

Novas perspectivas no manejo da cirrose: foco na terapia com betabloqueadores não seletivos e o impacto na hipertensão portal

New perspectives in the management of cirrhosis: focus on therapy with non-selective beta-blockers and the impact on portal hypertension

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la cirrosis: tratamiento con betabloqueantes no selectivos e impacto en la hipertensión portal

Guilherme da Silva Oliveira¹, Luiza Preto Machado¹, Tainara Paula da Anunciação Penha², Gabriela Orsi Meireles de Barros³, Elizandra Franciele Fernandes da Silva⁴, Larah Chabudt Lemos⁵, Ana Clara Chabudt Lemos⁵, Erwalber Mendes dos Santos⁶, Lara Gonçalves de Moraes Bolzan¹, Amanda Carolina Zicatti da Silveira⁷.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a efetividade da utilização de medicamentos Betabloqueadores Não Seletivos (BBNS) no tratamento de pacientes com cirrose hepática, incluindo complicações como hipertensão portal e sangramento por varizes esofágicas. **Métodos:** Revisão bibliográfica integrativa no PubMed Central (PMC) através da estratégia de pesquisa: (("Adrenergic beta-Antagonists"[MeSH]) OR (Nonselective beta-blockers) OR (Non-Selective Beta-Blockers) OR (Non-Selective β -Blockers) OR (Beta-Blockers) OR (β -Blockers)) AND ((Cirrhosis) OR ("Hypertension, Portal"[MeSH])). Após a busca inicial, 174 estudos foram identificados, e submetidos a critérios de seleção. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 14 artigos foram selecionados para compor este estudo. **Resultados:** Analisaram-se as duas principais abordagens para a prevenção de complicações decorrentes da cirrose, a intervenção farmacológica com BBNS, que demonstrou significativamente reduzir a chance de eventos adversos em comparação com a abordagem sem tal intervenção; e a administração de Beta Bloqueadores Não Seletivos, que foi associada a essa redução de riscos, sendo influenciada por fatores como maior eficácia de tratamento, além de redução de eventos desfavoráveis e prevenção de complicações decorrentes da doença. **Considerações Finais:** Estudos sugerem maior eficácia ao utilizar tais intervenções, entretanto, ainda é necessário mais pesquisas para garantir a completa redução de danos para tais pacientes.

Palavras-chave: Antagonistas Beta Adrenérgicos, Cirrose, Hipertensão Portal.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of the use of non-selective beta-blockers (NBSBs) in the treatment of patients with liver cirrhosis, including complications such as portal hypertension and esophageal variceal bleeding. **Methods:** Integrative bibliographic review in PubMed Central (PMC) using the search strategy: (("Adrenergic beta-Antagonists"[MeSH]) OR (Nonselective beta-blockers) OR (Non-Selective Beta-Blockers) OR (Non-Selective β -Blockers) OR (Beta-Blockers) OR (β -Blockers)) AND ((Cirrhosis) OR ("Hypertension, Portal"[MeSH])). After the initial search, 174 studies were identified and subjected to selection criteria. After applying inclusion and exclusion criteria, 14 articles were selected to make up this study. **Results:** The two main approaches to preventing complications arising from cirrhosis were analyzed, pharmacological intervention with BBNS, which has been shown to significantly reduce the chance of adverse events compared to the approach without such intervention; and the administration of Non-Selective Beta Blockers, which was

¹ Faculdade Brasileira de Cachoeiro (MULTIVIX), Cachoeiro de Itapemirim - ES.

² Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto - SP.

³ Centro Universitário de Adamantina (UNIFAI), Americana - SP.

⁴ Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Jau - SP.

⁵ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF), Juiz de Fora - MG.

⁶ Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA.

⁷ Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo - SP.

associated with this risk reduction, being influenced by factors such as greater treatment efficacy, as well as reducing unfavorable events and preventing complications arising from the disease. **Final considerations:** Studies suggest greater efficacy when using such interventions, however, more research is still needed to ensure complete harm reduction for these patients.

Keywords: Beta Adrenergic Antagonists, Cirrhosis, Portal Hypertension.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad del uso de betabloqueantes no selectivos (BNS) en el tratamiento de pacientes con cirrosis hepática, incluyendo complicaciones como la hipertensión portal y la hemorragia por varices esofágicas. **Métodos:** Revisión bibliográfica integradora en PubMed Central (PMC) utilizando la estrategia de búsqueda: (("Adrenergic beta-Antagonists"[MeSH]) OR (Nonselective beta-blockers) OR (Non-Selective Beta-Blockers) OR (Non-Selective β -Blockers) OR (Beta-Blockers) OR (β -Blockers)) AND ((Cirrhosis) OR ("Hypertension, Portal"[MeSH])). Tras la búsqueda inicial, se identificaron 174 estudios que se sometieron a criterios de selección. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 14 artículos que conforman este estudio. **Resultados:** Se analizaron los dos principales abordajes para prevenir las complicaciones derivadas de la cirrosis, la intervención farmacológica con BBNS, que ha demostrado reducir significativamente la probabilidad de eventos adversos en comparación con el abordaje sin dicha intervención; y la administración de Betabloqueantes No Selectivos, que se asoció a esta reducción del riesgo, influyendo factores como la mayor eficacia del tratamiento, así como la reducción de eventos desfavorables y la prevención de complicaciones derivadas de la enfermedad. **Consideraciones finales:** Los estudios sugieren una mayor eficacia en el uso de tales intervenciones, sin embargo, aún se necesita más investigación para garantizar la reducción completa de daños en estos pacientes.

Palabras clave: Antagonistas Beta Adrenérgicos, Cirrosis, Hipertensión Portal.

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é referida como uma progressiva sendo caracterizada pelo aparecimento de ascite, ruptura de varizes esofágicas, encefalopatia hepática (EH), peritonite bacteriana espontânea (PBE) e várias outras manifestações clínicas associadas (KOCKERLING D, et al., 2019). Tais complicações previamente abordadas são causadas, principalmente, devido aos processos fisiopatológicos da fibrose hepática e hipertensão portal em desenvolvimento (LEVY S e SAMUEL D, 2019). O paciente cirrótico possui disfunção orgânica em vários tecidos, como no fígado, rins, pulmões, coração e no intestino, devido a uma grande modificação da hemodinâmica em determinados compartimentos vasculares (SAUERBRUCH T, et al., 2023).

A hipertensão portal, uma das principais causas da descompensação da cirrose hepática, pode ser associada a um estado inflamatório crônico. Esta inflamação pode ser originada por fatores etiológicos, como vírus, que vão agredir diretamente o fígado, ou por estímulos vindos do intestino (SAUERBRUCH T, et al., 2023). É fundamental enfatizar que a pressão no sistema portal, conhecida como gradiente de pressão venosa hepática, configura-se como o principal fator de risco para a ruptura das varizes gastroesofágicas. Essa ruptura pode desencadear um sangramento varicoso agudo, uma condição associada a uma taxa significativa de mortalidade, podendo alcançar até 20% (JACHS M e REIBERGER T, 2021).

O tratamento com betabloqueadores não seletivos (BBNS) tornou-se uma estratégia eficaz para reduzir a pressão portal e minimizar os riscos de sangramento varicoso (ABRALDES JG, et al., 2023; JACHS M e REIBERGER T, 2021). No entanto, apesar de sua eficácia, os BBNS podem apresentar efeitos adversos em pacientes cirróticos, como redução da pressão arterial média e da contratilidade ventricular, lesão renal antecipada e aumento do risco de trombose oclusiva da veia porta (YOON KT, et al., 2021). Tendo em vista os mecanismos fisiopatológicos da cirrose hepática e os objetivos do tratamento com beta-bloqueadores não seletivos, é necessário comparar a eficácia dos BBNS com outras terapias e avaliar o impacto na qualidade de vida dos pacientes tratados com essa classe de medicamentos (SAUERBRUCH T, et al., 2023; ABRALDES JG, et al., 2023). O objetivo deste artigo é avaliar a eficácia e segurança dos betabloqueadores não seletivos (BBNS) no manejo da cirrose, com foco especial na hipertensão portal e na prevenção de varizes esofágicas e sangramento por varizes. A análise proposta busca lançar luz sobre as melhores práticas clínicas e contribuir para uma compreensão mais profunda dos benefícios e riscos associados ao uso dessa classe de medicamentos na população cirrótica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa: população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Os betabloqueadores não seletivos melhoram os desfechos clínicos em pacientes com cirrose e hipertensão portal, e qual é o seu impacto na prevenção de varizes esofágicas e sangramento por varizes?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população ou problema desta pesquisa refere-se a pacientes portadores de cirrose e hipertensão portal que fizeram o uso de betabloqueadores não seletivos para análise de seu impacto na prevenção de varizes esofágicas e sangramento por varizes.

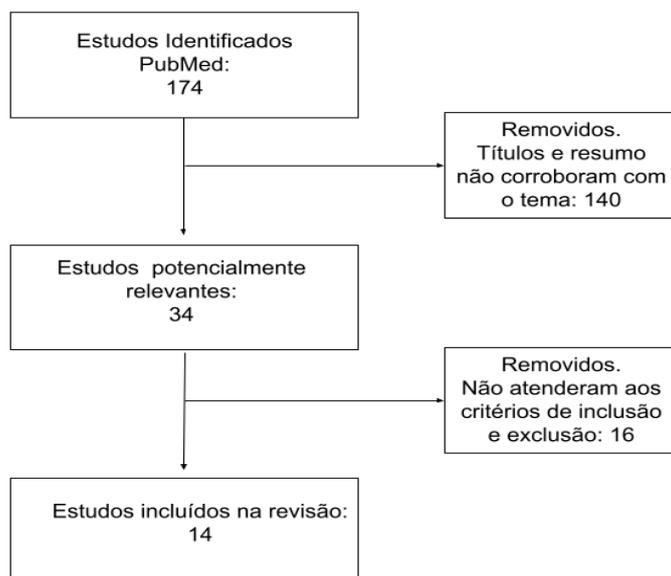
As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND” e “OR”: Adrenergic beta-Antagonists, Nonselective beta-blockers, Non-Selective Beta-Blockers, Non-Selective β -Blockers, Beta-Blockers, β -Blockers, Chirrosis, Portal Hypertension. Através da estratégia de pesquisa: (“Adrenergic beta-Antagonists”[MeSH]) OR (Nonselective beta-blockers) OR (Non-Selective Beta-Blockers) OR (Non-Selective β -Blockers) OR (Beta-Blockers) OR (β -Blockers)) AND ((Chirrosis) OR (“Hypertension, Portal”[MeSH])). Desta busca foram encontrados 174 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês; publicados no período de 2018 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão bibliográfica narrativa, metanálise, estudo controlado randomizado duplo cego, estudo de coorte, metanálise de ensaio clínico controlado randomizado, revisão sistemática com metanálise, estudo observacional retrospectivo, artigo original, estudo de coorte retrospectivo, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram selecionados um total de 14 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram encontrados um total de 174 artigos na base de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 34 artigos, sendo removidos 16 artigos após a leitura e análise inicial. Isso totalizou 14 artigos para análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Critérios e resultados de seleção dos estudos.



Fonte: Oliveira GS, et al., 2023.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Journal of Evidence Based Medicine	GARBUZENKO DV e AREFYEV NO (2020)	Relatou-se que pacientes com cirrose e hipertensão portal devem ser estratificados com base na gravidade para profilaxia pré-primária ou prevenção de sangramento por varizes esofágicas. β -bloqueadores não seletivos são primeira linha para varizes médias a grandes; ligadura elástica endoscópica é alternativa se intolerantes ou contraindicados a β -bloqueadores. A estratificação individualizada pode melhorar a eficácia e sobrevida.
Clinical Gastroenterology and Hepatology	TURCO L, et al. (2020)	Em uma população 1.113 pacientes com cirrose, 87% tratados com betabloqueadores não seletivos mostraram resposta gradiente de pressão venosa hepática. Respondedores tiveram menor risco de eventos como ascite e encefalopatia (OR 0,35; IC 95%, 0,22–0,56) e morte ou transplante (OR 0,50; IC 95%, 0,32–0,78). Em pacientes com ascite, a resposta também reduziu riscos significativamente (OR 0,27; IC 95%, 0,16–0,43). Tratamento reduz risco de eventos em cirrose com ou sem ascite.
Official Journal of the International Association for the Study of the Liver	TURCO L, et al. (2023)	Constatou-se que na prevenção de sangramento varicoso, o carvedilol supera a ligadura endoscópica de varizes (LEV) e o propranolol, reduziu o risco de descompensação hepática em cirrose compensada. Na profilaxia secundária, a combinação de LEV com carvedilol é mais eficaz que o propranolol. Carvedilol é seguro em pacientes com ascite, sem afetar a hemodinâmica ou função renal.
The Lancet	VILLANUEVA, et al. (2019)	631 pacientes foram avaliados e 201 foram designados aleatoriamente. 101 pacientes receberam placebo e 100 receberam tratamento ativo (67 propranolol e 33 carvedilol). O desfecho primário ocorreu em 16% de 100 pacientes no grupo de β -bloqueadores versus 27% de 101 no grupo de placebo (taxa de risco [HR] 0,51, 95% CI 0,26–0,97, $p=0.041$). A diferença deveu-se a uma incidência reduzida de ascite (HR=0.44, IC 95%=0.20–0.97, $p=0.0297$). A incidência geral de eventos adversos foi semelhante em ambos os grupos; o tratamento prolongado com BBNS pode aumentar a sobrevida em pacientes com cirrose pela redução da ascite.
Clinical Gastroenterology and Hepatology	JACHS M, et al. (2023)	No estudo com 87 pacientes, o carvedilol foi mais eficaz que o propranolol em reduzir a pressão venosa hepática portal e em prevenir ressangramento e morte hepática. Ascite também foi menos comum em pacientes com carvedilol, enquanto não houve diferença em lesão renal aguda entre os grupos. Carvedilol teve um impacto positivo na profilaxia secundária de sangramento varicoso.
Gut.	JC GARCIA-PAGAN, et al. (2020)	Na análise de 48 estudos com 4.415 pacientes com cirrose e hipertensão portal, o carvedilol teve o melhor desempenho em sobrevida geral (SUCRA 87,4%) mas não foi estatisticamente significativo comparado a outras combinações como BBNS (beta bloqueadores não seletivos) com ligadura endoscópica ou mononitrato de isossorbida. TIPS (shunt portossistêmico intra-hepático transjugular) foi o mais eficaz em reduzir o risco de outros eventos, mas a informação cortou antes de especificar quais.
Annals of Pharmacotherapy	BULTAS AC, et al. (2019)	Constatou-se evidências não conclusivas sobre os efeitos negativos de BBNS (beta bloqueadores não seletivos) em cirrose avançada, e muitos estudos apontam para efeitos neutros ou benéficos na mortalidade. Diretrizes sugerem que BBNSs ainda podem ser considerados para esses pacientes, mas questões sobre a dosagem e o agente específico permanecem.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Cochrane Database of Systematic Reviews	ZACHARIAS AP, et al. (2018)	O estudo não mostrou diferenças significativas em mortalidade ou eventos adversos entre carvedilol e betabloqueadores não seletivos tradicionais (propranolol ou nadolol). Carvedilol foi associado a uma maior redução no gradiente de pressão venosa hepática (GPVH), mas essa redução não levou a melhores resultados clínicos. Os dados são de qualidade variável e insuficientes para conclusões definitivas. RR = Risco Relativo; IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%; MD = Diferença Média; I ² = Estatística de heterogeneidade.
European Journal of Gastroenterology & Hepatology	ZHANG F, et al. (2019)	Demonstrou-se que a resposta hemodinâmica foi similar entre os que tomaram 80 mg/dia e 120 mg/dia de propranolol. Aumentar a dose de 80 para 120 mg/dia não melhorou significativamente a resposta, mas levou a mais interrupções de tratamento. Não houve efeito dose-dependente na resposta hemodinâmica. P = valor de significância estatística.
Hepatology Communications	HOFER BS, et al. (2022)	Pacientes com Doença Hepática Crônica Avançada que tiveram resposta hemodinâmica aguda ao propranolol tiveram menor risco de sangramento varicoso e descompensação hepática. A resposta aguda foi um preditor independente de descompensação hepática. GPVH e IC (Intervalo de Confiança) são as siglas utilizadas.
Journal of Hepatology	KIM HY, et al. (2019)	O DSS (não especificado) foi o único preditor significativo da resposta hemodinâmica em pacientes com varizes esofágicas de alto risco. O ModeloDSS teve bom desempenho preditivo, com AUC (Área Sob a Curva Característica de Operação do Receptor) de 0,803 na coorte de derivação e 0,848 na coorte de validação. O valor limite foi de 0,530.
Digestive and Liver Disease	PATERNOSTRO R, et al. (2021)	Observou-se que em uma população de 38 pacientes cirróticos, 55,3% responderam ao tratamento com BBNS (betabloqueadores não seletivos) com base no GPVH (Gradiente de Pressão Venosa Hepática). A presença de diabetes e pressão arterial foram fatores independentes na resposta ao BBNS. Os indicadores Child-Pugh, MELD ≥ 15 e GPVH ≥ 20 mmHg foram preditores de desfechos ruins em 90 dias e 2 anos. Todos os eventos hemorrágicos ocorreram em pacientes que não responderam ao GPVH-BBNS, sugerindo que a resposta ao BBNS protege contra o sangramento varicoso.
Hepatology International	KANG SH, et al. (2021)	O tratamento com BBNS (betabloqueadores não seletivos) reduziu a mortalidade, especialmente em pacientes com ascite moderada/grave, GPVH (Gradiente de Pressão Venosa Hepática) ≥ 16 mmHg ou CTP (Child-Turcotte-Pugh) classe B/C. BBNS de baixa dose foi mais eficaz que de alta dose em reduzir mortalidade. Também diminuiu o risco de infecção. No grupo SP, os resultados foram semelhantes, com BBNS de baixa dose mostrando maior redução de mortalidade. Conclusão: BBNS é mais benéfico em cirrose avançada, e doses mais baixas são mais eficazes.
Digestive and Liver Disease	ARDEVOL A, et al. (2020)	Em 46 meses de acompanhamento, 12% da população em análise teve ressangramento precoce e 20% tiveram ressangramento tardio, enquanto 68% não tiveram. Ressangramento precoce teve maior risco de mortalidade (HR=1,58, IC 95%) e foi associado a piores escores Child-Pugh & MELD. Ascite, encefalopatia, MELD >12 e GPVH (Gradiente de Pressão Venosa Hepática) >20 mmHg identificaram pacientes em risco para ressangramento precoce, que podem se beneficiar de terapias como precoce-TIPS (Derivação Portossistêmica Intra-hepática Transjugular).

Fonte: Oliveira GS, et al., 2023.

DISCUSSÃO

A hipertensão portal é uma condição médica que desempenha um papel crítico no prognóstico da cirrose hepática, uma doença crônica e progressiva do fígado. Esta condição pode evoluir para complicações graves, incluindo hemorragia varicosa, encefalopatia hepática e síndrome hepatorenal. Segundo Villanueva C, et al. (2019), a hipertensão portal clinicamente significativa (HPCS) é caracterizada por uma pressão portal acima de 10 mmHg, medida pelo gradiente de pressão venosa hepática (GPVH). Este parâmetro é crucial para avaliar o risco de descompensação da cirrose hepática e suas complicações associadas, como o desenvolvimento de varizes esofagogástricas e o risco de hemorragia varicosa.

O tratamento da hipertensão portal, especialmente em pacientes com cirrose hepática, é uma área de intensa pesquisa e debate clínico. O GPVH é uma métrica fundamental para avaliar a eficácia do tratamento, servindo como um indicador para ajustes terapêuticos e avaliação de resultados. A importância do GPVH não pode ser subestimada, pois ele é frequentemente usado como um marcador para a eficácia de várias abordagens terapêuticas, incluindo medicamentos e intervenções cirúrgicas. Os betabloqueadores não seletivos (BBNS) têm sido o pilar do tratamento da HPCS por várias décadas. Para mitigar esses riscos elevados, a redução do GPVH é fundamental. Hofer BS, et al. (2022) apontam que os BBNS têm sido eficazes em reduzir o GPVH e, conseqüentemente, o risco de sangramento variceal. Portanto, enquanto a pesquisa continua para esclarecer os melhores métodos de tratamento, a evidência atual sugere que uma abordagem multifacetada, que pode incluir BBNS e outras terapias, é a mais promissora para gerenciar as complexas complicações da cirrose hepática.

Os Betabloqueadores Não Seletivos (BBNS) são uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento de várias condições, incluindo hipertensão arterial, angina de peito e arritmias cardíacas. No contexto da cirrose hepática e da hipertensão portal, os BBNS têm um papel especial. Eles atuam bloqueando os receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos. O bloqueio dos receptores β_1 -adrenérgicos resulta em uma diminuição do débito cardíaco, enquanto a inibição dos receptores β_2 -adrenérgicos reduz o fluxo sanguíneo esplênico. O bloqueio dos receptores β_1 -adrenérgicos resulta em uma redução do débito cardíaco, enquanto a inibição dos receptores β_2 -adrenérgicos diminui o fluxo esplênico. Esta ação combinada tem o efeito de reduzir a hipertensão portal, conforme destacado por Garbuzenko DV e Arefyev NO (2020). Portanto, o mecanismo de ação desses fármacos é duplo, abordando tanto o sistema cardiovascular quanto o sistema hepático, o que os torna uma opção terapêutica valiosa.

Vários estudos, incluindo os de Villanueva C, et al. (2019) e Garbuzenko DV e Arefyev NO (2020), concordam que os BBNS são as drogas de escolha para a profilaxia primária em pacientes com HPCS. O objetivo principal dessa abordagem terapêutica é prevenir a formação de varizes esofagogástricas e o primeiro episódio de hemorragia varicosa, uma complicação potencialmente fatal. Além disso, Turco L, et al. (2020) destacam que esses medicamentos também têm o potencial de reduzir outras complicações graves associadas à cirrose, como peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal e encefalopatia hepática. Eles também podem melhorar desfechos a longo prazo, como a necessidade de transplante hepático e a mortalidade geral.

Turco L, et al. (2020) destacam uma área específica: o uso de Betabloqueadores Não Seletivos (BBNS) em pacientes com ascite. Turco L, et al. (2020) abordam um tópico clínico crucial: o uso de Betabloqueadores Não Seletivos (BBNS) em pacientes com ascite, que é um acúmulo anormal de líquido na cavidade abdominal. A ascite é uma complicação comum em pacientes com cirrose hepática avançada e representa um marco significativo na progressão da doença. A condição ocorre devido a uma série de fatores fisiopatológicos, incluindo hipertensão portal, desequilíbrio na homeostase do sódio e água, e alterações na função renal. A hipertensão portal é uma das principais causas da ascite, resultando em aumento da pressão nas veias que drenam para o fígado. Isso leva ao extravasamento de líquido para a cavidade abdominal. Além disso, a cirrose hepática frequentemente resulta em disfunção renal e liberação inadequada de hormônios como a aldosterona, que promove a retenção de sódio e água pelos rins. Esses fatores contribuem para o acúmulo de líquido na cavidade abdominal, exacerbando a ascite. Epidemiologicamente, estima-se que cerca de 60%

dos pacientes com cirrose desenvolvam ascite dentro de 10 anos após o diagnóstico da doença hepática. A presença de ascite é um indicador de mau prognóstico e está associada a uma taxa de sobrevivência de cinco anos de aproximadamente 50%. Portanto, o manejo eficaz da ascite é crucial para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes.

Neste contexto, o uso de BBNS é uma abordagem terapêutica que visa reduzir a hipertensão portal. Os BBNS atuam bloqueando os receptores beta-adrenérgicos, o que resulta em diminuição da frequência cardíaca e da força de contração do coração, reduzindo assim a pressão portal. No entanto, o uso de BBNS em pacientes com ascite é um tema de debate, pois esses medicamentos podem ter efeitos colaterais como hipotensão e deterioração da função renal, que podem ser especialmente problemáticos em pacientes já comprometidos. O estudo de Turco L, et al. (2020) destaca a importância de uma abordagem cuidadosa e individualizada no uso de BBNS em pacientes com ascite, considerando os potenciais riscos e benefícios.

Embora os benefícios do tratamento com BBNS nesse grupo de pacientes ainda não sejam totalmente claros, os pesquisadores enfatizam que a ausência de ascite não deve ser um fator limitante para o uso desses medicamentos. Isso sugere que, mesmo na presença de complicações como a ascite, os BBNS ainda podem oferecer algum grau de proteção contra outras complicações graves da cirrose hepática.

Além disso, a combinação de BBNS com outras modalidades terapêuticas, como a ligadura elástica, está emergindo como uma estratégia promissora para a profilaxia secundária em pacientes com cirrose hepática. A ligadura elástica é uma técnica endoscópica que envolve a inserção de um endoscópio através da boca até o esôfago para identificar varizes esofágicas. Uma vez identificadas, bandas elásticas são colocadas ao redor das varizes para cortar o suprimento sanguíneo, levando eventualmente à necrose e queda da variz. O procedimento é geralmente realizado sob sedação leve e é minimamente invasivo, mas altamente eficaz na prevenção de episódios de sangramento variceal. A técnica de ligadura elástica é especialmente útil quando combinada com BBNS, que atuam para reduzir a pressão portal, uma das causas subjacentes do desenvolvimento de varizes esofágicas. Os BBNS diminuem a frequência cardíaca e a força de contração do coração, o que, por sua vez, reduz a pressão no sistema venoso portal. Essa redução da pressão portal pode diminuir a probabilidade de novas varizes se formarem ou de varizes existentes se romperem.

Jachs M, et al. (2023) destacam que essa abordagem combinada pode levar a taxas reduzidas de ressangramento, o que é de extrema importância, considerando que o sangramento variceal é uma complicação grave e frequentemente observada nesses pacientes. Segundo Kim HY, et al. (2019), essa complicação ocorre em 10-15% dos casos e tem taxas de mortalidade alarmantes de 15-25% em um período de apenas 6 semanas. A abordagem combinada de ligadura elástica e BBNS oferece uma estratégia terapêutica abrangente que aborda tanto a causa subjacente quanto a complicação imediata, o sangramento variceal. Isso é crucial para melhorar as taxas de sobrevida e a qualidade de vida em pacientes com cirrose hepática, uma população que já está em risco significativo de complicações graves e mortalidade.

No entanto, o uso de BBNS não está isento de desafios. Zhang F, et al. (2019) observam que cerca de 15% dos pacientes têm contraindicações para o uso desses medicamentos. Além disso, outros 15% necessitam de ajuste de dose devido a efeitos colaterais, que podem levar a uma taxa de descontinuação de até 27-29% em doses máximas. Isso ressalta a importância de uma abordagem individualizada no tratamento, incluindo a análise da resposta hemodinâmica em diferentes doses para minimizar efeitos colaterais. A hipertensão portal é um marcador prognóstico crítico na cirrose hepática, e o uso de BBNS tem mostrado eficácia na redução de várias complicações associadas.

Segundo Kim HY, et al. (2019), uma resposta hemodinâmica positiva é observada quando o GPVH é reduzido em mais de 20% do valor basal ou quando cai para menos de 12 mmHg após o uso de betabloqueadores não seletivos (BBNS). Zhang F, et al. (2019) realizaram um estudo que avaliou o GPVH em pacientes submetidos a diferentes dosagens de propranolol, um BBNS comumente usado. O estudo não encontrou diferenças significativas nas taxas de resposta hemodinâmica entre as diferentes dosagens. Isso sugere que titulações menores de propranolol podem ser igualmente eficazes e mais seguras, com menos efeitos colaterais.

Outro estudo, conduzido por Turco L, et al. (2023), comparou o uso de carvedilol com propranolol em pacientes com hipertensão portal. O carvedilol, que também bloqueia o receptor α -1, mostrou uma redução aguda no GPVH após apenas uma hora com uma dose de 25 mg. No entanto, essa dose também resultou em uma queda significativa na pressão arterial média (PAM), o que pode ser problemático. O estudo revelou que uma dose reduzida de 12,5 mg/dia foi melhor tolerada e não resultou em uma redução excessiva da PAM, mitigando o risco de piora da ascite ou da função renal.

O estudo de Bultas AC, et al. (2019) lança luz sobre um aspecto crítico do uso de Betabloqueadores Não Seletivos (BBNS) em pacientes com condições hepáticas avançadas, como a cirrose. O estudo alerta especificamente para os riscos de disfunção circulatória renal associados ao uso de altas doses de propranolol, uma forma comum de BBNS, em uma dosagem de 113 mg/d. Este é um ponto de preocupação significativo, especialmente porque os BBNS já são contraindicados em pacientes com ascite refratária e podem reduzir a sobrevida em pacientes classificados como Child-Pugh classe B e C.

A razão pela qual altas doses de propranolol podem levar a disfunção circulatória renal é multifacetada. Os BBNS, como o propranolol, atuam bloqueando os receptores beta-adrenérgicos, o que resulta em uma diminuição da frequência cardíaca e da força de contração do coração. Embora isso seja benéfico para reduzir a hipertensão portal, também pode ter efeitos colaterais indesejados. A redução da força de contração e da frequência cardíaca pode levar a uma diminuição do débito cardíaco e, conseqüentemente, a uma redução do fluxo sanguíneo renal. Isso pode ser particularmente problemático em pacientes com cirrose, que já estão em risco de lesão renal aguda (LRA) devido a várias outras complicações associadas à doença hepática avançada.

A complexidade do tratamento da hipertensão portal foi ainda mais evidenciada por um estudo de meta-análise de rede de Miao Z, et al. (2020). Este estudo comparou diferentes abordagens terapêuticas, incluindo o shunt portossistêmico intra-hepático, monoterapia com BBNS e uma combinação de ligadura endoscópica de varizes (LEV) e BBNS. Os resultados mostraram que o shunt foi mais eficaz na prevenção de ressangramento em comparação com a monoterapia com BBNS. No entanto, quando comparado ao uso combinado de LEV e BBNS, o shunt mostrou resultados inferiores. Isso sugere que, embora os BBNS tenham seu lugar no tratamento da hipertensão portal, seu uso deve ser cuidadosamente considerado, especialmente em doses mais altas que podem aumentar o risco de disfunção circulatória renal e outras complicações graves.

Hee Kang S, et al. (2021) também destacaram os efeitos adversos dos BBNS em pacientes com cirrose avançada, incluindo uma taxa de mortalidade quatro vezes maior em comparação com aqueles que não receberam betabloqueadores. Isso contrasta com estudos como o de AP Z, et al. (2018), que mostraram que betabloqueadores não seletivos tradicionais como propranolol e nadolol são eficazes na prevenção do sangramento varicoso, resultando em uma redução na taxa de mortalidade associada a esse evento.

No entanto, Adevol A, et al. (2020) apontam que a profilaxia com BBNS e LEV pode resultar em um reaparecimento frequente de sangramento, especialmente nas primeiras 6 semanas, impactando negativamente a taxa de mortalidade entre esses pacientes. O tratamento da hipertensão portal e suas complicações associadas é uma área complexa que requer uma abordagem individualizada. Vários estudos mostram que os BBNS têm um papel importante, mas também apresentam limitações e riscos. A seleção do medicamento, a dosagem e a combinação com outras terapias, como LEV, devem ser cuidadosamente consideradas. Além disso, fatores como a presença de ascite, a classe Child-Pugh e o risco de lesão renal aguda devem ser levados em conta na decisão terapêutica. A pesquisa contínua é necessária para otimizar ainda mais essas estratégias de tratamento e melhorar os desfechos para os pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da cirrose hepática envolve estratégias farmacológicas e não farmacológicas. Beta-Bloqueadores Não Seletivos (BBNS) são eficazes no manejo da hipertensão portal e da hemorragia por varizes esofágicas, melhorando a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Embora eficazes, os BBNS

são uma terapia recente, e mais investigações são necessárias para entender diferentes dosagens, combinações de medicamentos e efeitos a longo prazo, especialmente em pacientes com comorbidades ou estágios variados da doença hepática. Intervenções não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida e terapias alternativas, ainda carecem de evidências empíricas robustas, tornando difícil avaliar seu impacto clínico em comparação aos BBNS. Futuros estudos devem explorar estratégias farmacológicas e não farmacológicas, proporcionando insights para tratamentos mais personalizados e seguros, essenciais em uma condição complexa e variada como a cirrose hepática.

REFERÊNCIAS

1. ABRALDES JG, et al. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2023; 21(8): 2100-2109.
2. ARDEVOL A, et al. Early rebleeding increases mortality of variceal bleeders on secondary prophylaxis with β -blockers and ligation." *Digestive and Liver Disease*, 2020; 52(9): 1017-1025.
3. BULTAS AC, et al. Use of nonselective β -blockers in patients with end-stage liver disease and select complications. *Annals of Pharmacotherapy*, 2020; 54(6): 583-593.
4. GARBUZENKODV DV e AREFYEV NO. Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. *J Evid Based Med*, 2020; 13(4): 313-324.
5. HOFER BS, et al. Acute hemodynamic response to propranolol predicts bleeding and nonbleeding decompensation in patients with cirrhosis." *Hepatology Communications*, 2022; 6(9): 2569-2580.
6. JACHS M e REIBERGER T. Prevention of variceal bleeding and rebleeding by nonselective beta-blockers: a tailored approach. *Clinics in Liver Disease*, 2021; 25(2): 311-326.
7. JACHS M, et al. Carvedilol Achieves Higher Hemodynamic Response and Lower Rebleeding Rates Than Propranolol in Secondary Prophylaxis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2023; 21: 2318–2326.
8. KANG SH, et al. The longitudinal outcomes of applying non-selective beta-blockers in portal hypertension: real-world multicenter study. *Hepatology International*, 2021; 15: 424-436.
9. KIM HY, et al. Non-invasive response prediction in prophylactic carvedilol therapy for cirrhotic patients with esophageal varices. *J Hepatol*, 2019; 70(3): 412-422.
10. KOCKERLING D, et al. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World Journal of Gastroenterology*, 2019; 25(8): 888.
11. LEVY S e SAMUEL D. Prevention of decompensation in cirrhosis: a new youth for β blockers. *Lancet*, 2019; 393(10181): 1571-1572.
12. MIAO Z, et al. Comparison of therapies for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding in cirrhosis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Therapeutics*, 2020; 42(7): 1246-1275.
13. PATERNOSTRO R, et al. The prognostic value of HVPG-response to non-selective beta-blockers in patients with NASH cirrhosis and varices. *Digestive and Liver Disease*, 2022; 54(4): 500-508.
14. SAUERBRUCH T, et al. "Beta-blockers in patients with liver cirrhosis: Pragmatism or perfection?." *Frontiers in medicine*, 2023; 9: 1100966.
15. TURCO L, et al. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2023; 43: 1183 - 1194.
16. TURCO L, et al. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020; 18(2): 313-327.e6.
17. VILLANUEVA C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The lancet*, 2019; 393(10181): 1597-1608.
18. YOON KT, et al. β -blockers in advanced cirrhosis: More friend than enemy. *Clin Mol Hepatol*. 2021; 27(3): 425-436.
19. ZACHARIAS AP, et al. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 10(10).
20. ZHANG F, et al. Dose-dependent effect of propranolol on the hemodynamic response in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019; 31(3): 368-374.