

Frequência das Causas de Hemorragia Digestiva Alta em Pacientes com Cirrose Hepática Atendidos em um Hospital Universitário

Frequency of The Causes of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients With Liver Cirrhosis Attended at an University Teaching Hospital

LUIZ CARLOS MARQUES DE OLIVEIRA¹, PRISCILLA SOARES LIMA², BÁRBARA REZENDE MARTINS³
FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

RESUMO

Objetivo: Verificar as frequências das causas de hemorragia digestiva alta (HDA) em pacientes portadores de cirrose hepática (CH) atendidos em um hospital geral universitário. **Métodos:** Analisaram-se os prontuários médicos de todos os pacientes portadores de CH atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia durante o período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008. Coletaram-se dados referentes às idades, causa da CH, presença de varizes esofagogástricas, causas de HDA e suas evoluções durante a internação. Para as comparações das frequências analisadas, utilizou-se o teste exato de Fisher. **Resultados:** Foram analisados prontuários de 359 pacientes, sendo 266 (74,1%) homens e 93 (25,9%) mulheres, com idade média (desvio padrão) de 53,6 ± 13,4 anos. Entre eles, 317 submeteram-se à endoscopia digestiva alta e 246 (77,6%) tinham varizes esofágicas ou esofagogástricas; 115 (32,0%) apresentaram HDA e as causas foram varizes esofágicas (65,2%), úlcera péptica gástrica (12,2%) ou duodenal (6,1%), varizes gástricas (5,2%), síndrome de Mallory-Weiss (1,7%) e lesão aguda da mucosa gastroduodenal (2,6%); em 7% dos casos, a causa não pôde ser definida. A frequência de sangramento por úlceras pépticas foi maior (OR = 4,67; IC = 1,35 - 16,16) entre os pacientes com CH com causa alcoólica [18/208 (8,6%) vs 3/151 (2,0%)]. Entre os 21 (18,3%) pacientes que morreram, as causas da HDA foram varizes esofágicas em 13 (52,4%) e gástricas em 2 (9,5%); em 8 (38,1%) não foram identificadas. **Conclusão:** Um terço

dos pacientes teve HDA e as causas mais frequentes foram as varizes esofagogástricas. Sangramentos por úlcera péptica foram mais frequentes entre os pacientes com CH de causa alcoólica. As frequências de mortes durante a internação foram semelhantes àquelas descritas na literatura hodiernamente.

Unitermos: Hemorragia Digestiva Alta, Cirrose Hepática, Varizes Esofágicas, Varizes Esofagogástricas, Álcool, Úlcera Péptica.

SUMMARY

Objectives: To assess the frequency of the causes of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in patients with liver cirrhosis (LC) attended at an university teaching hospital. **Methods:** We analyzed the medical records of all patients with LC treated at the Clinical Hospital of Federal University of Uberlandia in the period from January 2006 to December 2008. The data were collected regarding age, cause of LC, esophagogastric varices, causes of UGIB and its evolution during hospitalization. For comparisons of frequencies analyzed, Fisher's exact test was employed. **Results:** We analyzed 359 patients' medical records, 266 (74.1%) men and 93 (25.9%) women with a mean age of (SD) 53.6 ± 13.4 years. Among them, 317 were submitted to the esophagogastroduodenoscopy and 246 (77.6%) had esophageal or esophagogastric varices, 115 (32.0%) had UGIB and the causes were esophageal varices (65.2%), gastric (12.2%) or duodenal (6.1%) peptic ulcers, gastric

1. Professor Associado-Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. **2.** Médica Residente em Clínica Médica, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. **3.** Médica Residente em Clínica Médica no Hospital Julia Kubitschek, Belo Horizonte, MG. **Endereço para correspondência:** Luiz Carlos Marques de Oliveira - Rua Gonçalves Dias, 455 - Bairro Tabajaras - CEP 38400-288 - Uberlândia - MG - e-mail: oliveiralcm@ufu.br. **Recebido em:** 12/02/2012. **Aprovação em:** 01/03/2012.

varizes (5.2%), Mallory-Weiss syndrome (1.7%) and acute erosive gastroduodenitis (2.6%); in 7% of cases the cause could not be defined. The frequency of bleeding peptic ulcers was higher (OR = 4.67, CI: 1.35 to 16.16) among patients with LC due to alcohol (18/208 [8.6%] vs 3/151 [2.0%]). Among the 21 (18.3%) patients who died, the causes of UGIB were esophageal varices in 13 (52.4%) and gastric varices in 2 (9.5%); in 8 (38.1%) it was not identified. **Conclusion:** One third of patients had UGIB and the most frequent causes were the esophagogastric varices. Peptic ulcer bleeding was more frequent among patients with LC due to alcoholism. The frequency of deaths during hospitalization was similar to those described in today's literature.

Keywords: Upper Gastrointestinal Bleeding, Liver Cirrhosis, Esophageal Varices, Esophagogastric Varices, Alcohol, Peptic Ulcer Disease.

INTRODUÇÃO

Cirrose hepática (CH) é definida anatomicamente como o desenvolvimento histológico de nódulos de regeneração circundados por fibrose em resposta à lesão hepática crônica¹. As causas mais frequentes de CH são o alcoolismo crônico e as infecções pelos vírus das hepatites B ou C; no entanto, várias outras doenças também podem causar CH².

Baseando-se em estudos realizados nos Estados Unidos da América, Europa, Ásia e África, estima-se que até 1% da população possa ter CH histológica, sintomática ou assintomática, ou seja, ainda não identificada².

As principais complicações da CH incluem ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática, hipertensão portal, sangramento das varizes de esôfago e síndrome hepatorenal³. Independentemente da causa da cirrose, o desenvolvimento de hipertensão portal é quase universal e resulta de um aumento da resistência ao fluxo sanguíneo portal secundário à fibrose, estreitamento e compressão dos sinusoides hepáticos³. A hipertensão portal, por sua vez, pode acarretar o surgimento de varizes esofagianas e/ou esofagogástricas, e pelo menos dois terços dos pacientes com CH desenvolverá varizes esofagianas durante sua vida⁴.

As varizes esofagogástricas são importantes causas de hemorragia digestiva alta (HDA), e a taxa de mortalidade para cada episódio desses sangramentos varia entre 30% e 60%, tendo por base relatos de estudos realizados desde a década de 1940 até a de 1980⁵.

Além das varizes esofagogástricas, outras condições podem ser responsáveis por HDA em pacientes com CH, entre elas se incluem gastropatia da hipertensão portal, úlcera de esôfago, úlceras pépticas gástricas ou duodenais, gastroduodenite erosiva, esofagite de refluxo, ectasia vascular, entre outros^{6,7}; as manifestações clínicas das hemorragias nestes casos podem ser semelhantes, ou seja, se manifestarem por hematêmese e/ou melena ou hematoquezia, além dos sinais e sintomas de hipovolemia. Em pacientes com CH, as frequências de HDA, em decorrência de cada uma destas condições, variam entre os diferentes levantamentos. O objetivo do presente estudo foi avaliar as frequências das causas de HDA em pacientes com CH atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, transversal, por meio da análise dos prontuários médicos de todos os pacientes com diagnóstico de CH que foram atendidos ou que estavam em tratamento no HC-UFU no período de janeiro de 2006 a dezembro 2008.

Para cada um dos pacientes, o diagnóstico de CH havia sido confirmado pelo seu médico responsável através de biópsia hepática ou pelos achados clínicos, bioquímicos e por exames de imagens (ultrassonografia e/ou tomografia computadorizada de abdômen).

A causa da CH foi identificada baseando-se na história clínica e em exames específicos, e quando nenhuma causa pôde ser identificada, era feito o diagnóstico de CH criptogênica. O diagnóstico de hipertensão portal foi confirmado pelo achado de varizes de esôfago ao exame de endoscopia digestiva alta (EDA).

Nos prontuários foram coletados os dados referentes ao sexo, idade, resultados dos exames de EDA e as anotações referentes à presença ou não de sangramento digestivo alto. Para os pacientes que apresentaram HDA, investigou-se a sua origem, analisaram-se suas frequências em relação às suas causas e também as frequências de mortalidade durante a internação.

Os resultados foram reunidos em um banco de dados e analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences Software* (SPSS version 17.0, IBM Inc., Chicago, USA, 2008), que também foi utilizado para a realização das análises estatísticas. Para comparações das frequências entre os dados obtidos, foram utilizados os testes do qui-quadrado e o exato

de Fisher. Também foram calculadas as razões de chances (*oddsratio* - OR) e os intervalos de confiança (IC) de 95% para comparações entre as frequências de HDA por úlceras pépticas entre os pacientes com CH de causa alcoólica com aqueles de causa não-alcoólica. $P < 0,05$ foi considerado significativo. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia, parecer final número 290/07.

RESULTADOS

No período desse estudo, 359 pacientes com CH foram atendidos no HC-UFU, sendo 266 (74,1%) homens e 93 (25,9%) mulheres, com idade média (desvio padrão) de $53,6 \pm 13,4$ anos, intervalo de 12 a 86 anos.

A análise de seus prontuários mostrou que 317 deles haviam sido submetidos à EDA e 246(77,6%) apresentavam varizes de esôfago ou esofagogástricas.

Entre as causas de CH, predominou o alcoolismo crônico (57,9%), considerando-o como causa isolada (44,0%) ou em associação com as infecções pelos vírus da hepatite C (10,0%), B (3,3%) ou B e C (0,6%) - Tabela 1.

Tabela 1 – Frequências das causas de cirrose hepática entre os pacientes avaliados.

Causas da Cirrose	N	%
Álcool	158	44,0
Álcool + HCV	36	10,0
HCV	35	9,8
Criptogênica	34	9,5
HBV	28	7,8
Hepatite autoimune	18	5,0
Álcool + HBV	12	3,3
NASH	11	3,1
Medicamentos	5	1,4
Desordens biliares	4	1,1
Álcool + HBV + HCV	2	0,6
Doenças metabólicas	2	0,6
Desarranjos vasculares	1	0,3
HBV + HCV	1	0,3
Em investigação	12	3,3
Total	359	100

Entre todos os pacientes, 115 (32,0%) apresentaram HDA, e a idade média desses pacientes era de $54,8 \pm 10,5$ anos (variando entre 23 e 80 anos).

A causa mais frequente de HDA foi o sangramento por varizes esofagogástricas (70,4%), e as causas das HDA em relação às causas da CH estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência das causas de hemorragia digestiva alta em relação à causa da cirrose hepática.

Causas da hemorragia digestiva alta								
Causas da cirrose	Varizes de esôfago	Úlcera gástrica	Úlcera duodenal	Varizes gástricas	Mallory Weiss	LAMGD	Não definida	Total
Álcool	33 (28,7)	10 (8,7)	4 (3,5)	3 (2,6)	0	2 (1,7)	3 (2,6)	55 (47,8)
Álcool + vírus	11 (9,6)	2 (1,7)	2 (1,7)	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0	17 (14,8)
Vírus	9 (7,8)	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	1 (0,9)	12 (10,4)
Criptogênica	11 (9,6)	2 (1,7)	1 (0,9)	0	0	0	3 (2,6)	17 (14,8)
EHNA	4 (3,5)	0	0	0	0	0	1 (0,9)	5 (4,3)
Outras*	7 (6,1)	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,9)	0	9 (7,8)
Total	75 (65,2)	14 (12,2)	7 (6,1)	6 (5,2)	2 (1,7)	3 (2,6)	8 (7,0)	115 (100)

Vírus: Vírus da hepatite B ou vírus da hepatite C; EHNA: Esteatohepatite não-alcoólica; LAMGD: Lesão aguda da mucosa gastroduodenal. * Hepatite autoimune (N=2); medicamentosa (N=1); em investigação (N=6).

A frequência de sangramento por úlcera péptica gástrica ou duodenal foi maior ($p=0,02$; $OR=4,67$; $IC: 1,35 - 16,16$) entre os pacientes que tinham CH com causa alcoólica (18/208; 8,6%) do que entre os que tinham causa não-alcoólica (3/151; 2,0%).

Não houve diferença na frequência de HDA devido às varizes esofagogástricas ($p=0,88$; $OR=1,07$; $IC: 0,65 - 1,77$) entre pacientes com CH de causa alcoólica (48/208; 23,1%) e aqueles com causa não-alcoólica (33/151; 21,8%).

Entre os 115 pacientes que tiveram HDA, 21 (18,3%) morreram durante a internação.

Destes, 15 (71,4%) eram homens e 6 (28,6%) eram mulheres, com idade média de $63,0 \pm 13,6$ anos, variando de 33 a 86 anos, e as causas da HDA foram varizes de esôfago em 11 (52,4%), varizes de fundo gástrico em 2 (9,5%) e em 8 (38,1%) prontuários não haviam anotações sobre os resultados da EDA.

DISCUSSÃO

Estima-se que, pelo menos, dois terços dos pacientes com CH desenvolverão varizes esofagogástricas e que 30% a 40% deles terão grave HDA⁴. No presente estudo, observou-se que 77,6% dos pacientes submetidos a EDA tinham varizes de esôfago e/ou de fundo gástrico. Esta frequência é semelhante à descrita em outro estudo, também transversal, em que se avaliou 40 pacientes com CH e com HDA e se observou que 70% deles tinham varizes gastroesofageanas, não se observando correlação entre a gravidade da doença hepática e a presença ou ausência das varizes⁹.

Em outro estudo, tipo coorte, com 532 pacientes com CH observou-se que, em 10 anos de seguimento, 90% deles desenvolveram varizes esofagogástricas⁹. A causa mais frequente de HDA nos pacientes com CH avaliados foram as varizes de esôfago ou esofagogástricas (70,4%). É descrito que o sangramento destas varizes é a causa de HDA em 50 a 60% dos pacientes com CH¹⁰; no entanto, estas frequências variam entre os diversos estudos.

Foram observadas HDA por varizes de esôfago em 46,6% de 352 pacientes com CH, outros 5,4% sangraram por varizes gástricas e 1,1 % por varizes gastroesofágicas¹¹; em 48% de 199 pacientes⁹; em 50% de 40 pacientes⁸; em 57,4% de 108 pacientes, outros 4,6% tiveram sangramento por varizes de fundo gástrico¹²; em 57% de 53 pacientes¹³, em 59,1% de 465 pacientes; 14 em 63,9% de 465 pacientes, outros 8,4% sangraram por varizes gástricas⁶ e em 90% de 140 pacientes portadores de varizes esofagogástricas¹⁵.

Nesse último estudo, observou-se que as varizes eram as causas mais comuns de HDA independentemente se a causa da CH fosse o álcool ou não, resultados semelhantes aos observados no presente estudo.

Em um seguimento por 18 meses de 205 pacientes com CH e hipertensão portal, observou-se que, neste período, 95 (46,3%) tiveram HDA em decorrência de varizes gastroesofágicas¹⁶.

As frequências das causas de HDA em pacientes com CH, excluindo-se aquelas decorrentes das varizes esofagogástricas, também variam entre os diferentes trabalhos, como pode ser observado na Tabela 3, na qual são apresentados os resultados descritos em vários estudos^{6,11,12,14,17,18}.

Tabela 3 – Frequências, em porcentagens, de causas de hemorragia digestiva alta em pacientes com cirrose hepática, exceto por varizes gastroesofágicas, no estudo atual e em outros.

Autor (es)	Úlcera gástrica	Úlcera duodenal	LAMGD	Esofagite	Mallory Weiss	Outras
Atual (N = 359)	12,2	6,1	2,6	0	1,7	7,0
D'Amico et al. ⁶ (N = 465)	2,6	4,9	3,9	1,7	0	14,6
Del Olmo et al. ¹¹ (N = 352)	9,9	7,7	17,3	0	3,7	7,1
Svoboda et al. ¹² (N = 108)	13,9	11,1	0,9	2,8	2,8	5,6
Lecleire et al. ¹⁴ (N = 465)	–	15,7*	4,5	4,1	3,0	13,6
Fassio et al. ¹⁷ (N = 195)	–	13,8*	13,8	0	0	14,8
Svoboda et al. ¹⁸ (N = 137)	–	18,2*	1,5	2,9	2,9	9,5

N = número de pacientes incluídos no estudo. LAMGD = lesões agudas da mucosa gastroduodenal. *Úlceras pépticas gástricas ou duodenais.

No presente estudo, observou-se que a frequência de HDA decorrente de úlcera péptica gástrica ou duodenal foi significativamente maior entre os pacientes com CH de causa alcoólica do que entre aqueles com causa não-alcoólica.

Esses resultados são diferentes daqueles observados em outro estudo, no qual nenhuma diferença foi encontrada entre as fontes de sangramento e a causa da CH, alcoólica ou não-alcoólica¹⁷. Foi descrito que a presença de úlceras gastroduodenais em pacientes com CH estavam positivamente associadas com a gravidade da hipertensão portal e que a ingestão recente de álcool favorece a ocorrência de erosões gastroduodenais¹⁹. Também já foi encontrada correlação positiva significativa da ingestão alcoólica como fator de risco para úlceras duodenais ou gástricas²⁰.

Os principais fatores de risco para sangramento por úlcera péptica são a utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais e a infecção pelo *Helicobacter pylori*¹⁰, no entanto, as anotações existentes nos prontuários analisados nem sempre continham informações a esse respeito, não permitindo tais análises.

Entre os pacientes avaliados no período deste estudo e que tiveram HDA, 18,3% deles morreram. É descrito que cada episódio de sangramento por varizes esofagogástricas em pacientes com CH tem um risco de mortalidade de 30 a 60%,⁵ e que a mortalidade precoce por sangramento de varizes de

esôfago varia de 31,6% a 63,3%, ainda quando se utiliza de tamponamento com balão, drogas ou escleroterapia de emergência²¹. No entanto, algumas vezes, nestes dados estatísticos, estão incluídos resultados de estudos realizados há mais de 20 anos quando os índices de mortalidade eram maiores que os atuais. Neste sentido, entre pacientes portadores de CH e com HDA por varizes esofagogástricas, Graham & Smith (1981) 22 relataram mortalidade de 42% de 85 pacientes nas primeiras seis semanas; Christensen *et al.* (1981) 9 verificaram uma frequência de 82% de mortalidade entre 104 pacientes; Witzel *et al.* (1985) 13 de 23% de 56 pacientes tratados profilaticamente com escleroterapia e de 55% de 53 pacientes com tratamento conservador; del Olmo *et al.* (2000) 11 de 7,4% nas primeiras 48 horas e de 24% em até 6 semanas, e Leclaire *et al.* (2005)¹⁴, mortalidade de 23,5% entre 465 pacientes, durante a hospitalização em decorrência da HDA.

Como pode se observar nas últimas décadas, os índices de mortalidade entre pacientes com CH hospitalizados por HDA têm diminuído. Em um estudo realizado no *Hôpital Saint-Antoine*, em Paris, França, mostrou-se que esses índices foram de 42,6%, 29,9%, 25%, 16,2% e 14,5% nos anos de 1980, 1985, 1990, 1995, 2000, respectivamente, ou seja, houve diminuição para um terço no índice de mortalidade em 20 anos²³.

A diminuição da mortalidade por HDA em pacientes com CH é decorrente do desenvolvimento nos procedimentos de ressuscitação, farmacológicos (somatostatina, octreotide e β -bloqueadores), endoscópicos (escleroterapia, ligaduras), radiológicos (anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular) e cirúrgico (transplante de fígado)⁵.

A despeito desses significantes desenvolvimentos, o sangramento agudo por varizes de esôfago permanece uma condição altamente fatal⁵. Apesar das possibilidades de diagnóstico e de tratamento precoces das hemorragias por varizes esofagogástricas em pacientes com CH, as taxas de mortalidade da primeira HDA por varizes permanece entre 20% e 35%⁴. Insuficiência renal, ressangramento, carcinoma hepatocelular e encefalopatia hepática são preditores independentes de mortalidade¹¹.

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e a falência orgânica se desenvolvem em muitos pacientes com CH internados por HDA, e também estão associadas com aumento da mortalidade²⁴.

As limitações do presente estudo são aquelas inerentes aos estudos baseados em levantamentos retrospectivos de prontuários, cujos preenchimentos muitas vezes são incompletos. Assim, não havia anotações suficientes para se saber, por exemplo, se os pacientes estavam ou não ingerindo anti-in-

flamatórios não-esteroidais, que poderiam predispor à HDA. Também não havia dados suficientes para classificarmos a gravidade da doença hepática de cada um dos pacientes através dos critérios de Child modificados por Pugh, que levam em consideração a presença de encefalopatia, de ascite, dos níveis séricos de albumina e de bilirrubinas e o tempo de protrombina²⁵.

DISCUSSÃO

Um terço dos pacientes incluídos nesse estudo teve HDA e suas causas mais frequentes foram as varizes esofagogástricas. Sangramentos por úlcera pépticogastro-duodenais foram mais frequentes entre os pacientes com CH de causa alcoólica do que entre aqueles com CH de causa não-alcoólica. A frequência de mortalidade observada entre todos (de menos de 20%) foi semelhante àquela descrita em alguns outros estudos atuais. O conhecimento desses resultados pode ser útil na conduta na sala de emergência uma vez que, por vários motivos, nem sempre os pacientes podem ser submetidos imediatamente a uma endoscopia digestiva alta para o diagnóstico da origem da HDA.

REFERÊNCIAS

1. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. *Diseases of the liver and biliary system*. 10th ed. London: Blackwell Science, 1997:371-84.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371:838-51.
3. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part II. Complications and treatment. *Am Fam Physician*. 2006;74:767-76.
4. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology*. 2002;122:1620-30.
5. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 653-9.
6. D'Amico G, De Franchis R, and a Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003; 38: 599-612.
7. Pongprasobchai S, Nimitvilai S, Chasawat J, Manatsathit S. Upper gastrointestinal bleeding etiology score for predicting variceal and non-variceal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1099-104.
8. Odelowo OO, Smoot DT, Kim K. Upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. *J Natl Med Assoc*. 2002;94:712-5.
9. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology*. 1981; 81: 944-52.
10. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:209-24.
11. Del Olmo JA, Peña A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2000; 32: 19-24.
12. Svoboda P, Ehrmann J, Klvana P, Machytka E, Rydlo M, Hrabovský V. The etiology of upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. *Vnitr Lek*. 2007;53:1274-7.

13. Witzel L, Wolbergs E, Merki H. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices. A prospective controlled study. *Lancet*. 1985;1:773-5.
14. Leclaire S, Di Fiore F, Merle V, Hervé S, Duhamel C, Rudelli A, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39: 321-7.
15. Dave P, Romeu J, Messer J. Upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension: a reappraisal. *J Clin Gastroenterol*. 1983;5: 113-5.
16. Varghese J, Cherian JV, Solomon R, Jayanthi V. Predictors of variceal bleed among patients with liver cirrhosis in the era of sclerotherapy. *Singapore Med J*. 2008; 49: 239-42.
17. Fassio E, Viudez P, Landeira G, Fernández N, Lattanzi M, Luis A. Upper digestive hemorrhage in liver cirrhosis: clinical and endoscopic findings. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1992;22:181-6.
18. Svoboda P, Ehrmann J, Klvana P, Machytka E, Rydlo M, Hrabovský V. A different view of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis patients. *Vnitř Lek*. 2010;56:1116-21.
19. Auroux J, Lamarque D, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Chaumette MT, Richardet JP, et al. Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci*. 2003;48:1118-23
20. Bayyurt N, Abasivanik ME, Sander E, Salih BA. Canonical correlation analysis of factors involved in the occurrence of peptic ulcers. *Dig Dis Sci*. 2007;52:140-6.
21. Le Moine O, Adler M, Bourgeois N, Delhay M, Devière J, Gelin M, et al. Factors related to early mortality in cirrhotic patients bleeding from varices and treated by urgent sclerotherapy. *Gut*. 1992; 33: 1381-5.
22. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981; 80: 800-9.
23. Carbonel IN, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004; 40: 652-9.
24. Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 484-9.
25. Pugh RN, Murray-Lyon M, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60: 646-9.