

# EFICÁCIA DOS BETABLOQUEADORES NA PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES DA HIPERTENSÃO PORTAL EM PACIENTES COM CIRROSE: REVISÃO SISTEMÁTICA

## EFFICACY OF BETA-BLOCKERS IN PREVENTING COMPLICATIONS OF PORTAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Alberto Ellery Almeida Souza<sup>1</sup>, Marcelo da Silva Damasceno<sup>1</sup>, Osvaldo Muniz Barbosa<sup>1</sup>, José Carlos Soares Brito<sup>1</sup>, Luiz Henrique Bezerra de Almeida<sup>1</sup>, Marcos Lázaro da Silva Guerreiro<sup>2</sup>.

1. Acadêmico(a) do curso de Medicina da Faculdade Afya Salvador.
2. Professor do curso de Medicina da Faculdade Afya Salvador. - patologiaml10@gmail.com

**Eixo Temático: Eixo 01 – Saúde**

### RESUMO

**Introdução:** A hipertensão portal constitui uma das principais consequências da cirrose e está associada a complicações como ascite, varizes gastroesofágicas e hemorragia digestiva. Os betabloqueadores não seletivos reduzem a pressão portal e podem contribuir para a prevenção desses eventos. **Objetivo:** Avaliar a eficácia dos betabloqueadores na prevenção das complicações da hipertensão portal em pacientes com cirrose. **Método:** Revisão sistemática realizada na base PubMed, incluindo ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos dez anos, em português ou inglês. Foram utilizados descritores relacionados a betabloqueadores, cirrose, hipertensão portal, terapêutica e prevenção, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. A seleção considerou títulos, resumos e textos completos, com exclusão de duplicatas, estudos não pertinentes e delineamentos inadequados. **Resultados:** Os estudos demonstraram que os betabloqueadores não seletivos estão associados à redução da pressão portal e apresentam benefícios na prevenção da descompensação, ascite e hemorragia varicosa. O carvedilol apresentou resultados favoráveis na redução do sangramento e no retardamento da progressão das varizes esofágicas. Estratégias combinadas também demonstraram benefícios em populações selecionadas, embora a eficácia tenha variado conforme o estágio da cirrose e as características clínicas dos pacientes. **Conclusão:** Os betabloqueadores não seletivos constituem importante estratégia na prevenção das complicações da hipertensão portal, com destaque para o carvedilol. A indicação deve ser individualizada conforme o estágio da doença, o risco de descompensação e o perfil clínico do paciente.

**Palavras-chave:** Antagonistas Adrenérgicos beta. Hipertensão Portal. Cirrose Hepática. Prevenção Primária.

### ABSTRACT

**Introduction:** Portal hypertension is one of the main consequences of cirrhosis and is associated with complications such as ascites, gastroesophageal varices, and gastrointestinal bleeding. Nonselective beta-blockers reduce portal pressure and may contribute to the prevention of these events. **Objective:** To evaluate the efficacy of beta-blockers in preventing complications of portal hypertension in patients with cirrhosis. **Method:** A systematic review was conducted in the PubMed database, including randomized clinical trials published in the last ten years in Portuguese or English. Descriptors related to beta-blockers, cirrhosis, portal hypertension, therapeutics, and prevention were combined using the Boolean operators AND and OR. Study selection was based on titles, abstracts, and full texts, excluding duplicates, irrelevant studies, and studies with inappropriate designs. **Results:** The studies demonstrated that nonselective beta-blockers are associated with reduced portal pressure and provide benefits in preventing decompensation, ascites, and variceal bleeding. Carvedilol showed favorable results in reducing bleeding and delaying the progression of esophageal varices. Combined strategies also demonstrated benefits in selected populations, although efficacy varied according to

the stage of cirrhosis and the clinical characteristics of the patients. **Conclusion:** Nonselective beta-blockers constitute an important strategy for preventing complications of portal hypertension, particularly carvedilol. Their use should be individualized according to disease stage, risk of decompensation, and the patient's clinical profile.

**Keywords:** Adrenergic beta-Antagonists. Hypertension, Portal. Liver Cirrhosis. Primary Prevention.

## INTRODUÇÃO

O fígado desempenha funções essenciais à homeostase, incluindo síntese de proteínas plasmáticas, regulação da hemostasia e metabolismo da bilirrubina, hormônios, carboidratos, proteínas e lipídeos. Aproximadamente 70% do fluxo sanguíneo hepático é proveniente da veia porta. Lesões hepáticas persistentes podem resultar em cirrose, caracterizada por fibrose, formação de nódulos regenerativos, ativação de células de Kupffer e células estreladas, distorção da arquitetura vascular e comprometimento progressivo da função hepática.<sup>1</sup>

A remodelação estrutural observada na cirrose aumenta a resistência vascular intra-hepática e favorece o desenvolvimento da hipertensão portal, condição relacionada a complicações relevantes, como ascite, circulação colateral, varizes gastroesofágicas, esplenomegalia e hemorragia digestiva.<sup>1</sup> A elevação da pressão portal possui importante significado prognóstico, uma vez que o aumento do gradiente de pressão venosa hepática está relacionado ao desenvolvimento de complicações e à descompensação da doença.

Nesse contexto, os betabloqueadores não seletivos constituem uma das principais estratégias farmacológicas empregadas para reduzir a pressão portal. Esses medicamentos atuam sobre mecanismos hemodinâmicos envolvidos na hipertensão portal e têm sido investigados quanto à capacidade de prevenir hemorragia varicosa, ascite, progressão das varizes e outras manifestações de descompensação da cirrose.<sup>2-5</sup> Entretanto, diferentes betabloqueadores, estratégias combinadas e perfis de pacientes apresentam respostas terapêuticas distintas, tornando relevante a síntese das evidências disponíveis.

Diante disso, esta revisão teve como objetivo avaliar a eficácia dos antagonistas dos receptores beta na prevenção das complicações da hipertensão portal em pacientes com cirrose, considerando seus efeitos sobre sangramento varicoso, progressão das varizes esofágicas, descompensação clínica e mortalidade, com base nos principais achados de ensaios clínicos randomizados.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada na base de dados PubMed, com busca direcionada a ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos dez anos, nos idiomas português ou inglês.

Foram utilizados os descritores e termos “Adrenergic beta-Antagonists”, “Propranolol”, “Carvedilol”, “Nadolol”, “Liver Cirrhosis”, “Cirrhosis”, “Hypertension, Portal”, “Portal Hypertension”, “Therapeutics” e “Prevention”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o emprego de betabloqueadores, isoladamente ou em associação com outras estratégias terapêuticas, na prevenção de complicações relacionadas à hipertensão portal em pacientes com cirrose. Foram excluídas duplicatas, publicações sem relação direta com a pergunta da revisão e estudos cujo delineamento não atendessem aos critérios estabelecidos.

A seleção dos estudos foi realizada mediante análise dos títulos e resumos, seguida da avaliação dos textos completos considerados potencialmente elegíveis. Posteriormente, os dados relevantes foram organizados de forma padronizada para comparação das intervenções, populações estudadas e principais desfechos relacionados à eficácia e segurança dos betabloqueadores.

## **RESULTADOS**

Os ensaios clínicos analisados demonstraram benefícios dos betabloqueadores não seletivos em diferentes desfechos relacionados à hipertensão portal. No estudo PREDESCI, a descompensação da cirrose ou morte ocorreu em menor proporção entre os pacientes submetidos ao tratamento com betabloqueadores em comparação ao grupo placebo, com redução particularmente relacionada à ocorrência de ascite.<sup>3</sup> Esses resultados sustentam o possível papel dessa classe farmacológica não apenas na prevenção da hemorragia varicosa, mas também na prevenção da primeira descompensação em pacientes selecionados com hipertensão portal clinicamente significativa.

Na prevenção primária da hemorragia varicosa, diferentes estratégias apresentaram resultados relevantes. A combinação de carvedilol com ligadura endoscópica foi avaliada em pacientes com cirrose e varizes esofágicas de alto risco, demonstrando redução do primeiro episódio de sangramento em comparação às estratégias isoladas.<sup>4</sup> Estudos comparando carvedilol e ligadura endoscópica também demonstraram eficácia dessas intervenções na profilaxia primária, embora diferenças entre populações e características clínicas possam influenciar os resultados.<sup>5</sup>

Em pacientes com carcinoma hepatocelular e varizes esofágicas de alto risco, a comparação entre ligadura endoscópica e propranolol demonstrou menor número de episódios de sangramento no grupo submetido à abordagem endoscópica, evidenciando que determinadas populações podem apresentar respostas distintas à profilaxia farmacológica.<sup>6</sup> Por outro lado, a

comparação direta entre carvedilol e propranolol demonstrou menor ocorrência de sangramento no grupo tratado com carvedilol, sugerindo possível vantagem desse fármaco em determinados contextos clínicos.<sup>7</sup>

Quanto aos efeitos metabólicos e à segurança, o nadolol foi associado à redução da sensibilidade à insulina e à piora da tolerância à glicose em pacientes com cirrose, demonstrando a importância da avaliação de potenciais efeitos adversos durante a escolha terapêutica.<sup>8</sup> Outros estudos investigaram estratégias destinadas a potencializar a resposta hemodinâmica aos betabloqueadores, incluindo associações com antivirais, 5-metiltetraidrofolato, midodrina e rifaximina.<sup>9-11</sup>

A associação de midodrina ao propranolol em pacientes com cirrose e ascite grave apresentou resultados favoráveis na prevenção do primeiro sangramento, além de maior controle da ascite, melhor tolerância aos diuréticos e menor necessidade de paracentese quando comparada ao propranolol isoladamente.<sup>11</sup> Esses achados reforçam a possibilidade de individualização e combinação de estratégias terapêuticas em grupos específicos.

Carvedilol e propranolol reduziram a pressão portal, com variação entre medicamentos e pacientes.<sup>12</sup> A combinação de rifaximina e propranolol também foi investigada para potencializar essa redução.<sup>13</sup> Estudos comparando propranolol e ligadura endoscópica demonstraram eficácia na profilaxia do sangramento varicoso, com diferenças conforme perfil clínico e presença de ascite.<sup>14</sup>

Outro achado relevante foi a capacidade do carvedilol de retardar a progressão de pequenas varizes esofágicas. Em ensaio randomizado controlado por placebo, 79,4% dos pacientes tratados com carvedilol permaneceram sem progressão para varizes de grande calibre, em comparação a 61,4% no grupo placebo.<sup>15</sup> De forma geral, os estudos demonstraram que os efeitos dos betabloqueadores não seletivos não se restringem à prevenção da hemorragia varicosa, abrangendo redução da pressão portal, prevenção da descompensação e da ascite e retardamento da progressão das varizes esofágicas. Entretanto, a magnitude dos benefícios variou conforme o medicamento utilizado, o estágio da cirrose, a presença de ascite, as características das varizes e as estratégias terapêuticas associadas.

## **CONCLUSÃO**

As evidências analisadas indicam que os betabloqueadores não seletivos constituem importante estratégia terapêutica na prevenção das complicações da hipertensão portal em pacientes com cirrose. Os principais benefícios identificados incluem redução da pressão portal, prevenção da descompensação e da ascite, diminuição do risco de hemorragia varicosa e retardamento da progressão das varizes esofágicas. Entre os fármacos avaliados, o

carvedilol apresentou resultados favoráveis em diferentes desfechos, embora sua superioridade não tenha sido uniforme em todas as populações e comparações terapêuticas. A escolha do tratamento deve considerar o estágio da cirrose, o grau de hipertensão portal, as características das varizes, a presença de ascite, o risco de sangramento e as condições clínicas individuais. A heterogeneidade das populações e intervenções avaliadas reforça a necessidade de novos ensaios clínicos randomizados que estabeleçam com maior precisão quais pacientes apresentam maior benefício com cada estratégia e avaliem desfechos clínicos de longo prazo, incluindo mortalidade e segurança.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall JE, Hall ME. Guyton e Hall tratado de fisiologia médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2021.
2. Silverthorn DU. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
3. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al.  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393(10181):1597-1608. doi:10.1016/S0140-6736(18)31875-0.
4. Tevethia HV, Pande A, Vijayaraghavan R, Kumar G, Sarin SK. Combination of carvedilol with variceal band ligation in prevention of first variceal bleed in Child-Turcotte-Pugh B and C cirrhosis with high-risk oesophageal varices: the CAVARLY trial. *Gut*. 2024;73(11):1844-1853. doi:10.1136/gutjnl-2023-331181.
5. Tripathi D, Handley K, Holden L, Abdali Z, Jowett S, Mathers J, et al. Clinical trial: a multicentre randomised controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation in primary prevention of variceal bleeding in liver cirrhosis (CALIBRE trial). *Aliment Pharmacol Ther*. 2025;61(11):1740-1754. doi:10.1111/apt.70080.
6. Yang TC, Chen WC, Hou MC, Chen PH, Lee PC, Chang CY, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol for the primary prevention of oesophageal variceal bleeding in patients with hepatocellular carcinoma: an open-label, two-centre, randomised controlled trial. *Gut*. 2024;73(4):682-690. doi:10.1136/gutjnl-2023-330419.

7. Hanif MF, Fiaz RO, Iqbal MA, Ilyas A, Maria, Khan KM, et al. Comparison of carvedilol and propranolol for primary prophylaxis of esophageal variceal bleed in cirrhotic patients. *Pak J Pharm Sci.* 2023;36(3):857-862.
8. Lee WG, Murphy R, McCall JL, Gane EJ, Soop M, Tura A, et al. Nadolol reduces insulin sensitivity in liver cirrhosis: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(3). doi:10.1002/dmrr.2859.
9. Wang B, Zhou J, Wu X, Sun Y, Li L, Li P, et al. Carvedilol plus NUC for patients with HBV-compensated cirrhosis under virological suppression: a randomized open-label trial. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(4):700-711. doi:10.14309/ajg.0000000000002569.
10. Vukotic R, Di Donato R, Roncarati G, Simoni P, Renzulli M, Gitto S, et al. 5-MTHF enhances the portal pressure reduction achieved with propranolol in patients with cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2023;79(4):977-988. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.017.
11. Ranjan A, Jindal A, Maiwall R, Vashishtha C, Vijayaraghavan R, Arora V, et al. Midodrine plus propranolol versus propranolol alone in preventing first bleed in patients with cirrhosis and severe ascites: a randomized controlled trial. *Hepatol Int.* 2024;18(4):1261-1270. doi:10.1007/s12072-024-10687-1.
12. Kim SG, Kim TY, Sohn JH, Um SH, Seo YS, Baik SK, et al. A randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs. propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(11):1582-1590. doi:10.1038/ajg.2016.327.
13. Lim YL, Kim MY, Jang YO, Baik SK, Kwon SO. Rifaximin and propranolol combination therapy is more effective than propranolol monotherapy for the reduction of portal pressure: an open randomized controlled pilot study. *Gut Liver.* 2017;11(5):702-710. doi:10.5009/gnl16478.
14. Singh V, Kumar P, Verma N, Vijayvergiya R, Singh A, Bhalla A. Propranolol vs. band ligation for primary prophylaxis of variceal hemorrhage in cirrhotic patients with ascites: a randomized controlled trial. *Hepatol Int.* 2022;16(4):944-953. doi:10.1007/s12072-022-10361-4.
15. Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Bhadoria AS, Jindal A, Kumar G, et al. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial. *Gut.* 2017;66(10):1838-1843. doi:10.1136/gutjnl-2016-311735.