

ARTIGO ORIGINAL

Pacientes Cirróticos com Escore Child-Pugh C Apresentam Intervalos QT mais Longos*Cirrhotic Patients with Child-Pugh C Have Longer QT Intervals*

Pedro Gemal Lanzieri, Ronaldo Altenburg Gismondi, Matheus de Castro Abi-Ramia Chimelli, Raíssa Pereira Cysne, Thais Guaraná, Cláudio Tinoco Mesquita, Luís Otávio Mocarzel

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento e objetivos: A cardiomiopatia cirrótica tem sido usada para descrever a disfunção cardíaca crônica em pacientes cirróticos sem doença cardíaca estrutural prévia. Além disso, o prolongamento do intervalo QT é uma das alterações cardíacas mais importantes relacionadas à cirrose. Estudos prévios sugerem que o prolongamento QT está associado com uma taxa de mortalidade mais alta em pacientes cirróticos. O objetivo deste estudo foi analisar intervalos QTs segundo a gravidade da cirrose, medida pela classificação Child-Pugh.

Materiais e métodos: Em um estudo transversal, um total de 67 pacientes com cirrose não alcoólica submeteu-se à avaliação clínica e eletrocardiográfica. A gravidade da cirrose foi classificada de acordo com o escore Child-Pugh. O intervalo QT foi medido por um eletrocardiograma de 12 derivações.

Resultados: Os intervalos QTs foram mais longos em pacientes no grupo Child-Pugh C que nos grupos Child-Pugh A e B (459 ± 33 vs 436 ± 25 e 428 ± 34 ms, respectivamente, $p = 0,004$). Houve uma correlação positiva entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh em indivíduos com escore Child-Pugh ≥ 7 ($r = 0,50$; $p < 0,05$) e intervalos QT ≥ 440 ms ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

Conclusão: O presente estudo mostrou que pacientes com cirrose Child-Pugh C apresentam intervalos QTs mais longos, o que reforçou a relação entre a gravidade da cirrose e achados eletrocardiográficos da cardiomiopatia cirrótica. Além disso, esse resultado foi encontrado em pacientes sem sintomas cardíacos, o que destacou a importância de um método simples e não invasivo, como o eletrocardiograma, para identificar pacientes cirróticos com cardiomiopatia. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6)496-503)

Palavras-chave: Cardiomiopatias, Cirrose Hepática / mortalidade, Síndrome do QT Longo, Eletrocardiografia / métodos.

Abstract

Background and aims: Cirrhotic cardiomyopathy has been used to describe chronic cardiac dysfunction in cirrhotic patients with no previous structural heart disease. Additionally, QT prolongation is one of the most important cardiac alterations related to cirrhosis. Previous studies suggest that QT prolongation is associated with a higher mortality rate among cirrhotic patients. The aim of this study was to analyze QT intervals according to cirrhosis severity as measured by the Child-Pugh classification.

Materials and methods: In a cross-sectional study, a total of 67 patients with nonalcoholic cirrhosis underwent clinical and electrocardiographic evaluation. Cirrhosis severity was classified according to the Child-Pugh score. The QT interval was measured by a 12-lead electrocardiogram.

Results: The QT intervals were longer in patients in the Child-Pugh C group than those in the Child-Pugh A and B groups (459 ± 33 vs 436 ± 25 and 428 ± 34 ms, respectively, $p=0.004$). There was a positive correlation between the QT interval and the Child-Pugh score in individuals with Child-Pugh scores ≥ 7 ($r=0.50$, $p<0.05$) and QT intervals ≥ 440 ms ($r=0.46$, $p<0.05$).

Conclusion: The present study showed longer QT intervals in patients with Child-Pugh C cirrhosis, which reinforced the relationship between the severity of cirrhosis and electrocardiographic findings of cirrhotic cardiomyopathy. Moreover, this finding emerged in patients with no cardiac symptoms, which highlighted the importance of a simple and noninvasive method (ECG) to identify cirrhotic patients with cardiomyopathy. (Int J Cardiovasc Sci. 2017;30(6)496-503)

Keywords: Cardiomyopathies; Liver Cirrhosis / mortality; Long QT Syndrome; Electrocardiography / methods.

Full texts in English - <http://www.onlineijcs.org>

Correspondência: Pedro Gemal Lanzieri

Departamento de Clínica Médica (MMC), Hospital Universitário Antônio Pedro
Rua Marquês do Paraná, 303, 6º andar, CEP: 24033-900. Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: pedrogemal@id.uff.br

Introdução

A cirrose hepática é um processo patológico progressivo caracterizado por fibrose e regeneração nodular. A cirrose pode ser causada por uma variedade de causas bem conhecidas, tais como infecção pelo vírus da hepatite (hepatite B e C), drogas (incluindo álcool), doenças autoimunes, doenças genéticas, e esteatose hepática não alcoólica. Além do dano hepático, os pacientes cirróticos também apresentam disfunção renal, pulmonar, hemodinâmica, e cardíaca que aumentam a morbimortalidade.¹

A cardiomiopatia cirrótica tem sido usada para descrever a disfunção cardíaca crônica em pacientes cirróticos sem doença cardíaca estrutural prévia.¹ A condição é definida pela presença de uma ou mais destas alterações: função sistólica normal ou aumentada em repouso, mas baixa resposta contrátil ao estresse; disfunção diastólica; anormalidades estruturais nas câmaras cardíacas; e alterações eletrofisiológicas.² Tais anormalidades ocorrem em graus variados em até 50% dos pacientes cirróticos.³

A maioria dos pacientes com cardiomiopatia cirrótica são assintomáticos e, por isso, são importantes exames complementares para identificá-los.¹ A eletrocardiografia (ECG) é um método de baixo custo, não invasivo, que pode auxiliar na identificação de pacientes com cardiomiopatia cirrótica. O prolongamento do intervalo QT é uma das principais alterações cardíacas relacionadas à cirrose, e facilmente determinado por ECG. Um intervalo QT prolongado está associado com uma taxa de mortalidade mais elevada entre pacientes com doença hepática crônica.⁴ Em um estudo sobre prolongamento do QT, a taxa de sobrevivência foi significativamente mais baixa em pacientes com intervalos QTs maiores que 440 ms que em pacientes com intervalos QTs mais curtos. No mesmo estudo, durante um acompanhamento de 19 meses (mediana), os pacientes cirróticos que morreram apresentavam intervalos QTs mais longos que aqueles que sobreviveram (463 ± 7 versus 435 ± 3 ms, $p < 0.001$).⁵ A maioria dos estudos prévios incluiu pacientes com cirrose de etiologia alcoólica.^{2,6,7} Uma vez que o álcool pode ter uma toxicidade cardíaca direta, é importante estudar intervalos de QT em pacientes com cirrose não alcoólica. O objetivo deste estudo foi analisar os intervalos QT em pacientes com cirrose não alcoólica, segundo a gravidade da cirrose estimada pela classificação de Child-Pugh.

Materiais e Métodos

População

Os pacientes foram recrutados no ambulatório de cirrose de nossa instituição. O critério de inclusão foi diagnóstico prévio de cirrose confirmado por histopatologia, características clínicas e/ou elastografia hepática transitória. Excluímos pacientes com cirrose alcoólica, distúrbios eletrolíticos nos últimos três meses, angina, dispnéia aos esforços, palpitações, síncope e/ou doença cardíaca estrutural prévia (incluindo fibrilação atrial, infarto do miocárdio, doença valvar, insuficiência cardíaca e/ou bloqueio completo do ramo esquerdo). Todos os pacientes concordaram em participar mediante termo de consentimento por escrito. O comitê de ética do hospital aprovou o estudo (CAAE 3844813.5.0000.5243).

Delineamento do estudo

Este foi um estudo de delineamento transversal. Em uma mesma visita, os pacientes submeteram-se a uma avaliação clínica, ECG, e cálculo do score Child-Pugh.⁸ O escore Child-Pugh foi usado para dividir os pacientes em grupos A, B e C. Uma análise post hoc foi utilizada para comparar as etiologias da cirrose entre pacientes recebendo betabloqueadores e pacientes sem tratamento com betabloqueadores. Dados laboratoriais foram coletados de prontuários médicos, e aqueles realizados há mais de três meses do estudo foram excluídos da análise. Os pacientes foram submetidos a ECG de 12 derivações usando o aparelho Eletrotouch EP-3 (Philips Dixtal, São Paulo, Brasil) e velocidade do papel de 25 mm/s. O intervalo QT foi medido manualmente do início da onda Q (ou onda R na ausência da onda Q) até o final da onda T em todas as 12 derivações. O final da onda T foi definido como o ponto de retorno ao T-P basal ou como o nadir da curva entre a onda T e a onda U quando ondas U estavam presentes. Foram excluídas derivações em que não foi possível determinar o final da onda T, derivações com onda T de baixa amplitude, e derivações isoelétricas. Três batimentos sinusais consecutivos foram medidos por derivação, e calculado o intervalo QT médio. O maior intervalo QT médio em qualquer uma das 12 derivações foi obtido de cada paciente. As medidas foram feitas por um único observador cego quanto à classificação Child-Pugh. Além disso, o intervalo QT foi corrigido de acordo com a frequência cardíaca (intervalo RR) usando as fórmulas de Bazett e de Fridericia

($QT_c = QT / 2\sqrt{RR}$ e $QT_c = QT / 3\sqrt{RR}$, respectivamente).^{9,10} Ambas as fórmulas foram previamente utilizadas no estudo do prolongamento do QT em pacientes cirróticos, sem diferença significativa entre elas.¹¹

Análise estatística

Utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade dos dados. Os parâmetros com distribuição normal são apresentados em média \pm desvio padrão. Os outros parâmetros são apresentados em mediana \pm intervalo interquartil (25-75). Comparações entre os três grupos foram realizadas pela ANOVA (paramétrico) ou Kruskal-Wallis (não paramétrico), e o teste de Tukey HSD foi usado para análise dos subgrupos. As correlações foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson e as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. Nós estimamos o tamanho da amostra com base em estudos prévios sobre intervalos QT em populações similares. Assumindo um erro alfa de 5% e um desvio padrão de 35 ms, incluímos 11 pacientes em cada grupo, com poder de 80% para detectar uma diferença de 45 ms nos intervalos QT entre os grupos.¹² A significância estatística foi determinada por um α de 0,05. Utilizamos o programa Statistica 12 (Statsoft, Tulsa, EUA) para o gerenciamento dos dados e análise estatística.

Resultados

No total, 67 pacientes foram incluídos por amostragem consecutiva, e classificados de acordo com o escore Child-Pugh (Tabela 1). A infecção por vírus da hepatite foi a etiologia mais comum em todos os grupos, representando 71,6% da amostra total. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais são apresentados na Tabela 1.

Os intervalos QT foram mais longos nos pacientes do grupo Child-Pugh C (Figura 1). Não houve diferenças entre as fórmulas de Bazett e de Fridericia de correção de QT (dados não apresentados). As diferenças entre os grupos persistiram quando analisamos os subgrupos por etiologia viral. Outras etiologias tinham muito poucos pacientes para uma análise estatística. No subgrupo de pacientes recebendo betabloqueadores, os intervalos QT também foram prolongados no grupo Child-Pugh C (Figura 2). Além disso, houve uma correlação positiva entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh nos pacientes com escore de Child-Pugh ≥ 9 ($r = 0,50$; $p < 0,05$) (Figura 3). Nos indivíduos com intervalos QT ≥ 440 ms, também houve correlação entre o escore de Child-Pugh e o intervalo QT ($r = 0,46$; $p < 0,05$) (Figura 4).

Discussão

O presente estudo mostrou que pacientes cirróticos Child-Pugh C apresentam um intervalo QT mais longo, o que reforça a ideia de uma relação entre a gravidade da cirrose e achados ecocardiográficos na cardiomiopatia cirrótica. Outros estudos relataram resultados similares, destacando a importância de um método simples e não invasivo (ECG) para identificar pacientes cirróticos com cardiomiopatia.^{1,11,12}

Apesar de não ter sido totalmente elucidado, o mecanismo do prolongamento dos intervalos QT é atribuído a alterações autonômicas causadas pela cirrose.¹⁴ O intervalo QT dura do início da ativação do miocárdio ventricular até o final da última repolarização ventricular. Assim, os intervalos QT podem estar prolongados devido a um atraso na ativação ou a um prolongamento do complexo processo de repolarização. A repolarização, em si, poderia estar prolongada devido a distúrbios eletrolíticos ou doença cardíaca prévia.⁷ Em nosso estudo, optamos por excluir pacientes com essas condições de modo que o prolongamento do QT poderia ser atribuído unicamente à disfunção autonômica causada pela cirrose. Ainda, reduções no volume sanguíneo circulante e a circulação hiperdinâmica aumentam as atividades do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O aumento do débito cardíaco e a redução da resistência vascular resultantes podem levar ao remodelamento do miocárdio e hipertrofia ventricular esquerda, causando disfunção sistólica e diastólica e, assim, cardiomiopatia. A hiperatividade do sistema nervoso simpático também contribui à disfunção miocárdica devido a um aumento nos níveis de citocinas inflamatórias, tais como interleucina-1b, interleucina-6, e fator de necrose tumoral alfa.¹³

Outros fatores associados com intervalos QT prolongados na cirrose são gravidade da doença, níveis de ácido úrico, e etiologia alcoólica.¹² A maioria de nossos pacientes apresentaram infecção por vírus da hepatite como causa da cirrose, e este subgrupo também mostrou prolongamento do intervalo QT em pacientes cirróticos Child-Pugh. Ainda, pacientes com cirrose mais grave apresentaram uma correlação positiva entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh. Uma vez que o álcool é diretamente tóxico aos miócitos, optamos também por excluir pacientes com cirrose alcoólica do presente estudo.¹³ Contudo, estudos prévios sobre cirrose alcoólica observaram prolongamento do intervalo QT em pacientes com cirrose Child C.^{2,14} Em relação às alterações eletrolíticas, os níveis de potássio, cálcio e magnésio foram

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais basais de 67 pacientes com cirrose não alcoólica por classificação Child-Pugh

	A (n = 36)	B (n = 20)	C (n = 11)	Valor p
Idade	58 ± 11	58 ± 13	61 ± 9	0,828
Homens/mulheres (n)	72% (26) / 28% (10)	50% (10) / 50% (10)	27% (3) / 63% (8)	0,255
Etiologia (n)				
Viral	78% (28)	70% (14)	55% (6)	0,408
Autoimune	17% (6)	10% (2)	9% (1)	0,770
Medicamentosa	3% (1)	0	0	0,675
Biliar	0	10% (2)	0	0,100
NASH	3% (1)	5% (1)	9% (1)	0,576
Criptogênica	0	5% (1)	27% (3)	0,016 ^a
Betabloqueador (n)	30% (11)	75% (15)	27% (3)	0,228
Espironolactona (n)	8% (3)	45% (9)	54% (6)	0,265
Diuréticos (n)	33% (12)	55% (11)	27% (3)	0,237
TFGe (ml/min)	77 ± 24	78 ± 26	87 ± 33	0,590
Bilirrubina Total (μmol/l)	24,7 ± 11,6	41,5 ± 29,7	43,4 ± 7,8	0,002 ^a
INR	1,19 ± 0,14	1,33 ± 0,17	1,70 ± 0,18	< 0,001 ^a
K sérico (mEq/L)	4,3 ± 0,5	4,1 ± 0,5	4,2 ± 0,3	0,551
Mg sérico (mEq/L)	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,6	1,8 ± 0,2	0,974
Ca sérico (mEq/L)	8,2 ± 0,4	8,4 ± 0,5	8,0 ± 0,3	0,606
Na sérico (mEq/L)	139 ± 2	139 ± 2	134 ± 6	0,001 ^a

Valores em média ± desvio padrão ou distribuição de frequência, ou outro especificado. NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; INR, razão normalizada internacional. ^a p < 0,05, teste t de Student (variáveis contínuas) ou teste do qui-quadrado (variáveis categóricas).

similares entre os grupos. A hiponatremia observada no grupo Child-Pugh C era esperada nesses pacientes e não era grave.¹¹ Acreditamos que a hiponatremia não tenha influenciado o prolongamento do QT nos pacientes com cirrose Child-Pugh C.

Em um estudo com 38 pacientes cirróticos (50% homens), Mozos et al.¹² mostraram que os valores QT corrigidos foram maiores nos pacientes cirróticos Child-Pugh C (Child-Pugh A: 462 ± 25 ms, Child-Pugh B: 493 ± 62 ms e Child-Pugh C: 520 ± 45 ms, p < 0,001). Genovesi et al.⁶ também observaram que pacientes Child-Pugh C apresentaram intervalos QT mais elevados. Em um estudo com 409 pacientes cirróticos, Bal et al.⁷ relataram intervalo QT corrigido mais elevado no grupo Child-Pugh C que no grupo Child-Pugh B

(451 ± 43 vs 434 ± 31 ms, p < 0,001). Apesar de idades e sexo similares, o QT corrigido médio em nosso estudo foi mais baixo que no estudo de Mozos et al.¹² e similar aos resultados apresentados por Genovesi et al.⁶ e Bal et al.⁷ A exclusão da etiologia alcoólica e a inclusão dos pacientes recebendo betabloqueadores podem explicar as diferenças observadas no QT corrigido em valores absolutos. Esses estudos, principalmente, reforçaram a ideia de que pacientes Child-Pugh C devem ser monitorados quanto ao prolongamento QT.

O uso de betabloqueadores reduz os intervalos QT, bem como a pressão portal e a resposta hiperdinâmica em pacientes cirróticos.^{13,14} Portanto, essa medicação foi indicada à maioria dos pacientes nos grupos Child-Pugh B e C como profilaxia ao sangramento varicoso.¹⁵⁻¹⁷

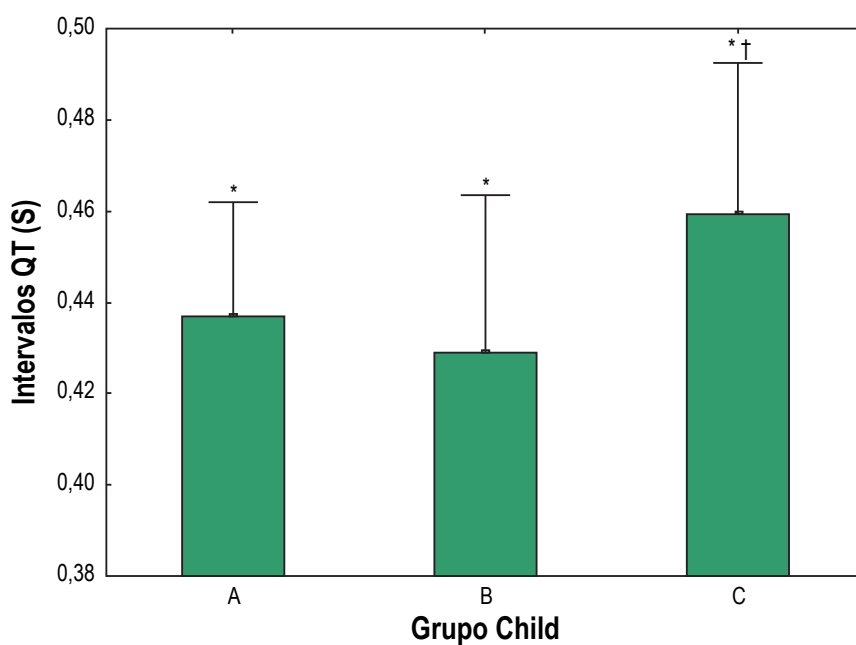


Figura 1 – Intervalos QT nos grupos Child-Pugh A, Child-Pugh B e Child-Pugh C. Intervalos QT são apresentados em média + desvio padrão. *, $p < 0,05$ pela ANOVA; †, $p < 0,05$ versus grupo Child-Pugh A pelo teste de Tukey HSD.

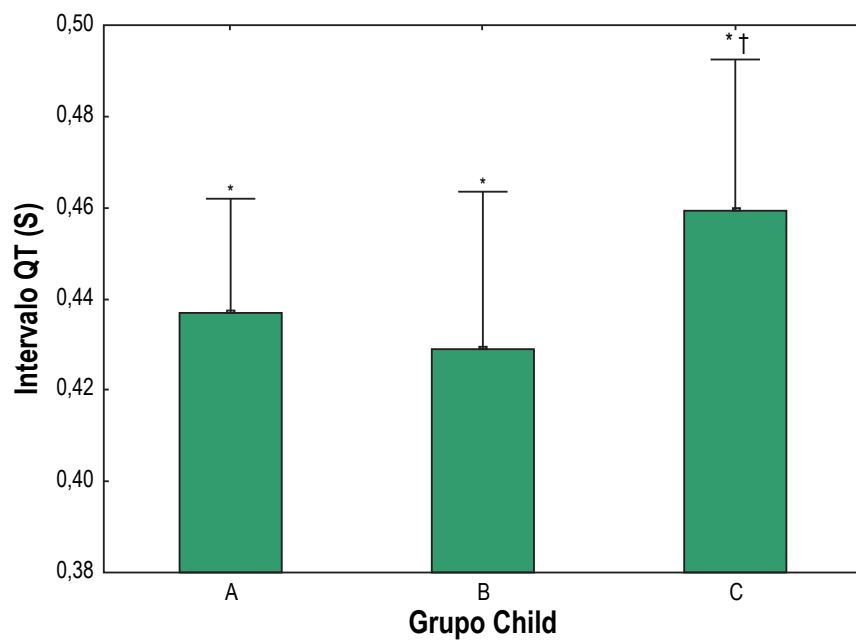


Figura 2 – Intervalo QT em pacientes usando betabloqueadores divididos em grupos Child-Pugh A, Child-Pugh B e Child-Pugh C. Intervalo QT apresentado em média + desvio padrão. *, $p < 0,05$ pela ANOVA; †, $p < 0,05$ versus grupo Child-Pugh A pelo teste de Tukey HSD.

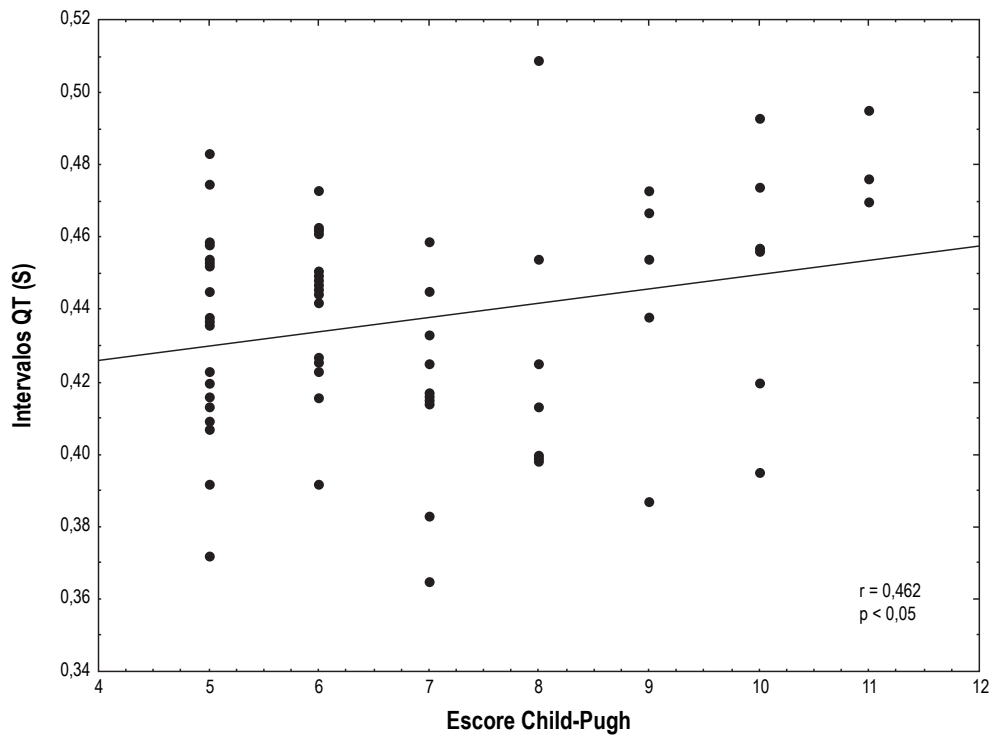


Figura 3 – Correlação entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh em indivíduos com escore Child-Pugh ≥ 7 .

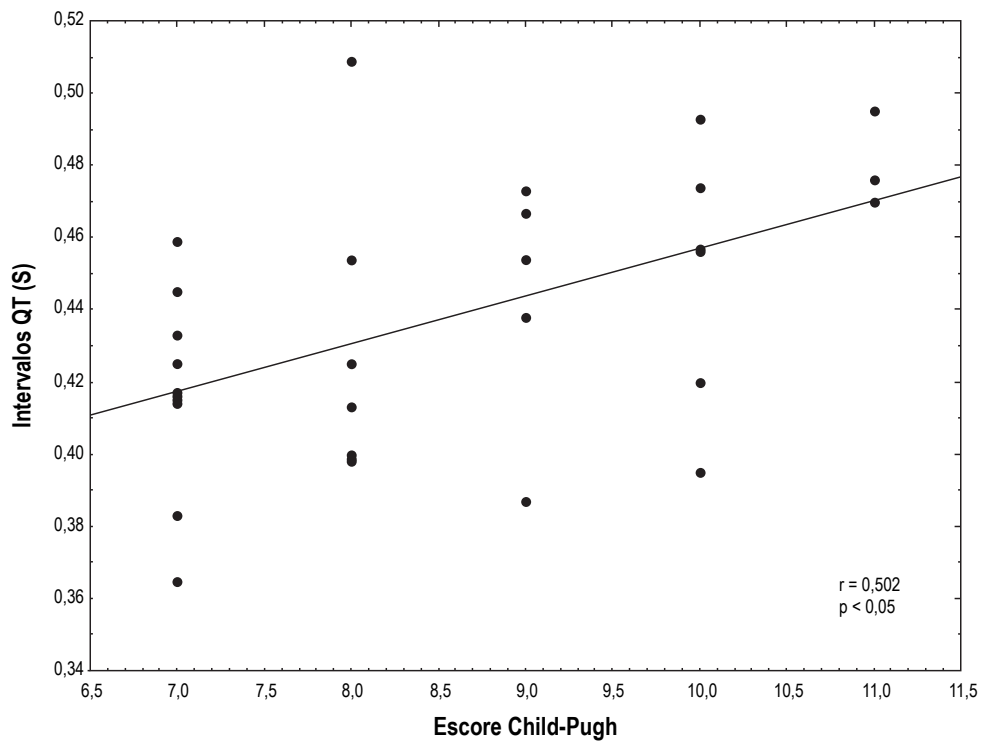


Figura 4 – Correlação entre o intervalo QT e o escore Child-Pugh em indivíduos com intervalos QT ≥ 440 ms.

A hipotensão é a causa mais comum da descontinuação de betabloqueadores em pacientes Child-Pugh C.^{16,17} A maioria dos indivíduos nos grupos Child-Pugh B e C estava recebendo betabloqueadores. Em uma análise post hoc de pacientes recebendo betabloqueadores, o intervalo QT foi mais longo no grupo Child-Pugh C que nos grupos Child-Pugh A e B. A maioria dos estudos prévios com prolongamento do QT em pacientes cirróticos excluiu o uso dessa medicação.^{2,9,10,12} Em nossa opinião, é importante mencionar pacientes usuários de betabloqueadores, uma vez que, no mundo real, a maioria dos pacientes cirróticos Child-Pugh B e C são usuários de betabloqueadores.

Uma limitação deste estudo foi o pequeno tamanho da amostra e o delineamento transversal. Assim, um estudo com uma coorte maior é necessário para confirmar nossos resultados e melhor compreender o prognóstico de um intervalo QT prolongado. Tal estudo poderia também esclarecer a relação entre a cardiomiopatia cirrótica e a gravidade da doença hepática. Além disso, a etiologia predominante de cirrose em nossos pacientes foi infecção pelo vírus C da hepatite. Estudos incluindo outras etiologias comuns da cirrose, tais como a esteatohepatite não alcoólica, são desejáveis.

Conclusão

Pacientes com cirrose não alcoólica Child-Pugh C apresentam intervalo QT mais longo que pacientes Child-Pugh A ou B. Essa diferença persiste mesmo com o uso de betabloqueadores. Assim, o exame de ECG deveria ser considerado em pacientes com cirrose não alcoólica mais grave.

Referências

- Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15492-8. PMID: 25400434. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15492.
- Zamirian M, Tavassoli M, Aghasadeghi K. Corrected QT interval and QT dispersion in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Arch Iran Med.* 2012;15(6):375-7. PMID: 22642249. doi: 012156/AIM.0012.
- Rahman S, Mallett SV. Cirrhotic cardiomyopathy: implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol.* 2015;7(3):507-20. PMID: 25848474. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.507.
- Kosar F, Ates F, Sahin I, Karıncaoglu M, Yldirim B. QT interval analysis in patients with chronic liver disease: a prospective study. *Angiology.* 2007;58(2):218-24. PMID: 17495272. doi: 10.1177/0003319707300368.
- Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Obtenção de dados: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Análise e interpretação dos dados: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Análise estatística: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Redação do manuscrito: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lanzieri PG, Gismondi RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquita CT, Mocarzel LO.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Pedro Gemal Lanzieri pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

- pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27(1):28-34. PMID: 9425913. doi: 10.1002/hep.510270106.
- Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, Ratti L, Milanese M, Pieruzzi F, et al. QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium. *Clin Sci (Lond).* 2009;116(12):851-9. PMID: 19076059. doi: 10.1042/CS20080325.
- Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int.* 2003;23(4):243-8. PMID: 12895263. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.00909.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9. PMID: 4541913. doi: 10.1002/bjs.1800600817.
- Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;7:353-70. doi: 10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.

10. Fridericia L. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand.* 1920;53:469-86. doi: 10.1111/j.0954-6820.1920.tb18266.
11. Zambruni A, Di Micoli A, Lubisco A, Domenicali M, Trevisani F, Bernardi M. QT interval correction in patients with cirrhosis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(1):77-82. PMID: 17229304. doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00622.
12. Mozos I, Costea C, Serban C, Susan L. Factors associated with a prolonged QT interval in liver cirrhosis patients. *J Electrocardiol.* 2011;44(2):105-8. PMID: 21146831. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2010.10.034.
13. Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. *World J Hepatol.* 2015;7(4):662-72. PMID: 25866603. doi: 10.4254/wjh.v7.i4.662.
14. Kim YK, Hwang GS, Shin WJ, Bang JY, Cho SK, Han SM. Effect of propranolol on the relationship between QT interval and vagal modulation of heart rate variability in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(5):1654-9. PMID: 21693252. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.02.017.
15. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1166-75. PMID: 22468079. doi: 10.3748/wjg.v18.i11.1166.
16. Mela M, Mancuso A, Burroughs A. Drug treatment for portal hypertension. *Ann Hepatol.* 2002;1(3):102-20. PMID: 15280809.
17. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2086-102. PMID: 17879356. doi: 10.1002/hep.21907.