). Durante os primeiros anos de vida, os níveis plasmáticos da proteína C estão reduzidos (POLACK *et al.*, 1984; ANDREW, 1995). A forma fetal circulante da proteína C também difere do adulto por apresentar um aumento da proteína de cadeia única cerca de duas vezes em relação ao adulto, mas a atividade parece ser a mesma (ANDREW, 1995). A meia-vida da proteína C é de 6 a 8 horas (AIACH *et al.*, 1997) e não parece haver variação dos níveis relacionada ao sexo (MANUCCI & VIGANO, 1982; MILETICH, 1990).

---

<sup>3</sup> MARLAR, R.A.; KLEISS, A.J.; GRIFFIN, J.H. Human protein C: inactivation of factor V and VIII in plasma by the activated molecule. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.370, pg. 303-310, 1981.

A deficiência de proteína C é geneticamente heterogênea, sendo identificadas mais de 331 diferentes mutações em seu gene (REITSMA *et al.*, 1995), mas a severidade clínica e o risco de trombose não parecem estar relacionados com o tipo da mutação (REITSMA *et al.*, 1993). Dois tipos de deficiência da proteína C podem ser identificados por testes imunológicos e funcionais. No tipo I, que é o mais comum, ocorre diminuição dos níveis funcionais e antigênicos. No tipo II, os níveis antigênicos são normais, mas os níveis funcionais estão reduzidos (MILETICH, 1990).

A deficiência hereditária da proteína C pode apresentar dois fenótipos distintos: autossômico dominante, que parece apresentar uma penetrância variável (CLOUSE & COMP, 1986), e autossômico recessivo (MARLAR, MONTGOMERY & BROEKMANS, 1989). As principais manifestações clínicas na forma autossômica dominante são caracterizadas por tromboflebitides recorrentes superficiais, usualmente em membros inferiores, e embolismo pulmonar (GRIFFIN *et al.*, 1981; HORELLOU *et al.*, 1986; BOVILL *et al.*, 1989; MATSUDA *et al.*, 1988). Eventualmente, pode ocorrer trombose venosa profunda em locais menos usuais, como cérebro, pulmão, rim e veias esplâncnicas (PABINGER-FASCHING *et al.*, 1983; GENTIL-KOCHER *et al.*, 1988; BOURLIÉRE *et al.*, 1990; BOULOS, KOUROUKIS & BLAKE, 1999). Usualmente, o evento tromboembólico é ocasionado por circunstâncias desencadeantes como puerpério, uso de estrógenos, intervenção cirúrgica ou imobilização prolongada (ROSENDAAL, 1997). A associação da deficiência de proteína C com trombose arterial é rara (HORELLOU *et al.*, 1984).

O outro fenótipo da deficiência da proteína C, na forma autossômica recessiva, é muito mais raro e grave. Usualmente ocorre em recém-nascidos com deficiência homocigota, sendo caracterizado por púrpura fulminante neonatal nas primeiras 24 a 48 horas de vida (YUEN *et al.*, 1986). Esses pacientes apresentam concen-

trações séricas de proteína C muito baixas ou até indetectáveis (SILLS *et al.*, 1984; ESTELLÉS *et al.*, 1984; SHARON *et al.*, 1986; BALIGA *et al.*, 1995; MÜLLER *et al.*, 1996). O quadro clínico é caracterizado por lesões trombóticas e hemorrágicas que se espalham em grandes áreas do escalpo, tórax, abdome, glúteos e extremidades. As lesões podem evoluir para trombozes maciças, coagulação intravascular disseminada (CIVD), lesões oculares e trombose do seio cavernoso (BRANSON *et al.*, 1983; MARCINIAK, WILSON & MARLAR, 1985; AULETTA & HEADINGTON, 1988; MANCO-JOHNSON *et al.*, 1991; DREYFUS *et al.*, 1991; SVENSSON & DAHLBÄCK, 1994; BALIGA *et al.*, 1995). Eventualmente, alguns pacientes com a forma homozigota podem apresentar o primeiro episódio de trombose relativamente tarde, na segunda ou terceira década da vida (SHARON *et al.*, 1986; CONARD *et al.*, 1992).

A deficiência da proteína C também foi identificada em indivíduos assintomáticos por MILETICH, SHERMAN & BROZE (1987), porém alguns estudos demonstram a ocorrência do aumento do risco de trombose (ALLAART *et al.*, 1993; PABINGER *et al.*, 1994) de até 8 a 10 vezes nestes indivíduos (KOSTER *et al.*, 1995).

As principais condições associadas à deficiência adquirida da proteína C estão expostas na tabela 3. Outras condições, descritas por alguns autores, incluem: drepanocitose (MILETICH, 1990), síndrome da angústia respiratória do adulto (MANUCCI & VIGANO, 1982), elevação do fator VIII, presença de um inibidor adquirido da proteína C (Van COTT & LAPOSATA, 1998), infecções, síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica (BICK, 1994). A diminuição dos níveis da proteína C, assim como das outras proteínas inibidoras da coagulação, nos pacientes com síndrome nefrótica são discordantes na literatura, podendo estar aumentados, diminuídos ou permanecerem normais (KAUFFMANN *et al.*, 1978; CONARD

*et al.*, 1985; VIGANO-D'ANGELO *et al.*, 1987; PUI *et al.*, 1986; GARBRECHT *et al.*, 1991; De LUCA *et al.*, 1991; NOWAK-GÖTTL *et al.*, 1999).

**Tabela 3** - Condições e drogas que podem alterar os níveis das proteínas inibidoras da coagulação

Condições e Drogas	Proteína C	Proteína S	Antitrombina
Hepatopatia crônica	↓	↓	↓
CIVD	↓	↑ PS total	↓
Trombose recente ou ativa	↓	↓ PS livre	↓
LES	↓	↓	0
Neoplasias	↓	↓	(↑)
Inflamação aguda	↓	↓ PS livre	0
Deficiência de vitamina K	↓	↓	↓
Gravidez	↑	↓	↓
Uso de drogas:			
Warfarin	↓	↓	↑
Heparina	0	0	↓
Estrógenos	↑	↓	(N)
LLA/Asparaginase	↓	↓	↓

CIVD: coagulação intravascular disseminada; LES: lúpus eritematoso sistêmico; LLA: leucemia linfocítica aguda. As alterações indicadas são aquelas relatadas por um ou mais grupos de investigadores. Algumas alterações colocadas entre parênteses são controversas. ↓: diminui; ↑: aumenta; N: normal; 0: dados não disponíveis (JOIST, 1990, modificado).

### • Proteína S

A proteína S é uma glicoproteína plasmática, descoberta em 1977 por DiSCIPIO, HERMODSON & YATES (*apud* BICK, 1994)<sup>4</sup>. O gene responsável pela codificação da proteína S foi mapeado no cromossoma 3 (3p11,1-3p11,2). É com-

<sup>4</sup> DiSCIPIO, R.G.; HERMODSON, M.A.; YATES, S.G. A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor), and protein S. **Biochemistry**, v.16, pg.698, 1977.

posta por 635 aminoácidos e apresenta um peso molecular de 70.000 Dalton (LANE *et al.*, 1996).

A síntese da proteína S é principalmente hepática, mas também é realizada pelas células endoteliais (FAIR, MARLAR & LEVIN, 1986), pelos megacariócitos e, provavelmente, pelas células de Leydig nos testículos (LANE *et al.*, 1996). Sua concentração plasmática da proteína S é de 25 µg/ml (LANE *et al.*, 1996) e os valores normais, no adulto, variam de 65% a 140% (ZÖLLER *et al.*, 1995b; BORGEL, GANDRILLE & AIACH, 1997). Assim como a proteína C, os níveis plasmáticos da proteína S também estão reduzidos ao nascimento e durante o início da infância (ANDREW, 1995). Os níveis da proteína S parecem apresentar uma variação de acordo com o sexo em alguns estudos (BOERGER *et al.*, 1987) e o estado hormonal, estando reduzidos especialmente durante a gravidez e menopausa (COMP *et al.*, 1986; LIBERTI, BERTINA & ROSENDAAL, 1999).

Diferentemente das outras proteínas vitamina K-dependentes, a proteína S não requer ativação por outro fator antes de exercer sua atividade fisiológica, isto é, não existe na forma inativa ou proenzima (HIGH, 1988). No plasma, ocorre um equilíbrio entre a forma livre da proteína S e a forma ligada a uma proteína que se une ao C4 (C4b-BP), responsável pela regulação da via do complemento (ENGESSER *et al.*, 1987). Essa ligação ocorre de forma reversível. A forma livre, que é a funcionalmente ativa, corresponde a 40% da proteína S no adulto (AIACH *et al.*, 1997). No recém-nascido, a proteína S circula exclusivamente na forma livre devido à diminuição da C4b-BP plasmática (SCHWARZ *et al.*, 1988). A meia-vida da proteína S não está bem definida, mas parece variar de 5 a 7 dias (OLIVIER, GRUEL & BACQ, 1991).

A base molecular da deficiência de proteína S é altamente heterogênea, com um grande espectro de mutações (REITSMA *et al.*, 1993; BORGEL, GANDRILLE & AIACH 1997). A prevalência da deficiência de proteína S na população geral é desconhecida; logo, o risco relativo de trombose na deficiência da proteína S não foi

avaliado (LANE *et al.*, 1996; ROSENDAAL, 1999). A maior frequência de trombose nos pacientes assintomáticos com deficiência heterozigota de proteína S pertencentes a famílias trombofílicas foi confirmado por trabalhos prospectivos (PABINGER *et al.*, 1994) e retrospectivos (PABINGER & SCHNEIDER, 1996). Resultados diferentes foram observados em um estudo controlado que não demonstrou relação entre diminuição da proteína S e aumento no risco de trombose (KOSTER *et al.*, 1995).

A deficiência da proteína S pode ser classificada em três tipos (Van COTT & LAPOSATA, 1998). No tipo I, ocorre redução do antígeno da proteína S total, com conseqüente diminuição da atividade da proteína S total e livre. No tipo II, o antígeno da proteína S total e livre é normal, mas a atividade é reduzida. No tipo III ou IIa, a antigenemia da proteína S é normal, mas ocorre redução do antígeno e atividade da proteína S livre. Não está bem definido se os diferentes subtipos de deficiência de proteína S conferem risco similar de trombose (ROSENDAAL, 1997). A coexistência da deficiência do tipo I e III foi observada entre pacientes das mesmas famílias, sugerindo que esses dois tipos de deficiências sejam variações fenotípicas da mesma doença genética (ZÖLLER *et al.*, 1995b).

A forma de transmissão da deficiência da proteína S é autossômica dominante (BORGEL, GANDRILLE & AIACH, 1997). Os níveis de proteína S nos pacientes heterozigotos são cerca de 50% do normal (ENGESSER *et al.*, 1987). As manifestações clínicas da deficiência são semelhantes às da proteína C, mas não costumam ser tão severas. Eventualmente, pode estar associada com trombose arterial (BORGEL, GANDRILLE & AIACH, 1997). A deficiência da proteína S na forma homozigota, apesar de extremamente rara, apresenta um quadro clínico semelhante ao da deficiência da proteína C homozigota (MAHASANDANA *et al.*, 1990).

As principais causas de deficiência adquirida da proteína S também podem ser vistas na tabela 3. Alguns autores relatam a associação da deficiência secundária da proteína S com varicela (MANCO-JOHNSON *et al.*, 1996; WOODS &

JOHNSON, 1998), síndrome da imunodeficiência adquirida (GODEAU *et al.*, 1993) e diabetes melito tipo I.

- **Antitrombina**

A antitrombina, conhecida inicialmente por antitrombina III, é uma glicoproteína plasmática identificada em 1939 por BRINKHOUS, SMITH & WARNER (*apud* BICK, 1994)<sup>5</sup>. Seu gene foi localizado no braço longo do cromossoma 1 (1q23-1q25), consiste de aproximadamente 19 KB de DNA e contém 6 exons e 5 introns (PROCHOWNIK *et al.* 1983). É constituída por uma cadeia única com 432 aminoácidos e apresenta um peso molecular de 58.000 Dalton (BERESFORD & OWEN, 1990).

A síntese da antitrombina é realizada no fígado e, possivelmente, pelas células endoteliais (BERESFORD & OWEN, 1990). Apresenta uma concentração plasmática de 150 ng/ml (HIGH, 1988; BAUER & ROSENBERG, 1991) e uma meia-vida de 3 dias (OLIVIER, GRUEL & BACQ, 1991). Os valores normais da antitrombina no adulto variam de 80% a 120%. Os níveis da antitrombina ao nascimento são cerca de 50% dos níveis do adulto, mas normalizam durante a infância (TEGER-NILSON, 1975; ANDREW, 1995).

A deficiência da antitrombina pode ser do tipo I (quantitativa) ou do tipo II (qualitativa). Assim como na deficiência das outras proteínas inibidoras da coagulação, um grande número de mutações associadas à deficiência da antitrombina já foi descrito (ROSENDAL, 1997). A transmissão da deficiência ocorre na forma autossômica dominante. É notada considerável variação do risco de doenças tromboembólicas entre diferentes famílias e mesmo entre a mesma família, inclusive com níveis similares de atividade da antitrombina (THALER & LECHNER, 1981; HIGH, 1988). É

---

<sup>5</sup> BRINKHOUS, K.M.; SMITH, H.P.; WARNER, E.D. Inhibition of blood clotting and unidentified substances which act in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin to thrombin. **Am. J. Physiol.**, v.125, p.683, 1939.

uma causa incomum de trombose na primeira década de vida (TOUMI *et al.*, 1997), possivelmente devido aos elevados níveis da  $\alpha$  2-macroglobulina que apresentam um efeito protetor (ANDREW *et al.*, 1992).

Os sintomas clínicos da deficiência da antitrombina em pacientes heterozigotos são semelhantes àqueles da deficiência das proteínas C e S. Entretanto, os episódios de tromboflebitis superficiais são menos freqüentes, e a trombose venosa parece ser mais severa. Eventualmente, pode ocorrer trombose cerebral, renal, hepática ou mesentérica (GRUENBERG, SMALLRIDGE & ROSENBERG, 1975; DAYAN *et al.*; 1978; DAS & CARROLL, 1985; GENTIL-KOCHER *et al.*, 1988; MAUNG *et al.*, 1988; RHEE *et al.*, 1994). A trombose pode ocorrer espontaneamente ou associada às mesmas condições predisponentes a trombose descritas na deficiência das outras proteínas inibidoras da coagulação (THALER & LECHNER, 1981). A ocorrência de trombose arterial é incomum (TOLLEFSEN, 1990). A deficiência homozigota de antitrombina parece ser incompatível com a vida (ROSENDAAL, 1997).

Outras causas adquiridas de deficiência da antitrombina, além das expostas na tabela 3, são: choque, queimaduras severas (BICK, 1994) e septicemia (Van COTT & LAPOSATA, 1998).

### 1.1.3.2 - Mutações Pró-Trombóticas

- *Mutação G1691A do fator V (fator V Leiden)*

A mutação G1691A do gene do fator V, conhecida como fator V Leiden, é a causa conhecida mais comum de predisposição hereditária a trombose venosa (SVENSSON & DAHLBÄCK, 1994). O fator V Leiden é caracterizado pela substituição da guanina pela adenina (G  $\rightarrow$  A), resultando na produção de uma molécula em que o aminoácido arginina é substituído pela glutamina, na posição 506. A arginina pertence a um sítio inicial de clivagem do fator V pela proteína C ativada (APC).



Essa mutação torna o fator V resistente à degradação pela APC, resultando em uma geração excessiva de trombina (BERTINA *et al.*, 1994).

O fator V Leiden ocorre em cerca de 20% (SVENSSON & DAHLBÄCK, 1994) a 50% (BERTINA, 1997b) dos pacientes com trombose venosa e em 2% (LILLICRAP, 1999) a 7% (SVENSSON & DAHLBÄCK, 1994) dos controles sadios. A prevalência dessa mutação varia de acordo com a região geográfica e os diferentes grupos étnicos. A forma heterozigota, apresenta uma alta freqüência na população ocidental, contrastando com a raridade dos casos em descendentes asiáticos e africanos (REES, COX & CLEGG; 1995; LILLICRAP, 1999). No Brasil, o fator V Leiden foi identificado em 2% de controles normais (ARRUDA *et al.*, 1995; GADELHA *et al.*, 1998), sendo observado uma baixa freqüência em índios do Amazonas (0/83) e em doadores de sangue negros (1/137) (ARRUDA *et al.*, 1996). A freqüência observada em pacientes trombofílicos variou de 7,7% (GADELHA *et al.*, 1998) a 20% (ARRUDA *et al.*, 1995).

A forma de transmissão do fator V Leiden é autossômica dominante, apresentando uma penetrância variável. O risco de trombose no indivíduo heterozigoto é aumentado de 5 a 10 vezes (KOSTER *et al.*, 1993; SVENSSON & DAHLBÄCK, 1994; BERTINA *et al.*, 1995), e no homozigoto, de 80 a 90 vezes (GRIFFIN *et al.*, 1993; BERTINA *et al.*, 1995; ROSENDAAL *et al.*, 1995), sendo influenciado por fatores de risco adquiridos (KALAFATIS & MANN, 1997). O risco de trombose parece aumentar com a idade (RIDKER *et al.*, 1997).

As manifestações clínicas dos portadores do fator V Leiden são semelhantes às dos indivíduos com deficiência das proteínas inibidoras da coagulação (DAHLBÄCK, 1997; KALAFATIS & MANN, 1997). O episódio de trombose pode ocorrer na forma homozigota e heterozigota, sendo mais comum na primeira (ROSENDAAL *et al.*, 1995). Os indivíduos com a mutação na forma heterozigota podem ser assintomáticos (DAHLBÄCK, 1995) ou apresentar trombose, usualmente associada à um

fator desencadeante, como contraceptivos orais, gravidez, cirurgia e trauma (VANDENBROUKE *et al.*, 1994; KOELEMAN *et al.*, 1994). A trombose venosa profunda é o sintoma mais comum. O embolismo pulmonar e a ocorrência de trombose em locais menos usuais parecem ser menos freqüentes do que na deficiência das proteínas C, S e antitrombina.

Os portadores homozigotos são comuns e costumam apresentar trombose em uma idade mais precoce, mas as manifestações clínicas são muito menos severas do que na forma homozigota da deficiência da proteína C, pois alguns permanecem assintomáticos até a vida adulta (ROSENDAAL *et al.*, 1995).

Alguns estudos recentes, realizados em crianças, demonstram que o fator V Leiden também desempenha um papel importante no tromboembolismo pediátrico (SIFONTES *et al.*, 1998). De acordo com SCHOBESS *et al.* (1999), que identificaram o fator V Leiden em 23/119 (19,3%) crianças com tromboembolismo, o fator V Leiden foi considerado o mais comum fator de risco pró-trombótico, responsável por trombose na infância e na adolescência. Uma freqüência similar desta mutação em pacientes pediátricos foi observada em dois estudos multicêntricos realizados por ASCHKA *et al.* (1996) e EHRENFORTH *et al.* (1999), que identificaram esta mutação em 29/125 (23,2%) e em 79/285 (27,7%) respectivamente.

Uma maior freqüência de trombose no sistema nervoso central em crianças portadoras dessa mutação foi observada em alguns estudos (GÜRGEY *et al.*, 1996; ZENZ *et al.*, 1998; HELLER *et al.*, 2000). O episódio de trombose nos pacientes pediátricos pode estar associado a fatores de risco adquiridos (STREIF & ANDREW, 1998), entretanto, ASCHKA *et al.* (1996) observaram que cerca de 50% das crianças com tromboembolismo portadoras do fator V Leiden, diferentemente dos adultos, apresentaram oclusão vascular espontânea.

O fator V Leiden já foi identificado em recém-nascidos com trombose venosa e arterial (KODISH *et al.*, 1995; ASCHKA *et al.*, 1996; HAGSTROM *et al.*,

1998). Púrpura fulminante neonatal foi descrita em uma criança portadora do fator V Leiden na forma heterozigota (PIPE *et al.*, 1996) e na coexistência da deficiência heterozigota para proteína S (INBAL *et al.*, 1997).

Devido à alta prevalência do fator V Leiden na população geral, alguns autores investigaram a freqüência da sua associação com outros distúrbios pró-trombóticos. Essa mutação foi encontrada em 10% a 20% dos pacientes com deficiência da proteína C (KOELEMAN *et al.*, 1994; GANDRILLE *et al.*, 1995; ZÖLLER *et al.*, 1995a), em 10% a 40% dos pacientes com deficiência da proteína S (ZÖLLER *et al.*, 1995b) e em 14% dos pacientes com deficiência da antitrombina (KOELEMAN *et al.*, 1994). Os indivíduos portadores do fator V Leiden e da deficiência de uma proteína inibidora da coagulação, parecem ter um risco maior de trombose do que aqueles com um único distúrbio e apresentar o episódio de trombose em uma idade mais precoce (KOELEMAN *et al.*, 1994; GÜRGEY *et al.*, 1996). Cerca de 75% de membros de famílias portadoras dos dois defeitos genéticos apresentam trombose, comparados com 10% a 30% daquelas com um único defeito (KOELEMAN *et al.*, 1994; GANDRILLE *et al.*, 1995).

Os pacientes portadores do fator V Leiden e mutação G20210A da protrombina parecem apresentar um efeito sinérgico com aumento do risco de trombose venosa (ZÖLLER, 1998). Entretanto, um maior risco de trombose devido a coexistência com a mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase e hiper-homocisteinemia é controverso (MANDELL *et al.*, 1996; RIDKER *et al.*, 1997; De STEFANO *et al.*, 1999).

- *Mutação G20210A no gene da protrombina ( fator II)*

A mutação G20210A no gene da protrombina é caracterizada pela substituição da guanina pela adenosina no nucleotídeo 20210. POORT *et al.* (1996) identificaram uma maior freqüência em indivíduos com trombose venosa, associada a níveis plasmáticos elevados de protrombina. De acordo com esses autores, o maior

risco de trombose venosa estaria relacionado ao aumento dos níveis da protrombina (POORT *et al.* 1996). Contudo, o aumento plasmático dos níveis da protrombina não foi confirmado posteriormente em outros estudos (LILLICRAP, 1999) e também foi observado em indivíduos assintomáticos (BROWN *et al.*, 1997; SIMIONI *et al.*, 1998).

A associação da mutação G20210A da protrombina com trombose venosa nos estudos são divergentes. Alguns autores constataram maior frequência dessa mutação em pacientes com trombose venosa (POORT *et al.*, 1996; KAPUR *et al.*, 1997; MARGAGLIONE *et al.*, 1998) mas outros estudos não encontraram tal associação (De STEFANO *et al.*, 1998a). O risco calculado para trombose venosa na presença da mutação G20210A da protrombina, é de 2 a 3,8 vezes (POORT *et al.*, 1996; BROWN *et al.*, 1997; MARGAGLIONE *et al.*, 1998), o que parece ser um risco leve a moderado.

ROSENDAAL *et al.* (1998) avaliaram a distribuição geográfica dos indivíduos portadores da mutação G20210A da protrombina e observaram uma prevalência que varia de 1% a 4%. POORT *et al.* (1996) identificaram essa mutação em 2,2% dos controles normais e em 6,2% dos pacientes não selecionados após o primeiro episódio de trombose venosa. Dois estudos multicêntricos controlados avaliaram a frequência da mutação G20210A no gene da protrombina em crianças com tromboembolismo venoso. JUNKER *et al.* (1999) encontraram 4,2%, e SCHOBESS *et al.* (1999) 8,4% de crianças com essa mutação, não sendo considerada um fator de risco importante para trombose venosa nesses estudos.

O quadro clínico do indivíduo portador da mutação G20210A do gene da protrombina ainda não está bem caracterizado devido ao pouco tempo de conhecimento deste possível fator de risco. Um estudo realizado em crianças com trombose venosa, identificou maior frequência dessa mutação durante a adolescência

(SCHOBESS *et al.*, 1999). A trombose arterial é relatada em alguns estudos (De STEFANO *et al.*, 1998b). Ainda são pouco conhecidas as manifestações clínicas na forma homozigota da mutação G20210A da protrombina, mas o quadro clínico não deve ser tão grave quanto na deficiência homozigota das proteínas inibidoras da coagulação (POORT *et al.*, 1996; KYRLE *et al.*, 1998).

A mutação G20210A da protrombina também parece apresentar um efeito sinérgico na presença de outros defeitos genéticos. A coexistência com o fator V Leiden parece influenciar na idade, local e tipo de episódio de trombose (FERRARESI *et al.*, 1997; HOWARD *et al.*, 1998; EHRENFORTH *et al.*, 1999).

- *Mutação C677T no gene da metileno-tetraidrofolato redutase*

A mutação C677T da enzima metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR) é caracterizada pela substituição da citosina pela timina (C → T) no nucleotídeo 677, convertendo o aminoácido alanina em valina. Essa alteração parece ocasionar uma menor termoestabilidade da enzima com conseqüente diminuição da sua atividade (FROSST *et al.*, 1995). Essa variável termolábil resulta no defeito enzimático mais comum associado a um aumento moderado nas concentrações de homocisteína (FERMO *et al.*, 1995; RAY, 1998) ou hiper-homocisteinemia, que é um fator de risco conhecido para trombose arterial e, mais recentemente, para trombose venosa (Den HEIJER *et al.*, 1996; RAY, 1998).

A metileno-tetraidrofolato redutase é uma das enzimas que regula o nível sérico da homocisteína. A homocisteína é um aminoácido derivado da metionina, proveniente da dieta e metabolizado em duas rotas bioquímicas. A primeira, que é a transulfuração, é dependente de vitamina B6, que converte a homocisteína em cisteína. A segunda, em que ocorre a remetilação, é dependente de vitamina B12 e áci-

do fólico, que recupera a metionina por adição de um grupamento metila (BOERS, 1997). A mutação da MTHFR causa um aumento nos níveis da homocisteína devido a uma remetilação inadequada (FROSST *et al.*, 1995), causando uma redução de 50% da atividade normal da enzima (ROZEN, 1997). A ausência da atividade da enzima, como na deficiência homozigota, resulta em um quadro muito mais grave, que é a homocisteinúria (ROSENDAAL, 1997). Como o folato é um co-fator exógeno da enzima metileno-tetraidrofolato redutase, a mutação C677T da MTHFR costuma ser mais freqüente em indivíduos que apresentam baixa ingestão de folato na dieta (JACQUES *et al.*; 1996; ALHENC-GELAS *et al.*, 1999).

A associação da variável termolábil, com trombose venosa, é controversa. Esta associação foi observada em alguns estudos (ARRUDA *et al.*, 1997; LEGNANI *et al.*, 1997; MARGAGLIONE *et al.*, 1998; SALOMON *et al.*, 1999; GEMMATI *et al.*, 1999, KOSCH *et al.*, 2000). No Brasil, ARRUDA *et al.* (1997) observaram a freqüência desta mutação em 11% de pacientes com trombose venosa e em 4% dos controles. Em um estudo posterior realizado pelos mesmos autores, foi identificado uma maior freqüência em pacientes caucasóides (10%), do que em negróides (1,45%) e índios (1,2%) (ARRUDA *et al.*, 1998). Entretanto, outros estudos não confirmaram esta associação (CATTANEO *et al.*, 1997; TOSETTO *et al.*, 1997; SEINOST *et al.*, 2000). A diferença dos resultados destes estudos pode estar relacionada à variações na ingestão dos co-fatores exógenos da enzima.

Assim como em outros distúrbios hereditários da coagulação, a presença de outros fatores de risco genéticos parece aumentar a possibilidade de trombose. O genótipo C677T da metileno-tetraidrofolato redutase, em alguns estudos parece propiciar uma manifestação mais precoce da trombose venosa, quando combinado com outros defeitos genéticos em crianças (KOSCH *et al.*, 2000).

O papel da mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase em relação à trombose venosa ainda está sendo avaliado.

## 1.2 - Hipertensão Porta

### 1.2.1 - Considerações Gerais

A trombose da veia porta, descrita em 1868 por BALFOUR & STEWART, foi relatada na infância pela primeira vez em 1927 por SMITH & HOWARD. A importância da trombose da veia porta está relacionada à hipertensão porta resultante e suas complicações. É uma causa importante de trombose venosa na infância de acordo com algumas casuísticas, sendo observada em 24/65 (36,9%) crianças de até 12 meses com trombose venosa abdominal (HELLER *et al.*, 2000) e em 23/37 (62,1%) crianças com tromboembolismo de diversas idades (UTTENREUTHER-FISCHER *et al.*, 1997).

A aplicação dos resultados de pesquisas sobre hipertensão porta, usualmente realizadas em modelos animais ou em pesquisa clínica, é derivada, na maior parte, de estudos efetuados em adultos. Entretanto, a hipertensão porta em crianças e adolescentes apresenta algumas particularidades em relação à do adulto no que diz respeito aos fatores etiológicos. Há uma importante proporção de pacientes pediátricos na qual os fatores etiológicos não são definidos, motivo principal da realização deste estudo.

- *Sistema Venoso Porta*

À primeira descrição do sistema venoso porta feita em 1543, em uma ilustração realizada por VESALIUS, pouco foi acrescentado até os dias de hoje (figura 3) (*apud* SANDBLOM, 1993)<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> VESALIUS, A. De Humani corporis fabrica. **Basileae**, 1543.

**Fig. 3** - Ilustração do sistema venoso porta realizada por Vesalius (*apud* SANDBLON, 1993).

O sistema venoso porta inclui todas as veias que drenam sangue procedente do trato digestivo intra-abdominal, baço, pâncreas e vesícula biliar. A veia porta e a artéria hepática, proveniente do tronco celíaco, são responsáveis pelo suprimento sangüíneo do fígado, e a drenagem venosa é realizada através das veias hepáticas direita e esquerda, que emergem na veia cava inferior próximo à entrada do átrio direito. O sistema vascular intra-hepático pode ser visualizado na figura 4.



**Fig. 4** - Sistema vascular intra-hepático

A veia porta é formada pela junção das veias esplênica e mesentérica superior, posteriormente ao pâncreas. Ao nível do hilo hepático, penetra no fígado e se divide em dois ramos principais, os quais são responsáveis pelo suprimento sanguíneo dos lobos hepáticos direito e esquerdo. Esses troncos vasculares sofrem uma série de subdivisões que suprem os segmentos do fígado, acompanhando a distribuição da artéria hepática, e terminam em ramos menores que penetram na placa limitante do trato porta, até pequenos sinusóides. Outras tributárias da veia porta, além das veias esplênica e mesentérica superior, são as veias pancreatoduodenal, gástrica esquerda (ou coronária) e cística.

A veia esplênica é formada por cinco a seis ramos que trazem sangue do baço e se unem para formar um vaso único não tortuoso. Suas tributárias são as veias gástricas curtas, pancreáticas, gastroepiplóica esquerda e mesentérica inferior. A veia mesentérica superior drena sangue venoso oriundo das tributárias do intestino delgado, cólon, cabeça do pâncreas e irregularmente do estômago, através da veia gastroepiplóica direita, e a mesentérica inferior drena sangue da porção esquerda do cólon e do reto através das veias cólica esquerda e retais superiores (SHERLOCK & DOOLEY, 1997).

Além de receber sangue venoso proveniente da veia porta e seus ramos, o fígado também recebe do sistema venoso parabiliar de Couinaud, constituído pelas veias pancreatoduodenais e pilórica, provenientes da circulação esplâncnica (*apud* WANLESS, 1999)<sup>7</sup>.

O sistema venoso porta é destituído de válvulas, portanto a direção do fluxo sangüíneo é determinada pelo gradiente de pressão e patência. A veia porta é responsável por dois terços do fluxo sangüíneo hepático ou 1.000 a 1.2000 ml/min, no indivíduo adulto, o que corresponde a 72% do suprimento total de oxigênio para o fígado (SHERLOCK & DOOLEY, 1997). Através da veia porta, o fígado recebe um suprimento sangüíneo rico em oxigênio, nutrientes, fatores de crescimento, como o fator de crescimento hepatocitário (HGF) (JIANG, HALLET & PUNTOS, 1993; BOROS & MILLER, 1995), o fator de crescimento epidérmico (HGF) e o fator alfa transformador do crescimento (TGF $\alpha$ ) (*apud* LIU *et al.*, 1998)<sup>8</sup>, bem como hormônios (LEFFERT *et al.*, 1979).

---

<sup>7</sup> COUINAUD, C. The parabiliary venous system. **Surg. Radiol. Anat.**, v.10, p.311-316, 1988.

<sup>8</sup> MICHAPOULOS, G.K. Liver regeneration: Molecular mechanisms of growth control. **FASEB J.**, v., p.176-187,1990.

O fluxo sangüíneo da veia porta apresenta um gradiente de pressão, que é a diferença de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior, de 5 a 10 mm Hg. Em crianças, o fluxo sangüíneo porta normal avaliado por Doppler, na ausência do jejum, é de 10-30 cm/s (PATRIQUIN *et al.*, 1987). O valor normal do fluxo sangüíneo porta parece aumentar com o crescimento da criança e está relacionado grosseiramente com a idade (KOZAIWA *et al.*, 1995).

Anomalias do sistema venoso porta são relativamente raras. Malformações na veia porta, como válvulas congênitas, duplicação, membranas, hipoplasia ou estenose, já foram relatadas (HSIA & GELLIS, 1955; RAFFENSPERGER *et al.*, 1972; MARION, GEORGE & ESTANOVE, 1974). A atresia congênita da veia porta pode ocorrer associada a outras malformações vasculares (ODIÉVRE, PIGÉ & ALAGILLE, 1977). A ausência congênita da veia porta usualmente é associada a uma derivação portossistêmica, como da veia mesentérica superior ou veia esplênica diretamente para a veia cava inferior ou veia renal esquerda (MORGAN & SUPERINA, 1994). Eventualmente, pode ocorrer derivação portocava congênita (JOYCE & HOWARD, 1988; HOWARD & DAVENPORT, 1997). A veia porta pré-duodenal pode estar associada à duplicação da veia porta, pâncreas anular, diafragma duodenal ou má rotação intestinal com obstrução duodenal (STEVENS *et al.*, 1978).

### ***1.2.2 - Fisiopatologia***

A hipertensão porta é uma síndrome clínica caracterizada por um aumento patológico na pressão venosa do sistema porta com formação de colaterais portossistêmicas, as quais desviam parte do fluxo sangüíneo porta para a circulação

sistêmica (BOSCH *et al.*, 1992). ROY, SILVERMAN & ALAGILLE (1995) consideram como patológicos níveis acima de 10 a 12 mm Hg na veia porta.

O contínuo desenvolvimento de colaterais com desvio para zonas de baixa pressão na cavidade abdominal é o mecanismo básico da fisiopatologia da hipertensão porta e explica o caráter evolutivo. O entendimento da fisiopatologia da hipertensão porta é baseado na lei de Ohm, que define que o gradiente de pressão no vaso sanguíneo é proporcional à velocidade e à resistência do fluxo, e na lei de Poiseuille (figura 5), em que a resistência ao fluxo é inversamente proporcional ao raio do vaso elevado à quarta potência (MAHL & GROSZMANN, 1990).

<p><b>Lei de Ohm</b></p> $\Delta P_1 - P_2 = Q \times R \Delta$ <p><math>P_1 - P_2</math> = alterações na pressão do vaso sanguíneo <math>Q</math> = fluxo sanguíneo <math>R</math> = resistência ao fluxo sanguíneo</p> <p><b>Lei de Poiseuille</b></p> $\Delta R = 8nL/\pi r^4 \Delta$ <p><math>R</math> = resistência ao fluxo sanguíneo <math>n</math> = coeficiente de viscosidade sanguínea <math>L</math> = comprimento do vaso <math>r</math> = raio do vaso</p>
--

**Fig. 5** - Representação das leis de Ohm e Poiseuille (MAHL & GROSZMANN, 1990).

A pressão é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo através do sistema porta e à resistência que ocorre a esse fluxo. Isto explica os dois mecanismos fisiopatológicos básicos para o aumento da pressão venosa porta: o aumento da resistência vascular ao fluxo sanguíneo entre o leito esplâncnico e o átrio direito, que é o mais freqüente, ou um aumento no fluxo sanguíneo (WHITINGTON, 1985). Como a resistência é inversamente relacionada ao raio elevado à quarta potência, peque-

nas alterações na vasculatura podem resultar em grandes alterações na pressão. As alterações no fluxo sanguíneo porta causam aumento ou diminuição recíprocas no fluxo arterial hepático.

O aumento da pressão no sistema porta é o principal fator envolvido na formação das colaterais portossistêmicas que se desenvolvem através da abertura, dilatação e hipertrofia de canais vasculares preexistentes (BOSCH *et al.*, 1992).

Na obstrução intra-hepática, ocorre o desenvolvimento de colaterais para alguns grupos principais. As colaterais gastroesofágicas se desenvolvem em decorrência do desvio do fluxo sanguíneo através da veia gástrica esquerda e das veias gástricas curtas do sistema porta para as veias intercostais, esôfago-diafragmáticas e ázigos do sistema cava. As colaterais retais se desenvolvem através da conexão entre a veia hemorroidária superior do sistema venoso porta e as veias hemorroidárias média e inferior do sistema cava. O remanescente da veia umbilical pode ficar dilatado e servir como um conduto drenando sangue da veia porta, através das veias paraumbilicais da parede abdominal, para a circulação sistêmica. Outras anastomoses são formadas onde os órgãos abdominais estão em contato com tecidos retroperitoneais ou aderentes à parede abdominal (SHERLOCK & DOOLEY, 1997). Ainda, anastomoses esplenorrenais resultantes de sangue divergente diretamente da veia esplênica e mesentérico-cava também podem ocorrer com a evolução natural da hipertensão porta (DILAWARI & CHAWLA, 1987). As principais colaterais portossistêmicas podem ser visualizadas na figura 6.

**Fig. 6 - Sistema venoso porta e as colaterais portossistêmicas na hipertensão porta.**  
VP: veia porta; VE: veia esplênica; VMS: veia mesentérica superior; VU: veia umbilical; VCI: veia cava inferior; VGE: varizes gastroesofágicas; VC: veia coronária; VRE: veia renal esquerda; VPD: veias pancreatoduodenais; VERGR: veias esplenorrenais e gastrorrenais; VRPP: veias retroperitoneais e paravertebrais (SUBRAMANYAM *et al.*, 1983)

A importância do desenvolvimento das colaterais gastroesofágicas está relacionada à sua aumentada propensão ao sangramento. Através da realização de estudos da anatomia do esôfago inferior em indivíduos normais e naqueles com hipertensão porta, foi possível determinar um modelo para o estudo da formação de varizes gastroesofágicas (VIANNA *et al.*, 1987). Os trabalhos demonstram que o terço inferior do esôfago e o estômago apresentam veias intrínsecas profundas abaixo do plexo venoso superficial que recebem sangue das veias perfurantes que atravessam as camadas musculares circular e longitudinal. As varizes se formam quando as veias intrínsecas tornam-se ingurgitadas e deslocam as veias superficiais (KITANO *et al.*, 1986). A maior frequência de ruptura no terço inferior do esôfago parece estar relacionada ao maior número de veias perfurantes nessa região (HASSAL, 1994) e

ao fluxo turbulento dessas veias (SHERLOCK, 1990). Varizes gástricas, que são supridas principalmente pelas veias gástricas curtas, costumam ocorrer no fundo ou na curvatura menor do estômago e podem ser encontradas isoladas ou associadas com as varizes esofágicas (ORLOFF, ORLOFF & RAMBOTTI, 1994).

À medida que as veias dilatam, verifica-se aumento da pressão e da resistência dentro da variz, com conseqüente alterações no diâmetro e na tensão da variz. A tensão na variz é uma propriedade da parede do vaso, que é diretamente proporcional à pressão transmural e ao raio do vaso e inversamente proporcional à espessura da parede. Pode ser compreendida, com base na lei de La Place, modificada por Frank (figura 7).

$\Delta$ Tensão da parede da variz (T) = $(TP_1 - TP_2) (r.w^{-1}) \Delta$
TP <sub>1</sub> – TP <sub>2</sub> (pressão transmural) = diferença entre a pressão intraluminal da variz e pressão da luz esofágica
r = raio da variz w = espessura da parede

**Fig. 7** - Lei de La Place modificada por Frank (GROSZMANN & de FRANCHIS, 1999).

Nos vasos sangüíneos, a elevação da pressão resulta em um aumento do raio do vaso e diminuição da espessura da parede. Com níveis elevados de pressão, o limite elástico da parede do vaso é alcançado e pequenos incrementos na tensão da parede estão associados com grandes alterações na tensão do vaso, resultando na ruptura da variz (GROSZMANN & de FRANCHIS, 1999).

Diferentemente do que ocorre na cirrose, em que o bloqueio intra-hepático causa um aumento nas pressões sinusoidal e pós-sinusoidal com formação de colaterais hepatofugais, a hipertensão porta secundária à trombose da veia porta apresenta uma pressão sinusoidal normal associada a uma alta pressão no leito esplâncnico obstruído, resultando na formação de múltiplas colaterais hepatopetiais

(GALLOWAY & HENDERSON, 1990). Na obstrução extra-hepática, outras colaterais que se localizam ao nível do hilo hepático se desenvolvem na tentativa de ultrapassar o bloqueio e levar sangue ao fígado. Elas incluem as veias no hilo, veias comitantes da veia porta e artérias hepáticas, veias nos ligamentos suspensores do fígado, diafragmáticas, epiplóicas e lombares (SHERLOCK & DOOLEY, 1997). Essas colaterais podem formar a transformação cavernomatosa ou cavernoma porta, que é constituída por canais irregulares e vasos colaterais que substituem o lúmen da veia (LEGER *et al.*, 1973), podendo ser detectado em 5 semanas a 12 meses após a constituição do obstáculo porta (SCHAFER & SORRELL, 1998).

Outras manifestações gastrointestinais da hipertensão porta também são conseqüentes a alterações na mucosa do estômago e intestino. O envolvimento da mucosa gástrica, conhecido como gastropatia hipertensiva porta, é caracterizado por dilatação ou ectasia dos vasos da mucosa e submucosa na ausência de alterações inflamatórias, identificadas por endoscopia e exame histológico (VIGGIANO & GOUSTOUT, 1992; HYAMS & TREEM, 1993). Alterações semelhantes podem se dar no jejuno e no intestino grosso, chamadas de jejunopatia e colopatia congestiva, mas são menos comuns (KOZAREK *et al.*, 1991; VIGGIANO & GOUSTOUT, 1992). As alterações vasculares retais são freqüentemente identificadas em adultos (DHIMAN *et al.*, 1999) e crianças (HEATON, DAVENPORT & HOWARD, 1993) com hipertensão porta.

### ***1.2.3 - Classificação e suas Principais Causas em Crianças***

A hipertensão porta em pediatria pode ser causada por uma ampla variedade de causas. A obstrução porta decorrente do aumento da resistência ao fluxo sangüíneo pode ser dividida, de acordo com o nível anatômico da obstrução, em pré-hepática, intra-hepática e pós-hepática. A hipertensão porta intra-hepática também pode ser subdividida, conforme a zona predominante da obstrução ao fluxo sangüíneo porta, em pré-sinusoidal, sinusoidal e pós-sinusoidal (BOSCH *et al.*,



1989), sendo que algumas causas de hipertensão porta pós-sinusoidal podem apresentar um componente sinusoidal (SHERLOCK & DOOLEY, 1997). Na hipertensão porta pós-hepática, a obstrução pode se verificar ao nível das veias hepáticas ou na veia cava inferior até a entrada do átrio direito. Os locais de aumento da resistência ao fluxo sanguíneo podem ser visualizados na figura 8.

**Fig. 8** - Representação dos locais de aumento da resistência vascular ao fluxo sanguíneo porta (BOSCH *et al.*, 1989).

De acordo com DAVENPORT & HOWARD (1999), as principais causas da hipertensão porta em pediatria podem ser divididas entre as doenças que evoluem para cirrose e aquelas que se apresentam em fígado não cirrótico. A hipertensão porta causada por um aumento no fluxo sanguíneo, usualmente provocada pela fístula arteriovenosa intra-hepática (MAEDA *et al.*, 1997), é uma causa rara e deve ser incluída em uma terceira categoria. A adoção dessa classificação etiológica parece, para os autores, ter uma maior aplicabilidade prática. Nós nos permitimos associar as duas classificações (tabela 4).

**Tabela 4** - Classificação etiológica de hipertensão porta em pediatria

<b>A. Fígado Cirrótico</b>	
Anomalias congênitas	
Atresia de vias biliares extra-hepática	
Síndrome de Alagille/ Hipoplasia biliar não sindrômica	
Cisto de colédoco	
Infecções	
Hepatite virais B, C e D	
Colangite (Fasciola, Clonorchis sinensis, áscaris, citomegalovírus)	
Doenças genéticas/ metabólicas	
Deficiência de alfa-1 antitripsina	
Fibrose cística	
Defeito dos carboidratos	
Galactosemia	
Frutosemia	
Glicogenose tipo III e IV	
Defeito dos aminoácidos	
Tirosinemia	
Distúrbios do ciclo da uréia	
Defeito no armazenamento de metais	
Hemocromatose neonatal	
Doença de Wilson	
Distúrbios no armazenamento dos lipídeos	
Doença de Gaucher	
Niemann-Pick tipo C	
Defeito na beta-oxidação dos ácidos gordurosos	
Doenças peroxissomais	
Síndrome de Zellweger	
Doenças mitocondriais	
Defeitos na cadeia respiratória	
Colestase intra-hepática familiar	
Outras	
Tumores	
Litíase	
Hepatite neonatal	
Doença do enxerto-versus-hospedeiro	
Histiocitose X	
Drogas (Actinomicina, metotrexate)	
Toxinas (aflatoxina)	
Radiação	
Doenças auto-ímmunes	
Hepatite crônica	
Cirrose biliar primária	
Colangite esclerosante	

Cont. Tabela 4 ....

<b>B. Fígado Não Cirrótico</b>	
Pré-hepática	
Trombose/invasão/constrição do sistema venoso porta Fístula arteriovenosa esplâncica Esplenomegalia	
Intra-hepática	
Pré-sinusoidal/ Parassinusoidal	
Fibrose hepática congênita/Doenças fibropolicísticas Esclerose hepatoportal Esquistossomose Doenças granulomatosas Hemangioma Drogas (Intoxicação por vitamina A, cloreto de vinil, arsênico, cobre) Toxinas Doenças mieloproliferativas Neoplasias Hiperplasia nodular focal Hiperplasia regenerativa	
Pós-sinusoidal	
Doença venoclusiva Obstrução das veias hepáticas (trombose, membrana ou invasão por tumor)	
Pós-hepática	
Síndrome de Budd-Chiari Obstrução da veia cava inferior Insuficiência cardíaca ventricular direita Pericardite constrictiva	
<b>C. Fístula Arteriovenosa</b>	
Congênita Adquirida	

Fonte: DAVENPORT& HOWARD, 1999; SHEPHERD, 1999, modificado.

A predominância das causas extra ou intra-hepática de hipertensão porta em pediatria depende dos diferentes centros de referência e varia de acordo com o nível de especialização de cada centro. Até recentemente, era notório o predomínio de relatos das causas extra-hepáticas de hipertensão porta em crianças, ao contrário dos adultos (HASSAL, 1994), sendo a trombose da veia porta a principal causa de hipertensão porta pré-hepática. Entretanto, a partir da década de 1980, se observa,

na maioria das vezes, aumento dos relatos de hipertensão porta intra-hepática em crianças, conforme pode ser visualizado na tabela 5, que inclui importantes casuísticas da literatura com mais de 50 pacientes.

**Tabela 5** - Comparação entre a freqüência de hipertensão porta extra e intra-hepática em casuísticas pediátricas

Autor, ano e país	n	Intra-hepática (%)	Extra-hepática (%)	Obs.
EHRlich <i>et al.</i> , 1974 E.U.A.	59	12 (20,3%)	47 (79,7%)	Análise clínica e terapêutica de crianças hospitalizadas
GOH & MYERS, 1977* Austrália	77	22 (28,6%)	54 (70,1%)	Análise das admissões hospitalares de crianças com hipertensão porta no período de 1948 a 1971
BERNARD <i>et al.</i> , 1985 França	398	228 (57,2%)	157 (39,4%)	Análise diagnóstica, prognóstica e terapêutica
HOWARD, STRINGER & MOWAT, 1988 Inglaterra	108	72 (66,7%)	36 (33,3%)	Análise do uso de escleroterapia em crianças com varizes esofágicas
MAKSOUD <i>et al.</i> , 1991 Brasil	123	75 (70%)	48 (39%)	Avaliação de tratamento endoscópico e cirúrgico
SILVEIRA <i>et al.</i> , 1993 Brasil	199	132 (66,3%)	67 (33,7%)	Análise clínica de crianças hospitalizadas e atendidas em clínica privada
GOH & MYERS, 1994 Austrália	53	33 (62,3%)	20 (37,7%)	Análise das admissões hospitalares de crianças com hipertensão porta no período de 1971 a 1991
PAQUET & LAZAR, 1994 Alemanha	71	21 (29,6%)	50 (70,4%)	Seguimento de crianças submetidas a escleroterapia
CALVA-RODRIGUEZ, 2000 México	130	68 (52,3%)	62 (47,7%)	Análise clínica de crianças com hipertensão porta (abstract)
ERKAN <i>et al.</i> , 2000 Turquia	62	46 (74,2%)	16 (25,8%)	Seguimento e análise do tratamento profilático de crianças com hemorragia digestiva (abstract)

n = número de pacientes; \*pacientes provenientes do estudo realizado pelos mesmos autores em 1994.

O aumento na freqüência das causas intra-hepáticas da hipertensão porta em pediatria foi analisado por GOH & MYERS (1994) que realizaram um estudo

comparativo das admissões de crianças com hipertensão porta nos períodos de 1948 a 1971 e de 1971 a 1991. Durante o período anterior a 1971, os autores encontraram 54 casos de hipertensão porta extra-hepática e somente 22 de intra-hepática. De forma contrária, no período posterior a 1971, foi notado um predomínio das causas intra-hepáticas (33 casos) e um menor número de extra-hepáticas (20 casos). Uma justificativa para o aumento da freqüência da hipertensão porta intra-hepática nos últimos anos seria uma maior sobrevivência das crianças com cirrose, principalmente secundária à atresia de vias biliares e fibrose cística, conseqüente a um aprimoramento no tratamento desses pacientes.

No nosso meio, em 1993 foi avaliada a distribuição dos casos de hipertensão porta em crianças atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e em uma clínica privada. A obstrução porta extra-hepática foi observada em 67 (33,7%) de 199 crianças (SILVEIRA, TR, informação pessoal).

As causas de trombose do sistema venoso porta incluem distúrbios hereditários e adquiridos e está associada à uma extensa relação de entidades clínico-laboratoriais, exposta na tabela 6. Os distúrbios locais podem explicar porque durante a evolução de um estado de trombofilia crônico subitamente é desenvolvida a trombose no sistema venoso porta. De acordo com VALLA & CONDAT (2000), esses distúrbios, podem ser divididos em três categorias principais. A primeira categoria está relacionada à inflamação local com ou sem uma resposta inflamatória sistêmica. Nesta categoria estão incluídas a onfalite ou cateterização realizada no período neonatal e pileflebite séptica secundária à doenças inflamatórias ou infecciosas (TUNG, JOHNSON & LIACOURAS, 1996; KADER *et al.*, 1998). A segunda categoria envolve procedimentos cirúrgicos, que intencionalmente ou não resultam em lesão do sistema venoso porta (SKARSGARD *et al.*, 1993; PEREL *et al.*, 1999). E a última, está relacionada à malignidades abdominais, que resultam de uma combinação de fatores caracterizados por alterações pró-trombóticas preexistentes ou relacionadas à própria neoplasia como invasão ou constrição.

**Tabela 6** - Entidades clínico-laboratoriais associadas à trombose do sistema venoso porta em pediatria

<b>A. Malformações da veia porta</b>
Atresia Estenose Duplicação Membrana/Válvula congênita
<b>B. Doenças inflamatórias e/ou infecciosas</b>
Pileflebite porta Colangite Colecistite Apendicite Septicemia Pancreatite Doença inflamatória intestinal Úlcera péptica Doença de Behcet Fungos (actinomicose, candidíase)
<b>C. Estados de hipercoagulabilidade</b>
Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S Antitrombina Mutação fator V Leiden Mutação G20210A da protrombina Síndrome antifosfolípideo Trombocitose essencial Anemia falciforme Policitemia vera Hemoglobinúria paroxística noturna
<b>D. Hepatopatia crônica</b>
Cirrose Hiperplasia nodular Esquistossomose Esclerose hepatoportal
<b>E. Tumores abdominais</b>
Pancreáticos Hepatobiliares Renais Linfoma
<b>F. Complicações relacionadas a cirurgias ou procedimentos</b>
Cateterização umbilical Transplante hepático Escleroterapia endoscópica TIPS Esplenectomia Hepatectomia parcial Cirurgia próxima do hilo hepático Colecistectomia Colectomia Diálise ambulatorial
<b>G. Uso de drogas/medicamentos</b>
Contraceptivos orais
<b>H. Miscelânea</b>
Trauma abdominal Idiopática Fístula arteriovenosa

Outra categoria distinta é associada a cirrose. A incidência de trombose da veia porta em adultos com cirrose varia de 0,6% (OKUDA *et al.*, 1985) a 17% (BELLI *et al.*, 1986). Parece ser relacionada ao baixo fluxo no leito venoso secundário ao aumento da resistência intra-hepática (HERNANDEZ-CANO *et al.*, 1987; WANEK *et al.*, 1990), presença de linfangite periporta e fibrose (BELLI *et al.*, 1986). Em estudo realizado no HCPA avaliamos a freqüência de trombose da veia porta em 68 crianças com cirrose (PINTO *et al.*, 1998). Trombose da veia porta foi identificada em 4/38 (10,5%) crianças com atresia de vias biliares extra-hepática (AVBEH) e em nenhuma das crianças com cirrose de outra etiologia. Em outro estudo realizado por D'AGOSTINO *et al.* (2000), a trombose da veia porta foi identificada em 12/120 (10%) crianças com AVBEH e em 2/62 (3,2%) crianças com outras causas de cirrose. A causa da maior freqüência de trombose da veia porta nas crianças com AVBEH, não é clara, mas pode estar relacionada à infecção pós-operatória oculta (HYAMS, CONARD & HIGHT, 1983; CUFFARI *et al.*, 1997) ou à presença de malformações vasculares (LERUT *et al.*, 1987), freqüentemente observados nos pacientes com AVBEH (SILVEIRA *et al.*, 1993).

Os distúrbios hereditários da coagulação associados à trombose da veia porta constituem outra categoria distinta, que é o objetivo desse estudo, sendo discutida em detalhes posteriormente.

### 1.2.4 - Manifestações Clínicas

Deve-se suspeitar de hipertensão porta sempre que uma criança apresentar hemorragia digestiva alta e esplenomegalia. Em muitos casos, esse diagnóstico é previsível, pois faz parte da evolução natural de inúmeras hepatopatias crônicas, mas também pode ser a primeira manifestação clínica de uma doença hepática crônica ou da trombose da veia porta. Na investigação da hipertensão porta, devem ser avaliadas a história de eventual doença hepática prévia (como atresia de vias biliares extra-hepática), sinais de doença hepática crônica (como icterícia, hepatomegalia ou fígado de tamanho reduzido, aranhas vasculares e ascite) e, ainda, a possibilidade da presença de encefalopatia sistêmica (MOWAT, 1994).

Os principais sinais e sintomas dos pacientes com hipertensão porta decorrem, direta ou indiretamente, da tentativa de descompressão da elevada pressão do sistema porta através da formação das colaterais portossistêmicas. Em importantes casuísticas da literatura, a hemorragia digestiva alta, caracterizada como hematêmese ou melena costuma ser a manifestação clínica inicial (MITRA *et al.*, 1978; SPENCE *et al.*, 1984; HOWARD, STRINGER & MOWAT, 1988). Não parece haver um pico de idade para a ocorrência do primeiro sangramento, mas pode ocorrer com maior precocidade já aos dois meses de idade (SHNEIDER, 2001). Os episódios de sangramentos costumam estar associados a infecção respiratória, febre e uso de ácido acetilsalicílico. Outros fatores fisiológicos parecem aumentar o risco da hemorragia digestiva, como fase do ciclo respiratório, tosse, ingesta alimentar, manobra de Valsalva (GROSZMANN & de FRANCHIS, 1999) e exercício físico (GARCÍA-PAGÁN *et al.*, 1996).

Em praticamente todos os pacientes há esplenomegalia no momento da hemorragia digestiva. Apesar desse achado comum, o tamanho do baço (WEBB &



SHERLOCK, 1979; SHAH *et al.*, 1996) ou a pressão esplênica não parecem apresentar uma boa correlação com a pressão porta (MYERS & ROBINSON, 1973). Diferentemente da trombose da veia porta, a hemorragia digestiva de causa intra-hepática costuma ser mais grave, refratária ao tratamento clínico e apresenta maior morbidade (HASSAL, 1994).

A causa mais comum de hemorragia digestiva nas crianças com hipertensão porta é a ruptura de varizes gastroesofágicas (BELLOLI, CAMPOBASSO & MUSI, 1992), porém podem ser outras as origens, como gastropatia hipertensiva, gastrite, úlcera péptica gastroduodenal e síndrome de Mallory-Weiss (BERNARD *et al.*, 1985). Outros locais de ocorrência de varizes são duodeno, reto, peritônio, bexiga, estomas, árvore biliar e vagina (HEATON, DAVENPORT & HOWARD, 1993). A prevalência da gastropatia hipertensiva nos pacientes com hipertensão porta é variável, em razão de diferentes critérios de seleção dos pacientes, ausência de uma classificação universalmente aceita e poucos dados em relação à especificidade e reprodutibilidade das classificações existentes (GROSZMANN & de FRANCHIS, 1999). HYAMS & TREEM (1993) observaram alterações compatíveis com gastropatia hipertensiva em 14 de 22 (63,6%) crianças com hipertensão porta. Nesse estudo, a maioria dos pacientes apresentava lesões leves e não houve correlação com as varizes esofágicas, nem com a realização de escleroterapia prévia. Resultados diferentes, em relação à maior frequência de gastropatia hipertensiva em crianças submetidas à escleroterapia, foram observados em outra pesquisa (YACHHA *et al.*, 1996).

O paciente com hipertensão porta também pode apresentar uma variedade de lesões colônicas, que incluem edema, granulação, friabilidade da mucosa, pólipos, neoformações vasculares (telangectasias), manchas em cereja (*cherry-red*

*spots*) e lesões angiodisplásicas, sendo comum a associação de diferentes lesões no mesmo paciente (GROSZMANN & de FRANCHIS, 1999). HEATON, DAVENPORT & HOWARD (1993) examinaram 60 crianças com hipertensão porta, na maioria assintomáticas, e encontraram hemorróidas em 33%, varizes anorretais em 35% e varizes anais externas em 15%. Outro estudo também observou importante frequência de varizes retais em crianças com hipertensão porta extra-hepática (YACCHA *et al.*, 1996). A presença de congestão intestinal secundária à hipertensão porta e enteropatia perdedora de proteína também é descrita (CHOULOT, MERCIER & DOUILLET, 1979; MOWAT, 1994).

Vasos colaterais visíveis no abdome são conseqüentes à formação de colaterais da veia porta para os vasos subcutâneos. A direção do fluxo através deles pode ser indicativa do local da obstrução. Costuma ser cefálica na obstrução da veia cava inferior, e caudal quando esse vaso é patente. A tentativa de descompressão da veia porta através da veia umbilical resulta na formação de colaterais periumbilicais proeminentes, conhecida como “cabeça de medusa”. A associação de veias dilatadas na parede abdominal e um sopro venoso abdominal alto na região do umbigo é chamada de síndrome de Cruveilhier-Baumgarten. Entretanto, a circulação colateral abdominal visível assim como outros estigmas de hepatopatia crônica, como eritema palmar, atrofia testicular e ginecomastia, são menos comuns em crianças (SHNEIDER, 2001).

Outras complicações usualmente decorrentes da hipertensão porta, como ascite, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea, hipoxemia crônica e alterações imunológicas e endócrinas são mais frequentes na doença hepática crônica (SCHUIJTVLOT *et al.*, 1995; SOH *et al.*, 1999). A síndrome hepatopulmonar, ou hipoxemia crônica secundária à fístula arteriovenosa pul-

monar, pode ocorrer em crianças com hipertensão porta de longa duração independente da causa, usualmente com manifestações de cianose e dispnéia aos exercícios (SHNEIDER, 2001). Apesar de infreqüente, já foi relatada em crianças com obstrução da veia porta sem cirrose (BARBÉ *et al.*, 1995).

Encefalopatia portossistêmica usualmente ocorre como complicação da hipertensão porta intra-hepática, com um risco aumentado após a realização de derivações portossistêmicas. O único relato da ocorrência durante o pós-operatório em uma criança não cirrótica foi o de um paciente com hipercolesterolemia após a realização de uma derivação portossistêmica (HASSAL *et al.*, 1984). O relato inicial realizado por VOORHEES *et al.* (1973) não apresentou confirmação através de exames complementares. ALAGILLE *et al.* (1986) observaram encefalopatia mínima não detectável clinicamente em crianças com fígado não cirrótico submetidas a derivação portossistêmica.

A história natural da hipertensão porta é difícil de ser avaliada pela variedade de causas existentes e pela diversidade de tratamentos adotados, usualmente de forma não controlada. O modelo da evolução da doença intra-hepática pode ser considerado como a atresia de vias biliares e de doença pré-hepática, a trombose da veia porta. A primeira é caracterizada por uma doença hepática progressiva, usualmente letal sem intervenção cirúrgica. A trombose da veia porta, ao contrário, é uma forma relativamente mais benigna de hipertensão porta. Entretanto, apresenta uma morbidade relacionada a múltiplas transfusões sangüíneas, a hospitalizações recorrentes e às conseqüências psicossociais significativas do rompimento repetitivo e imprevisível com a convivência familiar e escolar (HASSAL, 1994). Além disso, a tradicional diminuição da freqüência dos sangramentos digestivos após a puberdade, como resultado da recanalização da veia porta e formação de derivações portossis-

têmicas espontâneas, não foi encontrada em uma investigação recente (LYKAVIERIS *et al.*, 2000). Apesar da freqüente resolução espontânea dos episódios de hemorragia digestiva em crianças e adolescentes com trombose da veia porta, elas apresentam risco de vida, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 5% a 9% (HASSAL, 1994).

### 1.2.5 - Exames Diagnósticos e Complementares

O diagnóstico da hipertensão porta pode ser sugerido clinicamente e confirmado por exames complementares. Exames laboratoriais são importantes para avaliar a função hepática, pesquisar a presença de hiperesplenismo e outras alterações hematológicas e tentar estabelecer os fatores causais.

As alterações encontradas nos exames dependem da causa e da intensidade da hipertensão porta. No hemograma pode haver anemia, especialmente na presença de um episódio recente de sangramento, ou outros sinais de hiperesplenismo, que costumam ocorrer mais freqüentemente em crianças com hipertensão porta há vários anos (O`NEILL, 1996).

A presença da hipertensão porta pode ser documentada através de métodos invasivos ou não invasivos (tabela 7). A principal técnica não invasiva é a ultrasonografia (US) e, entre as invasivas incluem-se a endoscopia digestiva alta, estudos angiográficos do sistema porta, esplenoportografia, medida direta da pressão porta e medida do gradiente de pressão venosa hepática. A biópsia hepática é outra técnica que serve para complementar a investigação etiológica.

**Tabela 7 - Métodos diagnósticos da hipertensão porta**

<b>Técnicas não invasivas</b>
Ultra-sonografia
Tomografia computadorizada
Ressonância magnética
<b>Técnicas invasivas</b>
Endoscopia
Angiografia
Esplenoportografia
Medida direta da pressão venosa porta
Medida do gradiente de pressão venosa hepática

Fonte: COHRAN & BALDASSANO, 1998 modificado.

A US é o método de escolha para a avaliação do sistema venoso porta no paciente com suspeita de hipertensão porta. É uma técnica simples, de fácil acesso e custo relativamente baixo. O uso do Doppler complementa a avaliação, determinando a patência e a direção do fluxo sanguíneo do sistema venoso porta e da artéria hepática.

Através do exame ultra-sonográfico são determinados o tamanho, a ecogenicidade e anormalidades no fígado, baço e rins, bem como a presença de ascite, obstruções vasculares e dilatações da via biliar. O método também possibilita a identificação de eventual malformação do sistema porta. A presença e localização do trombo no sistema venoso porta são facilmente identificadas, e a presença de transformação cavernomatosa da veia porta é diagnóstica de trombose da veia porta.

Os achados ultra-sonográficos considerados como manifestações de hipertensão porta são: dilatação da veia porta e de outros vasos esplâncnicos, visualização de vasos colaterais, esplenomegalia com dilatação de radículas da veia es-

plênica, veia umbilical patente e dilatada e desaparecimento das variações respiratórias normais no calibre dos vasos esplâncnicos (JOHANSEN & PAUN, 1990; UNO *et al.*, 1997). Estudo realizado em crianças com hipertensão porta registrou uma frequência elevada (22%) de varizes na vesícula biliar, principalmente na presença de trombose da veia porta (RATHI *et al.*, 1996).

Alguns autores identificaram marcadores ultra-sonográficos específicos para hipertensão porta em crianças. BRUNELLE *et al.* (1980) observaram espessamento do pequeno omento ao nível do ligamento venoso e entre a superfície posterior do fígado e anterior da aorta a esse nível. A medida dessa relação tornou-se uma maneira relativamente simples e consagrada de avaliar a presença de hipertensão porta em crianças. Hipertensão porta é considerada quando a relação obtida do espessamento do pequeno omento em relação ao diâmetro da aorta está acima de 1,7 (PATRIQUIN *et al.*, 1985) ou 1,9 (De GIACOMO *et al.*, 1989), na ausência de obesidade e linfadenopatia. Outro critério identificado em crianças por De GIACOMO *et al.* (1989) foi de um diâmetro da veia porta em relação à superfície corporal acima de 12 mm/m<sup>2</sup>. Além desses critérios, alguns autores consideram necessário a visualização direta de varizes ou demonstração de fluxo bidirecional ou reverso na veia porta detectado pelo Doppler para o diagnóstico da hipertensão porta (RABINOWITZ *et al.*, 1990).

No nosso meio, foi realizado um estudo que avaliou esses marcadores ultra-sonográficos em 40 crianças com hipertensão porta. A presença de espessamento do pequeno omento ao nível do ligamento venoso foi o marcador com melhor valor preditivo para hipertensão porta (SILVEIRA, IRIGOYEN & MELLO, 1991).

A tomografia computadorizada (TC) de abdome permite a visualização de varizes retroperitoneais, periviscerais e esofágicas (SHERLOCK & DOOLEY, 1997).

A avaliação das veias mesentérica superior e esplênica foi melhor demonstrada pela TC do que pela US (MILLER & BERLAND, 1985). As desvantagens da TC são o uso de contraste e o custo elevado (COHEN, EDELMAN & CHOPRA, 1992). A TC com portografia arterial demonstra com mais precisão as colaterais e as fistulas arterio-venosas (SHERLOCK & DOOLEY, 1997).

Na trombose da veia porta, a TC de abdome pode confirmar a presença e a localização do trombo no sistema venoso porta, visualizando mesmo os vasos parcialmente trombosados (MATHIEU, VAASILE & GRENIER, 1985; MILLER & BERLAND, 1985).

Outra técnica recente, usada primariamente em adultos, é a US endoscópica ou endossonografia, que é uma alternativa quando a US convencional e/ou a TC não apresentam resultados conclusivos (WIERSEMA *et al.*, 1995). Esse método parece apresentar uma visualização do grau das varizes esofágicas inferior à fornecida pela endoscopia convencional, mas detecta com maior precocidade as varizes esofágicas e possui uma sensibilidade maior para detecção de varizes gástricas.

A ressonância magnética (RM) e a angiorressonância são procedimentos excelentes para a obtenção de imagens do sistema venoso porta (ZIRINSKY *et al.*, 1988; LEVY & NEWHOUSE, 1988; SVENSSON & DAHLBÄCK, 1994). Com o uso da RM é possível a visualização dos vasos através de diferentes ângulos, proporcionando uma imagem tridimensional da anatomia vascular (GROSZMANN & de FRANCHIS, 1999). A angiorressonância ainda oferece informações funcionais do sistema venoso porta em relação à direção e à velocidade do fluxo (EDELMAN *et al.*, 1989). Esses métodos apresentam maior sensibilidade para detectar trombose e presença de colaterais venosas porta do que a US ou TC (ZIRINSKY *et al.*, 1988; PARVEY, RAVAL & SANDLER, 1994), apresentando bons resultados em crianças

(TEO; STROUSE & PRINCE, 1999). A RM, assim como a TC, é menos influenciada pela habilidade de quem realiza o exame e não apresenta limitações relacionadas à obesidade e à presença de gás intestinal (COHEN, EDELMAN & CHOPRA, 1992; GROSZMANN & de FRANCHIS, 1999). Esses exames ainda não foram extensivamente avaliados na pediatria.

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o melhor método para avaliar a presença, o tamanho e a extensão das varizes gástricas, esofágicas e, mais raramente, duodenais (SHERLOCK & DOOLEY, 1997) e excluir outras causas de sangramento digestivo. A presença de varizes gastroesofágicas é patognomônica de hipertensão porta (WHITINGTON, 1985). A associação de varizes gástricas ocorre em mais de 50% das crianças com trombose da veia porta, diferentemente daquelas com hipertensão porta intra-hepática, em que é menos freqüente (FONKALSRUD, 1990). A EDA fornece importantes informações prognósticas, pois a probabilidade do primeiro sangramento digestivo está diretamente relacionado ao tamanho das varizes e sua aparência endoscópica pode predizer o risco de sangramento em adultos (GRACE *et al.*, 1998). Varizes gástricas também parecem apresentar um maior risco de sangramento, além da possibilidade de sangramento maciço (HILL & BOWIE, 1991). Esses achados não foram sistematicamente avaliados no grupo pediátrico, mas um estudo recente sugere que a aparência endoscópica das varizes no início da adolescência pode apresentar um valor prognóstico em relação à possibilidade de sangramento durante a adolescência ou na fase de adulto jovem (LYKAVIERIS *et al.*, 2000).

As técnicas invasivas para visualização do sistema venoso porta podem ser realizadas através de métodos angiográficos indiretos, diretos ou pela realização da portografia trans-hepática (DAVENPORT & HOWARD, 1999). Os estudos angio-



gráficos demonstram a anatomia e a distribuição das colaterais, a dinâmica do fluxo porta e a adequação de tributárias porta disponíveis para procedimentos cirúrgicos (BOSCH *et al.*, 1986). Atualmente, a indicação de exames angiográficos em pediatria é restrita à avaliação pré-operatória de derivações portossistêmicas cirúrgicas ou verificação da patência dessas derivações (SHNEIDER, 2001).

---

## **2 - JUSTIFICATIVA**

---

---

## 2 - JUSTIFICATIVA

---

A trombose da veia porta é uma causa importante de hipertensão porta em pediatria. É uma forma relativamente benigna de hipertensão porta, pois os pacientes não apresentam alterações de função hepatocelular, entretanto, pode apresentar uma morbidade importante relacionada aos episódios recorrentes e imprevisíveis de hemorragia digestiva, os quais são potencialmente fatais. Alguns fatores de risco adquiridos tem sido observados em pacientes com trombose da veia porta, porém, os fatores de risco genéticos não foram extensivamente estudados, principalmente em crianças e adolescentes cujo fator etiológico não é identificado em uma parte significativa dos casos. O motivo da realização desse estudo é investigar o papel da deficiência das proteínas inibidoras da coagulação e das mutações pró-trombóticas recentemente descritas: fator V Leiden, G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase na gênese da trombose da veia porta em crianças e adolescentes.

---

### **3 - OBJETIVOS**

---

---

## 3 - OBJETIVOS

---

### 3.1 - Geral

Determinar a frequência de deficiência das proteína inibidoras da coagulação – proteínas C, S e antitrombina – e pesquisar as mutações fator V Leiden, G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase em crianças e adolescentes com trombose da veia porta.

### 3.2 - Específicos

- Avaliar a eventual transmissão genética da deficiência das proteínas inibidoras da coagulação em crianças e adolescentes com trombose da veia porta.
- Avaliar a frequência da deficiência das proteínas C, S e antitrombina em crianças e adolescentes com cirrose.

---

## **4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

---

## **4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS**

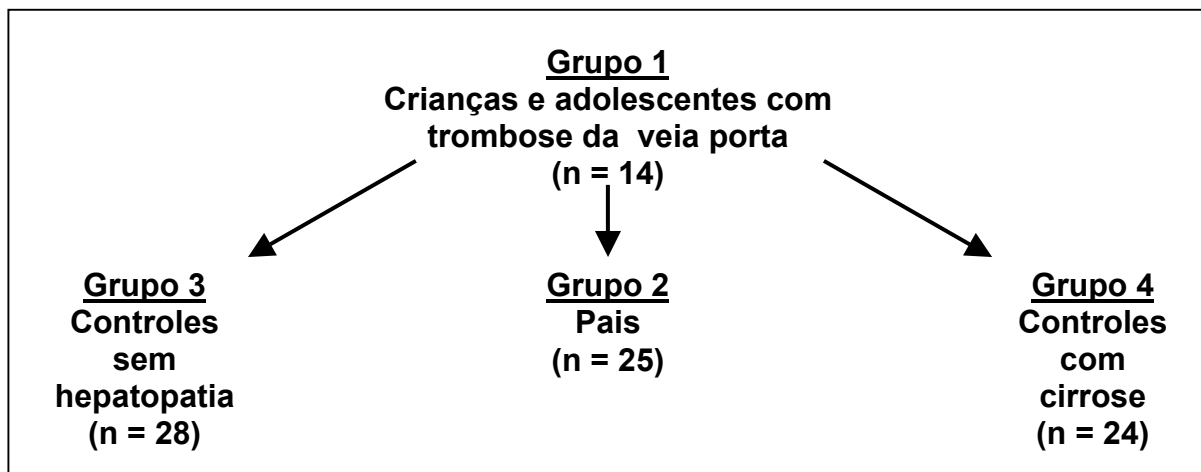
---

### **4.1 - Delineamento do Estudo**

O delineamento adotado foi o de um estudo transversal controlado.

### **4.2 - População Estudada**

O trabalho foi realizado durante um período de 2 anos (junho de 1997 a junho de 1999) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram estudados 91 indivíduos distribuídos em 4 grupos (figura 9). O grupo 1 foi composto por 14 crianças e adolescentes com trombose da veia porta, e o grupo 2, pelos pais dessas crianças. Os grupos 3 e 4 constituíram os controles. O grupo 3 foi formado por 28 pacientes sem hepatopatia, pareados por idade com os integrantes do grupo 1, e o grupo 4, por 24 crianças e adolescentes com cirrose.



**Fig. 9** - Composição da amostra estudada

A dosagem da atividade das proteínas C, S e antitrombina foi realizada em todos os indivíduos, após a assinatura do termo de consentimento (Anexo 1). A presença das mutações fator V Leiden, G20210A no gene da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase foi avaliada nos pacientes com trombose da veia porta (grupo 1), nos pais das crianças que apresentaram a mutação (grupo 2) e nos controles sem hepatopatia (grupo 3).

A idade das figuras parentais (grupo 2) está indicada no Anexo 2. Três genitores não foram incluídos no estudo em razão da ocorrência de óbito anterior à realização do estudo (2 casos), por causas não relacionadas à trombose, ou em virtude de separação paterna sem contato posterior (1 caso).

O grupo controle sem hepatopatia (grupo 3) foi composto por crianças e adolescentes sem queixas relacionadas a fígado e vias biliares, selecionadas no Ambulatório de Gastroenterologia Infantil do HCPA. As características demográficas do grupo controle sem hepatopatia estão expostas no Anexo 3. Este grupo foi constituído por pacientes que apresentavam constipação crônica funcional de leve intensidade e/ou refluxo gastroesofágico sem repercussão no crescimento pândero-es-



tatural. A média de idade do grupo controle sem hepatopatia foi de 8 anos e 10 meses  $\pm$  4 anos e 5 meses.

O grupo 4 foi formado por pacientes com cirrose, comprovada por biópsia hepática, atendidos no mesmo ambulatório. As características demográficas desse grupo estão listadas no Anexo 4. A média de idade do grupo controle com cirrose foi de 8 anos e seis meses  $\pm$  5 anos e 2 meses. Em relação à causa da cirrose, 10 apresentavam atresia de vias biliares extra-hepática e 3, hepatite auto-imune. Outros fatores etiológicos encontrados foram: vírus B (caso 15) e vírus C (caso 22). Em 9/24 pacientes não foi identificada a causa da cirrose. O grupo com cirrose foi dividido de acordo com a classificação de Child-Pugh, exposta na tabela 8.

**Tabela 8** - Intensidade da doença hepática de acordo com a classificação de Child-Pugh

Avaliação clínica e bioquímica	Pontuação 01	Pontuação 02	Pontuação 03
Encefalopatia (grau)	Ausente	1 e 2	3 e 4
Ascite	Ausente	Discreta	Moderada
Bilirrubina (mg%)	1 - 2	2 - 3	> 3
Albumina (g%)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Tempo de protrombina (prolongamento em segundos)	1 a 4	4 a 6	> 6

Intensidade: Child-Pugh A (leve): < 6; B (moderada): 7 - 9; C (severa): > 10

Fonte: (PUGH *et al.*, 1973)

De acordo com a classificação de Child-Pugh, 12/24 pacientes com cirrose pertenciam à categoria A, 10/24 à B e 2/24 à C. Para a análise dos resultados, foram divididos em dois subgrupos: Child-Pugh A e Child-Pugh B ou C.

### 4.3 - Cálculo do Tamanho da Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado no estudo de DUBUISSON (1994) realizado em crianças com trombose da veia porta. Nesse trabalho, a menor diferença encontrada entre proporções de deficiência entre casos e controles foi da proteína C, que apresentou uma diferença de 45% entre casos e controles. A amostra foi calculada considerando-se uma diferença de casos e controles de 45%, um poder de 80%, um alfa de 5% e um percentual de perdas de 10%. De acordo com esses dados, o número de indivíduos necessários no grupo com trombose da veia porta foi de 12 e de controles sem hepatopatia, de 24.

### 4.4 - Critérios de Inclusão dos Pacientes

Foram incluídos no estudo crianças e adolescentes (até 20 anos incompletos) com diagnóstico de hipertensão porta, sugerido clinicamente pela história de hemorragia digestiva alta e/ou esplenomegalia e trombose da veia porta identificada por ultra-sonografia com Doppler (avaliada por pelo menos dois ecografistas) e/ou fase venosa do angiograma celíaco seletivo.

A presença de trombose da veia porta foi definida, na ultra-sonografia abdominal com Doppler, por presença de transformação cavernomatosa porta e complementada por outras alterações compatíveis com hipertensão porta: fluxo bidirecional ou reverso na veia porta, fluxo retrógrado pelos vasos colaterais (UNO *et al.*, 1997), espessamento do pequeno omento ao nível do ligamento venoso e espessura do pequeno omento em relação ao diâmetro da aorta acima de 1,9 (BRUNELLE *et al.*, 1980; De GIACOMO *et al.*, 1989; SILVEIRA, IRIGOYEN & MELLO, 1991).

A alteração no exame angiográfico considerada compatível com trombose do sistema venoso porta foi um defeito de enchimento ou ausência de opacificação da veia porta isolada, ou associado às veias esplênica e/ou mesentérica superior e complementada pela visualização dos vasos colaterais (PARVEY, RAVAL & SANDLER, 1994).

A confirmação da hipertensão porta foi ainda realizada por endoscopia digestiva alta, na maioria dos casos, com visualização de varizes gastroesofágicas em todos os exames endoscópicos.

#### **4.5 - Critérios de Exclusão dos Pacientes**

Os critérios de exclusão vêm abaixo especificados:

1. Uso de medicamentos – foram excluídos os pacientes em uso de vitamina K, anticoagulantes, contraceptivos orais e/ou asparaginase.
2. Presença de doenças em atividade – foram excluídos pacientes com septicemia, drepanocitose, doenças auto-imunes, ressecção intestinal, queimaduras e traumatismo severo. A exclusão foi realizada conforme história, exame físico e exames complementares específicos para cada caso.
3. Infecção ativa ou em período de até 1 mês antes da coleta.
4. Doença hepática crônica avaliada por:
  - exame físico (estigmas de hepatopatia crônica);
  - ultra-sonografia abdominal (sinais sugestivos de doença hepática crônica);

- provas usuais de função hepatobiliar (ALT, AST, bilirrubinas, GGT) persistentemente alteradas (valores duas vezes acima do limite superior) em duas dosagens em período superior a 3 meses e/ou biópsia hepática com alterações compatíveis com doença hepática crônica ou cirrose;
- marcadores sorológicos para hepatites virais B ou C positivos ou outras infecções, seguidos de PCR quando necessário.

5. Ausência da assinatura do termo de consentimento informado pelos pais dos pacientes.

#### 4.6 - Logística

A seqüência das diferentes etapas do trabalho vem indicada a seguir.

- Identificação dos pacientes e dos controles elegíveis para o estudo no Ambulatório de Gastroenterologia Infantil do HCPA.
- Contato com os pais dos pacientes e dos controles e obtenção da assinatura do termo de consentimento informado.
- Preenchimento do protocolo (Anexo 5).
- Coleta de sangue dos pacientes, pais e controles, realizada pela manhã, após 12 horas de jejum.
- Identificação do material e encaminhamento imediato ao laboratório.
- Centrifugação do sangue por 10 minutos a 2.500 g.
- Armazenamento do plasma pobre em plaquetas em pequenas alíquotas a  $-80^{\circ}$ , na soroteca do Laboratório de Coagulação do Serviço de Hemoterapia do HCPA.

- Realização da dosagem da atividade das proteínas inibidoras da coagulação, conforme método descrito a seguir.
- Análise das mutações no Departamento de Genética, Instituto de Biociências da UFRGS.
- Análise dos resultados.

#### *4.6.1 - Avaliação Clínica dos Pacientes*

Os pacientes com trombose da veia porta (grupo 1) foram avaliados sob aspectos clínicos e laboratoriais, preenchendo-se protocolos individuais.

Os seguintes dados foram obtidos através de registro no prontuário, entrevista com os pais e/ou exame do paciente:

- **Idade** - registrada em anos e meses, através da diferença entre a data da entrevista e a data de nascimento.
- **Gênero** - categorizado em masculino e feminino.
- **Grupo racial** - definido, através da observação do entrevistador, como caucasóide e não caucasóide.
- **Naturalidade e nacionalidade do paciente** - definida pelo local de nascimento e local de origem do paciente.
- **Circunstância e idade da suspeita do diagnóstico** - foi avaliado o motivo principal da suspeita do diagnóstico, averiguando-se a presença e/ou história de hemorragia digestiva e/ou esplenomegalia ou outro motivo. Foi investigado o uso de medicamentos do tipo ácido acetilsalicílico (AAS) e pesquisada a presença de febre e/ou infecções durante o episódio de hemorragia digestiva.

- **Alterações no exame físico por ocasião do início do estudo** - foi verificada, através do exame físico, circulação colateral, ascite, esplenomegalia, hepatomegalia, sangramentos (petéquias e equimoses), peso e estatura.
- **Anomalias extra-hepáticas associadas** - pelo exame físico e exames complementares foi avaliada a presença de anomalias associadas.
- **Intercorrências neonatais** - foram pesquisados presença de cateterismo umbilical, exsangüinotransusão e uso de medicamentos por essa via, onfalite, septicemia e outras complicações.
- **Antecedentes mórbidos** - foi averiguada a história de uso de drogas, chás caseiros, tromboembolismo, septicemia, cirurgia e trauma abdominais.
- **Consangüinidade entre pais de afetados e doenças tromboembólicas na família** - foram pesquisadas através da entrevista com os pais.

#### *4.6.2 - Avaliação Laboratorial*

Os exames foram feitos pela manhã, após 12 horas de jejum. A coleta do sangue foi efetuada por punção venosa antecubital. O intervalo mínimo entre a coleta do material e a última hemorragia digestiva e/ou transfusão sangüínea foi de 6 semanas (período calculado com base na meia-vida da proteína S, que parece ser superior às demais proteínas inibidoras da coagulação).

Para a realização dos exames, foram misturadas 9 partes da amostra com 1 parte de citrato de sódio a 3,8% em tubos de vidro siliconizado. O sangue foi então centrifugado por 15 minutos a 2.500 g. O plasma foi separado em pequenas alíquo-

tas, colocado em tubos plásticos, identificado e armazenado a  $- 80^{\circ}$ . A análise das amostras foi feita posteriormente em um mesmo momento.

#### 4.6.2.1 - Exames Hematológicos e de Bioquímica

Os exames hematológicos foram realizados no Laboratório de Coagulação do Serviço de Hemoterapia do HCPA, e as dosagens bioquímicas, no Laboratório de Bioquímica do Serviço de Patologia Clínica, do mesmo hospital, de acordo com as rotinas adotadas.

Foram efetuados os seguintes exames hematológicos: hemograma, contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), atividade do fator V e tipagem sanguínea.

As provas de função hepática avaliadas foram: determinação da atividade das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST); fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase (GGT) e dosagem de bilirrubina e albumina sérica.

Os valores de referência da normalidade dos exames hematológicos e de bioquímica estão apresentados na tabela 9.

**Tabela 9** - Valores de referência dos exames hematológicos e de bioquímica utilizados no estudo

<b>Hematologia</b>	
<b>Hematócrito (volume globular L/L)</b>	
Crianças 1 - 3a:	33 - 41
3 - 5a	32 - 42
5a - 15a:	34 - 43
Adultos:	
Homens:	40 - 54
Mulheres:	36 - 47
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	
Crianças 1-3a:	10,5 - 13,5
3 - 5a:	11,0 - 14,0
5a - 15a:	11,5 - 14,5
Adultos:	
Homens:	13,2 - 18
Mulheres:	11,5 - 16,4
<b>Leucócitos (mm<sup>3</sup>)</b>	
Crianças 1a	6,0 - 17,5
4 - 12a:	5,0 - 15,0
Adultos	3,6 - 10,2
<b>Plaquetas (U/l)</b>	150 a 400.000
<b>Bioquímica</b>	
<b>ALT (U/l)</b>	
Homens	9 - 43
Mulheres	9 - 36
<b>AST (U/l)</b>	
Homens	11 - 41
Mulheres	11 - 36
<b>FA (U/l)</b>	
Crianças	
6m - 9a	250 - 950 U/L
12 - 13a	200 - 730 U/L
14 - 15a	170 - 460 U/L
16 - 18a	75 - 270 U/L
Adultos	50 - 250 U/L
<b>GGT (U/l)</b>	
Homens	11 - 50
Mulheres	9 - 32

ALT: alanino aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamilttransferase. Valores de referência de acordo com o Serviço de Patologia do HCPA (DACIE & LEWIS,1991 (exames hematológicos) e kits da Merck Diagnostic (exames bioquímicos).



#### 4.6.2.2 - Dosagem da Atividade das Proteínas Inibidoras da Coagulação

Através da média obtida pela atividade das proteínas C, S e antitrombina dos controles sem hepatopatia, menos 2 desvios padrão, foi definido o limite inferior dos valores considerados normais para as crianças e adolescentes do estudo.

- **Proteína C**

A dosagem quantitativa da atividade da proteína C foi realizada pelo método coagulométrico, utilizando-se o *kit* STACLOT<sup>®</sup> Protein C, Diagnostica Stago (MARTINOLI & STOCKER, 1986; LÖBERMANN *et al.*, 1986).

O princípio do teste é a ativação da proteína C na presença de um ativador específico extraído do veneno da cobra *Agkistrodon c. contortrix* (Protac<sup>®</sup>). A proteína C ativada resultante inibe os fatores V e VIII ativados. O processo de ativação é detectado através do prolongamento do TTPA, utilizando-se, como substrato, um plasma deficiente em proteína C em um sistema no qual todos os fatores de coagulação estão presentes, constantes e em excesso. O prolongamento do TTPA resultante é proporcional à atividade de proteína C na amostra. Os valores são interpolados em uma curva de calibração e os resultados são expressos em porcentagem da atividade da proteína C.

- **Proteína S**

A dosagem quantitativa da atividade da proteína S foi realizada pelo método coagulométrico, com a utilização do *kit* STACLOT<sup>®</sup> Protein S, Diagnostica

Stago, France (WOLF *et al.*, 1989). O princípio do teste é baseado na atividade de co-fator da proteína S que aumenta a atividade anticoagulante da proteína C.

Utiliza-se um plasma deficiente em proteína S, no qual é adicionado o plasma do paciente. O aumento da atividade da proteína C resultante causa prolongamento do tempo de coagulação em um sistema rico em fator Va, que é um substrato fisiológico para a proteína C ativada. Os valores são interpolados em uma curva de calibração e os resultados são expressos em porcentagem da atividade da proteína S.

- **Antitrombina**

A atividade da antitrombina foi dosada pelo método amidolítico, utilizando-se o *kit* STACHROM<sup>®</sup> AT, Diagnostica Stago, France (ØDEGÅRD, LIE & ABILDGAARD, 1975). O princípio do teste é a incubação do plasma a ser testado com um reagente que apresenta excesso de trombina, na presença de heparina. Durante a incubação, parte da trombina é inibida pela antitrombina presente na amostra. A trombina residual age sobre o substrato cromogênico sintético CBS 61.50 cuja hidrólise libera cor, que é medida por espectrofotômetro. Essa degradação do substrato sintético é inversamente relacionada à concentração de antitrombina na amostra. Os valores são interpolados em uma curva de calibração e os resultados são expressos em porcentagem da atividade da antitrombina.

#### 4.6.2.3 - Análise das Mutações

A análise do DNA foi realizada no Departamento de Genética, Instituto de Biociências, UFRGS.

- **Técnica de extração do DNA**

O DNA de alto peso molecular dos leucócitos foi extraído do sangue periférico pelos métodos padrões (LAHIRI & NURNBERGER, 1991).

- **Análise da mutação G1691A do fator V (fator V Leiden)**

A mutação fator V Leiden foi detectada pela amplificação do exon 10 do gene do fator V através da reação da polimerase em cadeia (PCR) utilizando a metodologia descrita por BERTINA *et al.* (1994). Após a amplificação, o fragmento é clivado pela enzima de restrição *MnlI* (derivada da bactéria *Moraxella nonliquefaciens* cepa I). O fragmento de DNA amplificado possui 267 pares de bases (pb) e apresenta um sítio constante para essa enzima. Após a clivagem com *MnlI*, esse fragmento subdivide-se em 200pb e 67pb. Na presença do alelo G (normal), o fragmento de 200pb é clivado pela enzima, resultando em fragmentos de 163pb e 37 pb. Na presença do alelo A (mutante), o fragmento não é clivado pela enzima *MnlI*, permanecendo com o tamanho inalterado. Após a clivagem, os fragmentos de DNA foram separados e identificados mediante eletroforese em gel de poliacrilamida a 6%. A visualização dos fragmentos é feita por luz ultravioleta em gel corado com brometo de etídeo.

**Fig. 10 - Identificação da mutação fator V Leiden por PCR.**  
(1): marcador de peso molecular; (2) fragmento de DNA amplificado não clivado; (3,5) indivíduos homocigotos normais; (4,6) indivíduos heterocigotos

- **Análise da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II)**

A identificação da mutação G20210A na região 3' não traduzida do gene da protrombina foi realizada pela técnica da PCR seguida de clivagem com a enzima *HindIII* (originada da bactéria *Haemophilus influenza* cepa dIII), conforme metodologia descrita por POORT *et al.* (1996). O fragmento do DNA amplificado apresenta 345pb. Na presença do alelo G (normal), o fragmento de 345pb permanece inalterado. Na presença do alelo A (mutante), esse fragmento é clivado pela enzima *HindIII* resultando em fragmentos de 322pb e 23pb. Após a clivagem com a enzima de restrição, os fragmentos de DNA foram separados e identificados através da eletroforese em gel de poliacrilamida a 6% corado com brometo de etídeo.

**Fig. 11 - Identificação da mutação da protrombina por PCR.** (1): marcador de peso molecular; (2,3,5,6): indivíduos homocigotos GG (normais); (4,6): Indivíduos heterocigotos GA.

• **Análise da mutação no gene da enzima metileno-tetraidrofolato redutase**

Essa mutação ocorre no nucleotídeo 677 do gene da MTHFR devido a uma mutação C → T. Foi detectada pela enzima de restrição *HinfI* (derivada da bactéria *Haemophilus influenza* cepa fI) nas condições técnicas estabelecidas por FROSST *et al.* (1995). O fragmento de DNA amplificado por PCR apresenta 198pb. Na presença do alelo C (normal), o fragmento de DNA de 198pb permanece inalterado. Na presença do alelo T (mutante), esse fragmento é clivado pela enzima *HinfI*, resultando em fragmentos de 175pb e 23pb. Após a clivagem com a enzima de

restrição, os fragmentos de DNA foram separados e identificados através de eletroforese em gel de poliacrilamida a 6% corado com brometo de etídeo.

**Fig. 12 - (1): Identificação da mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase por PCR.** (1): marcador de peso molecular; (2,3): indivíduos homozigotos CC; (4,5,6): indivíduos homozigotos TT; (7): indivíduos heterozigotos.

## 4.7 - Análise Estatística

As variáveis foram descritas através da média e desvio padrão. Nos dados categóricos as proporções foram expressas em porcentagem.

A comparação entre o grupo doente (grupo 1) e os controles (grupos 3 e 4) foi realizada pelo teste t-Student para avaliar a hipótese de igualdade entre a média das idades, e pelo teste de qui-quadrado para avaliar a homogeneidade da distribuição dos pacientes quanto ao sexo.

Para comparação da tipagem sangüínea dos pacientes com trombose da veia porta, foi utilizado o teste qui-quadrado de aderência.

Na comparação das distribuições das variáveis categóricas (presença ou não de deficiência das proteínas C, S e antitrombina), adotou-se o teste qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário. Adicionalmente foi efetuado o ajuste dos múltiplos valores p obtidos mediante o procedimento proposto por Hommel (HOMMEL, 1988). O nível de significância adotado no estudo foi de  $\alpha = 0,05$ .

Os dados foram analisados com auxílio dos programas Epi-info V6 e Pepi V3.

#### **4.8 - Considerações Éticas**

O projeto de pesquisa foi aprovado, sob o número nº 96.184, pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA. O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes sobre pesquisa envolvendo seres humanos, estabelecida pela Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

---

## **5 - RESULTADOS**

---



---

## 5 - RESULTADOS

---

### 5.1 - Características da Amostra Estudada

As principais características clínicas e laboratoriais das crianças e adolescentes com trombose da veia porta (grupo 1) serão descritas a seguir.

#### 5.1.1 - Características Clínicas

As características das crianças e adolescentes com trombose da veia porta estão indicadas na tabela 10. O resumo das principais características clínicas e evolução durante o período do estudo dos pacientes com trombose da veia porta encontra-se no Anexo 6.

**Tabela 10** - Características dos pacientes com trombose da veia porta (grupo 1)

Caso	Gênero	Grupo racial	Idade por ocasião do diagnóstico (anos e meses)	Idade por ocasião do início do estudo (anos e meses)	Circunstância do diagnóstico
1	F	C	1a3m	4a	HDA
2	M	C	6a1m	7a1m	E
3	M	C	8a11m	12a1m	HDA
4	F	C	8m	9a11m	E
5	F	C	2a 6m	4a5m	HDA
6	F	C	8a	11a8m	HDA
7	M	C	3m	5a10m	E
8	F	C	1a3m	3a	HDA
9	M	C	10a	12a4m	HDA
10	F	C	1a6m	17a2m	HDA
11	F	C	1a9m	1a9m	E
12	M	C	6a11m	8a8m	HDA
13	M	C	2a4m	12a9m	HDA
14	M	C	4m	10a5m	E
Média			3a8m	8a8m	
DP			3a6m	4a5m	
Mediana			2a	9a3m	
Mínimo			3m	1a9m	
Máximo			10a	17a2m	

F: feminino; M: masculino; C: caucasóide; HDA: hemorragia digestiva alta; E: esplenomegalia

O grupo 1 foi constituído por 14 crianças e adolescentes caucasóides, distribuídos em igual número quanto ao gênero. A média e o desvio padrão da idade do diagnóstico da trombose da veia porta foram de 3 anos e 8 meses  $\pm$  3 anos e 6 meses (amplitude de 3 meses a 10 anos). A média e o desvio padrão da idade dos pacientes no início do estudo foram de 8 anos e 8 meses  $\pm$  4 anos e 5 meses (amplitude de 1 ano e 9 meses a 17 anos e 2 meses). Na comparação da idade e do gênero entre os grupos com trombose da veia porta (grupo 1) e os controles sem hepatopatia (grupo 3) e com cirrose (grupo 4), não houve diferença estatística significativa.

- **Circunstância do diagnóstico**

Os motivos principais da investigação da trombose da veia porta foram: hemorragia digestiva alta, caracterizada por hematêmese e/ou melena, em 9 (64,3%) e achado de esplenomegalia ao exame físico em 5 (35,7%). A média de idade e o desvio padrão da primeira hemorragia digestiva foram de 4 anos e 6 meses  $\pm$  3 anos e 6 meses (amplitude de 1 ano e 3 meses a 10 anos). A média e o desvio padrão da idade da identificação da esplenomegalia, nos outros pacientes, foram de 1 ano e 10 meses  $\pm$  2 anos e 5 meses (amplitude de 3 meses a 6 anos e 1 mês).

Um paciente apresentou hemorragia digestiva em vigência de broncopneumonia (caso 1). A hemorragia foi associada ao uso de AAS em 4 pacientes, tendo ocorrido durante um episódio de infecção de vias aéreas superiores (casos 3, 5 e 13) ou estando a associada a parotidite (caso 6). Um deles também utilizava dipirona (caso 13). Nos outros 4 casos, a hemorragia digestiva foi espontânea.

Nos 5 pacientes com diagnóstico de hipertensão porta decorrente de esplenomegalia ao exame físico, esse achado foi casual durante uma consulta de rotina (casos 4 e 14), durante a investigação de anemia (casos 7 e 11) ou durante a investigação de dor abdominal (caso 2).

- **Intercorrências no Período Neonatal**

As intercorrências verificadas durante o período neonatal e as anomalias associadas aos pacientes com trombose da veia porta estão expostas na tabela 11.

**Tabela 11** - Intercorrências no período neonatal e anomalias associadas nos pacientes com trombose da veia porta

Caso	Intercorrências neonatais			Anomalias associadas
	Cateterismo umbilical	Onfalite	Septicemia	
1	Não	Não	Não	Síndrome de Turner Válvula aórtica bicúspide
2	Não	Sim	Não	Não
3	Sim	Não	Não	Não
4	Não	Não	Não	Não
5	Não	Não	Não	Síndrome de Turner Estenose da transição pelveureteral
6	Sim	Não	Não	Não
7	Não	Não	Sim	Não
8	Não	Não	Não	Não
9	Não	Não	Não	Não
10	Não	Não	Não	Persistência do canal arterial
11	Não	Não	Não	Não
12	Sim	Não	Não	Leucemia linfocítica aguda Síndrome nefrótica
13	Não	Não	Não	Não
14	Não	Não	Não	Não

Cateterismo umbilical foi realizado durante o período neonatal em 3 dos 14 pacientes, em 2 deles devido a exsangüinotransfusão por incompatibilidade Rh (casos 3 e 6) e, em outro, para acesso venoso em razão de convulsão e hipoglicemia (caso 12).

Outras complicações encontradas no período neonatal foram: onfalite (caso 2) e septicemia (caso 7).

#### • Anomalias associadas

Associação de trombose da veia porta com anomalias congênicas ocorreu em 3/14 (21,4%) pacientes. Malformações cardíacas foram encontradas em 2 casos: válvula aórtica bicúspide (caso 1) e persistência do canal arterial, com necessidade

de correção cirúrgica (caso 10). Dois pacientes com síndrome de Turner (casos 1 e 5) apresentavam refluxo vesicoureteral, sendo um deles associado a hidronefrose secundária a estenose na transição pelveoureteral (caso 5).

Um paciente, submetido a cateterização umbilical no período neonatal, apresentou leucemia linfocítica aguda e síndrome nefrótica (caso 12) cerca de quatro anos antes do diagnóstico da trombose da veia porta. Não se dispõe de dados quanto ao tipo de quimioterápicos utilizados durante o tratamento da leucemia, pois este foi realizado em outro Estado.

#### • Achados ao exame físico

As principais alterações ao exame físico das crianças e adolescentes com trombose da veia porta estudadas podem ser vistas na tabela 12.

**Tabela 12** - Achados ao exame físico dos pacientes com trombose da veia porta

Caso	Circulaçã colateral abdominal	Equimoses e/ou petéquias	Ascite	Esplenomegalia	Hepatomegalia	Peso (kg) e percentil	Estatura (cm) e percentil
1	Não	Não	Não	Sim	Não	18.850 (75)	1.04 (75)
2	Não	Não	Não	Sim	Não	32.600 (95)	1.25 (50-75)
3	Não	Não	Não	Sim	Não	55.450 (90)	1.62,5 (90)
4	Não	Não	Não	Sim	Não	27.400 (25)	1.34,5 (50-75)
5	Não	Não	Não	Sim	Sim	14.200 (P5)	94 (< P5)
6	Não	Não	Não	Sim	Não	30.900 (10)	1.40,5 (5-10)
7	Não	Não	Não	Sim	Não	22.550 (75)	1.21,5 (90)
8	Não	Não	Não	Sim	Não	13.425 (25)	93 (50)
9	Não	Não	Não	Sim	Não	34.250 (10)	1.41 (5-10)
10	Não	Não	Não	Sim	Não	48.600 (10-5)	1.50 (< P5)
11	Não	Não	Não	Sim	Não	6.830 (< P5)	72 (< P5)
12	Não	Não	Não	Sim	Não	33 (75-90)	1.30 (25-50)
13	Não	Não	Não	Não *	Não	36.500 (10-25)	1.53,5 (10-25)
14	Não	Não	Não	Sim	Não	35.300(90)	1.39(90)

\*Paciente submetido à esplenectomia. Percentil de peso e estatura em relação à idade considerados, de acordo com MARCONDES, MACHADO & SETIAN, 1985.

Em nenhum paciente foram identificados circulação colateral abdominal, equimose, petéquias ou ascite. Esplenomegalia foi observada, ao exame físico, em 13 pacientes. O único que não apresentava esplenomegalia havia realizado esplenectomia previamente (caso 13). Um paciente exibia hepatomegalia discreta (caso 5).

O peso e a estatura foram considerados em relação à idade, de acordo com MARCONDES, MACHADO & SETIAN (1985). A maioria (8/14) apresentou o peso e a estatura acima do percentil 25, e 6/14 (casos 5, 6, 9, 10, 11 e 13), incluindo uma paciente com síndrome de Turner (caso 5), abaixo desse percentil.

Em nenhum dos paciente foi observada trombose em outro local.

- **Presença de consangüinidade e história familiar de trombose**

Nenhum dos pacientes tinha história familiar de consangüinidade. Cinco apresentavam familiares com história de acidente vascular cerebral em avós (casos 2, 4, 5 e 9) e em um tio com mais de 45 anos (caso 12).

### *5.1.2 - Exames Diagnósticos e Complementares*

O resumo dos exames diagnósticos e complementares realizados nos pacientes com trombose da veia porta pode ser visto no Anexo 7.

- **Exames hematológicos**

Os resultados dos exames hematológicos realizados pelos pacientes com trombose da veia porta por ocasião do início do estudo estão expressos na tabela 13.

**Tabela 13** – Resultado dos exames hematológicos realizados pelos pacientes com trombose da veia porta por ocasião do início do estudo

Caso	Hct (%)	Hb (g/dl)	Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	Plaquetas (mm <sup>3</sup> ) 150-400.000	Fator V (%) VR:50-150	TP (s) VR: 11-14	RNI 0,8-1,1	TTPA (s) VR: 19-31	TS
1	32	10	8.800	220.000	56	13,8	1,30	29	A+
2	40	13,1	5.400	290.000	122	12,4	1,07	26	O-
3	36	12,2	4.700	108.000	56	13,4	1,29	28	A+
4	35	11,3	4.000	120.000	50	11,8	1,23	30	O+
5	40	13,3	6.600	208.000	76	13	1,15	29	A+
6	32	10,5	3.000	88.000	59	13,6	1,20	21	O+
7	35	11,2	3.300	105.000	85	12	1,00	23	A+
8	26	6,8	5.700	210.000	42	14,2	1,44	28	A+
9	27	8,3	2.900	120.000	57	13	1,15	27	A+
10	24	8,2	13.300	176.000	35	12,5	1,34	29	A+
11	22	5,9	12.200	267.000	57	12	1,00	24	O+
12	22	6,3	3.900	58.000	27	13,5	1,33	26	A+
13	34	10,5	5.100	250.000	74	11,8	1,24	28	NR
14	41	13,6	7.500	131.000	63	13	1,15	30	A+
Média (± DP)	32 ± 6	10 ± 3	6.171 ± 3.271	153.50 ± 73.16	56,50 ± 25,35	12,86 ± 25,35	1,20	27 ± 2,72	

Hct: hematócrito; Hb: hemoglobina; TP: tempo de protrombina; s: segundos; RNI: relação de normalidade internacional; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada; TS: tipagem sanguínea; VR: valor de referência; NR: não realizado.

Anemia foi evidenciada em 5 pacientes (casos 1, 8, 10, 11 e 13) e trombocitopenia em 2 (casos 3 e 14) associada a leucopenia no primeiro caso. Em 5 pacientes foi visto pancitopenia (casos 4, 6, 7, 9 e 12). Em apenas 2 casos não se verificou nenhuma dessas alterações hematológicas (casos 2 e 5).

Em um paciente ocorreu prolongamento do TP, durante um episódio de diarreia, com normalização posterior (caso 8), sendo o TP normal nos demais. O TTPA foi normal em todos os pacientes, e o fator V estava diminuído em 3 (casos 8, 10 e 12).

Houve um predomínio dos pacientes do grupo sanguíneo A+ (9/13). Essa diferença foi significativa em relação aos outros grupos sanguíneos ( $p < 0,01$ ).

#### • Avaliação das provas de função hepática

A tabela 14 mostra os resultados das provas de função hepática realizadas por ocasião do início do estudo.

**Tabela 14** - Resultados das provas de função hepática realizadas pelos pacientes com trombose da veia porta por ocasião do início do estudo

Caso	AST (U/l)	ALT (U/l)	BT (mg/dl) VR: < 1,2	BD (mg/dl) VR: < 0,2	Albumina (g/dl) VR: 3, 8-4, 0	FA (U/l)	GGT (U/l)
1	70	57	0,6	0,2	3,60	652	59
2	27	14	0,4	0,1	4,00	598	12
3	33	21	1,3	0,3	3,87	326	7
4	40	23	1,7	0,3	4,40	560	12
5	114	71	0,3	0,1	3,59	419	47
6	53	13	0,7	0,1	3,52	289	23
7	30	14	0,9	0,2	4,05	575	9
8	42	12	0,6	0,1	4,09	775	14
9	35	31	0,6	0,1	4,90	468	65
10	10	14	1,4	0,2	3,87	204	17
11	69	85	0,3	0,1	3,60	501	33
12	23	19	0,8	0,2	3,80	330	10
13	36	26	0,5	0,1	4,20	444	15
14	22	11	0,5	0,1	4,39	622	12
Média (± DP)	43 ± 26	29 ± 24	0,8 ± 0,4	0,1	3,99 ± 0,39	483 ± 159	24 ± 19

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina direta; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama-glutamyltransferase; VR: valor de referência.



Aumento discreto das transaminases hepáticas foi encontrado em 4 pacientes (casos 1, 4, 6, e 8) e em apenas 2 foi registrado aumento duas vezes acima do valor normal (casos 5 e 11), sendo que no caso 11 houve normalização posterior. Em 3 pacientes havia aumento discreto da BT (casos 3, 4 e 10). A albumina e a atividade da FA estavam normais em todos os pacientes. Quatro pacientes mostraram aumento discreto da atividade da GGT (casos 1, 5, 9 e 11).

Os tipos de exames diagnósticos e complementares realizados pelos pacientes do grupo 1 em relação à investigação da trombose da veia porta estão expostos na tabela 15.

**Tabela 15** - Exames diagnósticos e complementares realizados nos pacientes com trombose da veia porta

Caso	Ultra-sonografia abdominal com Doppler	Estudo angiográfico	digestiva alta	Biópsia hepática
1	Sim		Sim	Sim
2	Sim	Não	Sim	Não
3	Sim	Sim	Sim	Não
4	Sim	Sim	Sim	Sim
5	Sim	Não	Sim	Sim
6	Sim	Não	Sim	Sim
7	Sim		Sim	Sim
8	Sim	Sim	Sim	Sim
9	Sim	Não	Sim	Não
10	Sim	Sim	Sim	Sim
11	Sim	Não	Não	Não
12	Sim	Sim	Sim	Não
13	Sim	Sim	Sim	Sim
14	Sim	Não	Sim	Não

Na totalidade dos pacientes foi realizado o exame ultra-sonográfico abdominal com Doppler. O tamanho do fígado e do baço considerados normais para a idade foram avaliados conforme NAVEH & BERANT (1984) e ROSENBERG *et al.* (1991). Os demais exames realizados foram: exames angiográficos em 8/14, endoscopia digestiva em 13/14 pacientes e biópsia hepática em 8/14. Venocavografia foi realizada em um paciente (caso 8).

Transformação cavernomatosa da veia porta foi visualizada em 13 pacientes (casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13 e 14). Esplenomegalia foi visto em 13 casos. Aumento discreto da extensão do fígado foi identificado em um paciente que era portador de síndrome de Turner (caso 5) e redução em 2 casos (casos 1 e 12). Outros achados ecográficos foram: espessamento do ligamento venoso no pequeno omento, circulação colateral na parede da vesícula, retroperitoneal e periutérina. Derivação esplenorrenal espontânea foi visualizada em um caso (caso 14) e baço acessório em outro (caso 6). Ascite não foi observada em nenhum exame ultra-sonográfico.

Os exames angiográficos realizados foram: angiograma celíaco seletivo (casos 1, 3, 7, 8, 10, 12 e 13) e esplenoportografia (caso 4). Dois pacientes foram submetidos, posteriormente, à angiografia digital por subtração (casos 3 e 4).

Os achados angiográficos incluíram: ausência de opacificação do vaso ou dos vasos trombosados, presença de circulação colateral com opacificação de inúmeras colaterais de trajeto sinuoso, configurando fluxo hepatofugal intenso em dois pacientes (casos 1 e 12), opacificação de inúmeras varizes gástricas e de veias co-

laterais no hilo hepático. No paciente que realizou venocavografia, foi confirmada a permeabilidade das veias hepáticas.

Os locais da trombose, determinados pela fase venosa dos exames angiográficos, foram: veia porta isolada em 5 pacientes (casos 3, 7, 8, 10 e 12), veias porta e esplênica em 2 (casos 4 e 13) e veias porta, esplênica e mesentérica em 1 (caso 1). Um dos pacientes com trombose da veia porta apresentou trombose mesentérica e esplênica posteriormente à realização de derivação esplenorrenal (caso 12).

Em todos os exames endoscópicos realizados, foram visualizadas varizes esofágicas, que foram associadas com varizes gástricas em 6 casos (caso 1, 4, 9, 10, 12 e 13).

Nos exames histológicos foram observadas alterações discretas em 3 exames e consistiram de fibrose perissinusoidal de pequena intensidade na região das veias centrolobulares em 2 casos (casos 1 e 8) e fibrose perivenular mínima em um (caso 10). As demais biópsias não mostraram alterações.

### *5.1.3 - Resultado da Atividade das Proteínas Inibidoras da Coagulação e da Pesquisa das Mutações*

Os valores de referência considerados como limite inferior da normalidade para as proteínas C, S e antitrombina foram, respectivamente, 51%, 53% e 76%.

## 5.1.3.1 - Pacientes com Trombose da Veia Porta (Grupo 1)

Os resultados da atividade das proteínas C, S e antitrombina e da determinação da presença das mutações fator V Leiden, G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase dos pacientes do grupo 1 estão expostos na tabela 16.

**Tabela 16** - Atividade das proteínas C, S e antitrombina e resultado da pesquisa das mutações nos pacientes com trombose da veia porta (grupo 1)

Caso	Proteína C (> 51%)	Proteína S (> 53%)	Antitrombina (> 76%)	G1691A do fator V	G20210A do fator II	C677T da MTHFR
1	44	39	83	GG	GG	TT
2	90	158	111	GG	GG	CC
3	47	81	89	GG	GG	TT
4	65	60	87	GG	GA	TC
5	46	91	85	GG	GG	TC
6	66	55	94	GG	GG	TT
7	70	83	101	GG	GG	CC
8	41	46	86	GG	GG	TC
9	43	101	103	GG	GG	CC
10	77	120	93	GG	GG	CC
11	78	90	80	GG	GG	CC
12	55	50	65	GG	GG	CC
13	33	82	85	GG	GG	CC
14	71	93	82	GG	GG	CT
Média (± DP)	59 ± 17,11	82,07 ± 31,90	88,86 ± 11,27			

GG e CC: homocigotos normais; GA: heterocigoto para a mutação G20210A do fator II; TC: heterocigotos; TT: homocigotos para a mutação C677T da MTHFR.

Em metade das crianças e adolescentes com trombose da veia porta constatou-se diminuição da atividade de uma ou duas proteínas inibidoras da coagulação. Seis delas (42,9%) apresentaram diminuição da atividade da proteína C e 3 (21,4%), diminuição da atividade da proteína S. Somente um paciente (7,1%) mostrou redução da atividade da antitrombina. Os valores mínimos encontrados das proteínas C, S e antitrombina foram de 33%, 39% e 65% respectivamente.

Nenhum paciente deste grupo apresentou o fator V Leiden. A mutação G20210A no gene da protrombina foi identificada, na forma heterozigota, em um paciente, e a mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase, na forma homozigota TT em 3/14 (21,4%). Os demais pacientes eram homozigotos CC (normal): 7/14 (50%) e heterozigotos CT: 4/14 (28,6%).

#### 5.1.3.2 - Pais das Crianças com Trombose da Veia Porta (Grupo 2)

Os resultados da atividade das proteínas C, S e antitrombina e a pesquisa das mutações investigadas encontram-se na tabela 17. Os limites inferiores considerados para os pais foram os valores indicados nos *kits*: 70%, 65% e 80%, respectivamente, para proteínas C, S e antitrombina. A determinação da presença da mutação G20210A do gene da protrombina foi realizada nos pais do paciente que apresentou essa mutação (caso 4).

**Tabela 17** - Atividade das proteínas C, S e antitrombina e resultado da pesquisa das mutações nos pais dos pacientes com trombose da veia porta (grupo 2)

Caso	Genitor	Proteína C (> 70%)	Proteína S (> 65%)	Antitrombina (> 80%)	G20210A do fator II
1	Pai	74	76	116	NR
	Mãe	97	66	106	NR
2	Pai	96	103	89	NR
	Mãe	82	100	90	NR
3	Pai	120	116	96	NR
	Mãe	88	66	94	NR
4	Pai	120	121	113	GA
	Mãe	93	118	81	GG
5	Pai	79	87	100	NR
	Mãe	120	110	100	NR
6	Pai	99	108	110	NR
	Mãe	103	82	96	NR
7	Pai	NR	NR	NR	NR
	Mãe	87	79	81	NR
8	Pai	81	134	84	NR
	Mãe	91	110	96	NR
9	Pai	120	150	116	NR
	Mãe	102	118	100	NR
10	Pai	106	127	83	NR
	Mãe	NR	NR	NR	NR
11	Pai	104	78	124	NR
	Mãe	96	94	87	NR
12	Pai	120	136	87	NR
	Mãe	84	80	106	NR
13	Pai	111	90	88	NR
	Mãe	84	99	81	NR
14	Pai	NR	NR	NR	NR
	Mãe	105	135	87	NR
Média (± DP)		98,48 ± 14,36	103,32 ± 23,36	96,44 ± 12,41	

NR: não realizado; GG homocigoto normal; GA: heterocigoto para a mutação G20210A do fator II

Em nenhum indivíduo do grupo 2 foi constatada alteração na atividade das proteínas inibidoras da coagulação. A mutação G20210A no gene da protrombina foi identificada, na forma heterocigota, no pai do paciente com trombose da veia porta que apresentou essa mutação (caso 4). A mesma pesquisa realizada na mãe desse paciente foi negativa.

## 5.1.3.3 - Controles sem Hepatopatia (Grupo 3)

Os resultados da atividade das proteínas C, S e antitrombina e das mutações pesquisadas nos pacientes do grupo 3 estão expostos na tabela 18.

**Tabela 18** - Atividade das proteínas C, S e antitrombina e resultado da pesquisa das mutações nos controles sem hepatopatia (grupo 3)

Caso	Proteína C (> 51%)	Proteína S (> 53%)	Antitrombina (> 76%)	G1691A do fator V	G20210A do fator II	C677T da MTHFR
1	69	121	86	GG	GG	TC
2	73	87	98	GG	GG	TT
3	79	108	114	GG	GA	TC
4	75	130	93	GG	GG	TC
5	73	72	91	GG	GG	TC
6	75	114	101	GG	GG	TC
7	93	125	112	GG	GG	CC
8	84	71	103	GG	GG	CC
9	85	94	95	GG	GG	TC
10	67	93	132	GG	GG	TC
11	120	75	120	GG	GG	TC
12	92	101	105	GG	GG	TC
13	77	98	101	GG	GG	TC
14	64	67	92	GG	GG	CC
15	95	81	97	GG	GG	TC
16	68	88	94	GG	GG	TC
17	75	141	101	GG	GG	TT
18	72	90	85	GG	GG	TC
19	100	93	88	GG	GG	TT
20	100	130	120	GG	GG	CC
21	61	100	124	GG	GG	TT
22	103	60	120	GG	GG	TT
23	71	100	108	GG	GG	TC
24	64	80	90	GG	GG	TC
25	70	76	85	GG	GG	CC
26	110	104	104	GG	GG	TC
27	94	71	108	GG	GG	CC
28	82	103	89	GG	GG	TC
Média (± DP)	81,82 ± 15,21	95,46 ± 21,02	102,00 ± 12,89			

GG e CC: homocigotos normais; GA: heterocigoto para a mutação G21210A do fator II; TC: heterocigotos; TT homocigotos para a mutação C677T da MTHFR.

Em nenhum paciente do grupo 3 foi vista alteração da atividade das proteínas inibidoras da coagulação. Os valores mínimos encontrados das proteínas C, S e antitrombina foram de 61%, 60% e 85% respectivamente.

Um controle sem hepatopatia apresentou a mutação G20210A no gene da protrombina na forma heterozigota (caso 3). O fator V Leiden não foi identificado em nenhum dos controles sem hepatopatia, sendo que, em um deles, não foi possível realizar a pesquisa dessa mutação por dificuldades técnicas na extração do DNA. A mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase foi identificada na forma homozigota TT em 5/28 (17,9%). Os demais pacientes eram homozigotos CC (normal): 6/28 (21,4%) e heterozigotos CT: 17/28 (60,7%).

#### 5.1.3.4 - Controles com Cirrose (Grupo 4)

Os resultados da atividade das proteínas C, S e antitrombina dos pacientes com cirrose estão mostrados na tabela 19.



**Tabela 19** - Atividade das proteínas C, S e antitrombina nos controles com cirrose (grupo 4)

Caso	Proteína C (> 51%)	Proteína S (> 53%)	Antitrombina (> 76%)
1	68	95	135
2	15	69	22
3	22	56	32
4	67	51	92
5	32	84	55
6	31	61	69
7	59	26	97
8	27	57	78
9	92	120	153
10	120	101	157
11	20	33	48
12	23	75	48
13	80	106	120
14	30	41	61
15	48	55	77
16	57	59	81
17	61	65	85
18	3	55	7
19	17	120	38
20	120	110	110
21	22	17	57
22	34	49	74
23	97	105	104
24	41	48	81
Média (± DP)	49,42 ± 33,10	69,08 ± 29,63	78,38 ± 38,59

Na maioria das crianças com cirrose, constituída por 16/24 (66,7%) pacientes, verificou-se diminuição da atividade de uma ou mais proteínas inibidoras da coagulação. Quatorze delas (58,3%) apresentaram redução da atividade da proteína C, 7 (29,2%), diminuição da proteína S e 11 (45,8%), diminuição da antitrombina.

Os valores mínimos das proteínas C, S e antitrombina foram 3%, 17% e 7% respectivamente.

Os pacientes com cirrose foram divididos em dois subgrupos de acordo com a intensidade da doença. O primeiro subgrupo foi constituído pelos pacientes com cirrose Child-Pugh A (12/24) e o segundo, pelos com cirrose Child-Pugh B ou C (12/24).

#### • Pacientes com Cirrose Child-Pugh A

O resultado da atividade das proteínas inibidoras da coagulação dos controles com cirrose Child-Pugh A estão indicados na tabela 20.

**Tabela 20** - Atividade das proteínas C, S e antitrombina nos controles com cirrose do subgrupo Child-Pugh A

Caso	Proteína C (> 51%)	Proteína S (> 53%)	Antitrombina ( > 76%)
1	68	95	135
4	67	51	92
6	31	61	69
9	92	120	153
10	120	101	157
13	80	106	120
16	57	59	81
17	61	65	85
19	17	120	38
20	120	110	110
23	97	105	104
24	41	48	81
Média (± DP)	70,92 ± 32,66	86,75 ± 27,65	102,08 ± 35,11

Apenas 4 crianças com cirrose Child-Pugh A (33,3%) apresentaram diminuição da atividade de uma ou mais proteínas. Três (25%) mostraram diminuição da atividade da proteína C, 2 (16,7%), diminuição da atividade da proteína S e 2 (16,7%), da antitrombina.

Os valores mínimos da atividade das proteínas C, S e antitrombina foram 17%, 48% e 38% respectivamente.

#### • Pacientes com Cirrose Child-Pugh B ou C

Os resultados da atividade das proteínas C, S e antitrombina dos controles com cirrose Child-Pugh B ou C podem ser vistos na tabela 21.

**Tabela 21** - Atividade das proteínas C, S e antitrombina nos controles com cirrose do subgrupo Child-Pugh B ou C

Caso	Child-Pugh	Proteína C (> 51%)	Proteína S (> 53%)	Antitrombina (> 76%)
2	B	15	69	22
3	B	22	56	32
5	B	32	84	55
7	B	59	26	97
8	B	27	57	78
11	B	20	33	48
12	C	23	75	48
14	B	30	41	61
15	B	48	55	77
18	C	3	55	7
21	B	22	17	57
22	B	34	49	74
Média (± DP)		27,92 ± 14,69	51,42 ± 19,75	54,67 ± 25,58

Observa-se que em todos os pacientes com cirrose Child-Pugh B ou C houve diminuição da atividade da uma ou mais proteínas.

Em 11 pacientes (91,7%) houve diminuição da atividade da proteína C. Cinco (41,7%) mostraram diminuição da atividade da proteína S e 9 (75%), da antitrombina.

Os valores mínimos da atividade das proteínas C, S e antitrombina desse subgrupo foram 3%, 17% e 7%, respectivamente.

## 5.2 - Resumo da Frequência dos Distúrbios Pró-Trombóticos em Cada Grupo

O resumo da frequência da deficiência das proteínas inibidoras da coagulação e das mutações avaliadas em cada grupo está exposto na tabela 22.

**Tabela 22** - Resumo da frequência da deficiência das proteínas C, S e antitrombina e do resultado da pesquisa das mutações em cada grupo estudado

Grupos	Proteína C	Proteína S	Antitrombina	G1691A do fator V	G20210A do fator II	C677T da MTHFR*
Trombose da veia porta (n = 14)	6 (42,9%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)	0	1 (7,1%)	3 (21,4%)
Dois (n = 25)	0	0	0	NR	1	NR
Controles sem hepatopatia (n = 28)	0	0	0	0	1 (3,6%)	5 (17,9%)
Controles com cirrose (n = 24)	14 (58,3%)	7 (29,2%)	11 (45,8%)	NR	NR	NR
Subgrupo Child-Pugh A (n = 12)	3 (25%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)			
Subgrupo Child-Pugh B ou C (n = 12)	11 (91,7%)	5 (41,7%)	9 (75%)			

\*forma homozigota da mutação. NR: Não realizado.

A representação gráfica da atividade das proteínas C, S e antitrombina em cada grupo encontra-se nas figuras 13, 14 e 15.

**Fig. 13** - Representação gráfica da atividade da proteína C em cada grupo

Atividade da Proteína S (%)

**Fig. 14** - Representação gráfica da atividade da proteína S em cada grupo

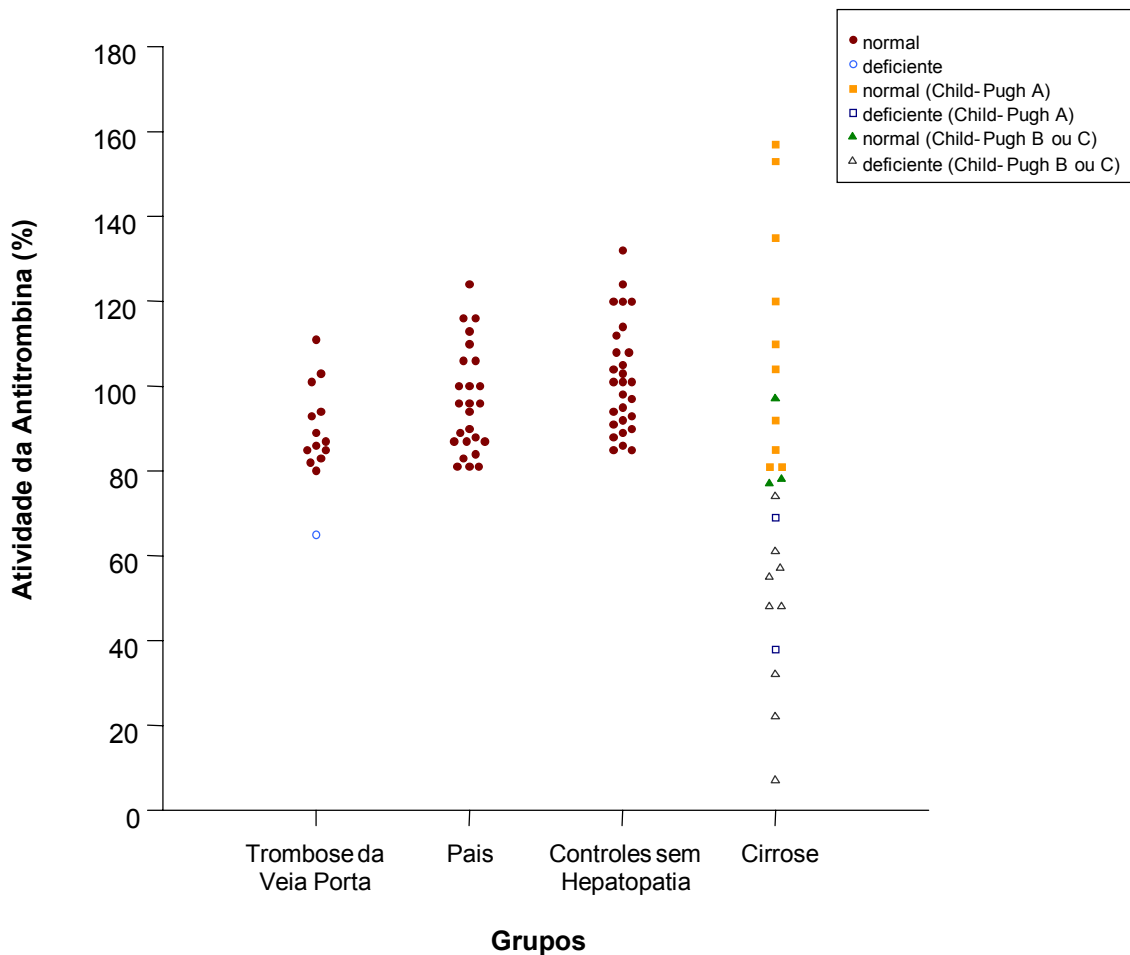


Fig. 15 - Representação gráfica da atividade da antitrombina em cada grupo

O resultado da análise estatística comparando a deficiência das proteínas inibidoras da coagulação entre os grupos de crianças e adolescentes estudados pode ser vista na tabela 23. Os valores específicos de p estão indicados no Anexo 8.

**Tabela 23** - Comparação da deficiência das proteínas C, S e antitrombina entre os pacientes com trombose da veia porta e os grupos controles

Grupos e/ou subgrupos comparados	Proteína C	Proteína S	Antitrombina
TVP / controles sem hepatopatia	p < 0,05	NS	NS
TVP / cirrose	NS	NS	NS
TVP / controles com cirrose Child-Pugh A	NS	NS	NS
TVP / controles com cirrose Child-Pugh B ou C	p < 0,05	NS	p < 0,01
Cirrose / controles sem hepatopatia	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,01
Subgrupo Child-Pugh A / controles sem hepatopatia	NS	NS	NS
Subgrupo Child-Pugh B ou C / controles sem hepatopatia	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,01
Subgrupo Child-Pugh A / Subgrupo Child-Pugh B ou C	p < 0,05	NS	NS

Os testes estatísticos utilizados foram  $\chi^2$  e Fischer exato, corrigidos pelo procedimento de Hommel. Foi considerado significativo p < 0,05; NS: não significativo.

Conforme se pode ver na tabela 22 e nas figuras 13, 14 e 15, a deficiência das proteínas inibidoras da coagulação foi observada somente nos grupos com trombose da veia porta e nos controles com cirrose. As mutações identificadas foram G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase. A primeira foi reconhecida em 1 paciente com trombose da veia porta e em 1 dos controles sem hepatopatia (p = 0,999). A segunda, na forma homozigota, em 3/14 (21,4%) dos pacientes com trombose da veia porta e em 5/28 (17,9%) dos controles sem hepatopatia (p = 0,356).

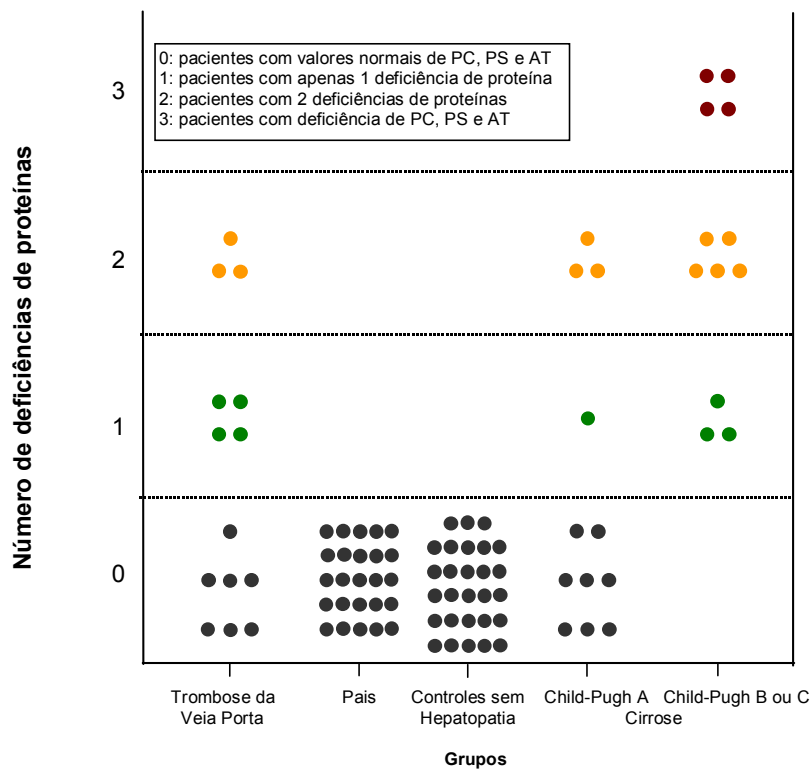


Em relação aos pacientes com trombose da veia porta, a deficiência mais freqüente e a única que apresentou diferença estatística em relação aos controles sem hepatopatia foi a da proteína C ( $p = 0,04$ ). Na comparação entre o grupo com trombose da veia porta e o com cirrose, assim como no subgrupo com cirrose Child-Pugh A, não foi verificada diferença estatística significativa. Entretanto, essa diferença foi observada na comparação da deficiência de proteína C ( $p = 0,045$ ) e anti-trombina ( $p = 0,005$ ) com o subgrupo Child-Pugh B ou C.

No grupo com cirrose, houve deficiência significativa de proteína C ( $p = 0,01$ ), proteína S ( $p = 0,018$ ) e antitrombina ( $p = 0,001$ ) em relação ao grupo controle sem hepatopatia. Porém, com a divisão de acordo com a intensidade da doença em subgrupos Child-Pugh A e Child-Pugh B ou C, só foi constatada deficiência significativa de proteína C ( $p = 0,001$ ), proteína S ( $p = 0,01$ ) e antitrombina ( $p = 0,001$ ) no subgrupo Child-Pugh B em relação aos controles sem hepatopatia.

A representação gráfica da distribuição dos pacientes em relação à freqüência da deficiência, isolada ou associada, das proteínas inibidoras da coagulação está expressa na figura 16.

Conforme pode ser visualizado na figura 16, no grupo com trombose da veia porta e no subgrupo cirrose Child-Pugh A, ocorreu um predomínio de pacientes sem nenhuma deficiência das proteínas e, em menor número, com deficiência de 1 ou, no máximo, 2 proteínas. De forma oposta, no subgrupo Child-Pugh B ou C, todos os pacientes apresentaram deficiência de uma ou mais proteínas, com predomínio da deficiência de 2 ou 3 proteínas.



**Fig. 16** - Distribuição dos pacientes em relação à freqüência da deficiência, isolada ou associada, das proteínas inibidoras da coagulação

---

## **6 - DISCUSSÃO**

---

---

## 6 - DISCUSSÃO

---

### 6.1 - Considerações Gerais

A preocupação em investigar os distúrbios pró-trombóticos considerados como fatores de risco para trombose venosa nas crianças e adolescentes com trombose da veia porta, fez com que, em um estudo inicial realizado no HCPA, já em 1992, a frequência da deficiência dos inibidores da coagulação fosse avaliada (SILVEIRA *et al.*, 1992). Neste trabalho foi identificada deficiência das proteínas C, S e/ou antitrombina em 50% de 8 crianças investigadas, mas não havia sido realizada a investigação familiar. O atual estudo ampliou o número de pacientes e incluiu a investigação familiar e dois grupos controles, normais e doentes, pareados por idade com os pacientes com trombose da veia porta.

A necessidade da realização de estudos familiares é fundamental para o diagnóstico da deficiência de uma proteína inibidora da coagulação visando determinar o caráter hereditário, sendo especialmente importante no caso da proteína C que, mesmo nos adultos, apresenta limites inferiores da normalidade muito próximos dos níveis da deficiência heterozigota (MILETICH, SHERMAN & BROZE, 1987).

A utilização de dois controles pareados por idade para cada doente com trombose da veia porta, deve-se à existência de particularidades do sistema hemostático das crianças em relação aos adultos e da inexistência de padronização dos valores de normalidade, de atividade ou antígeno, das proteínas inibidoras da coagu-

lação de acordo com a idade. Poucos estudos realizaram investigações mais extensivas em relação ao sistema hemostático nas crianças. ANDREW *et al.* (1992) analisaram vários componentes do sistema hemostático em crianças e observaram importantes diferenças nos valores das proteínas inibidoras da coagulação de acordo com a idade do paciente. Os valores das proteínas C e S e, conseqüentemente, os limites inferiores da normalidade, foram significativamente menores do que os considerados para os adultos. Tais limites são extremamente importantes já que o objetivo da dosagem dessas proteínas é a definição dos casos com deficiência.

## **6.2 - Características da Amostra Estudada**

### **6.2.1 - Características Clínicas**

A média de idade do diagnóstico da trombose da veia porta das crianças e adolescentes do nosso estudo foi de 3 anos e 8 meses. O paciente mais jovem foi diagnosticado aos 3 meses de idade, e o mais velho, aos 10 anos. Essa média foi semelhante a de dois estudos realizados em pacientes pediátricos por DUBUISSON (1994) e PUGLIESE (1998), em que a média de idade do diagnóstico foi de 4 anos e 1 mês e de 5 anos e 10 meses respectivamente.

Todos os pacientes avaliados eram caucasóides, o que é comum no nosso Estado devido ao elevado número de imigrantes europeus no Rio Grande do Sul. A especificação do grupo racial usualmente não é referida nas casuísticas de crianças com trombose da veia porta, mas existe relato de ocorrência em crianças negras (SEIXAS *et al.*, 1997).

Em relação ao gênero dos pacientes estudados, foi observada a mesma proporção entre os sexos. De acordo com algumas séries da literatura, parece haver uma predominância de trombose da veia porta nas crianças do sexo masculino (MITRA *et al.*, 1978; DUBUISSON, 1994; GÜRAKAN *et al.*, 1997; PUGLIESE, 1998), embora esse predomínio não seja constante (SEIXAS *et al.*, 1997).

Em estudos que avaliam o caráter de transmissão genética de uma doença, é fundamental a análise da presença de consangüinidade ou história familiar da doença em questão. Esses aspectos não foram constatados no nosso estudo, apesar de não ter sido possível caracterizar os episódios de acidente vascular cerebral ocorridos em alguns familiares.

Nenhum dos pacientes avaliados apresentou história de trombose em outro local fora do sistema porta, o que está de acordo com o estudo de PUGLIESE, (1998), em que nenhuma das 49 crianças e adolescentes com trombose da veia porta apresentaram outros episódios de tromboembolismo (PUGLIESE, 1998).

Quanto às manifestações clínicas iniciais, hemorragia digestiva alta foi a mais freqüente, seguida pelo achado de esplenomegalia em um exame físico de rotina. A freqüência das manifestações clínicas que ocasionaram o diagnóstico da trombose da veia porta em importantes estudos da literatura está exposta na tabela 24. Hemorragia digestiva alta foi a manifestação clínica inicial na maioria desses estudos, seguida de esplenomegalia. Eventualmente, o diagnóstico pode ser realizado devido investigação de dor abdominal, relatada por 1 paciente do nosso estudo e em alguns casos da literatura (ALVAREZ *et al.*, 1983; GÜRAKAN *et al.*, 1997).

**Tabela 24** - Motivo principal da investigação da trombose da veia porta em casuísticas pediátricas

Autor, ano e país	Nº de pacientes	Motivo da consulta		Outro
		HDA	Esplenomegalia	
MITRA <i>et al.</i> , 1978 Índia	70	57	13	–
ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983 França	108	50	56	2
DUBUISSON, 1994 França	20	5	15	
SEIXAS <i>et al.</i> , 1997 Brasil	20	13	7	–
GÜRAKAN <i>et al.</i> , 1997 Turquia	34	22	10	2
PUGLIESE, 1998 Brasil	49	32	16	1
Este estudo	14	9	5	–

HDA: hemorragia digestiva alta

Em 3 pacientes do nosso estudo, a hemorragia digestiva ocorreu durante um episódio de infecção de vias aéreas superiores associado ao uso de aspirina. As infecções de vias aéreas superiores, febre e/ou uso de AAS costumam ser fatores precipitantes freqüentes, mas os motivos não são bem definidos (HASSAL, 1994). Provavelmente, a associação de tosse durante as infecções respiratórias esteja relacionada a um aumento da pressão abdominal, e a da febre seja secundária à taquicardia, que causa um aumento da pressão porta, e como conseqüência, maior tendência ao sangramento. Além disso, a alteração da função plaquetária e a lesão da mucosa gastrointestinal decorrente do uso de AAS também aumentam a predisposição ao sangramento.

O diagnóstico da trombose da veia porta ocasionado pelo achado da esplenomegalia costuma ser mais freqüente em crianças, provavelmente porque, diferentemente do adulto, em que o baço não é palpável até atingir o dobro do seu volume, a esplenomegalia é facilmente detectável nas crianças (WATANABLE & ROSENTHAL, 1995). O paciente com esplenomegalia maciça pode apresentar rup-

tura esplênica após trauma abdominal (COCHRAN & BALDASSANO, 1998), risco que se torna mais importante durante a infância. Nenhuma criança deste estudo apresentou essa complicação apesar do grande aumento do baço (de até 15,2 cm) em um paciente (caso 4).

Ocasionalmente, a trombose da veia porta pode ser diagnosticada devido complicações relacionadas ao hiperesplenismo, como anemia, trombocitopenia, leucopenia, petéquias ou equimoses (SHNEIDER, 2001), mas no presente estudo nenhum paciente foi diagnosticado por esses motivos, apesar de um deles ter sido transfundido em uma cidade do interior devido à anemia severa.

Outros achados, como colaterais portossistêmicas superficiais dilatadas no abdômen, as quais costumam ser mais freqüentes na hipertensão porta intra-hepática (SHNEIDER, 2001), não foram observados. Da mesma forma, em nenhum dos pacientes foi identificada ascite, que pode ocorrer transitoriamente nos pacientes com trombose da veia porta durante o início da hipertensão porta (O'NEILL, 1996) ou após um episódio de sangramento digestivo (FONKALSRUD *et al.*, 1983). Hepatomegalia em paciente com trombose da veia porta não é comum (ALVAREZ, BERNARD & ALAGILLE, 1984), apesar de ter sido verificada em 1 dos nossos casos que apresentava síndrome de Turner (caso 5).

A maioria das crianças e adolescentes por nós avaliadas apresentou um padrão de crescimento normal. Entretanto, em 6/14 (42,9%), os percentis de peso e estatura eram menores do que 25% para a idade, sendo que uma era portadora de síndrome de Turner, que costuma estar associada à baixa estatura. SARIN *et al.* (1992) observaram a ocorrência de diminuição da velocidade de crescimento em algumas crianças com trombose da veia porta, principalmente naquelas com maior duração da hipertensão porta. De acordo com esses autores, a menor velocidade de



crescimento poderia estar relacionada à diminuição do suprimento sangüíneo hepático e desvio de hormônios hepatotróficos. MEHROTRA *et al.* (1997) demonstraram que, nessas crianças, também ocorre uma resistência à ação do hormônio de crescimento, podendo ser outro fator relacionado ao menor desenvolvimento. A presença de enteropatia perdedora de proteína, como complicação da hipertensão porta, também pode estar relacionada (MOWAT, 1994). Por outro lado, algumas crianças apresentam melhora do crescimento após a realização de derivações portossistêmicas cirúrgicas (KATO *et al.*, 2000).

Anomalias congênitas foram identificadas em 3 (21,4%) pacientes do nosso estudo, caracterizadas por cardiopatia (em 2 casos) e malformação do trato geniturinário (em 1 caso). Malformações no coração, grandes vasos, trato biliar e sistema renal foram descritas em 19% (FONKALSRUD *et al.*, 1983) a 40% (ODIÉVRE, PIGÉ & ALAGILLE, 1977) de crianças com trombose da veia porta. A associação de síndrome de Turner com trombose da veia porta, identificada em 2 pacientes, já havia sido descrita por outros autores (ODIÉVRE, PIGÉ & ALAGILLE, 1977; CHOULOT, MERCIER & DOUILLET, 1979; PUGLIESE, 1998). Na tabela 25, estão expostos os diversos tipos de anomalias congênitas associadas com trombose da veia porta.

Tabela 25 - Anomalias congênitas associadas à trombose da veia porta

Anomalias	Autor e ano
<b>Cardiovascular</b>	
Tetralogia de Fallot	GÜRAKAN <i>et al.</i> , 1997
Defeito do septo atrial	RAFFENSPERGER <i>et al.</i> , 1972
Defeito do septo ventricular	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Estenose pulmonar	MYERS & ROBINSON, 1973
	GOH & MYERS, 1994
Insuficiência mitral	RAFFENSPERGER <i>et al.</i> , 1972
Estenose aórtica	GÜRAKAN <i>et al.</i> , 1997
Coarctação da aorta	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Ductus arterioso patente	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Veia cava inferior anômala	RAFFENSPERGER <i>et al.</i> , 1972
Angioma cutâneo	PUGLIESE, 1998
	HSIA & GELLIS, 1955
Malformação no sistema venoso porta	RAFFENSPERGER <i>et al.</i> , 1972
	MARION, GEORGE, ESTANOVE, 1974
	MACPHERSON, 1984
	JOYCE & HOWARD, 1988
	ANDO <i>et al.</i> , 1996
<b>Digestivas</b>	
Linfangectasia	CHOULOT, MERCIER & DOUILLET, 1979
Angioma intestinal	SPENCE <i>et al.</i> , 1984
Estenose de piloro	MYERS & ROBINSON, 1973
Onfalocele	MYERS & ROBINSON, 1973
Má-rotação intestinal	RAFFENSPERGER <i>et al.</i> , 1972
	STRINGER <i>et al.</i> , 1994
	DUBUISSON <i>et al.</i> , 1994
Pólipo juvenil	RAMIREZ <i>et al.</i> , 1995
Volvo	SPENCE <i>et al.</i> , 1984
Atresia de esôfago	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Atresia de duodeno	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Ânus imperfurado	RAFFENSPERGER <i>et al.</i> , 1972
	STRINGER <i>et al.</i> , 1994
<b>Biliares</b>	
Dilatação de ductos biliares idiopática	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Cisto de colédoco	RAFFENSPERGER <i>et al.</i> , 1972
	PINKERTON, HOLCOMB & FOSTER, 1972
<b>Geniturinárias</b>	
Rim policístico	GOH & MYERS, 1994
Agensia renal esquerda	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Duplicação do sistema calicinal renal	SPENCE <i>et al.</i> , 1984
Rim esquerdo pélvico	PUGLIESE, 1998
Hidronefrose idiopática	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Válvula de uretra posterior	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Hipospádia severa	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Estenose ureteropélvica	GÜRAKAN <i>et al.</i> , 1997
Estenose da artéria renal	GOH & MYERS, 1994
Malformação da veia renal	RAFFENSPERGER <i>et al.</i> , 1972
<b>Músculoesquelética</b>	
Fenda laríngea	MYERS & ROBINSON, 1973
Fissura palatina	PUGLIESE, 1998
Espinha bífida	PUGLIESE, 1998
<b>Anomalias cromossômicas</b>	
Síndrome de Turner	ODIÉVRE, PIGÉ & ALAGILLE, 1977
	CHOULOT, MERCIER & DOUILLET, 1979
	PUGLIESE, 1998
	PINTO <i>et al.</i> , 1999
Síndrome de Silver Russel	CHOULOT, MERCIER & DOUILLET, 1979
Síndrome de Williams	GOH & MYERS, 1994
síndrome de Poland	ALVAREZ <i>et al.</i> , 1983
Intersexo com retardo mental	SPENCE <i>et al.</i> , 1984
<b>Outras</b>	
Linfedema congênito	DUBUISSON, <i>et al.</i> , 1994
Hiperplasia adrenal congênita	SPENCE <i>et al.</i> , 1984

A freqüente associação dessas malformações e um relato da ocorrência familiar (RAMIREZ *et al.*, 1995) reforçam a possibilidade de uma origem congênita para alguns casos de trombose da veia porta.

### 6.2.2 - Exames Diagnósticos e Complementares

A ocorrência das poucas repercussões clínico-laboratoriais nos pacientes com trombose da veia porta, responsável por 2/3 do suprimento sangüíneo do fígado ocorre, provavelmente, devido à existência de alguns mecanismos compensatórios, que consistem do rápido desenvolvimento das veias colaterais e de uma vasodilatação imediata do leito arterial hepático em resposta à diminuição do fluxo sangüíneo porta (ROCHELEAU *et al.*, 1999). Esse segundo mecanismo foi demonstrado experimentalmente e após o clampeamento da veia porta durante uma cirurgia hepática (HENDERSON *et al.*, 1992).

As complicações relacionadas ao hiperesplenismo são comuns nas crianças com trombose da veia porta. Elas foram identificadas na maioria dos pacientes do nosso estudo (12/14), incluindo pancitopenia em 5 casos. Outras alterações hematológicas observadas foram prolongamento do TP com posterior normalização em 1 paciente e diminuição do fator V em 3. Essas alterações hematológicas também foram encontradas em outros estudos. PUGLIESE (1998) constatou a ocorrência das mesmas alterações em crianças com trombose da veia porta que apresentaram correlação inversa com o tamanho do baço. Alterações semelhantes também foram observadas por outros autores (ALVAREZ *et al.*, 1983; ROBSON *et al.*, 1993).

Alterações discretas de função hepática podem ser vistas em pacientes com trombose da veia porta na ausência de cirrose (FONKALSRUD, 1983; BROWN, KAPLAN & DONOWITZ, 1985). No nosso estudo, dois pacientes apresentaram tais

alterações. O único com persistência de elevação das transaminases era portador da síndrome de Turner e havia realizado biópsia hepática que foi normal. Alterações hepáticas nessa síndrome já foram identificadas em alguns estudos, que demonstram um aumento das enzimas hepáticas em até 20% dos casos (SALERNO *et al.*, 1999). Outras alterações encontradas nos pacientes do nosso estudo foram aumento da bilirrubina total, às custas da bilirrubina indireta e aumento discreto da GGT.

O outro exame hematológico avaliado foi a tipagem sangüínea, pertencendo a maioria dos pacientes ao grupo sangüíneo A+ (12/13). Esse predomínio do grupo sangüíneo A está de acordo com uma pesquisa que analisou diversos estudos com pacientes com tromboembolismo, mas a relação fisiopatológica dessa associação não é clara (ROBINSON & ROISENBERG, 1980).

Em relação aos métodos diagnósticos da trombose da veia porta, usualmente a ultra-sonografia com Doppler, efetuada em todos os pacientes deste estudo, é o método inicial de escolha, especialmente em crianças, por não ser invasivo e dispensar anestesia geral. A maioria das crianças apresentou transformação cavernomatosa da veia porta (13/14), que é diagnóstica de trombose da veia porta (Van GANSBENKE *et al.*, 1985; PARVEY, RAVAL & SANDLER, 1994). Os outros achados ultra-sonográficos foram todos compatíveis com hipertensão porta. Em 2 pacientes foi observada redução do tamanho do fígado (casos 1 e 12).

Hepatomegalia discreta, confirmada pela ultra-sonografia, foi vista em um paciente que era portador da síndrome de Turner. Alguns estudos relatam a ocorrência de trombose da veia porta em crianças sem doença hepática que apresentam essa alteração, embora a função hepática, nesses estudos, não esteja bem detalhada (ALVAREZ *et al.*, 1983; GÜRAKAN *et al.*, 1997).

Os pacientes do nosso estudo que tiveram indicação de tratamento cirúrgico também realizaram exames angiográficos com tempo venoso, mas de acordo com SHERLOCK & DOOLEY (1997), a obstrução da veia porta pode ser demonstrada pela ultra-sonografia abdominal com Doppler, com a mesma precisão do estudo angiográfico, desde que realizada em condições adequadas. Apesar da ausência de estudos locais que analisam esta comparação, os resultados obtidos pelos exames ultra-sonográficos do nosso estudo foram bastante fidedignos em relação aos estudos angiográficos realizados. O local predominante da trombose, definido pelos estudos angiográficos realizados, foi a veia porta isolada na maioria dos nossos pacientes (62,5%).

STRINGER *et al.*, 1994, identificaram os principais fatores etiológicos de acordo com o local da obstrução no sistema porta. Esses autores dividiram os pacientes em 4 grupos de acordo com as alterações angiográficas. As alterações identificadas em cada grupo foram: oclusão da bifurcação da veia porta e radículas intra-hepáticas (1º grupo), oclusão da veia porta principal, com ou sem envolvimento intra-hepático (2º grupo), oclusão da veia porta e mesentérica superior (3º grupo) e oclusão das veias porta, mesentérica e esplênica (4º grupo). No primeiro grupo não foi identificado nenhum fator etiológico, no segundo, os fatores etiológicos foram reconhecidos em somente 25% dos casos e no terceiro, 20% dos pacientes apresentavam história prévia de doença severa. No quarto grupo, em que a trombose abrangeu um número maior de veias, foi constatado a presença de estados de hipercoagulabilidade em 33% dos pacientes. No nosso estudo, não foi realizada a associação do local de trombose com o fator etiológico, pois a maioria dos pacientes apresentou trombose da veia porta isolada.

Nos exames endoscópicos, além da visualização das varizes esofágicas, 6/13 pacientes mostraram associação de varizes gástricas. Essas costumam ocorrer em mais de 50% das crianças com trombose da veia porta, diferentemente daquelas com hipertensão porta sinusoidal, em que a frequência é menor (FONKALSRUD, 1990). As varizes gástricas, comparadas com as esofágicas, tem uma menor tendência ao sangramento, mas ocasionam perdas sangüíneas mais severas. Após o primeiro episódio de sangramento, é comum a recorrência, especialmente nas varizes de localização fúndicas (GROSZMANN & de FRANCHIS, 1999). No nosso estudo não foi definida a presença de gastropatia hipertensiva na avaliação endoscópica, mas essa alteração foi visualizada por DUBUISSON (1994) em metade dos casos (10 pacientes).

O outro exame complementar realizado pela metade dos nossos pacientes foi a biópsia hepática, sendo encontradas alterações discretas em 3 casos (casos 1, 8 e 10). Elas, consistiram de fibrose perissinusoidal de pequena intensidade na região das veias centrolobulares em 2 casos e fibrose perivenular mínima, em um paciente. Alterações histológicas mínimas podem ocorrer em pacientes com trombose da veia porta sem doença hepática (VALLA & CONDAT, 2000). No estudo de ALVAREZ, BERNARD & ALAGILLE (1984), foi observada fibrose perissinusoidal de intensidade variada e no de DUBUISSON (1994), em que foi realizado biópsia hepática em 6/20 crianças com trombose da veia porta, foi visto fibrose perissinusoidal na região próxima às veias centrolobulares em um caso e fibrose porta discreta não inflamatória em outro.

### 6.3 - Distúrbios Pró-trombóticos nos Pacientes com Trombose da Veia Porta

Nos últimos anos, a relação dos distúrbios pró-trombóticos com a gênese da trombose da veia porta tem sido mais extensivamente estudada, principalmente em adultos. DENNINGER *et al.* (2000) identificaram um ou mais distúrbios pró-trombóticos em 26/36 (72,2%) adultos com trombose da veia porta. Os distúrbios genéticos foram observados em 11/36 (30,5%) pacientes, os quais apresentaram uma associação freqüente com fatores de risco adquiridos, constituídos principalmente por doenças mieloproliferativas e pelo uso de anticoncepcionais orais.

Vários relatos de casos descrevem a associação de deficiência das proteínas inibidoras da coagulação em pacientes com trombose da veia porta, porém em muitos pacientes a investigação da causa da deficiência das proteínas, primária ou secundária, não foi realizada ou os estudos familiares não confirmaram uma origem hereditária (GREEN, GANGER & BLEI, 1987; SCHVED *et al.*, 1987; MAUNG *et al.*, 1988; OROZCO *et al.*, 1988; CHAMBON, *et al.*, 1990; ROLDÁN *et al.*, 1991; CLAUDEL *et al.*, 1992; GOMEZ *et al.*, 1993; GODEAU *et al.*, 1993; MAJLUF-CRUZ *et al.*, 1996; KIM *et al.*, 1997; LUDWIG, HAUPTMANN & ROSOFF, 1999).

No nosso estudo, após a análise laboratorial, foram identificados distúrbios pró-trombóticos em 9 (64,3%) pacientes, que consistiram de deficiência da proteína C (casos 5, 9 e 13), deficiência das proteínas C e S (caso 8), deficiência das proteínas S e antitrombina (caso 12), deficiência da proteína C, S e mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase (caso 1), deficiência da proteína C e mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase (caso 3), mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase (caso 6) e mutação G20210A da protrombina (caso 4). A freqüência da deficiência das proteínas inibidoras da coagulação identificadas em

casuísticas de crianças e adolescentes com trombose da veia porta está exposta na tabela 26.

**Tabela 26** - Frequência de deficiência das proteínas inibidoras da coagulação em crianças e adolescentes com trombose da veia porta

Estudo	n	Média de Idade	Deficiência de proteína C	Deficiência de proteína S	Deficiência de antitrombina	Testes Laboratoriais
DUBUISSON, 1994	20	11a2m	9 (45%)	13 (55%)	10 (50%)	PC: funcional(cromogênico) PS: funcional (coagulométrico) e antigênico (ELISA) AT: funcional (cromogênico)
SEIXAS <i>et al</i> , 1997	20	10a2m	0	0	NR	PC: funcional (coagulométrico) PS: antigênico(imunoeletoforese)
PUGLIESE, 1998	49	11a8m	23 (46,9%)	32 (65,3%)	13 (26,5%)	PC: funcional (coagulométrico) PS: antigênico (ELISA) AT: funcional (cromogênico)
Este estudo	14	8a8m	6 (42,9%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)	PC: funcional (coagulométrico) PS: funcional (coagulométrico) AT: funcional (cromogênico)

NR: não realizado

A deficiência de proteína C nos pacientes do presente estudo foi identificada em 6/14 (42,9%) pacientes, sendo a única proteína inibidora da coagulação cuja deficiência foi estatisticamente diferente do grupo controle sem hepatopatia. Essa frequência foi semelhante às encontradas por DUBUISSON (1994) e PUGLIESE (1998). Resultados distintos foram constatados por SEIXAS *et al.* (1997) que não identificaram deficiência de proteína C em nenhuma das 20 crianças avaliadas. Em relação à deficiência das proteínas S e antitrombina, não houve diferença significativa dos pacientes por nós avaliados e os controles, em discordância



aos estudos de DUBUISSON (1994) e PUGLIESE (1998). A frequência de deficiência da proteína S, nesses estudos, variou de 0% (SEIXAS *et al.*, 1997) a 65,3% (PUGLIESE, 1998) e da antitrombina, de 26,5% (PUGLIESE, 1998) a 50% (DUBUISSON, 1994). Outro estudo que avaliou 30 adultos com trombose da veia porta também não observou nenhum caso com deficiência de antitrombina (AHUJA *et al.*, 1999).

A variação da frequência nos estudos realizados com pacientes de faixas etárias semelhantes provavelmente esteja relacionada a particularidades referente às técnicas utilizadas, a diferentes limites inferiores considerados e ao tempo de evolução da trombose que, no caso da veia porta não é possível definir com precisão. Essa variação nos resultados ressalta a importância de se obterem controles pareados por idade nos casos pediátricos com suspeita da deficiência das proteínas inibidoras da coagulação.

A deficiência das proteínas inibidoras da coagulação observada nos pacientes do atual estudo, não foi confirmada nos pais das crianças e adolescentes estudados, portanto, de acordo com os testes utilizados, não caracterizou uma deficiência hereditária. Alguns autores confirmaram uma transmissão hereditária da deficiência das proteínas inibidoras da coagulação em pacientes com trombose da veia porta através da realização de estudos familiares, constatando deficiência hereditária da proteína C (ECHINARD *et al.*, 1983; Le FRANÇOIS *et al.*, 1985; GREEN, GANGER & BLEI, 1987; VALLA *et al.*, 1988; HÖRING *et al.*, 1988; PRAT *et al.*, 1989; SANTOS *et al.*, 1990; GAMEIRO *et al.*, 1992), da proteína S (SAS *et al.*, 1985; INAGAKI *et al.*, 1993; ZIGROSSI *et al.*, 1996) e da antitrombina (GRUENBERG, SMALLRIDGE & ROSENBERG, 1975; JUILLET *et al.*, 1979).

Em estudo multicêntrico controlado realizado por JANSSEN *et al.* (2000), que envolvia 92 pacientes e 474 controles populacionais, a deficiência hereditária da

proteína C foi identificada em 6 (6,5%) adultos com trombose da veia porta, sendo considerada um importante fator de risco para trombose. Entretanto, o critério utilizado por esses autores como definição de deficiência hereditária foi diminuição isolada da proteína sem a alteração simultânea dos testes de coagulação, mas não foram realizados estudos familiares. Além disso, apesar do número significativo de casos, a casuística era bastante heterogênea, incluindo pacientes com cirrose, doença inflamatória intestinal, pancreatite e cirurgia abdominal.

Poucas casuísticas avaliaram a frequência dos distúrbios pró-trombóticos hereditários em pacientes pediátricos com trombose da veia porta. A frequência desses distúrbios, confirmados por estudos familiares, e dos fatores de risco adquiridos em casuísticas de crianças e adolescentes com trombose da veia porta pode ser vista na tabela 27.

**Tabela 27** - Frequência dos distúrbios pró-trombóticos hereditários e dos fatores de risco adquiridos em crianças e adolescentes com trombose da veia porta

Estudo	n	Deficiência hereditária das proteínas inibidoras da coagulação			Mutações pesquisadas			Fatores de risco	
		PC	PS	AT	G1691A do fator V	G202210A da PTHR	C677T da MTHFR	Adquiridos	Não identificados
DUBUISSON, 1994	20	0	2 (10%)	0	NR	NR	NR	5 (25%)	13 (65%)
SEIXAS <i>et al</i> , 1997	20	0	0	NR	0	NR	NR	8 (40%)	12 (60%)
UTTENREUTHER-FISCHER <i>et al.</i> , 1997*	23	1 (4,3%)	0	0	2 (8,7%)	NR	NR	17 (73,9%)	3 (13%)
PUGLIESE, 1998	49	0	0	0	0	NR	NR	32 (65,3%)	17 (34,7%)
HELLER <i>et al.</i> , 2000*	24	1 (4,2%)	0	1 (4,2%)	4 (16,7%)	0	1 (4,2%)	10 (41,7%)	7 (29,2%)
Este estudo	14	0	0	0	0	1	3 (21,4%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)

\*: pacientes selecionados de casuísticas com crianças que apresentaram trombose venosa em vários locais;

NR: não realizado; PTHR: protrombina; MTHFR: metileno-tetraidrofolato redutase.

DUBUISSON (1994) realizou estudos familiares em 20 crianças com trombose da veia porta, mas verificou uma possível deficiência hereditária da proteína S em apenas 2 casos (10%). Somente no estudo de HELLER *et al.* (2000) esses distúrbios foram mais freqüentes, sendo observados em 29% dos pacientes. Portanto, percebe-se que os distúrbios pró-trombóticos hereditários nas raras casuísticas com pacientes pediátricos, são confirmados apenas em uma pequena proporção dos casos.

Através da avaliação clínica dos pacientes do nosso estudo, foram observados 5 (35,7%) casos com fatores de risco adquiridos para trombose da veia porta (casos 2, 3, 6, 7 e 12) que, diferentemente do estudo realizado em adultos (DENNINGER *et al.*, 2000), foram cateterismo umbilical e infecção. Não foi observada diferença estatística em relação à deficiência das proteínas inibidoras da coagulação entre esses pacientes que apresentavam possíveis fatores de risco adquiridos para trombose da veia porta e naqueles sem fator de risco adquirido identificado.

Nas outras casuísticas citadas acima, observa-se também uma freqüência dos fatores de risco adquiridos ainda mais elevada, constituindo a principal associação identificada nos estudos de UTTENREUTHER-FISCHER *et al.* (1997) e de PUGLIESE (1998). A freqüência de cateterismo umbilical registrada por UTTENREUTHER-FISCHER *et al.* (1997) e PUGLIESE (1998) foi, respectivamente, de 17/23 (73,9%) e 20/49 (40,8%).

O aumento do risco da trombose da veia porta associada ao cateterismo umbilical parece estar relacionado à colocação do cateter em local inadequado (SCHWARTZ *et al.*, 1997), ao seu uso prolongado e/ou uso de soluções hipertônicas (SCOTT, 1965; LARROCHE, 1970). De acordo com ROY, SILVERMAN & ALAGILLE (1995), a associação da trombose da veia porta ao cateterismo umbilical poderia ser

relacionada a eventos neonatais específicos sobrepostos ao processo fisiológico de fechamento da veia umbilical e ducto venoso. O fechamento incompleto do canal venoso, que liga a veia porta ao ducto venoso, resultaria em uma redução temporária do fluxo sanguíneo e estase dentro do sistema porta. A estase aumentaria a suscetibilidade a substâncias nocivas, como bactérias ou endotoxinas que poderiam iniciar um processo local de endoflebite, fleboesclerose e, como conseqüência, o processo obliterativo. A associação da trombose da veia porta à onfalite também poderia ocorrer conseqüente à ascensão da infecção através da veia umbilical ainda não completamente obliterada, causando comprometimento do seu endotélio e trombose. Através da realização de estudos anatômicos de necrópsias de crianças submetidas a cateterismo umbilical, foram evidenciadas lesões locais, que incluíam edema da parede da veia porta, infiltrado polimorfonuclear e até necrose asséptica do endotélio da parede da veia, indicando a ocorrência de lesões no vaso ocasionada pelo procedimento (SCOTT, 1965).

Entretanto, esta associação não foi confirmada em estudos prospectivos que acompanharam crianças submetidas à cateterização no período neonatal com realização de ultra-sonografias com Doppler seriadas. YADAV, DUTTA & SARIN (1993) acompanharam 22 recém-nascidos durante o período de 24 meses e 25 crianças de 1 a 5 anos previamente cateterizadas e observaram apenas 1 caso de trombose não oclusiva da veia porta com resolução espontânea. SCHWARTZ *et al.* (1997) avaliaram 173 crianças durante o período de 18 meses e também não encontraram nenhum caso com evolução para trombose da veia porta. Um período maior de acompanhamento de 40 crianças até a idade escolar foi realizado por GUIMARÃES *et al.* (1998), não sendo identificado nenhum caso de trombose da veia porta. Provavelmente, o resultado desses estudos prospectivos esteja relacionado à baixa

incidência dessa complicação entre as crianças cateterizadas, necessitando de um número ainda maior de casos e, idealmente, com um acompanhamento até a idade pré-escolar, pois no estudo de PUGLIESE (1998), em que um importante número de pacientes havia sido submetido à cateterização umbilical, o diagnóstico da trombose foi realizado em crianças maiores.

Nos poucos relatos de casos com pacientes pediátricos com trombose da veia porta e deficiência hereditária de proteína C (ARAV-BOGER, REIF & BUJANOVER, 1995) e proteína S (GARNIER *et al.*, 1989; DRAI, TAILLANN & SCHNEIDER, 1992), também foram observados, no momento do diagnóstico da trombose, outros fatores de risco adquiridos, que foram infecção por citomegalovírus (ARAV-BOGER, REIF & BUJANOVER, 1995) e septicemia secundária a um abscesso hepático por *bacteroides fragilis* (GARNIER *et al.*, 1989), sugerindo que em alguns casos, a trombose da veia porta é de origem multifatorial.

Na ausência de uma causa hereditária da deficiência da proteína C nos pacientes do nosso estudo e da maioria dos estudos citados na tabela 27, esse déficit deve, portanto, resultar de uma causa adquirida, que usualmente decorre de um consumo excessivo, de perdas ou de menor síntese das proteínas (MANCO-JOHNSON, 1997).

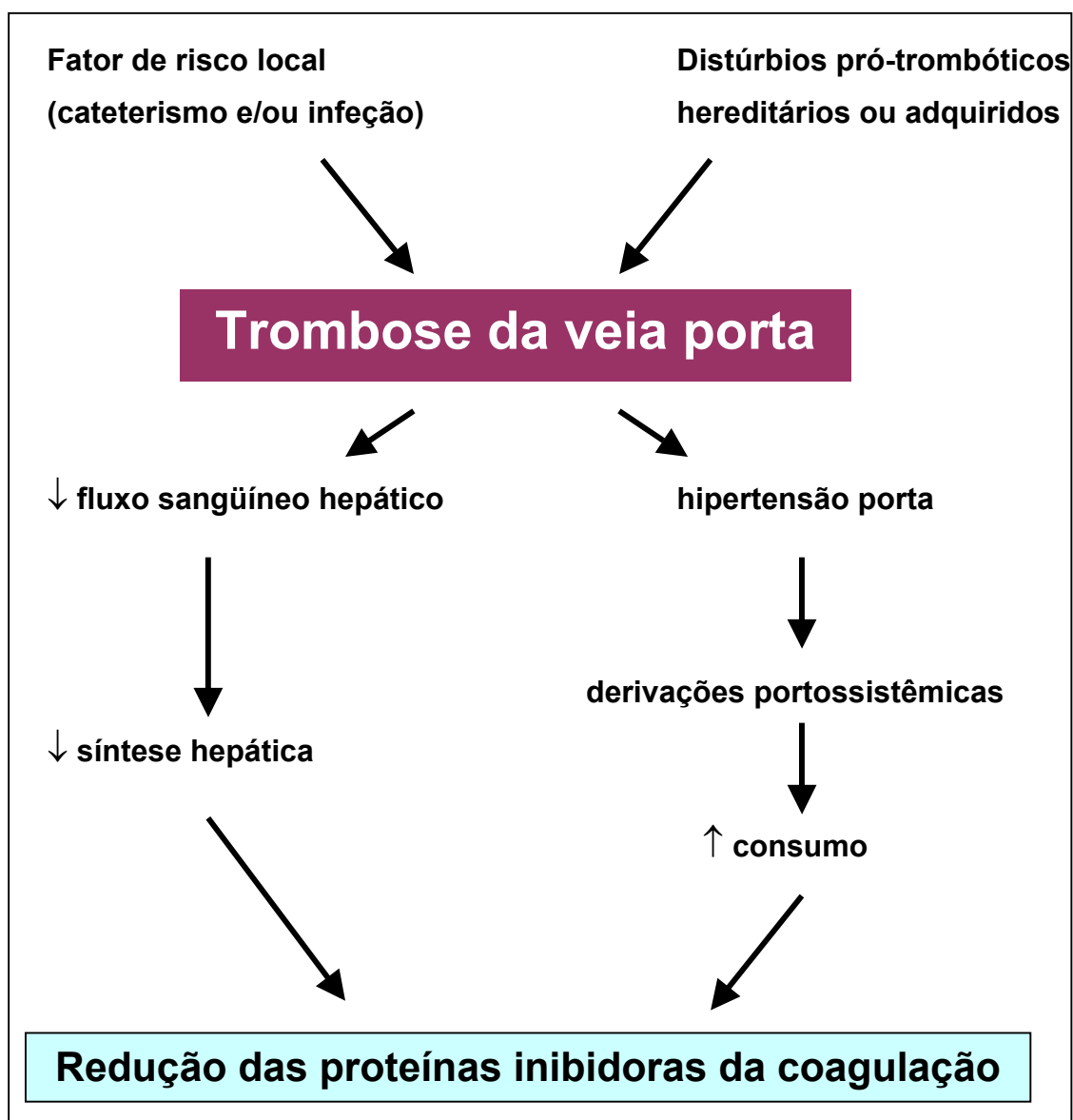
Um mecanismo de maior consumo é sugerido por alguns autores que avaliaram parâmetros laboratoriais da hemostasia nos pacientes com hipertensão porta. ROBSON *et al.* (1993) observaram diminuição de fatores da coagulação em pacientes com trombose da veia porta sem doença hepática e em pacientes com cirrose, sugerindo que as alterações relacionadas à coagulação e fibrinólise, nesses pacientes, sejam secundárias à formação de derivações portossistêmicas espontâneas e presença de um estado de CIVD leve e compensada. FISCHER *et al.* (2000)

identificaram alterações do TP e TTPA em adultos com trombose da veia porta, sendo correlacionadas à diminuição dos níveis das proteínas inibidoras da coagulação. Esses autores sugerem que o mecanismo de redução simultânea de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes seja relacionado à ativação da coagulação ocasionada por uma produção excessiva de trombina, que ligada a trombomodulina causa ativação da proteína C ao nível do endotélio lesado com conseqüente diminuição de seus níveis (MARLAR, ENDRES-BROOKS & MILLER, 1985). Outros autores não encontraram evidências de CIVD, mas também observaram redução dos fatores da coagulação (ALVAREZ *et al.*, 1983; TRAN, YEO & HEATHCOTE, 1997). Em estudo realizado com 108 crianças com trombose da veia porta sem hepatopatia, foi constatada redução dos fatores II, V, VII e X da coagulação e prolongamento do TP em um número significativo desses pacientes (ALVAREZ *et al.*, 1983). PUGLIESE (1998) também estudou parâmetros laboratoriais da hemostasia em crianças e adolescentes com trombose da veia porta e observou importantes alterações da coagulação. Dentre os estudos da coagulação avaliados por esse autor, foi evidenciada redução significativa do TP, fator V, plasminogênio e PAI-1.

A ativação da coagulação também pode estar relacionada a uma maior estase no leito venoso da circulação colateral e nos sinusóides esplênicos dilatados, ocasionando aprisionamento de plaquetas e alteração endotelial (VERSTRAETE, VERMYLEN & COLLEN, 1974) e, ainda, a uma menor depuração das endotoxinas ocasionada pela presença das derivações portossistêmicas, semelhante ao que ocorre nos cirróticos (VIOLI *et al.*, 1995). Essa hipótese de redução das proteínas inibidoras da coagulação secundária a maior consumo da proteína C é reforçada pelo fato de haver diminuição na concentração dessas proteínas após realização de derivação portossistêmica cirúrgica em pacientes com trombose da veia porta

(DUBUISSON, 1994; FISCHER *et al.*, 2000). Outra possível causa de redução das proteínas da coagulação seria a congestão intestinal secundária à hipertensão porta (CHOULOT, MERCIER & DOUILLET, 1979; MOWAT, 1994).

Uma menor síntese das proteínas inibidoras da coagulação também é sugerida pelo fato de a diminuição parcial do fluxo sangüíneo hepático, secundário à trombose da veia porta, ocasionar algum grau de atrofia hepática (FISCHER *et al.*, 2000). Atrofia do parênquima hepático e apoptose já foram demonstradas em pesquisas clínicas e experimentais realizadas em pacientes com trombose da veia porta. ISHIKAWA *et al.* (2000) constataram a presença de apoptose no lobo hepático após a embolização terapêutica. Esses achados foram confirmados em uma pesquisa experimental, com realização de ligadura parcial da veia porta em ratos, sendo notado que a atrofia e a apoptose hepática foram proporcionais ao grau de obstrução porta no lobo hepático correspondente (BILODEAU *et al.*, 1999). A atrofia hepática, quando existente, poderia explicar uma reduzida capacidade de regeneração hepática, provavelmente devido à falta dos fatores hepatotróficos, como oxigênio, nutrientes ou hormônio de crescimento (SHERLOCK & DOOLEY, 1997; SHIMAMATSU & WANLESS, 1997), resultando em uma menor síntese das proteínas inibidoras da coagulação (FISCHER *et al.*, 2000), conforme exposto na figura 17. Alterações semelhantes podem ocorrer nos pacientes com hipertensão porta secundária à esquistossomose hepatoesplênica que apresentam diminuição da proteína C com albumina normal (BORGES, MAOUKIAN & TOLEDO, 1987).



**Fig. 17** - Mecanismo proposto para a redução da atividade das proteínas inibidoras da coagulação em crianças e adolescentes com trombose da veia porta (FISCHER *et al.*, 2000, modificado).

No nosso estudo, a diminuição do fator V, vista em 3 pacientes (casos 8, 10 e 12), a redução do tamanho do fígado observada nos 2 pacientes com trombose em todo o sistema venoso porta (casos 1 e 12), e a presença da deficiência simultânea de duas proteínas inibidoras da coagulação nesses mesmos pacientes, poderiam estar relacionadas a esse mecanismo. Redução do parênquima hepático já



foi observada através de estudos de imagem em pacientes submetidos à embolização terapêutica da veia porta (HARADA *et al.*, 1997) e em adultos (FISCHER *et al.*, 2000) e crianças e adolescentes com trombose da veia porta (PUGLIESE, 1998). Uma deterioração progressiva da função hepática durante o acompanhamento de pacientes com trombose da veia porta no período de 1 a 13 anos, particularmente naqueles com mais de 50 anos de idade já havia sido observada por THOMPSON, WILLIAMS & SHERLOCK (1964).

Outros distúrbios pró-trombóticos, pesquisados por técnica de biologia molecular, têm sido identificados mais recentemente nos pacientes com trombose da veia porta. A associação do fator V Leiden foi descrita em pacientes com trombose da veia porta com fígado normal (LEVOIR *et al.*, 1995; FOULC *et al.*, 1996; LYNCH, ROSATTO & KOCHMAN, 1997; GÛRGEY *et al.* 1997; PINÃR *et al.*, 1998) e naqueles com cirrose (CRÉTEL *et al.*, 1999; AMITRANO *et al.*, 2000; TANYEL *et al.*, 2000).

MAHMOUD *et al.* (1997) avaliaram a freqüência do fator V Leiden em 32 adultos com trombose da veia porta, identificando essa mutação na forma heterozigota em apenas 1 paciente (3,1%). Apesar da freqüente associação do fator V Leiden à trombose venosa na infância (ASCHKA *et al.*, 1996; HAGSTROM *et al.*, 1998; SCHOBESS *et al.*, 1999), assim como no nosso estudo, essa mutação também não foi identificada em algumas casuísticas pediátrica (SEIXAS *et al.*, 1997; PUGLIESE, 1998). Entretanto, a freqüência observada em outros estudos pediátricos variou de 8,7% (UTTENREUTHER-FISCHER *et al.*, 1997) a 16,7% (HELLER *et al.*, 2000), freqüência superior a da população normal. Essa mutação foi observada em 7/92 (7,6%) adultos estudados por JANSSEN *et al.* (2000). O risco relativo de trombose da veia porta nos pacientes portadores do fator V Leiden em relação a

controles populacionais foi calculado em 2,7 vezes (95% IC:1,1-6), sendo considerado um importante fator de risco para trombose nesse estudo.

A mutação G20210A no gene da protrombina foi vista em 1 (7,1%) criança com trombose da veia porta do nosso estudo e em 1 controle sem hepatopatia (3,6%). A frequência dessa mutação está de acordo com os dados da literatura para pacientes com trombose venosa e indivíduos normais (POORT *et al.*, 1996). Apesar de não mostrar diferença estatística em relação ao grupo controle, o paciente portador da mutação G20210A da protrombina (caso 4) não apresentava nenhum outro fator de risco genético ou adquirido identificado. Poucos trabalhos avaliaram a presença dessa mutação em pacientes com trombose da veia porta. CHAMOUARD *et al.* (1999) identificaram a mutação G20210A no gene da protrombina em 4 de 10 (40%) adultos com trombose da veia porta. Uma menor frequência foi registrada por DENNINGER *et al.* (2000), constatando essa mutação em 5/36 (13,9%) pacientes. No estudo de JANSSEN *et al.* (2000), foram identificados 3 (3,3%) pacientes com a mutação G20210A no gene da protrombina. O risco relativo de trombose da veia porta nesses pacientes em relação a controles populacionais foi de 1,4 (95% IC: 0,4-5,2). Nesse estudo, assim como no nosso, a frequência encontrada dessa mutação nos pacientes com trombose da veia porta também foi semelhante à do grupo controle (2,3%).

A outra mutação pesquisada no nosso estudo foi a C677T da metileno-tetraidrofolato redutase, cuja variável termolábil na forma homozigota está associada à trombose venosa em alguns estudos (ARRUDA *et al.*, 1997; LEGNANI *et al.*, 1997; MARGAGLIONE *et al.*, 1998; SALOMON *et al.*, 1999; GEMMATI *et al.*, 1999). A frequência identificada dessa mutação nos pacientes com trombose da veia porta (21,4%) foi similar à encontrada nos controles sem hepatopatia (17,8%). No trabalho

de DENNINGER *et al.* (2000), a mutação C677T da metileno-tetraidrofolato redutase foi identificada em 4/36 (11,1%) pacientes, frequência semelhante à existente na população europeia sadia (FROSST *et al.*, 1995). Em uma pesquisa realizada em 24 crianças com trombose da veia porta havia apenas 1/24 (4,2%) portador dessa mutação (HELLER *et al.*, 2000).

Resumindo, com a investigação dos distúrbios pró-trombóticos nas crianças e adolescentes com trombose da veia porta, verificamos que a deficiência da proteína C foi freqüente, porém a origem não foi hereditária de acordo com os estudos familiares empreendidos. Possivelmente, a causa da deficiência das proteínas inibidoras da coagulação nesses pacientes seja secundária a um maior consumo dessas proteínas decorrente da presença das derivações portossistêmicas, responsáveis por um estímulo de produção de trombina e conseqüente redução dos níveis da proteína C. Outra possibilidade é a ocorrência de uma menor síntese hepática secundária à redução do fluxo sanguíneo hepático ocasionado pela trombose. As mutações pró-trombóticas G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase foram identificadas em uma frequência semelhante à do grupo controle sem hepatopatia. Portanto, os distúrbios pró-trombóticos hereditários pesquisados não parecem desempenhar um papel importante na gênese da trombose da veia porta nesses pacientes.

#### **6.4 - Distúrbios Pró-trombóticos nos Pacientes com Cirrose**

O interesse de incluir um grupo controle com cirrose no nosso estudo foi devido à falta de trabalhos na literatura que avaliem a deficiência das proteínas inibidoras da coagulação em crianças e adolescentes com cirrose e também, para

obtermos um grupo controle com provável redução da atividade das proteínas inibidoras da coagulação.

O fígado apresenta um papel central na hemostasia, sendo responsável pela síntese da maioria dos elementos envolvidos na coagulação, como as proteínas dependentes de vitamina K (fatores II, VII, IX e X), proteínas inibidoras da coagulação e outros inibidores e, ainda, proteínas do sistema fibrinolítico (KEMKES-MATTHES, BLEYL & MATTHES, 1991; MAMMEN, 1994). A carboxilação dos fatores vitamina K-dependentes ocorre no retículo endoplasmático rugoso do hepatócito e é essencial para tornar a proteína funcionalmente ativa (STENFLO, 1976). O sistema reticuloendotelial do fígado também é responsável pela depuração dos fatores da coagulação ativados, proteínas do sistema fibrinolítico e produtos finais da degradação da fibrina (CASTELINO & SALEM, 1997). Os pacientes com cirrose exibem alterações complexas no sistema da coagulação que incluem, além da diminuição da síntese hepática de proteínas, produção de fatores de coagulação com função anormal, maior consumo desses fatores e depuração alterada de componentes do sistema de coagulação (RAPAPORT, ZIVELIN & DONNELLY, 1987; WALKER, 1990). As alterações podem resultar em uma excessiva ativação da coagulação ou CIVD, aumento da fibrinólise e/ou estado de hipercoagulabilidade (OLIVIER, GRUEL & BACQ, 1991).

No grupo controle com cirrose do nosso estudo, houve uma maior frequência de deficiência das proteínas inibidoras da coagulação em relação ao grupo controle sem hepatopatia. Resultados similares foram registrados por AMITRANO *et al.* (2000) que avaliaram adultos cirróticos e observaram baixos níveis das proteínas inibidoras da coagulação. As alterações mais frequentes no nosso estudo foram deficiência de proteína C, seguida pela de antitrombina. HARPER *et al.* (1988) também verificaram uma persistência de deficiência de proteína C, e menos pronunciada de

antitrombina, durante o pós-operatório imediato de transplante hepático pediátrico. De acordo com OLIVIER, GRUEL & BACQ (1991), a deficiência da proteína C e antitrombina na cirrose descompensada parece estar associada à produção de uma proteína alterada em razão de um distúrbio na carboxilação dessa proteína. A menor frequência da deficiência de proteína S, nos pacientes com cirrose, pode ser justificada de acordo com DUMONTIER *et al.* (1992), pela produção extra-hepática da proteína S pelo megacariócito e pelas células endoteliais (FAIR, MARLAR & LEVIN, 1986).

A deficiência das proteínas inibidoras da coagulação foi mais evidente nos casos com doença de maior intensidade, que foram os pacientes Child-Pugh B ou C do nosso estudo. Os níveis mais baixos das proteínas C e da antitrombina foram identificados no único paciente com cirrose que apresentou trombose da veia porta (caso 18). Achados superponíveis aos nossos foram observados no estudo de De CATTERINA *et al.* (1993), em que foi identificada uma correlação da deficiência das proteínas inibidoras da coagulação em adultos cirróticos conforme o grau de disfunção hepática avaliado pela classificação de Child-Pugh.

Outra alteração encontrada nos pacientes com cirrose Child-Pugh B ou C do nosso estudo foi a deficiência simultânea de 2 ou 3 proteínas na maior parte desses pacientes, conforme exposto na figura 17. Esse tipo de alteração não foi identificada no subgrupo com cirrose Child-Pugh A nem no grupo com trombose da veia porta.

De forma geral, as alterações vistas no subgrupo Child-Pugh A foram semelhantes às do grupo com trombose da veia porta. Um estudo recente realizado em crianças comparou a média da atividade das proteínas C, S e antitrombina entre pacientes com trombose da veia porta e crianças com cirrose (GULCAN, KUTLU & TUMAY, 2000). Esses autores não observaram diferença estatística entre a deficiên-

cia da proteína S e da antitrombina, assim como no nosso estudo, mas houve diferença entre a deficiência da proteína C. Nos pacientes por nós avaliados, a deficiência de proteína C foi estatisticamente diferente somente na comparação com os pacientes com doença de maior intensidade (Child-Pugh B ou C), porém, no estudo citado, esta classificação não foi realizada.

Alterações semelhantes às que ocorrem na cirrose relacionadas à coagulação e fibrinólise foram observadas em pacientes com trombose da veia porta (ROBSON *et al.*, 1993). De acordo com FISCHER *et al.* (2000), é possível que, de maneira similar à cirrose, na trombose da veia porta ocorram alterações que causem um certo desequilíbrio entre os mecanismos procoagulantes e anticoagulantes, talvez vinculado à formação das derivações portossistêmicas.

A diminuição das proteínas inibidoras da coagulação nos pacientes com cirrose deste estudo demonstrou a importância de verificar a atividade dessas proteínas para avaliar as alterações na síntese protéica de acordo com a progressão da doença. A maior frequência de diminuição da proteína C sugere ser ela um indicador sensível de disfunção da célula hepática, o que está de acordo com relatos anteriores (MANUCCI & VIGANO, 1982; RAPAPORT, ZIVELIN & DONNELLY, 1987; WALKER, 1990).

Em síntese, os pacientes com trombose da veia porta e aqueles com cirrose apresentam alterações complexas da coagulação sanguínea que envolvem proteínas coagulantes e inibidoras da coagulação. Essas alterações provavelmente estão relacionadas à presença de derivações portossistêmicas secundárias à hipertensão porta e a uma menor síntese hepática de acordo com a intensidade da doença na presença de cirrose e, possivelmente, naqueles com trombose da veia porta sem cirrose.

---

## **7 - CONCLUSÕES**

---

---

## 7 - CONCLUSÕES

---

Os dados do presente estudo permitem concluir que:

- a deficiência de proteína C foi freqüente nas crianças e adolescentes com trombose da veia porta, sendo a única proteína inibidora da coagulação cuja diminuição apresentou diferença estatística significativa em relação ao grupo controle sem hepatopatia;
- a deficiência dessa proteína, observada nos pacientes com trombose da veia porta, não foi de origem genética, de acordo com os testes utilizados;
- não houve diferença estatística significativa da deficiência das proteínas inibidoras da coagulação entre o grupo com trombose da veia porta e o grupo controle com cirrose;
- houve diferença estatística significativa na deficiência da proteína C e de antitrombina entre o grupo com trombose da veia porta e o subgrupo com cirrose Child-Pugh B ou C, que apresentou doença de maior intensidade e conseqüente síntese hepática mais comprometida.

Em relação às mutações pesquisadas:

- o fator V Leiden não foi identificado em nenhum paciente com trombose da veia porta ou controle sem hepatopatia;
- as mutações G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase foram identificadas em 1 e em 3 pacientes com trombose da veia



porta, respectivamente, mas a presença dessas mutações não mostrou diferença estatística significativa em relação ao grupo controle sem hepatopatia.

Por fim, os resultados deste estudo parecem sugerir que a deficiência das proteínas inibidoras da coagulação ocorre como consequência da hipertensão porta e não como causa, provavelmente relacionada à ativação da coagulação sanguínea. Os distúrbios pró-trombóticos hereditários não desempenharam um papel importante em relação à trombose na veia porta nas crianças e adolescentes estudadas.

---

## **8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

## 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

AIACH, M.; BORGEL, D.; GAUSSEM, P.; EMMERICH, J. Protein C and protein S deficiencies. **Semin. Hematol.**, v.34, n.3, p.205-217, 1997.

AHUJA, V.; MARWAHA, N.; CHAWLA, Y.; DILAWARI, J. B. Coagulation abnormalities in idiopathic portal venous thrombosis. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.14, p.1210-1211, 1999.

ALAGILLE, D.; CARLIER, J.C.; CHIVA, M.; ZIADÉ, R.; ZIADÉ, M.; MOY, F. Long-term neuropsychological outcome in children undergoing portal-systemic shunts for portal vein obstruction without liver disease. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.5, n.6, p.861-866, 1986.

ALHENC-GELAS, M.; ARNAUD, E.; NICAUD, V.; AUBRY, M.L.; FIESSINGER, J.N.; AIACH, M.; EMMERICH, J. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. **Thromb. Haemost.**, v. 81, p.506-510, 1999.

ALLAART, C.F.; SWIBERTUS, R.P.; ROSENDAAL, F.R.; REITSMA, P.H.; BERTINA, R.M.; BRIËT, E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. **Lancet**, v.341, p.134-138, 1993.

ALVAREZ, F.; BERNARD, O.; BRUNELLE, F.; HADCHOUEL, P.; ODIÉVRE, M.; ALAGILLE, D. Portal obstruction in children. I. Clinical investigation and hemorrhage risk. **J. Pediatr.**, v.103, p.696-702, 1983.

ALVAREZ, F.; BERNARD, O.; ALAGILLE, D. Les obstructions portes de l'enfant. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v. 8, p.330-335, 1984.

AMITRANO, L.; BRANCACCIO, V.; GUARDASCIONE, M.A.; MARGALGIONE, M.; IANNACCONE, L.; D'ANDREA; MARMO, L.; AMES, P.R.J.; BALZANO, A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. **Hepatology**, v.31, p.345-348, 2000.

ANDO, H.; KANEKO, K.; ITO, F.; TAKAHIKO, S.; WATANABLE, Y.; ITO, T. Anatomy and etiology of extrahepatic portal vein obstruction in children leading to bleeding esophageal varices. **J. Am. Coll. Surg.**, v.183, n.6, p.543-547, 1996.

ANDREW, M.; VEGH, P.; JOHNSONTON, M.; BROWKER, J.; OFOSU, F.; MITCHELL, L. Maturation of the hemostatic system during childhood. **Blood**, v.80, n.8, p.1998-2005, 1992.

ANDREW, M.; DAVID, M.; ADAMS, M.; ALI, K.; ANDERSON, R.; BARNARD, D.; BERNSTEIN, M.; BRISSON, L.; CAIRNEY, B.; DeSAI, D.; GRANT, R.; ISRAELS, S.; JARDINE, L.; LUKE, B.; MASSICOTTE, P.; SILVA, M. Venous thromboembolic complication (VTE) in children: First analyses of the canadian registry of VTE. **Blood**, v.83, n.5, p.1251-1257, 1994.

ANDREW, M. Development hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. **Semin. Thromb. Haemost.**, v.21, n.4, p.341-356, 1995.

ARAV-BOGER, R.; REIF, S.; BUJANOVER, Y. Portal vein thrombosis caused by protein C and protein S deficiency associated with cytomegalovirus infection. **J. Pediatr.**, v.126, n.4, p.586-588, 1995.

ARRUDA, V.R.; ANNICHINO-BIZZACCHI, J.; COSTA, F.; REITSMA, P.H. Factor V Leiden (FVQ 506) is common in a brazilian population. **Am. J. Hematol.**, v.49, p. 242-243, 1995.

ARRUDA, V.R., von ZUBEN, P.M.; SOARES, M.C.P.; MENEZES, R.; ANNICHIO-BIZZACCHI, J.M.; COSTA, F.D. Very low incidence of Arg506→Gln mutation in the factor V gene among the amazonian indians and the brazilian black population. **Thromb. Haemost.**, v.75, p.860-861, 1996.

ARRUDA, V.R.; VON ZUBEN, P.M.; CHIAPARINI, L.C.; ANNICHINO-BIZACCHI, J.M.; COSTA, F.F. The mutation Ala677→Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. **Thromb. Haemost.**, v.77, n.5, p.812-21, 1997.

ARRUDA, V.R.; SIQUEIRA, L.H.; GONÇALVES, M.S.; von ZUBEN, P.M.; SOARES, M.C.P.; MENEZES, R.; ANNICHINO-BIZZACHI, J.M.; COSTA, F.F. Prevalence of the mutation C677→T in the methylene tetrahydrofolate reductase gene among distinct ethnic groups in Brazil. **Am. J. Med. Genet.**, v.78, p.332-335, 1998.

ASCHKA, I.; AUMANN, V.; BERGMANN, F.; BUDDE, U.; EBERL, W.; ECKHOF-DONOVAN, S.; KREY, S.; NÖWAK-GOTTL, U.; SCHOBESS, R.; SUTTOR, A.H.; WENDISCH, J.; SCHNEPPENHEIM, R. Prevalence of factor V Leiden in children thrombo-embolism. **Eur. J. Pediatr.**, v.155, p.1009-1014, 1996.

AULETTA, M.J.; HEADINGTON, J.T. A cutaneous manifestation of severe protein C deficiency. **Arch. Dermatol.**, v.124, p.1387-1391, 1988.

BALFOUR, G.W.; STEWART, T.G. Case of enlarged spleen complicated with ascites, both depending upon varicose dilation and thrombosis of the portal vein. **Edinburgh Med. J.**, v.14, p.598-598, 1869.

BALIGA, V.; THWAITES, R.; TILLYER, M.I. MINFORD, A.; PARAPIA, L.; ALLGROVE, J. Homozygous Protein C deficiency. Management with protein C concentrate. **Eur. J. Pediatr.**, v.154, p.545-538, 1995.

BARBÉ, T.; LOSAY, J.; GRIMON, G.; DeVICTOR, D.; SARDET, A.; GAUTHIER, F.; HOUSSIN, D.; BERNARD, O. Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. **J. Pediatr.**, v.126, p.571-579, 1995.

BAUER, K.A.; ROSENBERG, R.D. Role of antithrombin III as a regulator of in vivo coagulation. **Semin. Hematol.**, v.28, p.10-18, 1991.

BELLI, L.; SANSALONE, C.V.; ROMANI F.; RONDINARA, G. Portal thrombosis in cirrhotics. A retrospective analysis. **Ann. Surg.**, v. 203, n.3, p.286-291, 1986.

BELLOLI, G.; CAMPOBASSO, P.; MUSI, L. Sugiura procedure in the surgical treatment of bleeding esophageal varices in children: long-term results. **J. Pediatr. Surg.**, v.27, n.11, p.1422-1426, 1992.

BERESFORD, C.H.; OWEN, M.C. Antithrombin III. **Int. J. Biochem.**, v. 22, n.2, p. 121-129, 1990.

BERNARD, O.; ALVAREZ, F.; BRUNELLE, F.; HADCHOUËL, P.; ALAGILLE, D. Portal hypertension in children. **Clin. Gastroenterol.**, v.14, n. 33-51, 1985.

BERTINA, R.M.; KOELEMAN, B.P.C.; KOSTER, T.; ROSENDAAL, F.R.; DIRVEN, R.J.; RONDE, H.; VAN DER VELDEN; REITSMA, P.H. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to protein C. **Nature**, v.359, n.5, p. 64-67, 1994.

BERTINA, R.M.; REITSMA, P.H.; ROSENDAAL, F.R.; VANDENBROUCKE, J.P. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. **Thromb. Haemost.**, v.74, n.1, p.449-453, 1995.

BERTINA, R.M. Hypercoagulable states. **Semin. Haematol.**, v.34, n.33, p.167-169, 1997a.

BERTINA, R.M. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. **Clin. Chem.**, v. 43, n.9, p.1678-1683, 1997b.

BICK, R.I. Hypercoaguability and thrombosis. **Med. Clin. North Am.**, v.78, n.3: 635-665, 1994.

BILODEAU, M.; AUBRY, M.C.; HOULE; R.; BURNES, P.N.; ÉTHIER, C. Evaluation of hepatocyte injury following partial ligation of the left portal vein. **J. Hepatol.**, v.30, p.29-37, 1999.

BOERGER, L.M.; MORRIS, P.C.; THURNAU, G.R.; ESMON, C.T.; COMP, P.C. Oral contraceptives and gender affect protein S status. **Blood**, v.69, n.2, p.692-694, 1987.

BOERS, G.H.J. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. **Thromb. Haemost.**, v.78, n.1, p.520-522, 1997.

BONDUEL, M.; HEPNER, M.; SCIUCCATI, G.; TORRES, A.F.; PIERONI, G.; FRONTROTH, J.P. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.22, n.1, p.66-72, 2000.

BORGEL, D.; GANDRILLE, S.; AIACH, M. Protein S deficiency. **Thromb. Haemost.**, v.78, n.1, p.351-356, 1997.

BORGES, D.R.; MAOUKIAN, N.; TOLEDO, C.F. Protein C deficiency in the compensated form of hepatosplenic schistosomiasis. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.20, p.557-560, 1987.

BOROS, P.; MILLER, C.M. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. **Lancet**, v.345, n.4, p.293-295, 1995.

BOSCH, J.; MASTAI, R.; KRAVETZ, D.; NAVASA, M.; RODES, J. Hemodynamic evaluation of the patient with portal vein thrombosis. **Semin. Liver Dis.**, v.6, n.4, p. 309-317, 1986.

BOSCH, J.; NAVASA, M.; GARCÍA-PAGÁN, J.C.; DELACY, A.M., RODES, J. Portal hypertension. **Med. Clin. North Am.**, v.73, n.4, p.931-953, 1989.

BOSCH, J.; PIZCUETA, P.; FEU, F.; FERNANDEZ, M.; GARCÍA-PAGÁN, J.C. Pathophysiology of portal hypertension. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v.21, n.1, p.1-15, 1992.

BOULOS, P.; KOUROUKIS, C.; BLAKE, G. Superior sagittal sinus thrombosis occurring at high altitude associated with protein C deficiency. **Acta Haematol.**, v.102, p.104-106, 1999.

BOURLIÈRE, M.; LE TREUT, Y.P.; ARNOUX, D.; LE TREUT, Y.P.; ARNOUX, D.; CASTELLANI, P.; BORDIGONI, L.; MAILLOT, A.; ANTONI, A.; BOTTA, D.; POL, B.; GAUTHIER, A.P. Acute Budd-chiari syndrome with hepatic failure and obstruction of the inferior vena cava as presenting manifestations of hereditary protein C deficiency. **Gut**, v.31, p.949-952, 1990.

BOVILL, E.G.; BAUER, K.A.; DICKERMAN, J.D.; CALLAS, P; WEST, B. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. **Blood**, v.73, n.3, p.712-717, 1989.

BOYER-NEUMANN, C.; WOLF, M.; AMIRAL, J.; GUYADER, A-M.; MEYER, D.; LARRIEU, M-J. Familial type I protein S deficiency associated with severe venous thrombosis. **Thromb. Haemost.**, v.60, n.1, p.128, 1988.

BRANSON, H.E; MARBLE, R.; KATZ, J.; GRIFFIN, H.G. Inherited protein c deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. **Lancet**, v.2, p.1165-1168, 1983.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 de outubro de 1996, p.21082-21085.

BROWN, K.; LUDDINGTON, R.; WILLIAMSON, BAKER., P; BAGLIN, T. Risk of venous thromboembolism associated with a G to A transition at position 20210 in the 3` untranslated region of the prothrombin gene. **Br. J. Haematol.**, v.98, p.907-909, 1997.

BROWN, K.M; KAPLAN, M.M; DONOWITZ, M. Extrahepatic portal vein thrombosis: frequent recognition of associated disease. **J. Clin. Gastroenterol.**, v.7, n.2, p.153-159, 1985.

BRUNELLE, F.; ALAGILLE, D.; PARIENTE, D.; CHAUMONT, P. Étude échotomographique de l'hypertension portale chez l'enfant. **An. Radiol.**, v.24, n.2, p.121-130, 1980.

CALVA-RODRÍGUEZ, R. Pre-hepatic portal hypertension. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.31, n.2, p.S118, 2000.

CASTELINO, D.J.; SALEM, H.H. Natural anticoagulants and the liver. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v.12, p.77-83, 1997.

CATTANEO, M.; TSAI, M.Y.; BUCCIARELLI, P.; TAIOLI, E.; ZIGHETTI, M.L.; BIGNELL, M.; MANUCCI, P.M. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V:Q<sup>506</sup>). **Arteriol. Thromb. Vasc. Biol.**, v.17, n.9, p.1662-1666, 1997.

CHAMBON, J.; HERNIGOU A.; AIACH M.; BLOCH, F.; PETITE, J.P. Deux cas de thrombose portale avec déficit en protéine C. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v.14, p.784, 1990.

CHAMOULARD, P.; PENCREACH, E.; MALOISEL, F.; GRUNEBUM, L.; ARDIZZONE, J-F.; MEYER, A.; GAUB, M.P.; GOETZ, J.; BAUMANN, R.; URING-LAMBERT, B.; LEVY, S.; DUFOUR, P.; HAUPTMANN, G.; OUDET, P. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. **Gastroenterology**, v.116, p.144-148, 1999.

CHOULOT, J.J.; MERCIER, J-C.; DOUILLET, P. Cavernome porte et lymphangiectasies intestinales. **Arch. Fr. Pediatr.**, v.36, p.1049-1051, 1979.

CLAUDEL, N.R.; NEGRIER, C.; VINCENT, E.M.; DESBAUMES, J. Thrombose portale associé à un déficit en protéine S de type I. (Correspondence) **Presse Med.**, v.21, p.320, 1992.

CLOUSE, L.H.; COMP, P.C. The regulation of hemostasis: The protein C system. **N. Engl. J. Med.**, v.314, n.20, p.1298-1304, 1986.

COCHRAN, W.J.; BALDASSANO, R.N. Portal hypertension. In: ALTSCHULER, S.M, LIACOURAS, C.A. **Clinical Pediatric Gastroenterology**. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998. p.357-362.

COHEN, J.; EDELMAN, R.R.; CHOPRA, S. Portal vein thrombosis: a review. **Am J. Med.**, v.92, P.173-182, 1992.

COMP, P.C.; NIXON, R.R.; COOPER, M.R.; ESMON, C.T. Familial protein S deficiency with recurrent thrombosis. **J. Clin. Invest.**, v.74, p.2082-2088, 1984.

COMP, P.C.; DORAY, D.; PATTON, D.; ESMON, C.T. An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency. **Blood**, v.67, n.2, p. 504-508, 1986.

CONARD, J.; HORELLOU, M.H.; VAN DREDEN, P.; POTEVIN, F., ZITTOUN, R.; SAMAMA, M. Decrease in protein C in L-asparaginase-treated patients. **Br. J. Haematol.**, v.59, p.725-741, 1985.

CONARD, J.; HORELLOU, M.H.; VAN DREDEN, P.; SAMAMA, M.; REITSMA, P.H.; POORT, S.; BERTINA, R.M. Homozygous protein C deficiency with late onset and recurrent coumarin-induced skin necrosis. **Lancet**, v.339, n.21, p.743-744, 1992.

CRÉTEL, E.; CACOUB, P.; AMOURA, Z.; HAUSFATER, P.; ELALAMY, I.; RICHEMOND, J.; PIETTE, J.C. Résistance à la protéine C activée et thrombose portale: deux nouveaux cas et revue de la littérature. **Rev. Med. Int.**, v.20, p.602-606, 1999.

CUFFARI, C.; SEIDMAN, E.; DUBOIS, J.; BROCHU, P.; ALVAREZ, F. Acute intrahepatic portal vein thrombosis complicating cholangitis in biliary atresia. **Eur. J. Pediatr.**, v.156, p.186-189, 1997.

D'AGOSTINO, D.; DUCCA, P.; GLANCSPIGEL, R.; MARANTZ, P.; STEIMBERG, C. Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. Risk factors in biliary atresia. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.31, n.2, p.S765, 2000.

DACIE, J.V.; LEWIS, S.M. References range and normal values. In: \_\_\_\_\_. **Practical Hematology**. 7<sup>th</sup>. ed. New York: Churchill Livingstone, 1991. p.9-17.

DAHLBÄCK, B.; CARLSSON, M.; SVENSSON, P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.90, p.1004-1008, 1993.

DAHLBÄCK B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. **Blood**, v.85, n.3, p.607-614, 1995.

DAHLBÄCK, B. Resistance to activated protein C as a risk factor for thrombosis: molecular mechanisms, laboratory investigation, and clinical management. **Semin. Hematol.**, v.34, n.3, p.217-234, 1997.

DAS, M.; CARROLL, S.F. Antitrombin III deficiency: an etiology of Budd-Chiari syndrome. **Surgery**, v.97, n. 2, p.242-245, 1985.

DAVENPORT M.; HOWARD, E. Surgical disorders of the liver. In: KELLY, D.A. **Diseases of the liver and biliary system in children**. 1st ed. Birmingham: Blackwell Science, 1999. p.266-270.

DAYAN, L.; DONADIO, D.; DAVID, E.; HUGUET, M. Maladie thrombo-embolique familiale récidivante par déficit congénital en anti-thrombine III. Étude préliminaire de 3 observations. **Presse Med.**, v.36, n.7, p.3229-3231, 1978.



De CATERINA, M.; TARANTINO, G.; FARINA, C.; AVENA, A.; DI MARO, G.; ESPOSITO, P.; SCOPACASA, F. Haemostasis unbalance in Pugh-Scored liver cirrhosis: characteristic changes of plasma levels of protein C versus protein S. **Haemostasis**, v.23, p.229-235, 1993.

De GIACOMO, C.; TOMASI, G.; GATTI, C.; ROSA, G.; MAGGIORE, G. Ultrasonographic prediction of the presence and severity of esophageal varices in children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.9, n.4, p.431-435, 1989.

De LUCA, M.; DUGO, M.; ARDUINI, R.; LIESSI, G. Acute Venous thrombosis of splenomesenteric portal axis: an unusual localization of thromboembolism in the nephrotic syndrome. **Am. J. Nephrol.**, v.11, p.260-263, 1991.

De STEFANO, V.; CHIUSOLO, P.; PACIARONI, K.; CASORELLI, I.; DI MARIO, A.; ROSSI, E.; LEONE, G. Prevalence of the factor II G20210A mutation in symptomatic patients with inherited thrombophilia. **Thromb. Haemost.**, v.80, p.342-343, 1998a.

De STEFANO, V.; CHIUSOLO, P.; PACIARONI, K.; CASORELLI, I.; ROSSI, E.; MOLINARI, M.; SERVIDEI, S.; TONALI, P.A.; LEONE, G. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk for cerebrovascular ischemic disease in young patients. **Blood**, v.91, n.10, p.3562-3565, 1998b.

De STEFANO, V.; ZAPPACOSTA, B.; PERSICHILLI, S.; ROSSI, E.; CASORELLI, I.; PACIARONI, K.; CHIUSOLO, P.; LEONE A.M.; GIARDINA, B.; LEONE, G. Prevalence of mild hyperhomocysteinaemia and association with thrombophilic genotypes (factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease. **Br. J. Haematol.**, v.106, p.564-568, 1999.

DEMERS, C.; GINSBERG, J.S.; HIRSH, J.; HENDERSON, P. Thrombosis in antithrombin-III deficiency persons. Report of a large kindred and literature review. **Ann. Intern. Med.**, v.116, n. 754-761, 1992.

Den HEIJER, M., KOSTER, T., BLOM, H.J., BOS, G.M.J., BRIËT, E., REITSMA, P.H., VANDENBROUCKE, J.P., ROSENDAAL, F.R. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v.334, p.759-762, 1996.

DENNINGER, M-H.; HELLEY, D.; VALLA, D.; GUILLIN, M-C. Prospective evaluation of the prevalence of factor V Leiden mutation in portal or hepatic vein thrombosis. **Thromb. Haemost.**, v.78, n.4, p.1297-1298, 1997.

DENNINGER, M-H.; CHAÏT, Y.; CASADEVALL N.; HILLAIRES, S.; GUILLIN, M-C.; BEZEAUD, A.; ERLINGER, A.; BRIERE, J.; VALLA, D. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. **Hepatology**, v.31, p.587-591, 2000.

DHIMAN, R.K.; SARASWAT, V.A.; CHOUDHURI, G., SHARMA, B.C.; PANDEY, R.; NAIK, S.R. Endosonographic, endoscopic, and histologic alterations in the rectal venous system in patients with portal hypertension. **Gastroint. Endosc.**, v.49, n.2, p.218-227, 1999.

DILAWARI, J.B.; CHAWLA, Y.K. Spontaneous (natural) splenoportal shunts in extrahepatic portal venous obstruction: a series of 20 cases. **Gut**, v.28, p.1198-1200, 1987.

DRAI, E.; TAILLANN, B.; SCHNEIDER, S. Thrombose portale révélatrice d'un déficit en protéine S. **Rev. Med. Interne**, v.8, n.6, p. 471-472, 1992.

DREYFUS, M.; MAGNY, M.D.; BRIDEY, F.; SCHWARZ, H.P.; PLANCHÉ C.; DEHAN, M.; TCHERNIA, G. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. **N. Engl. J. Med.**, v.325, p.1565-1568, 1991.

DUBUISSON, C. **Etude de la protéine C et de la protéine S chez les enfants atteints d'obstruction porte**. Paris, 1994. (Tese de Doutorado em Medicina).

DUMONTIER, I.; ALHENC-GELAS, M.; CHATELLIER, G.; BRENET, P. Modifications des taux des inhibiteurs plasmatiques de la coagulation au cours de la cirrhose. Étude prospective chez 33 malades. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v.16, p.120-125, 1992.

ECHINARD, E.; GIMBERT, N.; VERGNES, C.; DUFAU, J.E.; DUPON, M. Thrombose portale révélatrice d'un déficit congénital et qualitatif en protéine C. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v.13, n.2, p.A142, 1983. Abstract.

EDELMAN, R.R.; ZHAO, B.; LIU; WENTZ, K.U.; MATTLE, H.P.; FINN, J.P.; McARDLE, C. M.R. angiography and dynamic flow evaluation of the portal venous system. **A.J.R.**, v.153, p.755-760, 1989.

EHRENFORTH, S.; JUNKER, R.; KOCH, H-G.; KREUZ, W.; MÜNCHOW, N.; SCHARRER, I.; NOWAK-GÖTTL, U. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. **Eur. J. Pediatr.**, v.158, p.S97-S104, 1999. Suppl 3.

EHRlich, F.; PIPATANAGUL, S.; SIEBER, W.K.; KIESEWETTER, W.B. Portal hypertension: Surgical management in infants and children. **J. Pediatr. Surg.**, v.9, n.3, p.283-299, 1974.

ENGESSER, L.; BROEKMANS, A.W.; BRIET, E.; BROMMER, E.J.P.; BERTINA, R.M. Hereditary protein S deficiency: Clinical manifestations. **Ann. Intern. Med.**, v.106, p.677-682, 1987.

ERKAN, T.; CULLU F.; KUTLU, T.; EMIR, H.; YESILDAG, E.; SARIMURAT, N.; SENYUZ, O.F.; TURNAY, G. The management in the prevention of portal hypertensive hemorrhage in pediatric patients on longterm follow-up. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.31, n.2, p.S118, 2000. Suppl.

ESMON, C.T. Protein S and protein C. Biochemistry, physiology, and clinical manifestations of deficiencies. **Trends Cardiovascul. Med.**, v.2, n.6, p.214-219, 1992.

ESMON, C.T.; GU, J-M.; XU, J.; QU, D., STEARNS-KUROSAWA, D.J.; KUROSAWA, S. Regulation of the protein C anticoagulant pathway. **Hematologica**, v.84, p.363-368, 1999.

ESTELLÉS, A.; GARCIA-PLAZA, I.; DASÍ, A.; AZNAR, J.; DUART, M.; SANZ, G.; PÉREZ-REQUEJO, J.L.; ESPANÁ, F.; JIMENEZ, C.; ABELEDO, G. Severe inherited "homozygous" protein C deficiency in a newborn infant. **Thromb. Haemost.**, v.52, n.1, p.53-56, 1984.

FAIR, D.S.; MARLAR, R.A. Biosynthesis and secretion of factor VII, protein C, protein S, and the protein C inhibitor from a human hepatoma cell line. **Blood**, v. 67, n.1, p.64-70, 1986.

FAIR, D.S.; MARLAR, R.A.; LEVIN, E. Human endothelial cells synthesize protein S. **Blood**, v.67, n.4, p.1168-1171, 1986.

FERMO I., D'ANGELO S.V., PARONI R., MAZZOLA G., CALORI G., D'ANGELO A.D. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. **Ann. Intern. Méd.**, v.123, p.747-753, 1995.

FERRARESI, P.; MARCHETTI, C.; LEGNANI, C.; CAVALLARI, E; CASTOLDI, E; MASCOLI, F; ARDISSINO, D.; PALARETI, G; BERNARDI, F. The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.17, n.11, p.2418, 1997.

FISCHER, N.C.; WILDE, J.T.; ROPER, J.; ELIAS, E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? **Gut**, v.46, p.534-539, 2000.

FONKALSRUD, E.W. Shunt operations for portal hypertension in children. (Editor's column). **J. Pediatr.**, v.103, n.5, p.742-744, 1983.

FONKALSRUD, E.W. Treatment of variceal hemorrhage in children. **Surg. Clin. North Am.**, v.70, n.2, p.475-487, 1990.

FOULC, P.; LE BIHAN, L.E.; GUILLERM, C.; BELLOUCH, D. Thrombose portale chez une malade ayant une maladie de Vazquez et le facteur V Leiden. **Press. Med.**, v.25, n.24, p.6-13, 1996.

FROSST, P., BLOM, H.J., MILOS, R., GOYETTE, P., SHEPPARD, C.A., MATTHEWS, R.G., BOERS, G.J.H., DEN HEIJER, M., KLUIJTMANS, L.A.J., VAN DEN HEUVEL, L.P.; ROZEN, R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. **Nat. Genet.**, v.10, p.111-113, 1995.

FURIE, B.; FURIE, B.C. Molecular and cellular biology of blood coagulation. **N. Engl. J. Med.**, v.326, n.12, p.800-806, 1992.

GADELHA, T.; PORTUGAL, R.; NUCCI, M.; SPECTOR, N.; GOUALT-HEIMANN, M. Resistance to activated protein C in thrombophilic patients in Rio de Janeiro (Brief Communication). **Acta Haematol.**, v.100, p.113, 1998.

GALLOWAY, J.R.; HENDERSON, J.M. Management of variceal bleeding in patients with extrahepatic portal vein thrombosis. **Am. J. Surg.**, v.160, p.122-127, 1990.

GAMEIRO, L.; PARIENTE, E-A.; DUPUIS, E.; GERVAIS, T.; VIALA, J.F.; TRINH, D.H. Thrombose portale et déficit héréditaire en protéine C. Présentation d'un cas et revue de la littérature. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v.16, p.177-181, 1992.

GANDRILLE, S.; GREENGARD, J.S.; ALHENC-GELAS, M.; JUHAN-VAGUE, I.; JUDE, B.; GRIFFIN, J.H.; AIACH, M. and the french network on the behalf of INSERM. Incidence of activated protein C resistance caused by the Arg 506 Gln mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C deficiency patients. **Blood**, v.86, n.1, p.219-224, 1995.

GARBRECHT, F.; GARDNER, S.; JOHNSON, V.; GRABOWSKI, E. Deep venous thrombosis in a child with nephrotic syndrome associated with a circulating anticoagulant and acquired protein S deficiency. **Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v.13, n.3, p.330-333, 1991.

GARCÍA-PAGÁN, J.C.; SANTOS, C.; BARBERÁ, J.A.; LUCA, A.; ROCA, J.A.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; BOSCH, J.; RODÉS, J. Physical exercise increase portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. **Gastroenterology**, v.111, p.1300-1306, 1996.

GARNIER, J.M.; DEVRED, A.P.; JUHAN-VAGUE, I.; UNAL, D. Septicémie, thrombose portale et déficit congénital en protéine C. **Arch. Fr. Pediatr.**, v.45, p. 119-122, 1989.

GEMMATI, D.; SERINO, M.L.; TRIVELLATO, C.; FIORINI, S.; SCAPOLI, G.L. C677T substitution in the methylenetetrahydrofolate reductase gene as a risk factor for venous thrombosis and arterial disease in selected patients. **Haematologica**, v.84, p.824-828, 1999.

GENTIL-KOCHER, S., BERNARD, O., BRUNELLE, F., HADCHOUEL, M., MAILLARD, J.N., VALAYER, J., HAY, J.M., ALAGILLE, D. Budd-Chiari syndrome in children: report of 22 cases. **J. Pediatr.**, v.113, p.30-38, 1988.

GODEAU, B.; LEROY-MATHERON, C.; GOUAULT-HEILMANN, M.; SCHAEFFER, A. A case of portal vein thrombosis associated with protein S deficiency. **J. Hepatol.**, v.1, p.258, 1993.

GOH, D.W.; MYERS, N.A. Portal hypertension in children - the changing spectrum. **J. Pediatr. Surg.**, v.29, n.5, p.688-691, 1994.

GOMEZ, B.; ALVARADO, M.; LARA, J.; NIEVES, M.; GARASSINI, M. Esclerosis de varices en hipertension portal por trombosis de la porta secundaria a deficiencia de proteina C. **G.E.N.**, v.47, p.111-114, 1993.

GRACE, N.G.; GROSZMANN, R.J.; GARCIA-TSAO, G.; BURROUGHS, A.K.; PAGLIARO, L.; MAKUCH, R.W.; BOSCH, J.; STIEGMANN, G.V.; HENDERSON, J.M.; DE FRANCHIS, R.; WAGNER J.L.; CONN, H.O.; RODES, J. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. **Hepatology**, v.28, n.3, p.868-880, 1998.

GREEN, D.; GANGER, D.R.; BLEI, A.T. Protein C deficiency in splanchnic venous thrombosis. **Am. J. Med.**, v.82, p.1171-1174, 1987.

GREENBERG, C.; ORTHNER, C. Blood coagulation and fibrinolysis. In: LEE G.R.; FOERSTER J.; LUKENS J. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 10<sup>th</sup>. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p.684-688.

GRIFFIN, J.M.; EVATT, B.; ZIMMERMAN, T.S.; KLEISS, A.J.; WIDEMAN, C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. **J. Clin. Invest.**, v.68, p.1370-1373, 1981.

GRIFFIN, J.H.; EVATT, B.; WIDEMAN, C.; FERNÁNDEZ, J.A. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. **Blood**, v.82, n.7, p.1989-1993, 1993.

GROSZMANN, R.J.; de FRANCHIS, R. Portal hypertension. In: SCHIFF, E.R.; SORREL, M.F.; MADDREY, W.C. **Schiff's Diseases of the Liver**. 8<sup>th</sup>. ed. Baltimore: Lippincott-Raven, 1999. p.387-415.

GRUENBERG, J.C.; SMALLRIDGE, R.C.; ROSENBERG, R.D. Inherited antithrombin-III deficiency causing mesenteric venous infarction: a new clinical entity. **Ann. Surg.**, v.181, n.6, p.791-794, 1975.

GUGLIELMONE, H.A., VIDES, M.A. A novel functional assay of protein C in human plasma and its comparison with amidolytic and anticoagulant assays. **Thromb. Haemost.**, v.67, n.1, p.46-49, 1992.

GUIMARÃES, H.; CASTELO, L.; CARDOSO, A.; d'OREY, C.; MATEUS, M., ALMEIDA, A., AMIL DIAS, J., RAMOS, I.; TEIXEIRA SANTOS, N. Does umbilical vein catheterization to exchange transfusion lead to portal vein thrombosis? **Eur. J. Pediatr.**, v.157, p.461-463, 1998.

GULCAN, M.E.; KUTLU, T.; TUMAY, G.T. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction and chronic liver disease. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.31, n.2., p.S118, 2000.

GÜRAKAN, F.; KOÇAK, N.; YÜCE, A.; ÖZEN, H. Extrahepatic portal venous obstruction in childhood: Etiology, clinical and laboratory findings and prognosis in 34 patients. **Acta Pediatr. Japon.**, v.39, p.595-600, 1997.

GÜRGEY, A.; MESCI, L.; RENDA, Y.; OLCAY, L.; KOCAK, N.; ERDEM, G. Factor V Q506 mutation in children with thrombosis. **Am. J. Hematol.**, v.53, p.37-39, 1996.

GÜRGEY, A.; BÜYÜKPAMAKCU, M.; BASKUT, C.; YALCIN, B.; GÖGÜS, S. Portal vein thrombosis in association with factor V Leiden mutation in a patient with hepatocellular carcinoma. **Med. Pediatr. Oncol.**, v.29, p.224-225, 1997.

HAGSTROM, J.N.; WALTER, J.; BLUEBOND-LANGNER R.; AMATNIEK, J.C.; MANNO, C.S.; HIGH, K.A. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. **J. Pediatr.**, v.133, p.777-781, 1998.

HARADA, H.; IMAMURA, I.; MIYAGAWA, S.; KAWASAKI, S. Fate of the human liver after hemihepatic portal vein embolization: cell kinetic and morphometric study. **Hepatology**, v.26, n.5, p.1162-1170, 1997.

HARPER, P.L.; LUDDINGTON, R.J.; CARRELL, R.W.; BARNES, N.; EDGAR, P.F.; SEAMAN, M.J.; CARRELL, M.J.; SALT, A.T.; BARNES, N.; ROLLES, K.; CALNE, R.Y. Protein C deficiency and portal vein thrombosis in liver transplantation in children. **Lancet**, v.8617, p.924-927, 1988.

HASSAL, E.; BENSON, L.; HART, M.; KRIEGER, D.E. Hepatic encephalopathy after portocaval shunt in a noncirrhotic child. **J. Pediatr.**, v.105, n.3, p.439-441, 1984.

HASSAL, E. Nonsurgical treatments for portal hypertension in children. **Gastrointest. Endosc. Clin. North Am.**, v.4, n.1, p.223-259, 1994.

HEATON, N.D.; DAVENPORT, M.; HOWARD, E.R. Incidence of haemorrhoids and ano-rectal varices in children with portal hypertension. **Br. J. Surg.**, v.80, p.616-618, 1993.

HELLER, C.; SCHOBESS, R.; KURNIK, K.; JUNKER, R.; GÜNTHER, G.; KREUZ, W.; NOWAK-GÖTTL, U. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors – a multicentre case-control study. **Br. J. Haematol.**, v.11, p.534-539, 2000.

HENDERSON, J.M.; GILMORE, G.T.; MACKAY, G.J.; GALLOWAY, J.R.; DODSON, T.F.; KUTNER, M.H. Hemodynamics during liver transplantation: the interaction between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flows. **Hepatology**, 1992, v.16, p.715-718.

HERNANDEZ-CANO, A.M.; GEIS, J.R.; RUMACK, C.H.; STELLIN, G.P., LILLY, J.R. Portal vein dynamics in biliary atresia. **J. Pediatr. Surg.**, v.22, n.6, p.519-521, 1987.

HIGH, K. Antithrombin III, protein C and protein S. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v.112, p.28-36, 1988.

HILL, I.D.; BOWIE, M.D. Endoscopic sclerotherapy for control of bleeding varices in children. **Am. J. Gastroenterol.**, v.86, n.4, p.472-476, 1991.

HIRSH, J.; PIOVELLA, F.; PINI, M. Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. **Am. J. Med.**, v.87, p.34S-38S, 1989. Suppl. 3B.

HOMMEL G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test. **Biometrics**, v.75, p.383-386, 1988.

HORELLOU, M.H.; CONARD, J.; BERTINA, R.M.; SAMAMA, M. Congenital protein C deficiency and thrombotic disease in nine french families. **Br. Med. J.**, v.289, p.285-287, 1984.

HORELLOU, M.H.; CONARD, J.; DREDEN, P.V.; SAMAMA, M. Déficit constitutionnel en protéin C chez 57 patients appartenant à 22 familles non apparentées. **Ann. Med. Interne**, v.137, n.6, p.465-470, 1986.

HÖRING, E.; MÜLLER-BEIBENHIRTZ, W.; DIPPER, S.; VON GAISBERG, U. Portale hypertension durch thrombosen der pfortader, milzvene und mesenterialvene bei angeborenem protein-C-mangel. **Dtsch. Med. Wochenschr.**, v.113, n.47, p.1847-1849, 1988.

HOWARD, E.R.; STRINGER, M.D.; MOWAT, A.P. Assessment of injection sclerotherapy in the management of 152 children with oesophageal varices. **Br. J. Surg.**, v.75, p.404-408, 1988.

HOWARD, E.R.; DAVENPORT, M. Congenital extrahepatic portocaval shunts – The Abernethy malformation. **J. Pediatr. Surg.**, v.32, n.3, p.494-497, 1997.

HOWARD, T.E.; MARUSA, M.; BOISZA, J.; YOUNG, A.; SEQUEIRA, J.; CHANNELL, C.; GUY, C.; BENSON, E.; DUNCAN, A. The prothrombin gene 3'-untranslated region is frequently associated with factor V Leiden in thrombophilic patients and shows ethnic-specific variation in allele frequency. **Blood**, v.91, n.3, p.1092-1093, 1998. (Letter).

HSIA, DY-Y.; GELLIS, S.S. Portal hypertension in infants and children. **Am. J. Dis. Child.**, v.90, p.290-298, 1955.

HYAMS, J.S.; CONARD, F.U.; HIGHT, D.W. Portal vein thrombosis following hepatic portoenterostomy. **J. Pediatr. Surg.**, v.2, p.701-704, 1983.

HYAMS, J.; TREEM, W.R. Portal hypertensive gastropathy in children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.17, p.13-18, 1993.

INAGAKI, H.; SAKAKIBARA, O.; MIYAIKE, H., EIMOTO, T.; YURA, J. Mesenteric venous thrombosis in familial free protein S deficiency. **Am. J. Gastroenterol.**, v.88, n.1, p.134-138, 1993.

INBAL, A.; KENET, G.; ZIVELIN, A.; YERMIYAHU, T.; BRONSTEIN, T.; SHEINFELD, T.; TAMARI, H.; GITEL, S.; ESHEL, G.; DUCHEMIN, J.; AIACH, M.; SELIGHSON, U. Purpura fulminans induced by disseminated intravascular coagulation following infection in 2 unrelated children with double heterozygosity for factor V Leiden and protein S deficiency. **Thromb. Haemost.**, v.77, p.1086-1089, 1997.

ISHIKAWA, M., YOGITA, S., IUCHI, M., YAGI, K., CHIKAISHI, H., FUKUDA, Y., MIYAKE, H., HARADA, M., TASHIRO, S. Experimental and clinical studies on liver regeneration following transcatheter portal embolization. **Hepatogastroenterology** v.,47, p.226-233, 2000.

JACQUES P.F., BOSTOM, A.G., WILLIAMS R.R., ELLISON R.C., ECKFELDT J.H., ROSENBERG, I.H., SELHUB J., ROZEN R. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. **Circulation**, v.73, p.7-9, 1996.

JANSSEN, H.L.A.; MEINARDI, J.; VLEGGAAR, F.P.; van UUM, S.H.M.; HAAGSMA, E.B.; van der MEER, F.J.M.; van HATTUM, J.; CHAMULEAU, R.A.F.M.; ADANG, R.P.; VANDENBROUCKE, J.P.; van HOEK, B.; ROSENDAAL, F.R. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. **Blood**, v.96, n.7.p.2364-2368, 2000.

JIANG, W.G.; HALLETT, M.B.; PUNTOS, M.C. Hepatocyte growth factor/scatter factor, liver regeneration and cancer metastasis. **Br. J. Surg.**, v.80, p.1368-1373, 1993.

JOHANSEN, K.; PAUN, M. Duplex ultrasonography of the portal vein. **Surg. Clin. North Am.**, v.70, n.1, p.180-191, 1990.

JOIST, J.H. Hypercoagulability: Introduction and perspective. **Semin. Thromb. Haemost.**, v.16, n.2, p.151-157, 1990.

JOYCE, A.D.; HOWARD, E.R. Rare congenital anomaly of the portal vein. **Br. J. Surg**, v.755, p.1038-1039, 1988.

JUILLET, Y.; VAYSSAIRAT, M.; FIESSINGER, J.N.; AIACH, M.; HOUSSET, E. Thrombose des veines porte et mésentérique supérieure au cours d'un déficit congénital et familial en antithrombine III. **Ann. Med. Interne**, v.2, p.5-57, 1979.

JUNKER, R.; KOCH, H-G.; AUBERGER, K.; MÜNCHOW, N.; EHRENFORTH, S.; NOWAK-GÖTTL, U. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.19, p.2568-2572, 1999.

KADER, H.A.; BALDASSANO, R.N.; HARTY, M.P., NICOTRA, J.J.; von ALLMEN, D.; FINN, L.; MARKOWITZ, J.; CARRIER, M.; PICCOLI, D.A. Ruptured retrocecal appendicitis in an adolescent presenting as portal-mesenteric thrombosis and pylephlebitis. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.27, p.584-588, 1998.

KALAFATIS, M.; MANN, K. Factor V Leiden and thrombophilia. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.17, p.620-627, 1997.

KAMIYA, T.; SUGIHARA, T.; OGATA, K.; SAITO, H.; SUZUKI, K.; NISHIOKA, J.; HASHIMOTO, S.; YAMAGATA, K. Inherited deficiency of protein S in a japanese family with recurrent venous thrombosis: a study of three generations. **Blood**, v.67, n.2, p.406-410, 1986.

KAPUR, R.K.; MILLS, L.A.; SPITZER, S.G.; HULTIN, M.B. A prothrombin gene mutation is significantly associated with thrombosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.17, p.2875-2879, 1997.

KATO, T.; ROMERO, R.; KOUTOUBY, R.; MITTAL, N.K.; THOMPSON, J.F.; SCHLEIEN, C.L.; TZAKIS, A.G. Portosystemic shunting in childre during the era of endoscopic therapy: improved postoperative growth parameters. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.30, p.419-425, 2000.



KAUFFMANN, R.H.; VELTKAMP, J.J.; TILBURG, N.H.V.; VAN ES L.A. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. **Am. J. Med.**, v.65, p.607-613, 1978.

KEMKES-MATTHES, B; BLEYL, H.; MATTHES, K.J. Coagulation activation in liver disease. **Thromb. Res.**, v.64, p.253-261, 1991.

KIM, D.; LEE, B.; NOH, S-I.; BAEK, Y-H.; JOH, J-W.; LEE, S-K.; KIM, Y-I. Conservative management of superior mesenteric and portal vein thrombosis associated with protein C and S deficiency. Case report. **Int. Angiol.**, v.16,n.4, p.235-238, 1997.

KITANO, S.; TERBLANCHE, J.; KAHN, D.; BORNMAN, P.C. Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. **Br. J. Surg.**, v.73, p. 525-531, 1986.

KODISH, E.; POTTER, C.; KIRSCHBAUM, N.E.; FOSTER, P.A. Activated protein C resistance in a neonate with venous thrombosis. **J. Pediatr.**, v.127, n.4, p.645-648, 1995.

KOELEMAN, B.P.C.; REITSMA, P.H.; ALLAART, C.F.; BERTINA, R.M. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. **Blood**, v.84, n.4, p.1031-1035, 1994.

KOELEMAN, B.P.C.; REITSMA, P.H.; BERTINA, R.M. Familial thrombophilia: a complex genetic disorder. **Semin. Hematol.**, v.34, n.3, p.256-264, 1997.

KOSCH, A.; JUNKER, R.; KURNIK, K.; SCHOBESS, R.; GÜNTHER, G.; KOCH, H-G., NOWAK-GÖTTL U. Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study. **Thromb. Res.**, v.99, p.531-537, 2000.

KOSTER, T.; ROSENDAAL, F.R.; DE RONDE, H.; BRIËT, E.; VANDENBROUCKE, J.P.; BERTINA, R.M. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. **Lancet**, v.342, p.1503-1506, 1993.

KOSTER, T.; ROSENDAAL, F.R.; BRIËT, E.; VAN DER MEER, F.J.M.; COLLY, L.P.; TRIENEKENS, P.H.; POORT, S.R.; REITSMA, P.H.; VANDENBROUCKE, J.P. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden thrombophilia study). **Blood**, v.85, n.10, p.2756-2761, 1995.

KOZAIWA, K.; TAJIRI, H.; YOSHIMURA, N.; OZAKI, Y.; MIKI, K.; SHIMIZU, K.; HARADA, T.; OKADA, S. Utility of duplex Doppler ultrasound in evaluating portal hypertension in children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.21, p.215-219, 1995.

KOZAREK, R.A.; BOTOMAN, V.A.; BREDFELDT, J.E.; ROACH, J.M.; PATTERSON, D.J.; BALL, T.J. Portal colopathy: prospective study of colonoscopy in patients with portal hypertension. **Gastroenterology**, v.101, p.1192-1197, 1991.

KYRLE, P.A.; MANHALTER, C.; BÉGUIN, S.; STÜPFLEN, A.; HIRSCHL, M.; WELTERMANN, A.; STAIN, M.; BRENNER, B.; SPEISET, W.; PABINGER, I.; LECHNER, K.; EICHINGER, S. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.18, p.1287-1291, 1998.

LAHIRI, D.K.; NURNBERGER J.R. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Res.**, v.19, n.19, p.5444, 1991.

LANE, D.A.; MANUCCI, P.M.; BAUER, K.A.; BERTINA, R.M.; BOCHKOV, N.P.; BOULYJENKOV, V.; CHANDY, M.; DAHLBÄCH, B.; GINTER, E.K.; MILETICH, J.P.; ROSENDAAL, F.R.; SELIGSOHN, U. Inherited thrombophilia: Part 1. **Thromb. Haemost.**, v.76, n.5, p.651-662, 1996.

LANE, P.A.; HATHAWAY, W.E. Vitamin K in infancy. **J. Pediatr.**, v.106, n.3, p.351-359, 1985.

LARROCHE, J.C. Umbilical catheterization: its complications. Anatomical study. **Biol. Neonate**, v.15, p.101-116, 1970.

LEFFERT, H.L.; KOCH, K.S.; MORAN, T.; RUBALCAVA, B. Hormonal control of rat liver regeneration. **Gastroenterology**, v.76, p.1470-1482, 1979.

LEFRANÇOIS, C.; DERLON, A.; SILLARD, B.; LEROY, G.; MARCHAND, P. Déficit constitutionnel en protéine C. Rôle dans la survenue d'un infarctus veineux mésentérique. (Correspondence). **Presse Med.**, v.14, p.548-549, 1985.

LEGER, L.; DENTAN, T.H.; LEMAIGRE, G.; BACOURTY, F. Cavernomes de la veine porte. Étude clinique à propos de 50 observations. **Presse Med.**, v.40, p.2673-2678, 1973.

LEGNANI, C.; PALARETI, G.; GRAUSO, F.; SASSI, S.; GROSSI, G.; PIAZZI, S.; BERNARDI, F.; MARCHETTI, G.; FERRARESI, P.; COCHERI, S. Hyperhomocysteinemia and a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation (Ala<sup>223</sup>Val MTHFR) in patients with inherited thrombophilic coagulations defects. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, v.17, n.11, p.2924-2929, 1997.

LERUT, J.; TZAKIS, A.; BRON, K.; GORDON, R.D.; IWATSUKI, S.; ESQUIVEL, C.O.; MAKOWKA, L.; TODO, S.; STAZL, T.E. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. **Ann. Surg.**, v.205, n.4, p.404-414, 1987.

LEVOIR, D.; AUBERTIN, J-M.; ALHENC-GELAS, M.; BLOCH, F.; BECHEUR, H.; PETITE, J-P. Une nouvelle cause héréditaire de thrombose portale: la résistance anormale à la protéine C activée par mutation arg506gli du gène du facteur V. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v.19, p.729-731, 1995.

LEVY, H.M.; NEWHOUSE, J.H. MR Imaging of portal vein thrombosis. **Am. J. Roentgenol.**, v.151, p.283-288, 1988.

LIBERTI, G.; BERTINA, R.M.; ROSENDAAL, F.R. Hormonal state rather than age influences cut-off values of protein S: reevaluation of the thrombotic risk associated with protein S deficiency. **Thromb. Haemost.**, v.82, p.1093-1096, 1999.

LILLICRAP, D. Molecular diagnosis of inherited bleeding disorders and thrombophilia. **Semin. Hematol.**, v.36, n.4, p.340-351, 1999.

LIU, Q.I., KABEER, M., CALLAHAN, M., ORAZI, A., PESCOVITZ, M.D., GROSFELD, J.L. Mesocaval shunt inhibits primary and metastatic hepatoma growth and enhances apoptosis. **J. Pediatr. Surg.**, v.33, n.7, p.1128-1133, 1998.

LÖBERMANN, H.; KOLDE, H-J.; DEUBEL, R.; PETER, R.; TOURTE, E.; BECKER, U. Determination of protein C in plasma. **Behring Inst. Mitt.**, v.79, p.112-120, 1986.

LUDWIG, D.J.; HAUPTMANN, E.; ROSOFF, L. Mesenteric and portal vein thrombosis in a young patient with urokinase via the superior mesenteric artery. **J. Vasc. Surg.**, v.30, n.3, p.551-554, 1999.

LYKAVIERIS, P.; GAUTHIER, F.; HADCHOUEL, P.; DUCHE, M.; BERNARD, O. Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction. **J. Pediatr.**, v.136, p.805-808, 2000.

LYNCH, J.P.; ROSATO, E.F.; KOCHMAN, M.L. Factor V Leiden mutation presenting as repeated massive GI hemorrhages secondary to venous thrombosis. **Am. J. Gastroenterol.**, v.92, n.12, p.2310-2311, 1997.

MACPHERSON, A.I.S. Portal hypertension in children: An experience of 33 cases. **Scott. Med. J.**, v.29, p.006-014, 1984.

MAEDA, N.; HORIE, Y.; KODA, M.; SUOU, T.; ANDACHI, H.; NAKAMURA, K.; KAWASAKI, H. Extrahepatic portal obstruction without hepatopetal pathway associated with congenital arterioportal fistula: a case report. **Hepato-gastroenterology**, v.44, p.1317-1320, 1997.

MAHASANDANA, C.; SUVATTE, V.; CHUANSUMRIT, A.; MARLAR, R.A.; MANCO-JOHNSON, M.J.; JACOBSON, L.J.; HATHAWAY, W.E. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. **J. Pediatr.**, v.117, n.5, p.750-753, 1990.

MAJLUF-CRUZ, A.; MONROY, R.H.; GARCIA, L.S.; LABARDINI-MÉNDEZ, J. The incidence of protein C deficiency in thrombosis-related portal hypertension. **Am. J. Gastroenterol.**; v.91, n.3, p.976-980, 1996.

MAHL, T.; GROSZMANN, R.J. Pathophysiology of portal hypertension and variceal bleeding. **Surg. Clin. North Am.**, v.70, n.2, p.251-265, 1990.

MAHMOUD, A.E.A.; ELIAS, E.; BEAUCHAMP, N.; WILDE, J.T. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. **Gut**, v.40, p.798-800, 1997.

MAKSOU, J.G.; GONÇALVES, M.E.P.; PORTA, G.; MIURA, I.; VELHOTE, M.C.P. The endoscopic and surgical management of portal hypertension in children: Analysis of 123 cases. **J. Pediatr. Surg.**, v.26, p.178-181, 1991.

MAMMEN, E.F.; THOMAS, W.R.; SEEGER, W. Activation of purified prothrombin to autoprothrombin I or Autoprothrombin II (Platelet cofactor II or autoprothrombin II-A). **Thromb. Diath. Haemorrh.**, v.5, p.218-249, 1960.

MAMMEN, E.F. Coagulation defects in liver disease. **Med. Clin. North Am.**, v.78, n.3, p.545-555, 1994.

MANCO-JOHNSON, M.; ABSHIRE, T.C.; JACOBSON, L.J.; MARLAR, R.A. Severe neonatal protein C deficiency: prevalence and thrombotic risk. **J. Pediatr.**, v.119, n.5, p.793-798, 1991.

MANCO-JOHNSON, M.; NUSS, R.; KEY, N.; MOERTEL, C.; JACOBSON, L.; MEECH, S.; WEINBERG, A.; LEFKOWITZ, J. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. **J. Pediatr.**, v.128, n.3, p.319-323, 1996.

MANCO-JOHNSON, M.J. Disorders of hemostasis in childhood: risk factors for venous thromboembolism. **Thromb. Haemost.**, v.78, n.1, p.710-714, 1997.

MANDELL H., BRENNER B., BERANT M., ROSENBERG N., LANIR N., JAKOBS C., FOWLER B., SELIGSOHN U. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden – Effect on thrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v.334, p.763-768, 1996.

MANUCCI, P.M.; VIGANO, S. Deficiency of protein C, an inhibitor of blood coagulation. **Lancet**, v.2, p.463-467, 1982.

MANUCCI, P.M.; BOYER, C.; TRIPODI, A.; VIGANO-D'ANGELO, S.; WOLF, M.; VALSOCCHI, C.; D'ANGELO, A.; MEYER, D.; LARRIEU, M.J. Multicenter comparison of five functional and two immunological assays for protein C. **Thromb. Haemost.**, v.57, n.1, p.44-48, 1987.

MARCINIAK, E.; WILSON, H.D.; MARLAR, R.A. Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. **Blood**, v.65, n.1, p.15-20, 1985.

MARCONDES, E., MACHADO, D.V.M.; SETIAN, N. Crescimento e desenvolvimento. In: MARCONDES, E. **Pediatria Básica**. 7. ed. São Paulo: Sarvier, 1985. p.53-67.

MARGAGLIONE, M.; BRANCACCIO, V.; GIULIANI, N.; D'ANDREA, G.; CAPPUCI, G.; IANNACCONE, L.; VECCHIONE, G.; GRANDONE, E.; DI MINNO, G. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G→A<sup>20210</sup> gene variant. **Ann. Intern. Med.**, v.129, p.89-93, 1998.

MARION, P.; GEORGE, M.; ESTANOVE, S. Malformations sténosantes et thromboses néo-natales de la veine porte. **Chirurgie**, v.100, p.647-654, 1974.

MARLAR, RA; ENDRES-BROOKS, J; MILLER, C. Serial studies of protein C and its plasma inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. **Blood**. v.66, n.1, p:59-63, 1985.

MARLAR, R.A.; MONTGOMERY, R.R.; BROEKMANS, A.W. Diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the working party on homozygous Protein C deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S, Internacional Committee on Thrombosis and Haemostasis. **J. Pediatr.**, v.14, p.528-534, 1989.

MARTINOLI, J.L.; STOCKER, K. Fast functional protein C assay using Protac a novel protein C activator. **Thromb. Res.**, v.43, p.253-264, 1986.

MATHIEU, D.; VAASILE, N.; GRENIER, P. Portal thrombosis: dynamic CT features and course. **Radiology**, v.154, p.737-741, 1985.

MATSUDA, M.; SUGO, T.; SAKATA, Y.; MURAYAMA, H.; MIMURO, J.; TANABE, S.; YOSHITAKE, S. A thrombotic state due to an abnormal protein C. **N. Engl. J. Med.**, v.319, p.1265-1268, 1988.

MAUNG, R.; KELLY, J.; SCHNEIDER M.P.; POON, M-C. Mesenteric venous thrombosis due to antithrombin III deficiency. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v.112, p.37-39, 1988.

MEHROTRA, R.N.; BHATIA, V.; DABADGHAO P.; YACHHA, S.K. Extrahepatic portal vein obstruction in children: anthropometry, growth hormone, and insulin-like growth factor I. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.25, p.520-523, 1997.

MILETICH, J.; SHERMAN, L.; BROZE, G. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. **N. Engl. J. Med.**, v.317, p.991-996, 1987.

MILETICH, J.P. Laboratory diagnosis of protein C deficiency. **Semin. Thromb. Haemost.**, v.16, n.2, p.169-176, 1990.

MILLER, V.; BERLAND, L.L. Pulsed Doppler Duplex sonography and CT of portal vein thrombosis. **Am. J. Roentgenol.**, v.145, p.73-76, 1985.

MITRA, S.K.; KUMAR, V.; DATTA, D.V.; RAO, P.N.; SANDHU, K.; SINGH, G.K.; SODHI, J.S.; PATHAK, I.C. Extrahepatic portal hypertension: a review of 70 cases. **J. Pediatr. Surg.**, v.13, n.1, p.51-54, 1978.

MORGAN, G.; SUPERINA, R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portassystemic vascular anomalies. **J. Pediatr. Surg.**, v.29, n.9, p.1239-1241, 1994.

MOWAT. A.P. Disorders of the portal and hepatic systems. In: \_\_\_\_\_. **Liver disorders in childhood**. London: Butterworth-Heinemann, 1994. p.368-373.

MÜLLER, F-M.; EHRENTAL, W.; HAFNER, G.; SCHRANZ, D. Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency: monitoring treatment with protein C. **Eur. J. Pediatr.**, v.155, p.20-25, 1996.

MYERS, N.A.; ROBINSON, M.J. Extrahepatic portal hypertension in children. **J. Pediatr. Surg.**, v.8, n.4, p.467-473, 1973.

NACHMAN, R.L.; SILVERSTEIN, R. Hypercoagulable states. **Ann. Intern. Med.**, v.119, p.819-827, 1993.

NAVEH, Y; BERANT, M. Assesment of liver size in normal infants and children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.3, p.346-348, 1984.

NOWAK-GÖTTL, U.; WERNES, C.; JUNKER, R.; KOCH, H.G.; SCHOBESS, R.; FLEISCHACK, G.; SCHWABE, D.; EHRENFORTH, S. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210 variant, and further prothrombotic risk factors. **Blood**, v.93, n.5, p.1595-1599, 1999.

NOWAK-GÖTTL, U.; JUNKER, R.; KREUZ, W.; VON ECKARDSTEIN, A. KOSCH, A.; NOHE, N.; SCHOBESS, P.; EHRENFORTH, S. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. **Blood**, v.94, n.4., p.858-868, 2000.

O'NEILL, J.A. Vascular disorders involving the liver. In: WALKER, W.A.; DURIE, P.R.; HAMILTON J.R., WALKER-SMITH J.A., WATKINS J.B. **Pediatric Gastrointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, management.** 2<sup>nd</sup>. ed. Saint Louis: Mosby; 1996. p.1284-1287.

ØDEGÅRD, O.R.; LIE, M.; ABILDGAARD, U. Heparin cofactor activity measured with an amidolytic method. **Thromb. Res.**, v.6, p.287-294, 1975.

ODIÈVRE, M.; PIGÉ, G.; ALAGILLE, D. Congenital abnormalities associated with extrahepatic portal hypertension. **Arch. Dis. Child.**, v.52, p.383-385, 1977.

OKUDA, K.; OHNISHI, K.; KIMURA, K.; MATSUTANI, S.; SUMIDA, M.; GOTO, N.; MUSA, H.; TAKASHI, M.; SUZUKI, N.; SHINAGAWA, T.; SUZUKI, N.; OHTSUKI, T.; ARAKAWA, M.; NAKASHIMA, T. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. **Gastroenterology**, v.89, p.279-286, 1985.

OLIVIER, J-M.; GRUEL, Y.; BACQ, Y. Anomalies de l'hémostase au cours des hépatopathies. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, v.15, p.679-688, 1991.

ORLOFF, M.J.; ORLOFF, M.S.; RAMBOTTI, M. Treatment of bleeding esophagogastric varices due to extrahepatic portal hypertension: results of portal-systemic shunts during 35 years. **J. Pediatr. Surg.**, v.29, n.2, p.142-154, 1994.

OROZCO, H.; GURAIEB, E.; TAKAHASHI, T.; GARCIA-TSAO, G.; HURTADO, R.; ANAYA, R.; RUIZ-ARGUELLER, G.; HERNANDEZ-ORTIZ, J.; CASILLAS, M.A. Deficiency of protein C in patients with portal vein thrombosis. **Hepatology**, v.8, p.1110-1111, 1988.

PABINGER, I.; KYRLE, P.A.; HEISTINGER, M.; EICHINGER, S.; WITTMANN, E.; LECHNER, K. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency: A prospective cohort study. **Thromb. Haemost.**, v.71, n.4, p.441-445, 1994.

PABINGER, I.; SCHNEIDER, B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.16, n.6, p.742-748, 1996.

PABINGER-FASCHING, I.; BERTINA, R.M.; LECHNER, K.; NIESSNER, H.; KORNINGER, C.H. Protein C deficiency in two austrian families. **Thromb. Haemost.**, v.50, n.4, p.810-813, 1983.

PAQUET, K.; LAZAR, A. Current therapeutic strategy in bleeding esophageal varices in babies and children and long-term results of endoscopic paravariceal sclerotherapy over twenty years. **Eur. J. Pediatr. Surg.**, v. 4, n.3, p.165-172, 1994.

PARVEY, H.R.; RAVAL, B.; SANDLER, C.M. Portal vein thrombosis: Imaging findings. **Am. J. Roentgenol.**, v.162, p.77-81, 1994.

PATRIQUIN, H.; TESSIER, G.; GRIGNON, A.; BOISVERT, J. Lesser omental thickness in normal children: baseline for detection of portal hypertension. **Am. J. Roentgenol.**, v.145, p.693-696, 1985.

PATRIQUIN, H.; LAFORTUNE, M.; BURNS, P.N.; DAUZAT, M. Duplex Doppler examination in portal hypertension: technique and anatomy. **Am. J. Roentgenol.**, v.149, p.71-76, 1987.

PEREL, Y.; DHERMY, D.; CARRERE, A.; CHATEIL, J.F.; BONDONNY, J.M.; MICHEAU, M.; BARBIER, R. Portal vein thrombosis after splenectomy for hereditary stomatocytosis in childhood. **Eur. J. Pediatr.**, v.158, p.628-630, 1999.

PETÄJÄ, J.; JALANKO, H.; HOLMBERG, C.; KINNUNEN, S.; SYRJÄLÄ, M. Resistance to activated protein C as an underlying cause of recurrent venous thrombosis during relapsing nephrotic syndrome. **J. Pediatr.**, v.127, p.103-105, 1995.

PINÄR, A.; SAENZ, R.; REBOLLO, J.; GOMEZ-PARRA, M.; CARRASCO, F.; HERRERIAS, J.M.; JIMENEZ-SAENZ, M. Portal and mesenteric vein thrombosis in a patient heterozygous for a mutation (Arg<sup>506</sup>→Gln) in the factor V gen (factor V Leiden). **J. Clin. Gastroenterol.**, v.27, n.4, p.361-363, 1998.

PINKERTON, J.A.; HOLCOMB, W.; FOSTER, J.H. Portal hypertension in childhood. **Ann. Surg.**, v.175, n.6, p.870-885, 1972.

PINTO, R.B.; SILVEIRA, T.R.; ALMEIDA, H.; VIEIRA, S.M.; FERREIRA, C.T.; KIELING, C.O.; BISCHOFF, G.A.; BALTAZAR, A.; CUNHA, V. Frequência de trombose do sistema venoso porta em crianças e adolescentes com cirrose secundária à atresia de vias biliares. In: CONGRESSO LATINOAMERICANO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA, 13., 1998, Puebla- México. **Anais Puebla**, 1998.

PINTO, R.B.; SILVEIRA, T.R.; VIEIRA, S.M.; FERREIRA, C.T. Associação de trombose da veia porta com síndrome de Turner: Relato de dois casos. **Revista do HCPA**, v.19, p.263-264, 1999.

PIPE, S.W.; SCHMAIER, A.H.; NICHOLS, W.C.; GINSBURG, D.; BOZYNSKI, M.E.; CASTLE, V.P. Neonatal purpura fulminans in association with factor V R506Q mutation. **J. Pediatr.**, v.128, n.5, p.706-709, 1996.

POLACK, B.; POUZOL, P.; AMIRAL, J.; KOLODIE, L. Protein C level at birth. **Thromb. Haemost.**, v.52, n.2, p.188-191, 1984.

POORT, S.R.; ROSENDAAL, F.R.; REITSMA, P.H.; BERTINA, R.M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increased in venous thrombosis. **Thromb. Haemost.**, v.88, n.10, p.3698-3703, 1996.

PRAT, F.; OUZAN, D.; TRECZIAK, N.; TREPO, C. Portal and mesenteric thrombosis revealing constitutional protein C deficiency. (Correspondence). **Gut**, v.30, p.416, 1989.

PROCHOWNIK, E.V.; ANTONARAKIS, S.; BAUER, K.; ROSENBERG, R.D.; FEARON, E.R.; ORKIN, S.H. Molecular heterogeneity of inherited antithrombin III deficiency. **N. Engl. J. Med.**, v.308, p.1549-1552, 1983.

PUGH, N.H.; MURRAY-LYON, I.M.; DAWSON, J.L.; PIETRONI, M.C.; WILLIAMS, R. Transection of the oesophagus for bleeding varices. **Brit. J. Surg.**, v.60, n.8, p.646-649, 1973.

PUGLIESE, R.P.S. **Trombose da veia porta na infância e na adolescência: análise dos fatores etiológicos e das repercussões sobre o fígado e a coagulação.** São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1998. (Tese de Doutorado).

PUI C-H.; CHESNEY, C.M.; BERGUM, P.W.; JACKSON C.W.; RAPAPORT, S.I. Lack of pathogenetic role of protein C and S in thrombosis associated with asparaginase-prednisone-vincristine therapy for leukaemia. **Br. J. Haematology**, v.64, p.283-290, 1986.

RABINOWITZ, S.; NORTON, K.I.; BENKOV, K.J.; YEH, H.C.; LELEIKO, N.S.;. Sonographic evaluation of portal hypertension in children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.10, p.395-401, 1990.

RAFFENSPERGER, J.G.; SHKOLNIK, A.A.; BOGGS, J.D.; SWENSON. Portal hypertension in children. **Arch. Surg.**, v.105, p.249-254, 1972.

RAMIREZ, R.O.; SOKOL, R.J.; HAYS, T.; SILVERMAN, A. Familial occurrence of cavernous transformation of the portal vein. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.21, p.313-318, 1995.

RAPAPORT, S.I.; ZIVELIN, A.; DONNELLY, K. A plasma protein C activity assay suitable for a clinical laboratory. Its use to measure activity in hereditary and acquired deficiency states. **Am. J. Clin. Pathol.**, v.87, n.4, p.491-497, 1987.

RATHI, P.M.; SONI, A.; NANIVADEKAR, A.S.; SAWANT, P.; BHATNAGAR, M.S.; UPADHYAY, A.P. Gallbladder varices: diagnosis in children with portal hypertension on Duplex Sonography. **J. Clin. Gastroenterol.**, v.23, n.3, p.228-31, 1996.



RAY J.G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. **Arch. Intern. Med.**, v.158, p.2101-2116, 1998.

REES, D.C.; COX, M.; CLEGG. World distribution of factor V Leiden. **Lancet**, v.346, p.1133-1134, 1995.

REITSMA, P.H.; POORT, S.R.; BERNARDI, F.; GANDRILLE, S.; LONG, G.L.; SALA, N.; COOPER, D.N. Protein C deficiency: a database of mutations. For the protein C and S subcommittee of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. **Thromb. Haemost.**, v.69, n.1, p.77-84, 1993.

REITSMA, P.H.; BERNARDI, F.; DOIG, R.G.; GANDRILLE, S.; GREENGARD, J.S.; IRELAND, H.; KRAWCZAK, M.; LIND, B.; LONG, G.L.; POORT, S.R.; SAITO, H.; SALA, N.; WITT, I.; COOPER, D.N. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the scientific and standardization committee of the ISHT. **Thromb. Haemost.**, v.73, n.5, p.876-889, 1995.

RHEE, R.Y.; GLOVICZKI, P.; MENDONCA, C.T.; PETTERSON, T.M.; SERRY, R.D.; SARR, M.G.; JOHNSON, C.M.; BOWER, T.C.; HALLETT Jr, J.W., CHERRY, K.J. Mesenteric venous thrombosis: Still a lethal disease in the 1990s. **J. Vasc. Surg.**, v.20, p.688-697, 1994.

RIDKER, P.M.; HENNEKENS C.H.; SELHUB J.; MILETICH J.P.; MALINOW M.R.; STAMPFER M.J. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. **Circulation**, v.95, p.1777-1782, 1997.

ROBINSON, W.M.; ROISENBERG, I. Venous thromboembolism and ABO blood groups in a brazilian population. **Hum. Genet.**, v.55, p.129-131, 1980.

ROBSON, S.C.; KAHN, D.; KRUSKAL, J.; BIRD, A.R.; KIRSCH, R.E. Disordered hemostasis in extrahepatic portal hypertension. **Hepatology**, v.18, n.4, p.853-856, 1993.

ROCHELEAU, B.; ÉTHIER, C.; HOULE, R; HUET, P.M.; BILODEAU, M. Hepatic artery buffer response following left portal vein ligation: its role in liver tissue homeostasis. **Am. J. Pathol.** v.277, n.5, p.1000-1007, 1999.

RODGERS, G.M. Endothelium and the regulation of hemostasis. In: LEE, G.R.; FOERSTER, J.; LUKENS, J.; PARASKEVAS, F.; GREER, J.P.; RODGERS, G.M. **Winthobes Clinical Hematology**. 10<sup>th</sup>. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p.765-770.

ROLDÁN, A.B.; ZAMUDIO, J.L.G.; GARCIA, P.A. ÁLAMO, F.; TORRES, E.R. OSORIO, R.F. Déficit adquirido de proteína C e trombosis portal. **Gastroenterol. Hepatol.**, v.14, p.552-554, 1991.

ROSENBERG, H.K.; MARKOWITZ, R.I.; KOLBERG, H.; PARK, C.; HUBBARD, A.; BELLAH, R.D. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. **Am. J. Roentgenol.**, v.157, p.119-121, 1991.

ROSENDAAL, F.R.; KOSTER, T.; VANDENBROUKE, J.P.; REITSMA, P.H. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). **Blood**, v.85, n.6, p.1504-1508, 1995.

ROSENDAAL, F.R. Risk factors for venous thrombosis: Prevalence, risk, and interaction. **Semin. Hematol.**, v.34, n.3, p.171-187, 1997.

ROSENDAAL, F.R.; DOGGEN, C.J.M.; ZIVELIN, A.; ARRUDA, V.R.; AIACH, M.; SISCOVICK, D.S.; HILLARP, A.; WATZKE, H.H.; BERNARDI, F.; CUMMING, A.M.; PRESTON, F.E.; REITSMA, P.H. Geographic distribution of the 20210 G to A protrombin variant. **Thromb. Haemost.**, v.79, p.706-708, 1998.

ROSENDAAL, F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. **Lancet**, v.353, p.1167-1173, 1999.

ROZEN, R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). **Thromb Haemost**, v.78, n.1, p.523-526, 1997.

ROY, C.; SILVERMAN, A.; ALAGILLE, D. Portal hypertension. In: ROY C. **Pediatric Clinical Gastroenterology**. 4<sup>th</sup>. ed. Saint Louis: Mosby, 1995. p.779-788.

RUTHERFORD, C.J.; FRENKEL, E.P. Hemostatic disorders in liver disease. In: SCHIFF, E.R.; SORREL, M.F.; MADDREY, W.C. **Schiff's diseases of the liver**. 8<sup>th</sup>. ed. Raven: Lippincott; 1999. p.583-585.

SAKATA, Y.S.; LOSKUTOFF, D.J.; GLADSON, C.L.; HEKMAN, C.M.; GRIFFIN, J.H. Mechanism of protein C-dependent clot lysis: role of plasminogen activator inhibitor. **Blood**, v.68, n.6, p.1218-1223, 1986.

SALERNO, M.; Di MAIO, S.; GASPARINI, N.; RIZZO, M.; FERRI, M.; VAJRO, F.P. Liver abnormalities in Turner syndrome. **Eur. J. Pediatr.**, v.158, p.618-623, 1999.

SALOMON, O.; STEINBERG, D.M.; ZIVELIN, A.; GITEL, S.; DARDIK, R.; ROSENBERG, N.; BERLINER, S.; INBAL, A.; MANY, A.; LUBETSKY, A.; VARON, D.; MARTINOWITZ, U.; SELIGHSOHN, U. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism. **Arteriscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.19, n.3, p.511-518, 1999.

SANDBLOM, P. The history of portal hypertension. **J. R. Soc. Med.**, v.86, n.9, p.544-546, 1993.

SANTOS, J.N.; SILVA, A.M.; ALEXANDRINO, P., SALDANHA, T.; CARREIRA, M.O.; FERREIRA, E.; PÁDUA, F. Deficiência hereditária de proteína C e trombose da veia porta. **Acta Med. Port.**, v.1, p.27-30, 1990.

SARIN, S.K.; CRENIVAS, D.V.; LAHOOTI, D.; SARAYA, A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. **Gastroenterology**, v.102, p.994-999, 1992.

SAS, G.; BLASKÓ, G.; PETRÖ, I.; GRIFFIN, J.H. Protein S deficiency family with portal vein thrombosis. **Thromb. Haemost.**, v.54, n.3, p.724, 1985.

SCHAFER, A.I. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. **Lancet**, v.344, p.1739-1742, 1994.

SCHAFER, D.F.; SORRELL, M.F. Vascular diseases of the liver. In: SLEISENGER, M.H., FORDTAN, J.S.; FELDMAN, M.; SCHARSCHMIDT, B.F. **Gastrointestinal and liver disease**. 6<sup>th</sup>. ed. Philadelphia:Saunders,1998. p.1188-1194.

SCHMIDT, B.; ANDREW, M. Neonatal thrombosis: report of a prospective canadian and international registry. **Pediatrics**, v.96, n.5, p.939-943, 1995.

SCHOBESS, R.; JUNKER, R.; AUBERGER, K.; MUNCHOW, N.; BURDACH, S.; NOWAK-GOTTL, U. Factor V G1691A and prothrombin G20210A in childhood spontaneous venous thrombosis - Evidence of an age-dependent thrombotic onset in carriers on factor V G1691A and prothrombin G20210A mutation. **Eur. J. Pediatr.**, v.158, p.S105-S108, 1999. Suppl 3.

SCHUIJTVLOT, E.T.; BAX, N.M.A.; HOUWEN, R.H.J.; HRUDA, J. Unexpected lethal pulmonary hypertension complicating portal hypertension. **J. Pediatr. Surg.**, v.30, p.589-590, 1995.

SCHVED, J.F.; GRIS, J.C.; ABEGG, P.; PEGURET, C. Le déficit en protéine C est-il responsable des thromboses portales après exsanguino-transfusion néo-natale? **Presse Med.**; v.14, p.673-674, 1987.

SCHWARTZ, D.S.; GETTNER, P.A.; KONSTANTINO, M.M.; BARTLEY, C.L.; EBRENKRANZ, R.A.; JACOBS, H.C. Umbilical venous catheterization and the risk of portal vein thrombosis. **J. Pediatr.**, v.131, n.5, p.760-763, 1997.

SCHWARZ, H.P.; FISCHER, M.; HOPMEIER, P.; BATARD, M.A.; GRIFFIN, J.H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. **Blood**, v.64, n.6, p.1297-1300, 1984.

SCHWARZ, H.P.; MUNTEAN, W.; WATZKE, H.; RICHTER, B.; GRIFFIN, J.H. Low total protein S antigen but high protein S activity due to decreased c4b-binding protein in neonates. **Blood**, v.74, p.562-565, 1988.

SCOTT, J.M. Iatrogenic lesions in babies following umbilical vein catheterization. **Arch. Dis. Child.**, v.40, p.426-429, 1965.

SEINOST, G.; RENNER, W.; BRODMANN, M.; WINKLER, M.; KÖPPEL, H.; PILGER, E. C677T mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene as a risk factor for venous thrombotic disease in austrian patients. **Thromb. Res.**, v.100, p.405-407, 2000.

SEIXAS, C.A.; HESSEL, G.; RIBEIRO, C.C.; ARRUDA, V.R.; ANNICHINO-BIZZACCHI, J.M. Factor V Leiden is not common in children with portal vein thrombosis. **Thromb. Haemost.**, v.77, n.2, p.258-261, 1997.

SEINOST, G.; RENNER, W.; BROADMANN, M.Ç.; WINKLER, M.; KÖPPEL, H.Ç.; PILGER, E. C677T mutation in the methylene tetrahydrofolate gene as a risk factor for venous thrombotic disease in austrian patients. **Thromb. Res.**, v.100, p.405-407, 2000.

SHAH, S.H.; HAYES, P.C.; ALLAN, P.L.; NICOLL, J.; FINLAYSON, N.D. Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. **Am. J. Gastroenterol.**, v.91, n.12, p.2580-2583, 1996.

SHARON, C.; TIRINDELLI, M.C.; MANNUCCI, P.M.; TRIPODI, A.; MARIANI, G.; BIANCHI BONMI, A. Homozygous protein C deficiency with moderately severe clinical symptoms. **Thromb. Res.**, v.41, p.483-488, 1986.

SHEFERD, R. Complications and management of chronic liver disease. In: KELLY, D.A. **Diseases of the liver and biliary system in children**. 1st ed. Birmingham: Blackwell Science, 1999. p.191.

SHERLOCK, S. Esophageal varices. **Am. J. Surg.**, v.160, p.09-13, 1990.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. The portal venous system and portal hypertension. In: \_\_\_\_\_. **Diseases of the liver and biliary system**. 10<sup>th</sup> ed. London: Blackwell; 1997. p.135-161.

SHIMAMATSU, K.; WANLESS, I.R. Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy, and nodular hyperplasia in human liver. **Hepatology**, v.26, p.343-350, 1997.

SHNEIDER, B.L. Portal hypertension. In: SUCHY, F.J. **Liver disease in children**. Saint Louis: Mosby, 2001. p.129-138.

SIFONTES, M.T.; NUSS, R.; HUNGER, S.P. WATERS, J.; JACOBSON, L.J.; MANCO-JOHNSON, M. Activated protein C resistance and the factor V Leiden mutation in children with thrombosis. **Am. J. Hematol.**, v.57, p.29-32, 1998.

SILLS, R.H.; MARLAR, R.A.; MONTGOMERY, R.R.; DESHPANDE, G.N.; HUMBERT, J.R. Severe homozygous protein C deficiency. **J. Pediatr.**, v.105, n.3, p.409-413, 1984.

SILVEIRA, T.R.; IRIGOYEN, N.; MELLO, E.D. Portal hypertension and the reliability of sonographic markers. (Letter). **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.12, p.291, 1991.

SILVEIRA, T.R.; LERNER, C.; VIEIRA, S.; KNOPKA, C.; PEREIRA, H.; ROISEMBERG, I. Are coagulation abnormalities the most frequent cause for portal vein thrombosis in children? **Hepatology**, v.16, p.252, 1992. Abstract.

SILVEIRA T.R.; SALZANO, F.M.; HOWARD, E.R.; MOWAT, A.P. Extrahepatic biliary atresia with and without associated congenital anomalies: relation with HLA CLASS I antigens and rhesus blood group. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.16, p.114-117, 1993.

SIMIONI, P.; TORMENE, D.; MANFRIN, D.; GAVASSO, S.; LUNI, S.; STOCCO, D.; GIROLAMI, A. Prothrombin antigen levels in symptomatic and asymptomatic carriers of the 20210A prothrombin variant. **Br. J. Haematol.**, v.103, p.1045-1050, 1998.

SIMMONDS, R.E.; LANE, D.A. Structural and functional implications of the intron/exon organization of the endothelial cell protein C/activated protein C receptor (EPCR) gene: Comparison with the structure of CD1/Major histocompatibility complex  $\alpha$ 1 and  $\alpha$ 2 Domains. **Blood**, v.94, n.2, p.632-641, 1994.

SKARSGARD, E.; DOSKI, J.; JAKSIC, T.; WESSON, D.; SHANDLING, B.; EIN, S.; BABYN, P.; HEISS, K.; HU, X. Thrombosis of the portal venous system after splenectomy for pediatric hematologic disease. **J. Pediatr. Surg.**, v.28, n.9, p.1109-1112, 1993.

SMITH, R.M.; HOWARD, P.J. The early occurrence of gastric hemorrhage in children with splenomegaly. **Am. J. Dis. Child.**, v.34, p.585-594, 1927.

SOH, H., HASEGAWA, T.; SAZAKI, T.; AZUMA, T.; OKADA, A.; MUSHIAKE, S.; KOGAKI, S.; MATSUSHITA, T.; HARADA, T. Pulmonary hypertension associated with postoperative biliary atresia: report of two cases. **J. Pediatr. Surg.**, v.34, p.1779-1781, 1999.

SPENCE, R.A.J.; JOHNSTON, G.W.; ODLING-SMEE, G.W.; RODGERS, H.W. Bleeding oesophageal varices with long-term follow-up. **Arch. Dis. Child.**, v.59, p.336-340, 1984.

STENFLO, J. A new vitamin K-dependent protein. **J. Biol. Chem.**, v.251, n.2, p.355-363, 1976.

STEVENS, J., MORTON, D.; McELWEE, R.; HAMIT, H.F. Preduodenal portal vein: two cases with differing presentation. **Arch. Surg.**, v.113, p.311-313, 1978.

STREIF, W.; ANDREW, M. Venous thromboembolic events in pediatrics patients. Diagnosis and management. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, v.12, n.6, p.1283-1311, 1998.

STRINGER, M.D.; HEATON, N.D.; KARANI, J.; OLLIFF, S.; HOWARD, E.R. Patterns of portal vein occlusion and their aetiological significance. **Br. J. Surg.**, v.81, p.1328-1331, 1994.

SUBRAMANYAM, B.R., BALTHAZAR, E.J., MADAMBA, M.R., RAGHAVENDRA, B.N., HORI, S.C., LEFLEUR, R.S. Sonography of portosystemic venous collaterals in portal hypertension. **Radiology**, v.146, p.161-166, 1983.

SVENSSON, P.J.; DAHLBÄCK, B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v.330, p.517-2, 1994.

TANABE, S.; SUGO, T.; MATSUDA, M. Synthesis of protein C in human umbilical vein endothelial cells. **J. Biochem.**, v.109, p.924-928, 1991.

TANYEL, F.C.; ÖCAL, T.; BALKANCI, F.; ÇEKIRGE, S.; SENOCAK, M.E.; BÜYÜKPAMUKÇU, N.; GÜRGEY, A. The factor V Leiden mutation: a possible contributor to the hepatic artery thrombosis encountered after liver transplantation in a child. **J. Pediatr. Surg.**, v.35, n.4, p.607-609, 2000.

TEGER-NILSSON, A-C. Antithrombin in infancy and childhood. **Acta Paediatr. Scand.**, v.64, p.624-628, 1975.

TEO, E-L H.J.; STROUSE, P.J.; PRINCE, M.R. Applications of magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography to evaluate the hepatic vasculature in the pediatric patient. **Pediatr. Radiol.**, v.29, p.238-243, 1999.

THALER, E.; LECHNER, K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. **Clin. Haematol.**, v.10, n.2, p.369-391, 1981.

THOMPSON, E.N.; SHERLOCK, S. The aetiology of portal vein thrombosis with particular reference to the role of infection and exchange transfusion. **Q. J. Med.**, v.132, p.465-479, 1964.

THOMPSON, E.N.; WILLIAMS, R.; SHERLOCK, S. Liver function in extrahepatic portal hypertension. **Lancet**, v. 26, p.1352-1356, 1964.

TOLLEFSON, D.F.J.; FRIEDMAN, K.D.; MARLAR, R.A. Protein C deficiency: a cause of unusual or unexplained thrombosis. **Arch. Surg.**, v.123, p.881-884, 1988.

TOLLEFSEN, D.M. Laboratory diagnosis of antithrombin and heparin cofactor II deficiency. **Semin. Thromb. Haemost.**, v.16, n.2, p.162-168, 1990.

TOSETTO, A.; MISSIAGLIA, E.; FREZZATO, M.; RODEGHIRO, F. The VITA project: C677T mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene and risk of venous thromboembolism. **Br. J. Haematol.**, v.97, n.4, p.804-806, 1997.

TOUMI, N.H.; KHALDI, F.; BECHEUR, S.B.; HAMMOU, A.; BOUTTIÈRE, B.; SAMPOL, J.; BOUKEF, K. Thrombosis in congenital deficiencies of AT III, protein C or protein S: study of 44 children. **Hematol. Cell. Ther.**, v.39, p.295-299, 1997.

TRAN, S.; YEO, E.; HEATHCOTE, E.J. Coagulation profile in non-cirrhotic portal vein thrombosis: evidence for ongoing thrombin generation. **Hepatology**, v.26, n.4, p.395A, 1997.

TUNG, J.Y.; JOHNSON, L.L.; LIACOURAS, C.A. Portal-mesenteric pylephlebitis with hepatic abscesses in a patient with Crohn's disease. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.23, p.474-478, 1996.

UNO, A.; ISHIDA, H.; KONNO, K.; OHNAMI, Y.; NAGANUMA, H.; MIIZAWA, M.; HAMASHIMA, Y.; MASAMUNE, O. Portal hypertension in children and young adults: sonographic and color Doppler findings. **Abdom. Imaging**, v.22, p.72-78, 1997.

UTTENREUTHER-FISCHER, M.M.; VETTER, B.; HELLMANN, C.; OTTING, U.; ZIEMER, S.; HAUSDORF, G.; GAEDICKE, G.; KULOZIK, A.E. Paediatric thromboembolism: the influence of non-genetic factors and the role of activated protein C resistance and protein C deficiency. **Eur. J. Pediatr.**, v.156, p.277-281, 1997.

VALLA, D-C.; DENNINGER, M.H.; DELVIGNE, J.M.; RUEFF, B.; BENHAMOU, J.P. Portal vein thrombosis with ruptured oesophageal varices as a presenting manifestation of hereditary protein C deficiency. **Gut**, v.29, p.856-859, 1988.

VALLA, D-C.; CONDAT B.C. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. **J. Hepatol**, v.32, p.865-871, 2000.

VAN COTT, E.M.; LAPOSATA, M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, v.12, n.6, p.1141-1165, 1998.

VAN GANSBEKE, D.; AVNI, E.F.; DELCOUR, C.; ENGELHOLM, L.; STRUYVEN, J. Sonographic features of portal vein thrombosis. **Am. J. Roentgenol.**, v.144, p.749-752, 1985.

VANDENBROUCKE, J.P.; KOSTER, T.; BRIËT, E.; REITSMA, P.H.; BERTINA, R.M.; ROSENDAAL, F.R. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptives users who are carriers of factor V Leiden mutation. **Lancet**, v.26, p.1453-1457, 1994.

VERSTRAETE, M.; VERMYLEN, J.; COLLEN, D. Intravascular coagulation in liver disease. **Am. J. Med.**, v.25, p.447-455, 1974.

VIANNA, A.; ESMON, P.C.; MOSCOSO, G.; DRIVER, M.; PORTMANN, B.; WESTABY, D.; WILLIAM, R. Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. A route to understanding varices. **Gastroenterology**, v.93, p.876, 1987.

VIGANO-D'ANGELO, S.; D'ANGELO, A.; KAUFMAN, C.E.E.; SHOLER, C.; ESMON, C.T.; COMP, P.C. Protein C deficiency in the nephrotic syndrome. **Ann. Int. Med.**, v.107, p.42-47, 1987.

VIGGIANO, T.R.; GOUSTOUT, P.C.J. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features. **Am. J. Gastroenterol.**, v.87, n.8, p.944-954, 1992.

VIOLI, F.; FERRO, D.; BASILI, S.; SALIOLA, M.; QUINTARELLI, C.; ALESSANDRI, C.; CORDOVA, C. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. **Gastroenterology**, v.109, n.2, pg.531-539, 1995.

VOORHEES, A.B.; CHAITMAN, E.; SCHNEIDER, S.; NICHOLSON, J. F.; KORNFELD, D.S.; PRICE Jr., J.P. Portal-systemic encephalopathy in the noncirrhotic patient. **Arch. Surg.**, v.107, p.659-663, 1973.

WALKER F.J. Protein C in liver disease. **Ann. Clin. Lab. Sci.**, v.20, n.2, p.106-112, 1990.

WANEK, E.A.; HORGAN, J.G.; KARRER, F.M.; HALL, R.J.; RUMACK, C.M.; LILLY, J.R. Portal venous velocity in biliary atresia. **J. Pediatr. Surg.**, v.25, n.1, p.146-148, 1990.

WANLESS, I.R. Physioanatomic considerations. In: SCHIFF, E.R.; SORREL, M.F.; MADDREY, W.C. **Schiff's diseases of the liver**. 8<sup>th</sup> ed. Raven: Lippincott; 1999. p.387-415.

WATANABLE, F.; ROSENTHAL, P. Portal hypertension in children. **Pediatrics**, v.7, p.533-538, 1995.

WEBB, L.J.; SHERLOCK, S. The aetiology, presentation and natural history of extrahepatic portal vein obstruction. **Q. J. Med.**, v.192, p.627-639, 1979.

WHITINGTON, P. Portal hypertension in children. **Pediatr. Ann.**, v.14, n.7, p.494-499, 1985.

WIERSEMA, M.J.J.; CHAK, A.; KOPECKY, K.K.; WIERSEMA, L.M. Duplex Doppler endosonography in the diagnosis of splenic vein, portal vein, and portosystemic shunt thrombosis. **Gastrointest. Endosc.**, v.42, p.19-26, 1995.

WOLF, M.; BOYER-NEUMANN, C.; MARTINOLI, J-L.; LEROY-MATHERON, C.; AMIRAL, J.; MEYER, D.; LARRIEU, M-J. A new functional assay for human protein S activity using factor V as substrate. **Thromb. Haemost.**, v.62, n.4, p.1144-1145, 1989.

WOODS, C.R.; JOHNSON, C.A. Varicella Purpura Fulminans associated with heterozygosity for Factor V Leiden and transient protein S deficiency. **Pediatrics**, v.102, n.5, p.1208-1210, 1998.

YACHHA, S.K.; GHOSHAL, U.C.; GUPTA, R.; SHARMA, B.C.; AYAGARI, A. Portal hypertensive gastropathy in children with extrahepatic portal venous obstruction: Role of variceal obliteration by endoscopic sclerotherapy and Helicobacter pylori infection. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.23, p.20-23, 1996.

YADAV, S.; DUTTA, A.K.; SARIN, S.K. Do umbilical vein catheterization and sepsis lead to portal vein thrombosis? A prospective, clinical and sonographic evaluation. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.17, p.322-396, 1993.

YUEN, P.; CHEUNG, A.; LIN, H.J.; HO, F.; MIMURO, J.; YOSHIDA, N.; AOKI, N. Purpura fulminans in a chinese boy with congenital protein C deficiency. **Pediatrics**, v.77, n.5, p.670-676, 1986.

ZENZ, W.; BODÓ, Z.; PLOTHO, J.; STREIF, W.; MALE, C.; BERNERT, G.; RAUTER, L.; EBETSBERGER, G.; KALTENBRUNNER, K.; KURNIK, P.; LISCHKA, A.; PAKY, F.; PLOIER, R.; HÖFLER, G.; MANHALTER, C.; MUNTEAN, W. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. **Thromb. Haemost.**, v.80, p.763-766, 1998.

ZIGROSSI, P.; CAMPANINI, M.; BORDIN, G.; ARCECI, F.; GAMBA, G.; GNEMMI, P.M.; MONTEVERDE, A. Portal and mesenteric thrombosis in protein S (PS) deficiency. **Am. J. Gastroenterol.**, v.91, n.1, p.163-165, 1996.

ZIRINSKY, K.; MARKISZ, J.A.; RUBENSTEIN, W.A.; CAHILL, P.T.; KNOWLES, R.J.R.; AUL, Y.H.; MORRISON, H.; KAZAM, E. MR imaging of portal venous thrombosis: correlation with CT and sonography. **Am. J. Roentgenol.**, v.150, p.283-288, 1988.



ZÖLLER, B.; BERNTSDOTTER, A.; FRUTOS, P.G.; DAHLBÄCK; B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein C. **Blood**, v.85, p.3518-3535, 1995a.

ZÖLLER, B., BERNTSDOTTER, FRUTOS, P.B., DAHLBÄCK, B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. **Blood**, v.85, p.3518-3523, 1995b.

ZÖLLER, B. The A20210 allele of the prothrombin gene is frequently associated with the factor V Arg 506 to Gln mutation but not with protein S deficiency in thrombophilic families. **Blood**, v.91, n.6, p.2210, 1998. Abstract.

---

## **ANEXOS**

---



---

## ANEXO 1

---

### Termo de Consentimento

**Nome do estudo:**

Trombose da veia porta em crianças e adolescentes: deficiência das proteínas C, S e antitrombina e pesquisa das mutações fator V Leiden, G20210A da protrombina e C677T da metileno-tetraidrofolato redutase.

**Número do protocolo:**

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pesquisador responsável: Raquel Borges Pinto

Nome do participante:

**1. Justificativa e objetivo deste estudo:**

Em mais da metade das crianças com trombose da veia porta, isto é, com obstrução da veia porta, que é a principal veia que traz sangue para o fígado, não se conhece a causa do problema. Em pacientes adultos com o mesmo problema e com obstruções em outros locais do organismo tem sido avaliada a deficiência de algumas proteínas anticoagulantes (que evitam a formação do coágulo) como fator predisponente para a trombose.

A proposta deste estudo é determinar a frequência da deficiência destas proteínas anticoagulantes (proteínas C, S e antitrombina III) e de algumas mutações associadas a trombose em crianças e adolescentes com trombose da veia porta e seus pais em nosso meio. Serão abordados eventuais implicações na prevenção, tratamento e necessidade de aconselhamento genético.

**2. Rotina de atendimento:**

Toda criança e adolescente que apresenta trombose da veia porta sem alteração concomitante da função do fígado e que é acompanhada pela Unidade de Gastroenterologia Infantil do HCPA, faz consultas ambulatoriais periódicas e realiza exames para investigação e acompanhamento do seu problema, os quais incluem coleta de sangue. Em uma das coletas de sangue será incluído a dosagem das proteínas anticoagulantes. Não será realizada coleta adicional aos exames usualmente necessários.

**3. Explicação do procedimento:**

Se eu concordar em participar do estudo, as seguintes situações irão acontecer:

- Deverei trazer meu(minha) filho(a) ao Ambulatório de Gastropediatria Infantil para ser examinado, durante o período do estudo na frequência habitual das revisões.

- Receberei orientações para o tratamento adequado para quaisquer alterações que necessitem ser tratadas.

**4. Possíveis riscos e desconfortos:**

Os riscos e desconfortos são aqueles associados à coleta de sangue de rotina: dor ou sintomas locais de desconforto.

**5. Possíveis benefícios deste estudo:**

Uma melhor precisão na causa da trombose poderá, no futuro, beneficiar indivíduos em situações semelhantes a de meu(minha) filho(a). Também poderá ser encontrada alteração destas

proteínas em mim ou em meu marido, mesmo que não tenhamos sintomas até o momento, devendo ser avaliada a necessidade de prevenção com o uso de determinadas medicações.

**6. Direito de desistência:**

Minha participação no estudo é inteiramente voluntária. Posso desistir de participar dele a qualquer momento. A decisão de não participar ou de sair do estudo após o mesmo ter sido iniciado não afetará o atendimento médico posterior.

**7. Sigilo:**

Toda e qualquer informação será considerada confidencial e utilizada apenas com finalidade científica. A identidade dos pacientes e dos pais será mantida em sigilo.

**8. Perguntas:**

\_\_\_\_\_, pesquisador associado, discutiu estas informações comigo e ofereceu-se para responder minhas perguntas ou dúvidas. Se eu tiver outras perguntas no decorrer do estudo, poderei contactá-lo no fone: \_\_\_\_\_.

**9. Consentimento:**

Após ter lido as informações acima, foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo assim minhas dúvidas. Através deste instrumento, tomo parte, voluntariamente, no presente estudo.

Assinatura do pai do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura da mãe do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do investigador responsável: \_\_\_\_\_

---

## ANEXO 2

---

### Idade e grupo racial dos pais dos pacientes com trombose da veia porta (grupo 2)

Caso	Categoria	Idade (anos)	Grupo racial
1	Pai	33	Caucasóide
	Mãe	35	Caucasóide
2	Pai	50	Caucasóide
	Mãe	44	Caucasóide
3	Pai	46	Caucasóide
	Mãe	43	Caucasóide
4	Pai	38	Caucasóide
	Mãe	44	Caucasóide
5	Pai	42	Caucasóide
	Mãe	25	Caucasóide
6	Pai	39	Caucasóide
	Mãe	44	Caucasóide
7	Pai	-	-
	Mãe	29	Caucasóide
8	Pai	32	Caucasóide
	Mãe	32	Caucasóide
9	Pai	48	Caucasóide
	Mãe	40	Caucasóide
10	Pai	62	Caucasóide
	Mãe	-	-
11	Pai	35	Caucasóide
	Mãe	38	Caucasóide
12	Pai	32	Caucasóide
	Mãe	33	Caucasóide
13	Pai	45	Caucasóide
	Mãe	41	Caucasóide
14	Pai	-	-
	Mãe	34	Caucasóide

---

### ANEXO 3

---

#### Idade, gênero e grupo racial dos controles sem hepatopatia (grupo 3)

Caso	Idade (anos)	Gênero	Grupo racial
1	11,3	F	Caucasóide
2	4,11	F	Caucasóide
3	13,9	M	Caucasóide
4	11,4	M	Caucasóide
5	17,10	F	Caucasóide
6	17,4	F	Caucasóide
7	7,9	M	Caucasóide
8	2,1	F	Caucasóide
9	12,7	M	Caucasóide
10	9,4	F	Caucasóide
11	11,8	F	Caucasóide
12	4,11	F	Caucasóide
13	9,8	M	Caucasóide
14	4,5	F	Caucasóide
15	6,2	M	Caucasóide
16		M	Caucasóide
17	4,4	M	Caucasóide
18	11,8	M	Caucasóide
19	13,8	M	Caucasóide
20	5,8	M	Caucasóide
21	10	F	Caucasóide
22	8,11	M	Caucasóide
23	12	M	Caucasóide
24	3,8	F	Caucasóide
25	6	M	Caucasóide
26	1,1	F	Caucasóide
27	3,3	F	Caucasóide
28	12,10	M	Caucasóide
Média (± DP)	8,10 ± 4,5		

F: feminino; M: masculino.

## ANEXO 4

### Idade, gênero, grupo racial, classificação de Child-Pugh e fator etiológico dos pacientes com cirrose (grupo 4)

Caso	Idade (anos)	Gênero	Grupo racial	Child-Pugh	Fator etiológico
1	4,3	F	C	A	Atresia de vias biliares extra-hepática
2	9	F	C	B	Desconhecido
3	10,7	M	C	B	Desconhecido
4	19,8	F	NC	A	Hepatite crônica auto-imune
5	8,9	F	C	B	Desconhecido
6	1,2	F	C	A	Desconhecido
7	5,7	M	C	B	Atresia de vias biliares extra-hepática
8	10,6	M	C	B	Desconhecido
9	5,2	M	C	A	Desconhecido
10	6,5	F	C	A	Desconhecido
11	1,6	F	C	B	Atresia de vias biliares extra-hepática
12	6,3	F	C	C	Desconhecido
13	4,9	M	C	A	Atresia de vias biliares extra-hepática
14	14,11	F	C	B	Desconhecido
15	13,7	M	C	B	Hepatite viral B
16	12,8	F	C	A	Hepatite auto-imune
17	6,8	F	C	A	Atresia de vias biliares extra-hepática
18	1,3	M	C	C	Atresia de vias biliares extra-hepática
19	2,4	M	C	A	Atresia de vias biliares extra-hepática
20	13,1	F	C	A	Atresia de vias biliares extra-hepática
21	15,7	M	C	B	Atresia de vias biliares extra-hepática
22	16	F	C	B	Talassemia/Hepatite viral C
23	8,11	F	C	A	Hepatite auto-imune
24	6	M	C	A	Atresia de vias biliares extra-hepática
Média (± DP)	8,2 ± 5,5				

F: feminino; M: masculino; C: caucasóide; NC: não caucasóide; Intensidade da doença de acordo com a classificação de Child-Pugh: A: leve; B: moderada; C: severa.



---

## ANEXO 8

---

**Resultado da análise estatística das comparações da deficiência das proteínas C, S e antitrombina entre os grupos de crianças e adolescentes estudados (valores p)**

<b>Grupos comparados</b>	<b>Proteína C</b>	<b>Proteína S</b>	<b>Antitrombina</b>
TVP / controles sem hepatopatia	p = 0,04	p = 0,190	p=0,580
TVP / cirrose	p = 0,559	p = 0,999	p = 0,109
TVP / subgrupo Child-Pugh A	p = 0,067	p = 0,999	p = 0,580
TVP / subgrupo Child-Pugh B ou C	p = 0,045	p = 0,999	p = 0,005
Controles com Cirrose / controles sem hepatopatia	p = 0,01	p = 0,018	p = 0,001
Subgrupo Child-Pugh A / controles sem hepatopatia	p = 0,067	p = 0,423	p = 0,254
Subgrupo Child-Pugh B ou C / controles sem hepatopatia	p = 0,001	p = 0,01	p = 0,001
Subgrupo Child-Pugh A /subgrupo Child-Pugh B ou C	p = 0,019	p = 0,999	p = 0,068

Teste qui-quadrado ou exato de Fischer ajustado pelo procedimento de Hommel.