



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**ADRIANA DOS SANTOS HENRIQUES**

***LAQUEAÇÃO ELÁSTICA DAS VARIZES ESOFÁGICAS:  
SEGURANÇA E EFICÁCIA NA PROFILAXIA PRIMÁRIA E  
SECUNDÁRIA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA VARICOSA***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR NUNO MIGUEL PERES DE ALMEIDA

DRA. ELISA MAFALDA DA FONSECA GRAVITO SOARES

MARÇO/2018

***LAQUEAÇÃO ELÁSTICA DAS VARIZES ESOFÁGICAS: SEGURANÇA E EFICÁCIA  
NA PROFILAXIA PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA NA HEMORRAGIA DIGESTIVA  
VARICOSA***

Adriana dos Santos Henriques

Aluna do 6º ano de Mestrado Integrado de Medicina  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal  
adriana.henriques0@gmail.com

Orientador: Professor Doutor Nuno Miguel Peres de Almeida  
Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,  
Portugal  
Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal  
nunoperesalmeida@gmail.com

Coorientadora: Dra. Elisa Mafalda da Fonseca Gravito Soares  
Interna do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,  
Portugal  
Assistente convidada a título gracioso da Faculdade de Medicina da Universidade de  
Coimbra, Portugal  
es18497@gmail.com

## **Índice**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lista de Abreviaturas..... | 3  |
| Lista de Tabelas.....      | 4  |
| Resumo.....                | 5  |
| Abstract.....              | 7  |
| Introdução.....            | 9  |
| Materiais e Métodos.....   | 11 |
| Resultados.....            | 14 |
| Discussão.....             | 21 |
| Conclusão.....             | 27 |
| Agradecimentos.....        | 28 |
| Bibliografia.....          | 29 |

## **Lista de Abreviaturas**

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CPT – Child-Pugh-Turcotte score

GOV-1 – Varizes gástricas na pequena curvatura, em continuidade com varizes esofágicas

GOV-2 – Varizes gástricas na grande curvatura, em continuidade com varizes esofágicas

HTP – Hipertensão Portal

IGV-2 – Varizes gástricas isoladas (exceto no fundo)

LEVE – Laqueação elástica das varizes esofágicas

MELD – Model for End-Stage Liver Disease

## **Lista de Tabelas**

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Caracterização clínica global dos doentes-Comparação entre subgrupos de doentes..... | 15 |
| Tabela 2 - Mortalidade, Erradicação e Recidiva dos doentes. Comparação entre grupos.....        | 16 |
| Tabela 3 - Medicação habitual e Complicações da cirrose hepática.....                           | 16 |
| Tabela 4 - Complicações precoces da Laqueação Elástica das Varizes Esofágicas.....              | 19 |

## **Resumo**

**Introdução:** A hipertensão portal é uma das principais complicações da cirrose hepática. Uma das suas manifestações mais indesejável é a hemorragia secundária à rotura de varizes esofágicas. Doentes com varizes médias/grandes podem ser tratados com recurso a terapêutica médica ou endoscópica. A terapia endoscópica tem-se revelado a melhor opção em doentes com varizes esofágicas e cirrose hepática. O presente estudo tem como objetivo principal avaliar a eficácia da laqueação elástica das varizes esofágicas através da pesquisa de novos eventos de hemorragia varicosa (primeira hemorragia se profilaxia primária ou recidiva se profilaxia secundária) após a realização da técnica.

**Materiais e Métodos:** Realizou-se um estudo retrospectivo, observacional (não interventivo), com identificação de todos os doentes submetidos a laqueação elástica eletiva das varizes esofágicas no serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, entre 2008 e 2016. Avaliaram-se as taxas de erradicação das varizes esofágicas, de recidiva, complicações e mortalidade.

**Resultados:** No estudo foram incluídos 220 doentes tendo-se observado que a erradicação definitiva foi alcançada em 74,5% dos doentes, sendo que 19,2% destes tiveram pelo menos uma recidiva hemorrágica. A mortalidade global foi de 37,3%, mas apenas 2,4% esteve relacionada com a hemorragia varicosa. Nos indivíduos que apresentavam complicações adicionais da cirrose ( $72/172=41,9\%$ ) registou-se uma mortalidade superior à identificada nos doentes sem complicações ( $10/48=20,8\%$ ). Nas 404 laqueações elásticas realizadas no período em apreço apenas se registaram complicações precoces (primeiras 24 horas) em 12 casos.

**Conclusão:** Através dos resultados obtidos neste estudo é possível afirmar que a laqueação elástica das varizes esofágicas é uma técnica eficaz e segura na profilaxia primária e

secundária da hemorragia varicosa. Foi também possível concluir que os doentes, após tratamento endoscópico, não necessitam de internamento para vigilância de complicações precoces.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática; Hemorragia por rotura de varizes esofágicas; Laqueação elástica das varizes esofágicas; Eficácia; Complicações; Hipertensão Portal.

## **Abstract**

**Introduction:** Portal hypertension is one of the major complications of liver cirrhosis. One of its most undesirable manifestations is hemorrhage secondary to rupture of esophageal varices. Patients with medium / large varices can be treated recurring to medical or endoscopic therapy. Endoscopic therapy has been shown to be the best option in patients with esophageal varices and liver cirrhosis. The main objective of this study was to evaluate the efficacy of elastic band ligation of esophageal varices by investigating new events of variceal hemorrhage (first hemorrhage if primary prophylaxis or recurrence if secondary prophylaxis) after the technique.

**Materials and Methods:** A retrospective, observational (non-interventional) study was carried out with the identification of all patients submitted to elective elastic band ligation of esophageal varices in the Department of Gastroenterology of the Hospital and University Center of Coimbra between 2008 and 2016. The rates of esophageal varices eradication, recurrence, complications, and mortality were evaluated.

**Results:** In the study, 220 patients were included and final eradication was observed in 74.5% of the patients, and 19.2% had at least one hemorrhagic recurrence. Overall mortality was 37.3%, but only 2.4% was related to variceal hemorrhage. In individuals presenting with additional complications of cirrhosis ( $72/172=41.9\%$ ), mortality was higher than that found in uncomplicated patients ( $10/48=20.8\%$ ). In the 404 elastic band ligation performed in the period under review, only 12 cases of early complications (first 24 hours) occurred.

**Conclusion:** Through the results obtained in this study it is possible to state that elastic band ligation of esophageal varices is an effective and safe technique for primary and secondary prophylaxis of variceal hemorrhage. It is also possible to conclude that patients, after endoscopic treatment, do not require hospitalization for surveillance of early complications.

**Key Words:** Hepatic cirrhosis; Bleeding from esophageal varices ruptures; Elastic band ligation of esophageal varices; Efficacy; Complications; Portal Hypertension.

## Introdução

A cirrose hepática é uma doença crónica e progressiva, que provoca alterações tanto na estrutura como na função hepática. A grande maioria dos doentes apresentam-se assintomáticos até ao desenvolvimento de complicações.(1)

A hipertensão portal (HTP) destaca-se como sendo uma das principais complicações da cirrose, sendo a hemorragia secundária à rotura de varizes esofágicas a sua manifestação mais temida, traduzindo uma mudança clínica na doença hepática.(2–4) As varizes esofágicas estão presentes em 60% a 80% dos doentes com cirrose descompensada e em aproximadamente 30% a 40% dos doentes com cirrose compensada. Um em cada três doentes com cirrose hepática e varizes esofágicas apresentam hemorragia ativa por rotura das mesmas, com uma mortalidade estimada por episódio de aproximadamente 20 a 30%.(5) Atualmente, o protocolo *standard* de intervenção na hemorragia varicosa inclui a administração precoce de medicamentos vasoativos, seguido de tratamento endoscópico (laqueação elástica das varizes ou escleroterapia) nas primeiras 12 horas após o início do quadro clínico.(4) Apesar de existirem múltiplas formas de abordagem terapêutica para o controlo da hemorragia varicosa, as últimas recomendações sugerem que o tratamento endoscópico através da laqueação elástica (LEVE) é a técnica de eleição, tanto para tratamento da hemorragia varicosa, como para a prevenção secundária ou primária em doentes com varizes grandes segundo a classificação de Baveno (grau de recomendação AI).(6) No caso concreto da profilaxia primária, está preconizado a realização da técnica endoscópica se o doente apresentar contraindicação ou ausência de resposta ao tratamento com beta-bloqueadores. Por outro lado, na profilaxia secundária sugere-se, sempre que tal seja viável, o tratamento combinado desta técnica com os beta-bloqueadores.(6)

A LEVE, como técnica endoscópica no tratamento das varizes esofágicas, foi utilizada pela primeira vez no ser humano em 1998, assumindo-se rapidamente como uma técnica

relativamente fácil e eficaz. Desde essa altura verifica-se uma redução significativa das complicações e um aumento da sobrevivência dos cirróticos com varizes esofágicas.(3,5,7,8) Contudo, esta intervenção terapêutica não é desprovida de complicações. A dor retroesternal, a disfagia e a pirose são ainda as principais complicações associadas à utilização desta técnica. Com o aumento da necessidade de indução anestésica o risco de aspiração também tem aumentado.(7,8) As complicações mais temidas são, sem dúvida, a rotura das varizes pós-LEVE e a estenose esofágica. É importante conhecer, em cada centro, a taxa de eficácia e as complicações associadas a esta técnica, para perceber se há algum aspeto da sua aplicação prática que pode ser otimizado.

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar a eficácia da LEVE através da pesquisa de novos eventos de hemorragia varicosa (primeira hemorragia, se profilaxia primária ou recidiva, se profilaxia secundária) após a realização da técnica. Como objetivos secundários deste estudo destacam-se: avaliar a taxa de sucesso e o número de sessões de LEVE eletivas necessárias até à erradicação das varizes esofágicas; avaliar as complicações relacionadas com a LEVE; a mortalidade global e a relacionada com a hemorragia varicosa.

No momento em que se decidiu realizar a presente averiguação era protocolo no serviço de Gastreenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) que todos os doentes submetidos a LEVE ficavam em vigilância durante 24 horas, em regime de internamento. Tal poderia implicar internamentos desnecessários, com subsequentes custos acrescidos, pelo que se tornava imperativo perceber se as complicações imediatas ou precoces (<24 horas) associadas à LEVE justificavam a vigilância por um período mínimo de 24 horas.

## **Materiais e Métodos**

Procedeu-se a um estudo retrospectivo, observacional (não interventivo), entre o ano de 2008 e 2016. A amostra inclui o total de doentes, seguidos no serviço de Gastrenterologia do CHUC, submetidos a LEVE em contexto eletivo. A recolha dos dados foi realizada através do sistema informático de registo dos exames endoscópicos e processo clínico dos doentes do CHUC.

Como critérios de inclusão no estudo, os indivíduos tinham de ter uma idade igual ou superior a 18 anos e ter realizado, pelo menos, uma LEVE eletiva. Por outro lado, os critérios de exclusão incluíam: ausência de dados completos; perda de seguimento e *follow-up* inferior a 12 meses para cada doente.

Como definição foram considerados como tendo erradicação definitiva das varizes todos os indivíduos que não apresentaram recidiva de varizes grandes após LEVE prévia das varizes esofágicas. Por sua vez, incluiu-se no grupo das varizes não erradicadas todos os indivíduos que apresentaram recidiva de varizes grandes após LEVE prévia, e aqueles em que não se conseguiu a eliminação completa das varizes após as sessões de LEVE. Como recidiva consideraram-se todos os episódios de hemorragia que ocorreram após LEVE prévia das varizes esofágicas. No grupo da profilaxia primária incluíram-se os doentes que iam realizar a primeira LEVE, em contexto eletivo, antes do primeiro episódio de hemorragia, e como profilaxia secundária todos os doentes que iam ser sujeitos a uma LEVE após pelo menos um episódio de hemorragia varicosa. O *follow-up* foi o tempo decorrido entre a primeira LEVE e a morte, ou o fim do período temporal do estudo.

Para a análise descritiva as variáveis avaliadas foram: idade; sexo; tipo de variz; etiologia da doença hepática crónica; *Child-pugh-Turcotte* (CPT); *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD); erradicação das varizes esofágicas; número de sessões até erradicação;

número de semanas até erradicação; recidiva após erradicação; existência de complicações após LEVE; tempo até ocorrência das complicações; profilaxia primária; profilaxia secundária; mortalidade global; mortalidade associada à hemorragia varicosa; mortalidade associada às complicações da cirrose; tempo de *follow-up*; sedação consciente ou profunda; medicação habitual (Inibidor da bomba de prótons, beta-bloqueadores, nitratos, antitrombóticos) e complicações da cirrose.

Para análise inferencial foram feitas as seguintes comparações entre diferentes subgrupos da amostra nomeadamente, os que morreram vs. sobreviveram; os que morreram por hemorragia varicosa vs. sobreviveram; os que não erradicaram/recidivaram das varizes esofágicas pós-erradicação vs. erradicaram; os que tiveram recidiva hemorrágica varicosa vs. sem recidiva hemorrágica e por fim os que tiveram complicações da LEVE vs. sem complicações, relativamente às variáveis supracitadas.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do CHUC e realizado em conformidade com a Declaração de Helsínquia.

### **Análise Estatística**

Todos os dados obtidos foram analisados estatisticamente, com recurso ao *Microsoft Excel*<sup>®</sup> e ao *Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 24.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA), com um nível de significância de 0,05.

No âmbito da estatística descritiva foram analisadas: média, desvio padrão, mediana e o respetivo desvio interquartis para as variáveis quantitativas; e as frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas.

Para a análise das variáveis quantitativas (idade, MELD, número de sessões e número de semanas de erradicação) na comparação dos diferentes subgrupos foi realizado o teste de Mann-Whitney para identificar diferenças relativamente à mortalidade (óbitos/vivos),

erradicação (sim/não), recidiva (sim/não), erradicação/recidiva (Erradicaram e não recidivaram/ Recidivaram ou não erradicaram) e presença de complicações (sim/não).

A utilização da versão não paramétrica dos testes deveu-se ao facto de o pressuposto da normalidade não ter sido garantido (teste de Shapiro-Wilk).

Para estabelecer associações entre as variáveis qualitativas foi realizado o teste de Qui-quadrado ou o teste de Fisher consoante o cumprimento dos pressupostos.

## Resultados

Na avaliação inicial foram identificados 251 doentes passíveis de inclusão, mas 31 foram excluídos por apresentarem um *follow-up* mínimo inferior a 12 meses, pelo que a amostra final ficou constituída por 220 doentes, apresentando-se a sua caracterização geral nas **Tabelas 1 e 2**. O sexo masculino foi o predominante, correspondendo a um total de 177 doentes (80,5%), com idade variando de 34 a 97 anos (média  $\pm$  DP; 64,1  $\pm$  11 anos). O álcool foi a principal causa da cirrose hepática (78,6%).

Da amostra total, 180 doentes apresentavam apenas varizes esofágicas (81,8%) e 40 apresentavam associadamente varizes gástricas (18,2%). Dentro deste último grupo de doentes, 27 apresentavam prolongamento das varizes esofágicas para a pequena curvatura (GOV-1) (12,3%), 11 para a grande curvatura (GOV-2) (5,0%) e nos restantes 2 doentes foi possível constatar a presença de varizes isoladas no antro gástrico (IGV-2) (0,9%), para além das varizes esofágicas.

Para avaliar o grau de insuficiência hepática dos doentes em estudo, nomeadamente a severidade e o prognóstico, foram aplicadas duas escalas de avaliação designadas de MELD e CPT. A escala de MELD variou de 6 a 39 (mediana  $\pm$  D<sub>IQ</sub>, 13,0  $\pm$  2,88), traduzindo em média, uma probabilidade de morte em 3 meses de 27%. Por outro lado, na escala de CPT 47,3% dos doentes encontravam-se no grau A e 52,7% nos graus B+ C, subdivididos por 39,5% para o grau B e 13,2% para o grau C.

Cento e treze doentes (51,4%) realizaram a primeira LEVE no contexto de profilaxia primária e 107 (48,6%) realizaram LEVE após pelo menos um evento de hemorragia varicosa (profilaxia secundária).

Para facilitar a execução da técnica endoscópica foi dada a possibilidade de sedação, tendo-se verificado que tal ocorreu em 273 laqueações (67,6%), prioritariamente com recurso

a sedação consciente através da administração de midazolam (240 – 87,6% do total de procedimentos com sedação).

Foi ainda notório que a quase totalidade dos doentes apresentava comorbilidades (98,6%) e complicações da cirrose (78,2%), assim como a maioria tomava medicação (61,4%). Pode observar-se pela **Tabela 1** que os beta-bloqueadores eram os medicamentos mais utilizados (32,1%), e a gastropatia hipertensiva a complicação mais frequente da cirrose (46,8%) (**Tabela 3**). Dos 70 doentes (32,1%) que se encontravam a fazer beta-bloqueador quando foram submetidos à terapêutica endoscópica, 52,9% era em contexto de profilaxia primária e 47,1% em contexto de profilaxia secundária.

O *follow-up* médio dos doentes foi de 54,8 meses (DP=35,6), variando entre 12 a 160 meses.

**Tabela 1:** Caracterização clínica global dos doentes – Comparação entre subgrupos de doentes.

|                        |         | Global      | Não Erradicação |         | Recidiva   |         | Erradicação definitiva |         | Mortalidade |         |
|------------------------|---------|-------------|-----------------|---------|------------|---------|------------------------|---------|-------------|---------|
|                        |         | n (%)       | Sim             | Valor p | Sim        | Valor p | Sim                    | Valor p | Sim         | Valor p |
| Sexo                   | M       | 177 (80,5%) | 164 (92,7%)     | 0,750*  | 30 (18,3%) | 0,502   | 134 (75,7%)            | 0,438   | 65 (36,7%)  | 0,861   |
|                        | F       | 43 (19,5%)  | 39 (90,7%)      |         | 9 (23,1%)  |         | 30 (69,8%)             |         | 17 (39,5%)  |         |
| Variz esofágica        | E       | 180 (81,8%) | 166 (92,2%)     | 1,000*  | 31 (18,7%) | 0,818   | 135 (75%)              | 0,841   | 62 (34,4%)  | 0,073   |
|                        | GOV/IGV | 40 (18,2%)  | 37 (92,5%)      |         | 8 (21,6%)  |         | 29 (72,5%)             |         | 20 (50%)    |         |
| Etiologia              | Alcool  | 173 (78,6%) | 163 (94,2%)     | 0,059*  | 32 (19,6%) | 0,827   | 131 (75,7%)            | 0,454   | 66 (38,2%)  | 0,616   |
|                        | Outra   | 47 (21,4%)  | 40 (85,1%)      |         | 7 (17,5%)  |         | 33 (70,2%)             |         | 16 (34%)    |         |
| CHILD                  | A       | 104 (47,3%) | 98 (94,2%)      | 0,326   | 12 (12,2%) | 0,020   | 86 (82,7%)             | 0,013   | 26 (25%)    | <0,001  |
|                        | B + C   | 116 (52,7%) | 105 (90,5%)     |         | 27 (25,7%) |         | 78 (67,2%)             |         | 56 (48,3%)  |         |
| Episódio prévio rotura | Sim     | 107 (48,6%) | 93 (86,9%)      | 0,005   | 18 (19,4%) | 1,000   | 75 (70,1%)             | 0,164   | 42 (39,3%)  | 0,579   |
|                        | Não     | 113 (51,4%) | 110 (97,3%)     |         | 21 (19,1%) |         | 89 (78,8%)             |         | 40 (35,4%)  |         |
| Comorbilidades         | Sim     | 215 (98,6%) | 198 (92,1%)     | 1,000*  | 38 (19,2%) | 0,478*  | 160 (74,4%)            | 1,000*  | 80 (37,2%)  | 1,000*  |
|                        | Não     | 3 (1,4%)    | 3 (100%)        |         | 1 (33,3%)  |         | 2 (66,7%)              |         | 1 (33,3%)   |         |
| Medicação              | Sim     | 135 (61,4%) | 125 (92,6%)     | 1,000   | 26 (20,8%) | 0,583   | 99 (73,3%)             | 0,637   | 52 (38,5%)  | 0,669   |
|                        | Não     | 85 (38,6%)  | 78 (91,8%)      |         | 13 (16,7%) |         | 65 (76,5%)             |         | 30 (35,3%)  |         |
| Complicações cirrose   | Sim     | 172 (78,2%) | 158 (91,9%)     | 1,000*  | 32 (20,3%) | 0,529   | 126 (73,3%)            | 0,458   | 72 (41,9%)  | 0,011   |
|                        | Não     | 48 (21,8%)  | 45 (93,8%)      |         | 7 (15,6%)  |         | 38 (79,2%)             |         | 10 (20,8%)  |         |

**Legenda 1:** M (masculino); F (feminino); E (esofágicas); GOV (varizes esofágicas com prolongamento para a pequena/grande curvatura do estômago); IGV-2 (varizes gástricas isoladas); CHILD (Child-Pugh-Turcotte); VE (variz esofágica).

**Tabela 2:** Mortalidade, Erradicação e Recidiva dos doentes. Comparação entre grupos.

|                        |                       | Global      |              |             |              | Não Erradicação |              |         | Recidiva     |             |              | Erradicação definitiva |              |              | Mortalidade |  |  |
|------------------------|-----------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-----------------|--------------|---------|--------------|-------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|-------------|--|--|
|                        |                       | n=220       | Sim<br>n=203 | Não<br>n=17 | Valor p      | Sim<br>n=39     | Não<br>n=164 | Valor p | Sim<br>n=164 | Não<br>n=56 | Valor p      | Sim<br>n=82            | Não<br>n=138 | Valor p      |             |  |  |
| Idade (anos)           | Md (D <sub>10</sub> ) | 65,0 (7,50) | 65,0 (7,50)  | 57,0 (7,25) | <b>0,009</b> | 63,0 (9,00)     | 66,0 (7,50)  | 0,616   | 66,0 (7,50)  | 61,0 (9,00) | 0,091        | 66,5 (9,63)            | 64,0 (6,50)  | 0,131        |             |  |  |
| MELD                   | Md (D <sub>10</sub> ) | 13,0 (2,88) | 13,0 (2,50)  | 15,0 (3,25) | 0,905        | 14,0 (3,50)     | 12,0 (3,00)  | 0,079   | 12,0 (3,00)  | 14,0 (3,00) | 0,115        | 13,0 (3,50)            | 13,0 (2,13)  | 0,518        |             |  |  |
| Nº sessões erradicação | Md (D <sub>10</sub> ) | 1,0 (0,50)  | 1,0 (0,50)   | 1,0 (0,00)  | ---          | 1,0 (0,50)      | 1,0 (0,50)   | 0,643   | 1,0 (0,50)   | 1,0 (0,50)  | <b>0,038</b> | 1,0 (0,50)             | 1,0 (0,50)   | 0,616        |             |  |  |
| Nº semanas erradicação | Md (D <sub>10</sub> ) | 10,0 (4,50) | 10,0 (4,50)  | ---         | ---          | 9,0 (5,50)      | 10,0 (4,38)  | 0,896   | 10,0 (4,38)  | 9,0 (5,50)  | 0,896        | 8,0 (2,75)             | 11,0 (4,25)  | <b>0,016</b> |             |  |  |

**Legenda 2:** MELD (Model for End-Stage Liver Disease).

**Tabela 3:** Medicação habitual e Complicações da cirrose hepática.

|                                  | n          | (%)            |
|----------------------------------|------------|----------------|
| <b>Medicação</b>                 | <b>135</b> | <b>(61,4%)</b> |
| b-bloqueador                     | 70         | (32,1%)        |
| MH IBP                           | 56         | (25,7%)        |
| IBP pós LEVE                     | 52         | (31,5%)        |
| Antitrombotico                   | 15         | (6,9%)         |
| Nitratos                         | 1          | (0,5%)         |
| <b>Complicações cirrose</b>      | <b>172</b> | <b>(78,2%)</b> |
| Gastropatia hipertensiva         | 103        | (46,8%)        |
| Ascite                           | 64         | (29,1%)        |
| Encefalopatia portossistémica    | 29         | (13,2%)        |
| Carcinoma hepatocelular          | 21         | (9,5%)         |
| Peritonite Bacteriana Espontânea | 21         | (9,5%)         |
| Enteropatia hipertensiva         | 11         | (5,0%)         |
| Trombose veia porta              | 8          | (3,6%)         |
| Síndrome Hepato renal            | 7          | (3,2%)         |
| Ectasia vascular antro gástrico  | 6          | (2,7%)         |

**Legenda 3:** b-bloqueador (beta-bloqueador); MH (medicação habitual); IBP (inibidor da bomba de protões); LEVE (Laqueação elástica das varizes esofágicas).

## **Erradicação**

A erradicação definitiva foi alcançada em 164 doentes (74,5%) (**Tabela 2**). A média do número de sessões de LEVE até conseguir a erradicação foi de 1,54 (DP=0,81) tendo sido necessário uma média de 13,07 semanas (DP=9,73). Por outro lado, a resposta foi mais favorável nos doentes idosos, comparativamente aos mais jovens (65 vs. 57 anos;  $p=0,009$ ). Adicionalmente, ocorreu uma taxa de erradicação superior nos casos de profilaxia primária comparativamente ao registado na profilaxia secundária (97,3% vs. 86,9%;  $p=0,005$ ). Verificou-se ainda que o grupo de indivíduos em que foi possível obter erradicação definitiva foi submetido a maior número de sessões de LEVE do que os restantes ( $p=0,038$ ). Este facto, apesar de não ser observado diretamente através da mediana, uma vez que todos os indivíduos realizaram pelo menos uma sessão, pode ser verificado pela média de  $1,60\pm 0,86$  em relação a  $1,36\pm 0,645$  (**Tabela 2**).

Nas restantes comparações não se observaram diferenças significativas em relação ao facto de ter ou não ter erradicado ( $p > 0,05$ ).

## **Recidiva**

Apesar da elevada taxa de erradicação, verificou-se que trinta e nove doentes recidivaram (19,2%) (**Tabela 2**). Neste subgrupo de doentes a única associação significativa encontrada com a presença de recidiva e com a erradicação definitiva foi o CHILD ( $p=0,020$  e  $p=0,013$ , respetivamente), em que a proporção de recidivas foi maior no grau B+C ( $27/116=23,3\%$ ), comparativamente ao grau A ( $12/104=11,5\%$ ) e em que a proporção de erradicações foi maior no grau A ( $86/104=82,7\%$ ) em relação ao grau B+C ( $78/116=67,2\%$ ). As restantes variáveis não apresentaram diferenças quanto ao facto de os indivíduos terem ou não recidivado ( $p > 0,05$ ).

## **Mortalidade**

A mortalidade global foi de 37,3%, o que corresponde a 82 doentes (**Tabela 3**). Contudo, em apenas 2 doentes a causa de morte foi relacionada com a hemorragia varicosa (2,4%) e em 14 doentes foi relacionada com complicações da cirrose (16,9%). Nos restantes doentes, a causa de morte foi desconhecida ou motivada por outra entidade nosológica não relacionada com a doença hepática.

Quando realizada a comparação dos doentes que faleceram versus sobreviveram verificou-se que, no primeiro grupo, o número de semanas de erradicação foi inferior (8 vs. 11;  $p=0,016$ ). Também se observou uma associação significativa com o CHILD ( $p<0,001$ ) e com as complicações da cirrose ( $p=0,011$ ), tendo sido observada uma maior proporção de mortes no grau B+C ( $56/116=48,3\%$ ) comparativamente ao grau A ( $26/104=25,0\%$ ). A mesma tendência se verificou relativamente às complicações da cirrose, observando-se uma maior proporção de mortes em indivíduos com complicações ( $72/172=41,9\%$ ) comparativamente aos sem complicações ( $10/48=20,8\%$ ).

## **Complicações da LEVE**

Das 404 laqueações elásticas das varizes esofágicas realizadas, apenas 31 (7,7%) apresentaram complicações, das quais 12 (3%) ocorreram nas primeiras 24h, sendo importante salientar que 50% destas últimas foram identificadas no decurso da própria intervenção endoscópica, o que significa que apenas 1,5% das sessões de LEVE apresentaram complicações nas 24 horas posteriores ao procedimento. O tempo médio que decorreu até à identificação de uma complicação foi de  $10,6\pm 12,9$  dias, mas com uma mediana de apenas 2,5 dias (**Tabela 4**).

**Tabela 4:** Complicações precoces da Laqueação Elástica das Varizes Esofágicas.

|                               |                                    | n                     | %           |
|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-------------|
| Presença de Complicação       | Sim                                | 31                    | (7,7%)      |
|                               | Não                                | 373                   | (92,3%)     |
| Complicações primeiras 24h    | Sim                                | 12                    | (44,4%)     |
|                               | Não                                | 15                    | (55,6%)     |
|                               | Sem informação                     | 4                     | ---         |
| Tipo de Complicação           | Rotura de variz                    | 22                    | (5,4%)      |
|                               | PBE                                | 3                     | (0,7%)      |
|                               | Hemoquistos na variz               | 2                     | (0,5%)      |
|                               | ITU                                | 1                     | (0,2%)      |
|                               | Febre                              | 1                     | (0,2%)      |
|                               | Crise convulsiva                   | 1                     | (0,2%)      |
|                               | Pneumonia                          | 1                     | (0,2%)      |
|                               | Dor torácica                       | 1                     | (0,2%)      |
|                               | Laceração de Mallory Weiss         | 1                     | (0,2%)      |
|                               | FA com resposta ventricular rápida | 1                     | (0,2%)      |
|                               | GEA                                | 1                     | (0,2%)      |
|                               | Tempo complicações (dias)          | Media (desvio padrão) | 10,6 (12,9) |
| Mediana (desvio interquartis) |                                    | 2,5 (10,9)            |             |

**Legenda 4:** PBE (peritonite bacteriana espontânea); ITU (infecção do trato urinário); FA (fibrilhação auricular); GEA (gastroenterite aguda)

A complicação mais frequente foi a rotura de variz (5,4% das técnicas). As restantes complicações apresentaram uma percentagem inferior a 1% (**Tabela 4**).

Ao analisar a relação entre as complicações da LEVE e as restantes variáveis, nomeadamente sexo, variz esofágica, etiologia, CPT, episódio prévio de rotura de variz esofágica, presença de comorbilidades, sedação, tipo de sedação, medicação e complicações da cirrose não se verificou uma associação estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis ( $p>0,05$ ). Por outro lado, também não se observaram diferenças significativas entre a presença/ausência de complicações no que respeita à idade, número de anéis aplicados e MELD.

É de salientar que não foi possível realizar a comparação dos doentes que morreram por hemorragia varicosa versus os doentes que sobreviveram uma vez que apenas duas pessoas morreram por hemorragia varicosa tornando assim esta análise inviável.

## Discussão

O presente estudo demonstrou que a LEVE é uma técnica eficaz no tratamento das varizes esofágicas conseguindo-se uma erradicação definitiva em 74,5% dos casos. Apesar de ser amplamente utilizada, quer como profilaxia primária quer como profilaxia secundária, ainda existem algumas lacunas na identificação da eficácia e segurança deste procedimento, devendo estas avaliações ser realizadas individualmente em cada centro.

Neste estudo foi avaliada a eficácia e segurança da técnica LEVE na profilaxia primária (51,4% dos doentes) e secundária (48,6% dos doentes) da hemorragia por varizes esofágicas. Estudos demonstraram que a LEVE é melhor que a escleroterapia no que diz respeito ao menor rácio de recidiva hemorrágica, complicações e ao número de sessões até erradicação. (9,10) Enquanto nos estudos anteriores a taxa de recidiva da LEVE e da escleroterapia foi de 21,3% e 33,1%, respetivamente, no nosso estudo verificou-se recidiva em apenas 19,2% dos casos, reforçando a eficácia desta técnica endoscópica. Numa meta-análise, após tratamento endoscópico, também se registou pelo menos um novo episódio de hemorragia varicosa em cerca de 21,7% dos doentes.

Neste estudo a erradicação foi atingida em maior proporção nos doentes tratados como profilaxia primária (97,3%) do que como profilaxia secundária (86,9%) o que enfatiza a importância do tratamento o mais precocemente possível para se obter uma maior eficácia da técnica.

A média do número de sessões de LEVE necessárias para obter a erradicação foi de 1,5 tendo sido necessário uma média de 13,1 semanas. Também se verificou que o grupo de indivíduos que erradicou definitivamente (74,5%) apresentou significativamente mais sessões do que os restantes (25,5%) ( $p=0,038$ ). Em comparação com um estudo controlado randomizado, os nossos resultados mostram-se promissores neste âmbito, visto que a

erradicação foi obtida após uma média de 2.4 sessões apesar de necessitarem apenas de 8 semanas até a alcançarem.(11) Por outro lado, ainda não está padronizado o número de sessões necessárias para se obter uma erradicação eficaz, uma vez que isso depende de vários fatores, como o tamanho das varizes, a severidade da insuficiência hepática, as comorbilidades, entre outros.(5)

Estão publicados vários estudos que defendem a utilização, quer isolada quer concomitantemente, de beta-bloqueadores para diminuir a taxa de ocorrência de novos episódios de hemorragia. Contudo, devido aos efeitos adversos a que estão associados e à necessidade de medicação diária, a utilização desta técnica endoscópica isoladamente continua a ser a estratégia terapêutica mais aceite.(12-17) Apesar de 70 doentes do nosso estudo se encontrarem a fazer beta-bloqueador quando foram submetidos à terapêutica endoscópica, tal aconteceu porque este fármaco pertencia à medicação habitual do doente e não com o intuito de potenciar o efeito da técnica já que a maioria se encontrava a fazer uma dose subótima. Deste modo, e por ser também um estudo retrospectivo, não se procedeu ao estudo da sua influência na erradicação e recidiva nas varizes. Contudo, os estudos são contraditórios e alguns trabalhos defendem que a utilização de beta-bloqueadores com a LEVE em conjunto, tanto na profilaxia primária (onde o risco de hemorragia é cerca de 15%), como na secundária (onde o risco de recorrência de hemorragia é de 60%) se torna uma mais-valia, uma vez que está associado a uma menor taxa de recorrência de hemorragia.(12,13) Vários estudos afirmam que a realização da LEVE juntamente com terapêutica médica reduz o risco de recidiva hemorrágica em comparação com a LEVE isoladamente, mas não reduz a mortalidade.(10,18,19)

A principal complicação associada à LEVE encontrada neste estudo foi a rotura das varizes per ou pós-endoscopia (n=22) seguida de PBE (n=3). Não obstante, foi possível demonstrar que a LEVE não requer internamento durante 24 horas para vigilância de

complicações precoces (num total de 404 técnicas realizadas apenas se registaram complicações nas 24 horas pós-procedimento em 1,5%) uma vez que o que dita a necessidade ou não de internamento dos doentes são as complicações que apenas foram reconhecidas e tratadas no próprio procedimento endoscópico, permitindo assim concluir pela segurança desta técnica endoscópica. Este aspeto é corroborado em 14 artigos, englobados numa meta-análise, onde esta técnica endoscópica estava associada a poucas complicações.(9) Os estudos também mostraram que a falha no tratamento que se traduziu pela permanência hospitalar e os requisitos para transfusão sanguínea foram evidenciados com menos frequência com a LEVE em comparação com outras estratégias terapêuticas (escleroterapia, medicamentos vasoativos).(7,15) A complicação precoce mais frequente foi a rotura das varizes, ocorrida geralmente no decurso da própria intervenção, e possível de ser sancionada com aplicação de mais elásticos ou recurso a sonda de Sengstaken-Blakemore. É ainda pertinente referir que, na avaliação por nós efetuada, não identificámos grupos de risco acrescido para complicações pós-LEVE e que pudessem beneficiar de internamento preventivo. Complicações infecciosas significativas, atualmente, são incomuns. Bacteriémias podem ocorrer em 5,7% dos casos e endocardite infecciosa é extremamente rara graças ao tratamento profilático com antibioterapia.(20)

Disfagia, pirexia, dor retroesternal e febre foram as principais complicações *minor* precoces relatadas em estudos, contudo também estão relatadas outras complicações como, úlceras esofágicas, estenoses esofágicas, rotura de variz, pneumonia, perfurações, mediastinite, quilotórax, distúrbios de motilidade esofágica, síndrome de dificuldade respiratória aguda.(3,4,7,8,19,21)

Nos 14 estudos que foram incluídos numa meta-análise (9) verificou-se que o álcool assume extrema importância na etiologia de hemorragia varicosa (variando de 1,7 a 81%) o que vai de encontro aos resultados deste estudo, onde também prevaleceu como causa

principal (78,6%). Num estudo controlado randomizado a etiologia alcoólica também se evidenciou como a principal causa. (11) Além disso, um estudo comprovou que a abstinência alcoólica diminui a mortalidade em doentes com cirrose hepática que tiveram hemorragia varicosa. (10)

Diversos métodos de avaliação têm sido utilizados para aferir o risco de complicações e de morte em doentes com cirrose hepática. Atualmente o CPT e o MELD são as escalas mais utilizadas. Estudos confirmam que doentes com CHILD C e um MELD > 20 apresentam maior risco de desenvolver rotura de varizes gastroesofágicas, sofrer complicações após a laqueação e, conseqüentemente, uma maior probabilidade de morte devido ao severo grau de insuficiência hepática.(17,22) Na nossa série, a maioria dos doentes encontravam-se no estadio A (47,3%) e comprovou-se que o mesmo estava associado a um menor número de óbitos e a menor taxa de recidivas, comparativamente aos estadios B+C. Por outro lado, a média do MELD foi de 13,8. Deste modo pode-se especular que o sucesso desta técnica endoscópica nos doentes incluídos no presente trabalho também se deveu ao facto de os mesmos não apresentarem, na sua maioria, um grau avançado de insuficiência hepática, culminando assim numa elevada taxa de erradicação, baixa percentagens de complicações e, por conseguinte, uma baixa mortalidade.

A mortalidade global observada foi de 37,3%, e a mortalidade associada à hemorragia varicosa foi de apenas 2,4 %. A mortalidade mostrou-se mais elevada quando comparado com a meta-análise a que temos aludido (9), onde a taxa global de mortalidade foi de 22,8%. Contudo, é de referir que esta elevada taxa poderá estar influenciada pelo grande intervalo de anos que este estudo abrangeu, bem como pela maioria das mortes ter sido por causa desconhecida. Já noutro estudo os resultados foram idênticos, evidenciando uma mortalidade global de 37% e uma mortalidade por hemorragia varicosa de 2%.(11)

Estudos comparativos entre a utilização da LEVE e outras estratégias terapêuticas como a escleroterapia e tratamento médico com beta-bloqueadores não demonstraram diferenças estatisticamente significativas no rácio de mortalidade.(19,23)

É ainda pertinente referir que a maior mortalidade neste estudo esteve associada à presença de complicações na cirrose hepática. Estes resultados são fundamentados pelo facto da presença de complicações na cirrose hepática se correlacionar diretamente com o prognóstico da doença.(24)

Como é esperado, nenhuma técnica é isenta de complicações. Contudo, na meta-análise utilizada como principal elemento de comparação para o presente trabalho, demonstrou-se que a mortalidade por complicações estava mais associada à escleroterapia do que à LEVE, devido ao reduzido leque de complicações associadas à mesma.(9) O nosso estudo vem também corroborar com esta informação, visto que num total de 404 técnicas efetuadas apenas se registaram complicações em 7,7% dos casos.

Para se poder comprovar a eficácia da técnica endoscópica este estudo apenas incluiu doentes com um *follow-up* mínimo de doze meses. Um estudo controlado randomizado concluiu que aproximadamente 48% das recorrências ocorrem no primeiro ano após a laqueação e, portanto, num seguimento inferior a um ano não podemos afirmar com segurança que o tratamento foi eficaz.(5) Neste estudo, o tempo de *follow-up* estabelecido não pode ser considerado desprezível, uma vez que se registou um tempo médio de seguimento de 54,8 meses. Este facto revelou-se muito promissor uma vez que permite reforçar a eficácia desta técnica endoscópica não só a curto, mas também a longo prazo.

Este estudo teve algumas limitações. A principal limitação encontrada deve-se ao facto de o intervalo entre as várias sessões de LEVE não terem sido sempre constantes e programados, para intervalos de 4 a 6 semanas, condicionando deste modo os resultados

obtidos. Por outro lado, foi um estudo retrospectivo, e por isso os resultados identificados podem ter sido alvo de vieses e não passíveis de generalização. Por fim, a informação recolhida de cada doente dependia do médico que a registava o que pode comprometer a sua fiabilidade e reprodutibilidade.

Em estudos futuros seria pertinente avaliar qual o intervalo ótimo para se obter uma erradicação rápida e eficaz das varizes esofágicas, se a associação a determinados tipos de beta-bloqueadores mais seletivos (carvedilol) é mais eficaz e se há mesmo necessidade de efetuar terapêutica com IBP após as sessões de LEVE. Adicionalmente, num contexto de emergência de estirpes bacterianas multirresistentes, o papel da antibioterapia profilática deve ser devidamente fundamentado.

## **Conclusão**

Na população em estudo a LEVE revelou-se uma técnica eficaz e segura na profilaxia primária e secundária da hemorragia varicosa. Nenhum tipo de intervenção é isento de complicações, mas as mesmas ocorrem predominantemente no decurso da própria intervenção e são raras nas primeiras 24 horas pós-procedimento, pelo que não se justifica internamento de curta duração, não sendo possível identificar grupos específicos em que tal estratégia fosse vantajosa.

## **Agradecimentos**

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador, o Professor Doutor Nuno Almeida que abraçou este projeto e me incentivou no decurso da sua concretização. Também agradeço à minha coorientadora, Dra. Elisa Soares, por todo o apoio prestado desde o início deste projeto bem como pela sua constante disponibilidade no esclarecimento de todas as minhas dúvidas.

## **Bibliografía**

1. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2015;31(5):925–37. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2015.1021905>
2. Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: Diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5035–50.
3. Cárdenas A, Fernández-Simon A, Escorcell A. Endoscopic band ligation and esophageal stents for acute variceal bleeding. *Clin Liver Dis*. 2014;18(4):793–808.
4. Cárdenas A, Baiges A, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC. Endoscopic hemostasis in acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(4):795–806.
5. Debernardi Venon W, Elia C, Stradella D, Bruno M, Fadda M, Deangelis C, et al. Prospective randomized trial: Endoscopic follow up 3 vs 6 months after esophageal variceal eradication by band ligation in cirrhosis. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014;25(7):674–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2014.06.013>
6. De Franchis R, Abraldes JG, Bajaj J, Berzigotti A, Bosch J, Burroughs AK, et al. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;743–52.
7. Triantos C, Kalafateli M. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13015–26.
8. Lahbabi M, Elyousfi M, Aqodad N, Elabkari M, Mellouki I, Ibrahim SA, et al. Esophageal variceal ligation for hemostasis of acute variceal bleeding: efficacy and safety. *Pan Afr Med J*. 2013;14:95.
9. Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with

- endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2534–41.
10. Mustafa MZ, Stanley A. Variceal rebleeding: Use of drug therapy and endoscopic band ligation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;8(2):179–83. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84893061776&partnerID=40&md5=81845c615fbb3a02d1321bfe71a9253b>
  11. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, Mcavoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*. 2009;50(3):825–33.
  12. Stanley AJ, Dickson S, Hayes PC, Forrest EH, Mills PR, Tripathi D, et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. *J Hepatol* [Internet]. 2014;61(5):1014–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.015>
  13. Yan K, Bridges JF, Augustin S, Laine L, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. Factors impacting physicians' decisions to prevent variceal hemorrhage. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2015;15(1):55. Available from: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-015-0287-1>
  14. Sinclair M, Vaughan R, Angus PW, Gow PJ, Parker F, Hey P, et al. Risk factors for band-induced ulcer bleeding after prophylactic and therapeutic endoscopic variceal band ligation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;27(8):928–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25951490>
  15. Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2016;32(3):467–75. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2015.1124846>

16. Bosch J, Abraldes JG. Management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis of the liver. *Semin Hematol* [Internet]. 2004;41(1):8–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003719630300297X>
17. Cho E, Jun CH, Cho SB, Park CH, Kim HS, Choi SK, et al. Endoscopic variceal ligation-induced ulcer bleeding: What are the risk factors and treatment strategies? *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(24):e7157. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28614248><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5478333>
18. Branch-Elliman W, Perumalswami P, Factor SH, Sled SM, Flamm SL. Rates of recurrent variceal bleeding are low with modern esophageal banding strategies: a retrospective cohort study. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2015;50(9):1059–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2015.1027263>
19. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: Banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(10):1155–65.
20. Bonilha DQ, Correia LM, Monaghan M, Lenz L, Santos M, Libera ED. Prospective study of bacteremia rate after elective band ligation and sclerotherapy with cyanoacrylate for esophageal varices in patients with advanced liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2011;48:248–51.
21. Augustin S, Altamirano J, González A, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, et al. Effectiveness of Combined Pharmacologic and Ligation Therapy in High-Risk Patients With Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011;106(10):1787–95. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ajg.2011.173>

22. Flores-Rendon a R, Gonzalez-Gonzalez J a, Garcia-Compean D, Maldonado-Garza HJ, Garza-Galindo a a. Model for end stage of liver disease (MELD) is better than the Child-Pugh score for predicting in-hospital mortality related to esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol* [Internet]. 2008;7(July):230–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18753990>
23. Je D, Paik YH, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. The comparison of esophageal variceal ligation plus propranolol versus propranolol alone for the primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(3):283–90.
24. Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(7):629–50.