

Projeto Diretrizes

**Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
Gestão 2009-2010**

Presidente: Dr. Carlos Alberto Cappellanes

**Comissão de Diretrizes e Protocolos-SOBED
Presidente: Dr. Edivaldo Fraga Moreira**

Hipertensão portal: seguimento de varizes de esôfago sem sangramento

Participantes - Capítulo SOBED de Pernambuco:

Gustavo Carneiro Leão Filho
Erica Azevedo Rodrigues Machado.
Sílvia Regina Lyra Novais

Descrição do método de coleta dos estudos baseados em evidências:

- 1- Busca bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, COCHRANE LIBRARY e LILACS/BIREME através de descritores gerais e específicos relacionados ao tema;
- 2- Revisão manual das citações dos artigos selecionados;
- 3- Classificação dos trabalhos selecionados segundo grau de recomendação e força de evidência¹:
 - A- Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência
 - B- Estudos experimentais e observacionais de menor consistência
 - C- Relatos ou séries de casos
 - D- Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas

Objetivos:

Revisar e descrever condutas práticas no manejo do paciente cirrótico com varizes de esôfago sem sangramento prévio.

Introdução:

A cirrose, estágio final de várias doenças hepáticas, apresenta alta prevalência em todo o mundo, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade, sendo a responsável por 90 % dos casos de hipertensão portal ²⁹ (A), ^{33,37,60} (D). Esta hipertensão portal, caracterizada principalmente pelo aumento da resistência ao fluxo sanguíneo intrahepático e da vasodilatação esplâncnica ^{9,37} (D), proporciona formação de circulações colaterais porto-sistêmicas, sendo as varizes esofagogástricas as de maior relevância clínica devido ao risco de ruptura e hemorragia intensa.

A hemorragia digestiva alta (HDA) por varizes gastroesofágicas é, provavelmente, a complicação mais temida da hipertensão portal nos pacientes cirróticos, com 20 a 50% de chance de óbito no primeiro sangramento e 30% nos subsequentes ^{14,15} (D), ^{44,48} (A). Por conta disso, a profilaxia primária ao sangramento varicoso tem sido amplamente utilizada como importante estratégia para diminuição da mortalidade em pacientes cirróticos ⁴⁶ (A).

Quando e como devemos investigar ocorrência de varizes em pacientes cirróticos?

Varizes esofágicas estão presentes em metade dos pacientes cirróticos, sendo o risco de sangramento diretamente relacionado à pressão no sistema portal, gravidade da disfunção hepática e tamanho das varizes esofágicas ⁵ (B). Nos pacientes com cirrose compensada (Child A), elas ocorrerão em cerca de 30% dos casos, e em 60 a 85% nos cirróticos descompensados ^{15,44,63} (B). Os pacientes cirróticos sem varizes apresentam risco de desenvolvê-las numa taxa de 8% ao ano ⁴⁴ (B).

A medida do gradiente de pressão da veia hepática (HVPG) apresenta excelente correlação com o aparecimento e desenvolvimento das varizes, risco de ruptura e resposta hemodinâmica à utilização de medicações hipotensoras, como os betabloqueadores não seletivos em cirróticos ⁴⁹ (B). Para o surgimento de varizes esofágicas, o HVPG deve ser superior a 10mmHg, enquanto que gradiente maior que 12mmHg é necessário para que haja ruptura e sangramento ^{3,21,46} (D), ¹⁰ (C). Por outro lado, queda do HVPG para menos de 12, ou em aproximadamente 20% do valor basal, após início de betabloqueadores, praticamente elimina o risco de sangramento varicoso ¹⁰ (C), ²⁷ (D), ²⁹ (A). Infelizmente, em virtude da sua invasividade e alto custo, a medida do HVPG não é realizada de forma rotineira na prática clínica.

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o método ideal para diagnóstico de varizes gastroesofágicas, devendo ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico de cirrose hepática ^{18,19,27} (A). Além de apresentar excelente acurácia diagnóstica da presença de varizes, é capaz de estratificar pacientes em alto e baixo risco de sangramento. A presença de varizes maiores que 5 mm e com manchas da cor vermelha na superfície delas são os principais sinais endoscópicos indicativos de risco elevado de ruptura ⁴⁴ (A).

Em relação ao seguimento endoscópico desses pacientes, reuniões de consenso entre experts têm recomendado novos controles a cada 2-3 anos em cirróticos compensados sem varizes; 1 a 2 anos naqueles com varizes de pequeno calibre e anualmente nos cirróticos com varizes de grosso calibre ou nos pacientes descompensados ^{19,49} (D).

Métodos não invasivos para o diagnóstico de varizes no trato gastrointestinal (TGI), tais como contagem plaquetária, relação plaquetas/tamanho do baço e fibroscan apresentam bons valores preditivos positivos, porém necessitam de confirmação em estudos maiores ⁴⁶ (D). Da mesma forma, a cápsula endoscópica poderá se tornar outra boa alternativa à endoscopia digestiva ^{23,36} (C).

Quais são os pacientes que se beneficiam da profilaxia primária ao sangramento varicoso?

Denomina-se profilaxia pré-primária aquele tratamento que visa inibir o aparecimento das varizes esofágicas ⁴⁶ (D). Em estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado, placebo controlado, Groszmann et al em 2005, randomizaram 213 pacientes cirróticos sem varizes gastroesofágicas para receberem potente BB não seletivo – timolol – e placebo (108 x 103), com acompanhamento de aproximadamente 5 anos. Os resultados desta pesquisa não mostraram diminuição no aparecimento de varizes esofágicas no primeiro grupo (39 x 40%, $p = 0.89$), com agravante da ocorrência mais freqüente de efeitos colaterais importantes (18 x 6%, $p < 0,0006$) ³⁰ (A). Atualmente não se recomenda nenhuma profilaxia pré-primária nos pacientes cirróticos ^{18,27} (D).

Nos cirróticos com varizes esofágicas é necessária estratificação quanto ao risco de sangramento varicoso inicial. Nos pacientes com cirrose compensada e portadores de varizes de pequenos calibres (< 5 mm), sem manchas vermelhas - definidos como de baixo risco de sangramento varicoso -, a utilização de BB não seletivos na prevenção primária é considerada opcional ^{18,27} (D). Os dois únicos trabalhos disponíveis na literatura sobre uso de BB na prevenção do aumento do calibre das varizes mostraram resultados conflitantes. Enquanto Merkel et al relataram menor progressão varicosa nos pacientes que utilizaram nadolol no período de três anos (13 x 41%, $p < 0,001$), o estudo desenvolvido por Cales et al apontou, de forma surpreendente, maior evolução de varizes de grossos calibres após dois anos dentre aqueles que utilizaram propranolol (31 x 14%, $p < 0,05$) ^{7,41} (C).

Já os pacientes portadores de cirrose descompensada (Child C) e aqueles com varizes de grossos calibres e/ou apresentando sinais da cor vermelha sobre elas, são considerados de alto risco de sangramento e requerem tratamento profilático ⁴⁶ (A).

Tratamento medicamentoso x endoscópico: vantagens e desvantagens.

Tratamento medicamentoso

Duas opções terapêuticas têm eficácia comprovada na prevenção do primeiro sangramento varicoso: betabloqueadores não seletivos (BB) e a ligadura elástica^{18,27,65} (A),³⁸ (B). Os betabloqueadores não seletivos (BB) são de baixo custo, sem sérias complicações e efetivos^{38,61} (B). Agem de duas formas: a) bloqueando os receptores β_2 adrenérgicos, produzindo vasoconstrição esplâncnica e reduzindo o fluxo portal e b) inibindo os receptores β_1 , reduzindo o débito cardíaco³⁹ (B).

O objetivo do tratamento medicamentoso visa redução e manutenção do HVPG abaixo de 12 mmHg, pois a ocorrência de sangramento varicoso nesses níveis de pressão portal é extremamente rara³⁰ (A). Entretanto, como há dificuldade na realização da mensuração da HVPG na prática clínica, a conduta mais utilizada é obter uma redução de 25% da frequência cardíaca basal, limitada pela FC em repouso em 60 bpm. Infelizmente, não há relação direta entre redução da FC basal e diminuição do HVPG, indicando que mesmo os pacientes que utilizam corretamente os BB podem não estar protegidos contra hemorragia varicosa⁵⁹ (B).

Os dois β -betabloqueadores não seletivos mais utilizados na profilaxia primária são o propranolol e o nadolol⁴⁷ (A),⁶¹ (B). O propranolol, normalmente, é iniciado com a dose de 20mg duas vezes ao dia e o nadolol com a dose de 40 mg em dose única, aumentando gradativamente de acordo com a frequência cardíaca e aparecimento de efeitos colaterais intensos²⁷ (D). Devem ser utilizados por toda vida ou até realização de transplante hepático. Aproximadamente 15% dos pacientes cirróticos têm contra-indicação relativa ao uso dos betabloqueadores não seletivos, sendo as mais frequentes, asma, diabetes mellitus insulino dependente e doença vascular periférica⁶ (D). Os efeitos colaterais mais comuns são fadiga, sensação de desfalecimento e dispnéia, sendo responsáveis por interrupção do tratamento em até 15%.

D'Amico et al¹³ (B), em estudo de metanálise publicado em 1999, revisaram 11 ensaios clínicos randomizados que incluíram 1.189 comparando BB versus placebo na profilaxia primária, e encontrou que em pacientes portadores de cirrose hepática e varizes maiores que 5 mm, houve diminuição significativa no risco de sangramento e mortalidade. Quando foram incluídos também pacientes com varizes de pequeno calibre, apesar de haver diminuição no sangramento varicoso em dois anos de acompanhamento, estes resultados não foram estatisticamente significativos¹³ (B).

Outras drogas também estudadas na profilaxia hemorrágica varicosa são os nitratos de ação prolongada – dinitrato de isossorbida e o mononitrato-5-isossorbida – que diminuem a pressão portal pela redução da resistência intrahepática e colateral portal. Entretanto a

utilização do mononitrato como monoterapia tem sido cada vez menos preconizada para esse fim em virtude de graves efeitos colaterais. O seu efeito vasodilatador associado ao estado de vasodilatação do cirrótico foi responsável pela alta mortalidade em pacientes acima de 50 anos, em estudos realizados²⁷ (A),^{2,28} (B). A combinação de betabloqueadores não seletivos e mononitrato de isossorbida têm um efeito sinérgico em reduzir a pressão portal, mas não há diferenças na sobrevida além de efeitos colaterais se somarem, o que proíbe essa associação²⁶ (B),²⁷ (A),⁴² (C). Outra associação que não está indicada é a espirolactona + betabloqueadores não seletivos, pois o primeiro não aumenta a eficácia do segundo, não apresentando, portanto, nenhuma vantagem em relação os BB isoladamente²⁷ (A),¹ (C).

Recentemente, têm se estudado o caverdilol, betabloqueador não seletivo com atividade intrínseca alfa 1 adrenérgica, que reduz mais a pressão portal que o propranolol, no entanto, seu uso é limitado devido aos seus efeitos hipotensivos sistêmicos^{49,52} (B).

Tratamento endoscópico

Os betabloqueadores não seletivos (BB) são utilizados como tratamento principal na prevenção primária ao sangramento varicoso dos pacientes cirróticos^{18,27,65} (A),⁴⁶ (D). Entretanto, a falta de resposta hemodinâmica portal aos BB em alguns desses pacientes, somada à ocorrência de efeitos adversos intensos em até 20 % deles, exigem interrupção do tratamento em parcela considerável dos casos^{5,24} (B). Por conta disso, alternativas terapêuticas, em especial endoscópicas, se tornaram uma opção real à prevenção primária da hemorragia varicosa esofágica^{34,37,40,47,50,54,65} (A).

Nos últimos anos a terapêutica endoscópica assumiu grande importância no tratamento de erradicação das varizes esofagogástricas em pacientes portadores de hipertensão portal. Enquanto a ligadura elástica (LE) tem sido o método endoscópico mais utilizado e estudado na profilaxia primária do sangramento varicoso, a escleroterapia foi praticamente abandonada em virtude de resultados conflitantes quanto a sua eficácia e segurança, além de maiores taxas de complicações quando comparadas à LE¹⁶ (A),^{14,45} (B).

Desde 1995 vários estudos randomizados foram publicados na literatura comparando o tratamento endoscópico com ligadura elástica aos pacientes controles e aqueles que utilizam BB diariamente. A maioria deles incluiu apenas pacientes portadores de varizes esofágicas consideradas endoscopicamente de alto risco de sangramento (varizes de grossos calibres - > 5 mm -, e/ou sinais da cor vermelha), independentemente da classificação de Child-Pugh^{34,37,40,47,50,54,65} (A).

Em estudo de metanálise, Imperiale et al demonstraram que quando a ligadura elástica foi comparada aos pacientes controles, sem nenhum tratamento profilático, ela apresentou diminuição do risco absoluto do sangramento varicoso inicial de 18 para 4 %, com redução

do risco relativo (RR) da ordem de 0.36 (CI 0,26-0,50; NNT de 4), bem como da mortalidade geral (RR 0.20; CI 0,11-0,30; NNT 7) ³² (A).

Na comparação entre LE e BB, as conclusões são mais controversas e motivo de calorosas discussões ^{17,33,62} (D). Apesar de estudos randomizados e controlados, quando analisados isoladamente, entre LE e BB, não mostrarem diferenças estatísticas em termos de redução do sangramento e mortalidade ^{11,20,22,26,37,40,50,54,58} (B), três metanálises publicadas na literatura, conduzidas por Imperiale et al (2001), Khuroo et al (2005) e Tripathi et al (2007), evidenciaram diminuição significativa no risco relativo do sangramento inicial por varizes esofágicas nos grupos tratados com ligadura elástica ^{32,35,64} (A). Entretanto, a mortalidade relacionada diretamente ao sangramento varicoso, bem como à mortalidade geral, se mostraram similares ^{32,35,64} (A). Tripathi et al chamam atenção para o fato que a não diferença estatística entre as mortalidades poderia ser explicada pelo fato do número de pacientes em cada braço das pesquisas realizadas serem insuficiente para gerar diferenças estatísticas na mortalidade ⁶⁴ (D).

Os efeitos colaterais decorrentes dos métodos de profilaxia primária são bastante conhecidos e devem ser avaliados em conjunto com as taxas de sangramento e mortalidade na definição da conduta preventiva ideal. A ligadura elástica endoscópica apresenta complicações geralmente pouco intensas e transitórias, sendo a úlcera esofágica, disfagia e dor torácica as mais citadas ⁶⁶ (B). Entretanto, desfechos graves, algumas vezes fatais, são descritos e temidos, entre eles perfuração esofágica – relacionada principalmente a utilização do overtube - e hemorragia grave por úlcera após eliminação da liga elástica, este último mais comum em pacientes com pouca reserva de função hepática ⁵¹ (C). Com o desenvolvimento e disseminação dos kits de ligadura multibandas que permitem aplicação de até 10 ligas em uma mesma entubação esofágica, a necessidade de utilização do overtube praticamente desapareceu, diminuindo consideravelmente a ocorrência de perfurações. Estudos recentes têm sugerido algumas mudanças na execução da ligadura elástica visando diminuir ocorrência do sangramento pós ligadura, entre elas utilização de inibidores da bomba de prótons ⁵¹ (C), kits multibandas e intervalos maiores de quatro semanas entre as sessões de ligadura ⁶⁶ (C).

Nas metanálises conduzidas por Khuroo (2005) e Tripathi (2007), os pacientes que realizaram profilaxia com LE apresentaram menos efeitos colaterais intensos, que exigissem interrupção do tratamento (cerca de 70% de redução no RR), porém dois casos de sangramentos induzidos pela ligadura apresentaram desfecho fatal. Por outro lado, apesar dos efeitos adversos considerados intensos provocados pelos BB não resultarem diretamente em óbitos, três pacientes faleceram por sangramento varicoso após suspensão dos BB ⁶⁴ (C). Treinamento com endoscopistas experientes, estrutura física adequada, acessórios de qualidade disponíveis e seleção criteriosa dos candidatos aptos à profilaxia primária com LE são essenciais para minimizar possíveis complicações iatrogênicas da ligadura elástica.

A qualidade de vida e a relação custo-benefício também devem ser levadas em consideração na escolha entre LE e BB. Os pacientes submetidos à LE necessitam de endoscopias periódicas e novas ligaduras nos casos recorrência das varizes após suas

erradicações. Por outro lado, os pacientes medicados com BB não seletivos precisam receber esses fármacos durante toda sua vida ou realização do transplante hepático. Não há, até a presente data, dados publicados na literatura comparando qualidade de vida entre as duas opções. Em estudo publicado em 2003, Spiegel et al demonstraram discreta vantagem na relação custo-benefício em favor da estratégia medicamentosa com BB na prevenção primária⁵⁵ (C), porém estudos maiores são necessários.

O tratamento combinado entre LE e BB não parece apresentar maiores benefícios quando comparados à LE isoladamente. Apesar de recorrência varicosa ter sido menor no grupo da terapêutica combinada ($p=0.03$), Sarin et al não encontraram diferenças significativas na taxa de sangramento e morte nos dois grupos, havendo, inclusive, maior ocorrência de efeitos colaterais com a adição dos betabloqueadores⁴⁸ (B).

RECOMENDAÇÕES FINAIS:

- A profilaxia primária ao sangramento varicoso é utilizada como importante estratégia para diminuição da mortalidade em pacientes cirróticos (A);
- A endoscopia digestiva alta (EDA) é o método ideal para diagnóstico de varizes gastroesofágicas, devendo ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico de cirrose hepática (A);
- Controle endoscópico a cada 2-3 anos em cirróticos compensados sem varizes; 1 a 2 anos naqueles com varizes de pequeno calibre e anualmente nos cirróticos com varizes de grosso calibre ou nos pacientes descompensados (D);
- Métodos não invasivos para o diagnóstico necessitam de confirmação em estudos maiores (D);
- Não se recomenda nenhuma profilaxia pré-primária nos pacientes cirróticos (D);
- Betabloqueadores não seletivos (BB) e ligadura elástica endoscópica (LE) são efetivos na prevenção do primeiro sangramento varicoso (A);
- Nos pacientes com baixo risco de sangramento varicoso (cirrose compensada e varizes < 5 mm, sem manchas vermelhas) a utilização de BB não seletivos é opcional. Não há indicação para LE nestes casos (D);
- Cirróticos descompensados, varizes de grossos calibres e/ou apresentando sinais da cor vermelha, são de alto risco de sangramento e requerem tratamento profilático (A);

- A ligadura elástica diminui o risco de sangramento varicoso inicial comparado aos betabloqueadores, porém não há diferença na sobrevida (A);
- Pacientes cirróticos com varizes de alto risco devem ser inicialmente tratados com betabloqueadores não seletivos, oferecendo-se ligadura elástica endoscópica aqueles intolerantes aos BB ou não responsivos (D);
- A associação LE e BB diminui recorrência varicosa após erradicação, porém não há diferença na taxa de sangramento ou mortalidade comparada a LE isoladamente, com maior chance de efeitos colaterais (B);

Referências bibliográficas

1. Abecasis R., Kravetz D, Fassio E, Ameigeiras B, Garcia D, Isla R, et al. Naodolol plus spironolactone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients : A preliminary study. *Hepatology* 2003;37:359-365.
2. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L.. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1632-1639.
3. Armonis A, Patch D & Burroughs AK. Hepatic Venous Pressure measurement: an old test as new prognostic marker in cirrosis? *Hepatology* 1997;25:245-248.
4. ASGE guideline: the role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage, updated July 2005. *Gastroenterol endoscopy* 2005;62, n°5.
5. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *HEPATOLOGY* 1997;25:63-70.
6. Bolognesi M., Balducci G., Garcia- Tsao G. et al. Complications in the medical treatment of portal hypertension. Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford U.K.: Blackwell Science,2001:180-203.
7. Cales P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-speaking Club for the study of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:741-745.

8. Cales P, Zabotto B, Meskens C, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis: observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990;98:156–62.
9. Cárdenas A, Ginés P. Portal hypertension. *Current Opinion on Gastroenterol* 2009;25:195-201.
10. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemicshunt: Correlation with hemodynamic finds. *Gastroenterology* 1998;114:1296-1303.
11. Chen CY, Sheu MZ, Su SY. Prophylactic endoscopic variceal ligation (EVL) with multiple band ligator for esophageal varices [Abstract]. *Gastroenterology* 1998;114(Suppl):A1224.
12. Chen W, Nikolova D, Frederiksen SL, et al. Beta-blockers reduce mortality in cirrhotic patients with esophageal varices who have never bled (Cochrane review). *J Hepatol* 2004;40(Suppl 1):67 [abstract].
13. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475–505.
14. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-54.
15. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-hemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:243-256.
16. De BK, Ghoshal UK, Das T, Santra A, Biswas PK. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:220-224.
17. de Franchis R. Endoscopy critics versus endoscopy enthusiasts for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Hepatology* 2006; 43:24–26
18. de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167–176
19. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846–52.
20. De la Mora JD, Farca-Belsaguy, Uribe M, de Hoyos-Garza A. Ligation vs. propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding using a multiple band ligator and objective

measurements of treatment adequacy: preliminary results [Abstract]. *Gastroenterology* 2000;118:A1434.

21. Dell'Era A, De Franchis R, Iannuzzi F. Acute variceal bleeding: Pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2008;22:279-294.
22. Drastich P, Lata J, Petryl J, Prochazka V, Vanasek T, Zdenek P, et al. Endoscopic variceal band ligation in comparison with propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with liver cirrhosis [Abstract]. *J Hepatol* 2005;42:(Suppl 2):79.
23. Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, Schwartz J, Faigel D, Rondonotti E, et al. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three-center pilot study. *Endoscopy* 2006;38:31–35. doi:10.1055/s-2005-921189
24. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-1059.
25. Garcia-Pagan JC, Gohardi A & Bosch. Review Article: the modern management of portal hypertension – primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:178-186.
26. Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, et al and the Spanish Variceal Bleeding Study Group. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *Hepatology* 2003;37:1260-1266.
27. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46(3):922–938
28. Groszmann RJ. Beta-adrenergic blockers and nitrovasodilators for the treatment of portal hypertension: the good, the bad, the ugly. *Gastroenterology* 1998;113:1794-1797.
29. Groszmann RJ, Bosch J, Grace N, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navage M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol vs placebo in the prevention of the first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1999;99:1401-1407.
30. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254–61.

31. Harewood GC, Baron TH, Song LM. Factors predicting success of endoscopic variceal ligation for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (1 Pt 2):237–241.
32. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33:802–807
33. Jensen DM. Outcomes, effectiveness, tolerability, and direct costs of prophylactic variceal treatments [Letter]. *HEPATOLOGY* 2006;43:197-198.
34. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides TJ, Han SH, Gornbein J Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005;128:870-881.
35. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KLC, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:347–361
36. Lapalus MG, Dumortier J, Fumex F, Roman S, Lot M, Prost B, et al. Esophageal capsule endoscopy versus esophagogastroduodenoscopy for evaluating portal hypertension: a prospective comparative study of performance and tolerance. *Endoscopy* 2006;38:36–41.
37. Lo GH, Chen WC, Chen MS, Lin CP, Lo CC, Hsu PI, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004;59:333-338.
38. Longacre A.V., Imaeda A., Garcia-Tsao G. and Fraenkel L. A Pilot Project Examining the Predicted Preferences of Patients and Physicians in the Primary Prophylaxis of Variceal Hemorrhage. *Hepatology*, vol.47.No. 1, 2008 ; 169-176.
39. López-Méndez E., Uribe M. Beta blockers in portal hypertension. Are they really a good option ? *Annals of Hepatology* 2006;5(2):April-June:86-91.
40. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, Jalan R, Hislop WS, Mills PR, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage : a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002;123:735-744.
41. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;127:476–484.

42. Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, Donada C, Cavallarin G, Torboli P, et al. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:324-329.
43. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-272.
44. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of first variceal hemorrhage with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1988;319:983-9
45. Pagliaro L, D'Amico G, Sørensen TI, Lebrec D, Burroughs AK, Morabito A, Tiné F, Politi F, Traina M. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med.* 1992 Jul 1;117(1):59-70.
46. Sarin SK, Kuman A, Angus PW, et al. Primary prophylaxis of gastroesophageal variceal bleeding: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. *Hepatology Int* 2008;2:429-439
47. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999;340:988-993.
48. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:797-804
49. Sass DA, Chopra KB. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin N Am*, 2009; 93:837-853.
50. Schepke M, Goebel C, Nuernberg D, Willert J, Koch L, Sauerbruch T. Endoscopic banding ligation versus propranolol for the primary prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized controlled multicenter trial. *HEPATOLOGY* 2004;40:65-72.
51. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, Russo MW, Galanko J, Shrestha R. Pantoprazole reduces de size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 2005, 41(3):588-594.
52. Shahi HM, Sarin SK. Prevention of first variceal bleed and appraisal of current therapies. *Am J Gastroenterology* 1998;93:2348-58.
53. Sharma P, Kuman A, Sharma BC e Sarin SK. Early identification of hemodynamic response to pharmacotherapy is essential for primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with 'high-risk' varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:48-60.

54. Song IH, Shin JW, Kim IH, Choi J, Lin CY, Kim JW, et al. A prospective randomized trial between the prophylactic endoscopic variceal ligation and propranolol administration for prevention of first bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices [Abstract]. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 2):41.
55. Spiegel BMR, Targowik L, Dulai GS, Karsan HA, Gralnek IM. Endoscopic screening for esophageal varices: is it ever cost effective? *HEPATOLOGY* 2003;37:366-377.
56. Strauss E., Desa MG, Albano A et al. A randomised controlled Trial for the prevention of the first upper gastrointestinal bleeding due to portal hypertension in cirrhosis – sclerotherapy or propranolol versus control groups (abstract). *Hepatology* 1988;8:1395.
57. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in alcoholic liver disease: a randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1991;324:1779-84.
58. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Jagannath S, Arepally A A randomized controlled trial of β -blockers versus endoscopic band ligation for primary prophylaxis: a large sample size is required to show a difference in bleeding rates. *Dig Dis Sci* 2005;50:407-410.
59. Thuluvath PJ, Krishnan A. Primary prophylaxis of variceal bleeding. Review article. *Gastrointest. Endoscopy*, 2003,58(4);558-567.
60. Tiani C, Abraldes JG, Bosch J. Portal hypertension: Pré-primary and primary prophylaxis of variceal bleeding. *Digestive and liver disease* 2008;40:318-327.
61. Triantos C, Burroughs A.K.. Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. Vol 21, No.1, PP 31-42 , 2007.
62. Triantos C, Vlachogiannakos J, Manolakopoulos S, Burroughs AK, Avgerinos. Is banding ligation for primary prevention of variceal bleeding as effective as beta-blockers, and is it safe? [Letter] *HEPATOLOGY* 2006;43:196-197.
63. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of caverdilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleeding. *Hepatology* 2009;50:825-833
64. Tripathi D, Grahamb C, Hayes PC. Variceal band ligation versus beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2007;19(10):835-45.
65. Villanueva C., Aracil C. et al. Acute Hemodynamic Response to B-Blockers and Prediction of Long-term Outcome in Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. *Gastroenterology* 2009;137:119-128.

66. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yamamoto K, Kawano Y, Mizuguchi Y, et al. A randomized control trial of bi-monthly versus bi-weekly endoscopic variceal ligation of esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2005–2009.